

Veszélyes kémiai reakciók

Környezetvédelem a gyógyszeriparban 1.

Szerző: Ritz Ferenc vegyészmérnök

**AZ ELŐADÁS ANYAGA, KÉPEK,
RAJZOK
KIZÁRÓLAG OKTATÁSI CÉLRA,**

**KORLÁTOZOTT HOZZÁFÉRÉSSEL
HASZNÁLHATÓK !**

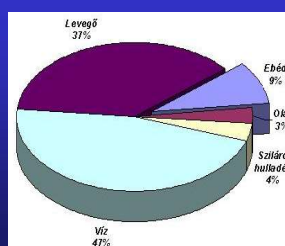
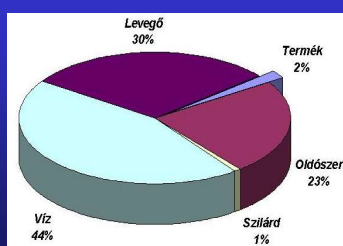
**INTERNETRE KORLÁTLAN
HOZZÁFÉRÉSSEL
FELTENNI TILOS !**



A kémia a főzés tudománya?

Hasonlítsuk össze a mindennapi konyhai tevékenységünket a gyógyszeripari szintézissel; rengeteg hasonlóságot találunk. Receptúrák alapján, a hozzávalók megfelelő sorrendben való adagolásával, főzés, melegítés, hűtés, szűrés, mosás, mint szükséges műveletek alkalmazásával jutunk el a termékhez, ami egyfelől az ebéd/vacsora, másfelől a gyógyszer hatóanyag molekula.

Anyagmérleget is készíthetünk, az összes bevitt anyag és a késztermék összehasonlítása céljából:





Reakciók hőtani paramétereinek vizsgálata

Flowell Biztonságtechnikai Labor 9:50:48

FŐKÉP HISZTORI

Áttekintő Fűtési körhőmérséklet szabályozás megfigyelése (EXCEL-kapcsolat)

Nagy Reaktor

Belső hőmérs.	20,02 °C
Külső hőmérs.	20,12 °C
Nyomás	0,00 bar
Nyomás MAX.	15,00 bar
Mágnesszelep	ZÁRVA

NVIT ZÁR

Kis Reaktor

Belső hőmérs. 1	23,34 °C
Belső hőmérs. 2	23,24 °C
Belső hőmérs. 3	23,78 °C

Mini Autokláv

Belső hőmérs. 1	20,32 °C
Belső hőmérs. 2	20,02 °C
Belső hőmérs. 3	19,83 °C
Nyomás 1	0,00 mbar
Nyomás 2	13,28 mbar

VENTILLÁTOR

START STOP

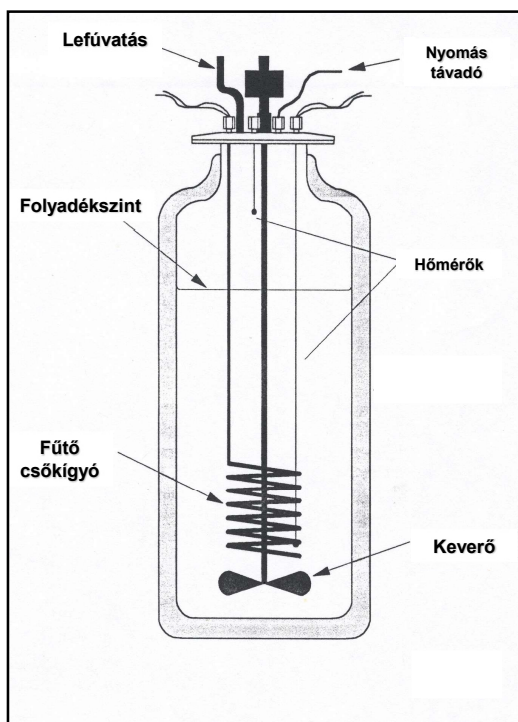
ÁLL

VENTILLÁTOR SEBESSÉG 80,0 %

Az ADC-II kemence fűtőventilátorának szabályozása

Az ADC-II külső-belső hőmérséklet szabályozása

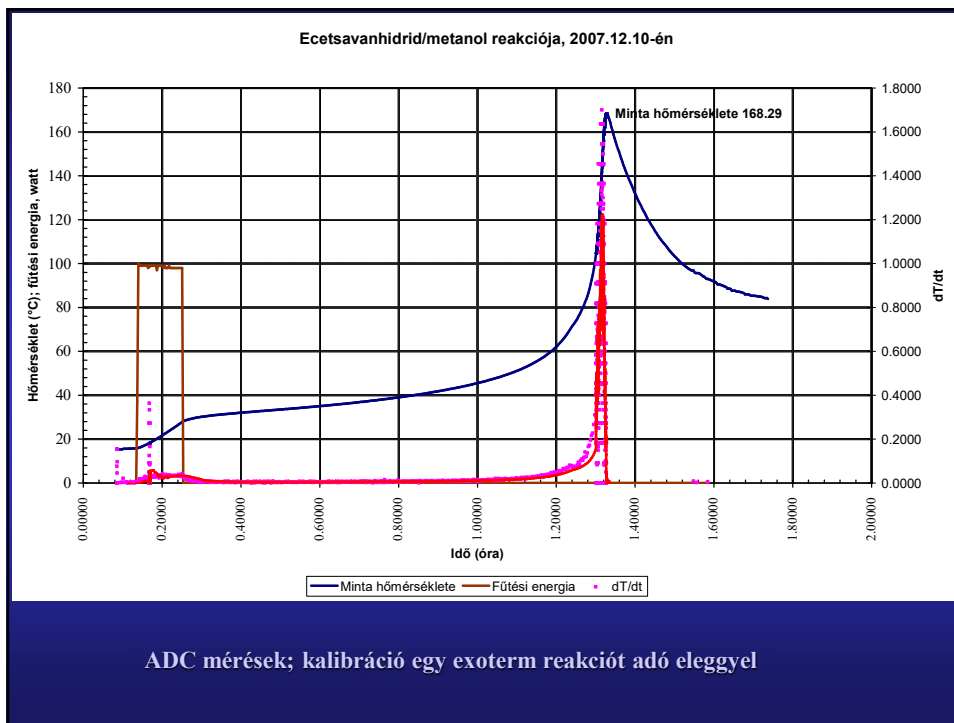
Az ADC-II biztonsági befűtő szelepeinek működötése

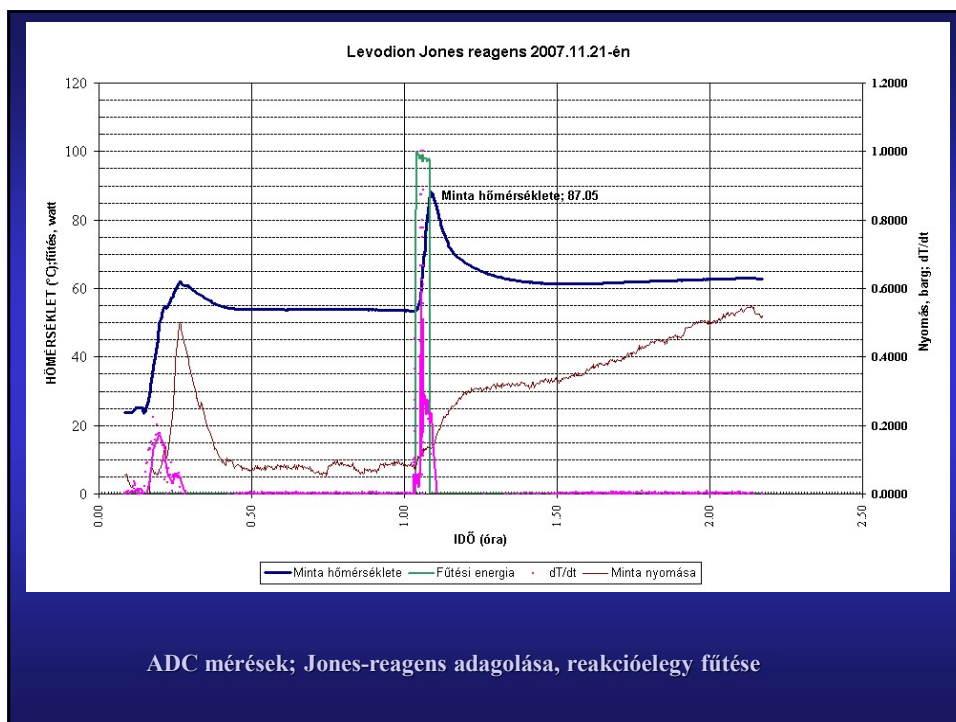


Adiabatic Dewar Caloriméter ADC-II

A műszer egy 350 m³-es autokláv hőátadási viszonyait modellezi, tehát amennyiben a műszerben a kémiai reakció megfutas nélkül vezethető, akkor reakció megfutas nem várható.

A műszer a biztonságos szárítás ill. desztillálási hőmérséklet meghatározásához is használható un. hőntartási vizsgálat segítségével.





ADC mérések; Jones-reagens adagolása, reakcióelegy fűtése





Veszélyes kémiai reakciók avagy miért robban a vizes fázis?

**Egy intermedier gyártás során a
gyártásból visszanyert toluol
regenerálása közben robbanás történt.**

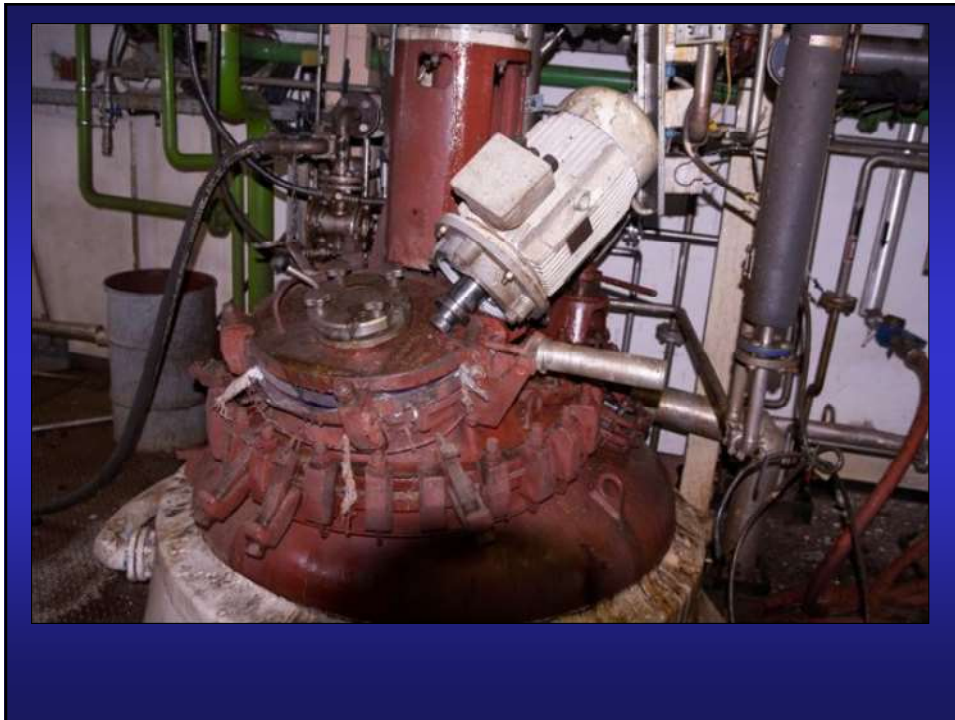
A regenerálás első műveletét oly módon végzik, hogy a gyártás ideje alatt összegyűjtött toluolt 200 kg 35%-os H_2O_2 -vel kezelik. A hidrogénperoxidot két, 100 kg-os adagban adják a regenerálandó oldószerhez. Az első adagot a második hozzáadása előtt elválasztják.

A H_2O_2 -ot a kezelés után egy tartályba gyűjtik, a gyártás során keletkező egyéb folyékony hulladékokkal együtt.



A hőmérséklet
növekedésével
párhuzamosan a
berendezésben fellépő
nyomásnövekedés a
keverőmotort
leszakította a fedélről,
a keverőszár eltörött, a
benéző lámpa és a
gombaszelep
kiszakadt.

A nézőüvegek kitértek.





Az elválasztó edény nem károsodott...



A készülék csavarjai láthatóan megnyúltak.



A csarnok oldalfalának üvege és a szemben lévő irodaépület egy ablaktáblája kitört. A folyamat hevességére utal, hogy a csarnok kitört üvegének cserepei nem csak kifelé hullottak, hanem a lökőhullámot követő szívás egy részüket a csarnokba „szívta”.



Elemzések, számítások

A CHETAH-al végzett számítások szerint a peroxid bomlása során

-3 109.55 kJ/kg

energia szabadul fel.

Ha feltételezzük hogy az, ami megmaradt, közel 35%-os, akkor a 35 kg peroxid bomlása során

108 834.25 kJ

hő szabadult fel.

Durva közelítéssel 100 kg vízzel számolva ($C_p: 1.88 \text{ kJ/kg}$) a mért 30° C fenék hőmérséklet figyelembevételével ebből 13 160 kJ forrpontra melegíti a vizet, a maradék hő ebből a vízből 43.34 kg-ot (párolgáshő 2 259 kJ) elpárologtat.

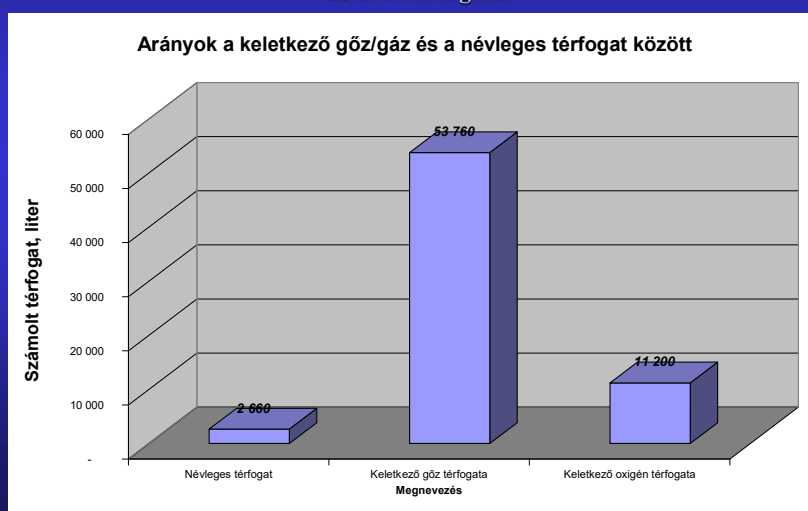
Ennek alapján tehát a véghőmérséklet, csak a bomlás figyelembe vételével 100° C . (Elméletileg)

A 43.34 kg víz 2.4 kilomolnak felel meg. Ez egyszerűsítve, ideális körülményeket figyelembe véve 25° C -on

53 760 l gőztérfogatú.

A 35 kg H_2O_2 (M:34) ugyancsak 1 kilomolnyi mennyiség. Ennek bomlása során 0,5 kmol O_2 keletkezik, ez 25° C -on

11 200 l térfogatú.



A heves bomlás nem jellemző a spontán folyamatokra, a vizes H_2O_2 oldatok hosszú ideig tárolhatók. Az észlelteket valamilyen vegyület és a peroxid kölcsönhatása okozta.

Tekintettel arra, hogy a berendezés a megfelelő gyártási lap szerint a gyártósor része, ez feltehetően a gyártás során használt valamilyen anyag lehetett.

Magában a berendezésben égésre utaló nyomokat nem találtak.

A készülék tamponálásával nyert minta univerzál indikátorpapíros vizsgálata szerint semleges kémhatású, lerakódásokat nem észleltünk.

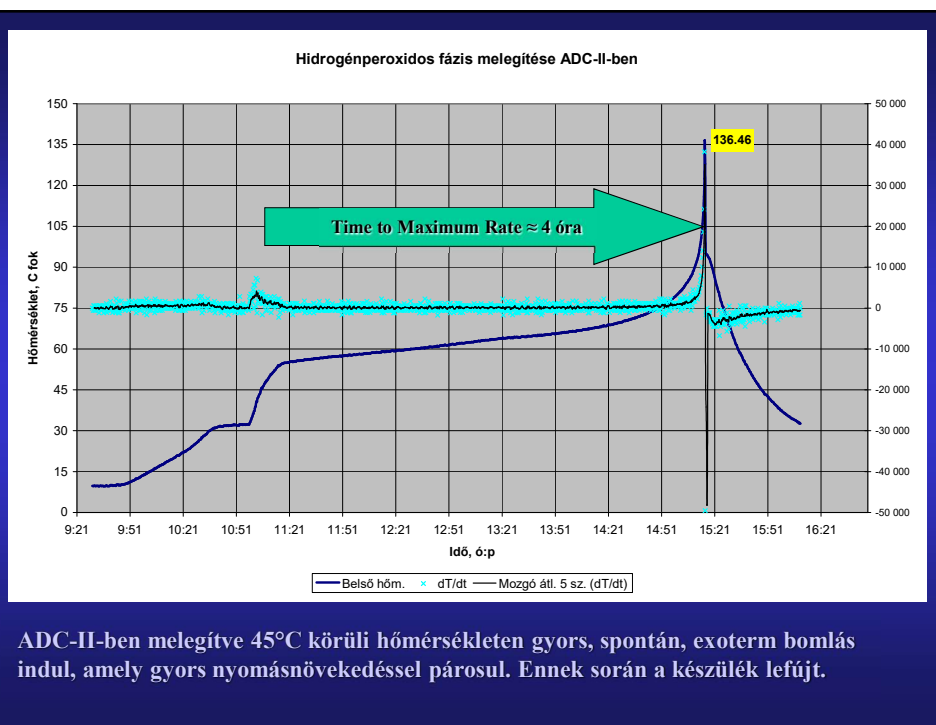
A berendezésből nyert minta szaga az üzemben használt regenerált metanol szagára emlékeztetett. Ezt a technológia alkalmazás során Claisen-lúg készítésekor és az átkristályosításakor használják.

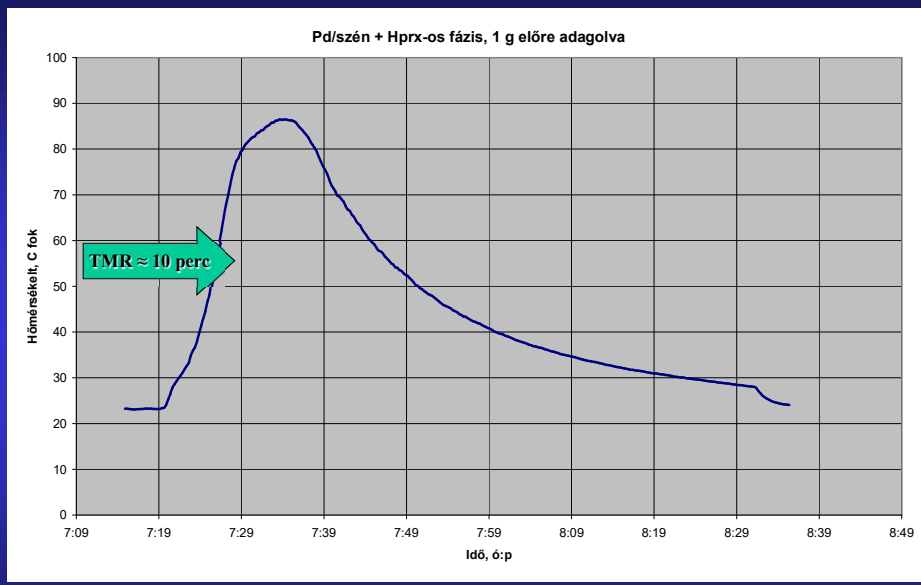
A termék gyártása során használt anyagok közül az alábbiak reagálhatnak a peroxiddal

Etolon	Etoxilezés, peroxid képződés
Ecetsav-anhidrid, jégcet	Perecetsav, diacetil-peroxid képződés
Trietil-amin, dimetilamino-piridin	N-oxid képződés
Selekton B (analógia alapján)	Explózióra hajlamos diazo-biciklo származék keletkezhet
Pd/C katalizátor	Heves bomlás
C (aktív)	Bomlás, amit a felületen lévő szennyezések fokoznak
Al_2O_3	Bomlás
KOH (Claisen lúg)	Heves bomlás, amit az eljáráshoz használt Claisen lúgban lévő metanol fokozhat
H_2	Robban
Metanol	Vizes H_2O_2 -vel bizonyos mennyiségi határok között explózióra hajlamos, bizonyos anyagok beindítják, illetve fokozzák a hevességét (pl. terc aminok itt trietilamin, ill. dimetilamino-piridin)
Tetrametil-disziloxán	Analógiák alapján heves bomlás várható

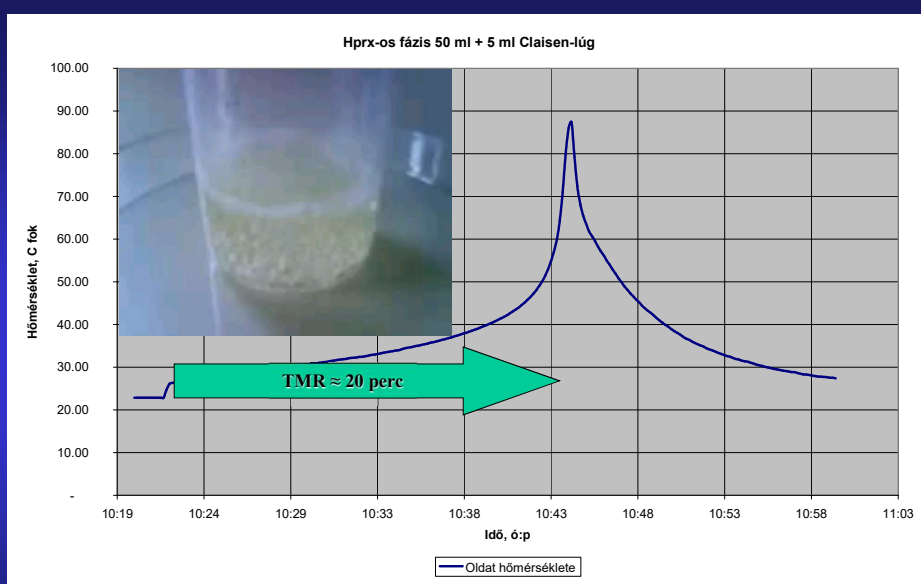


Kísérletek

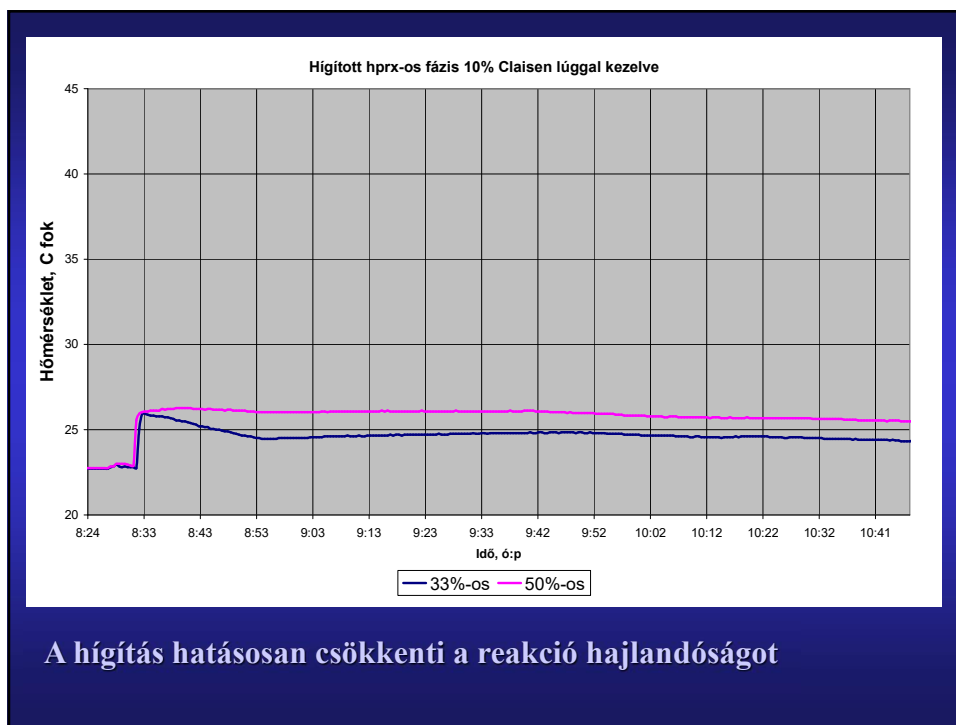
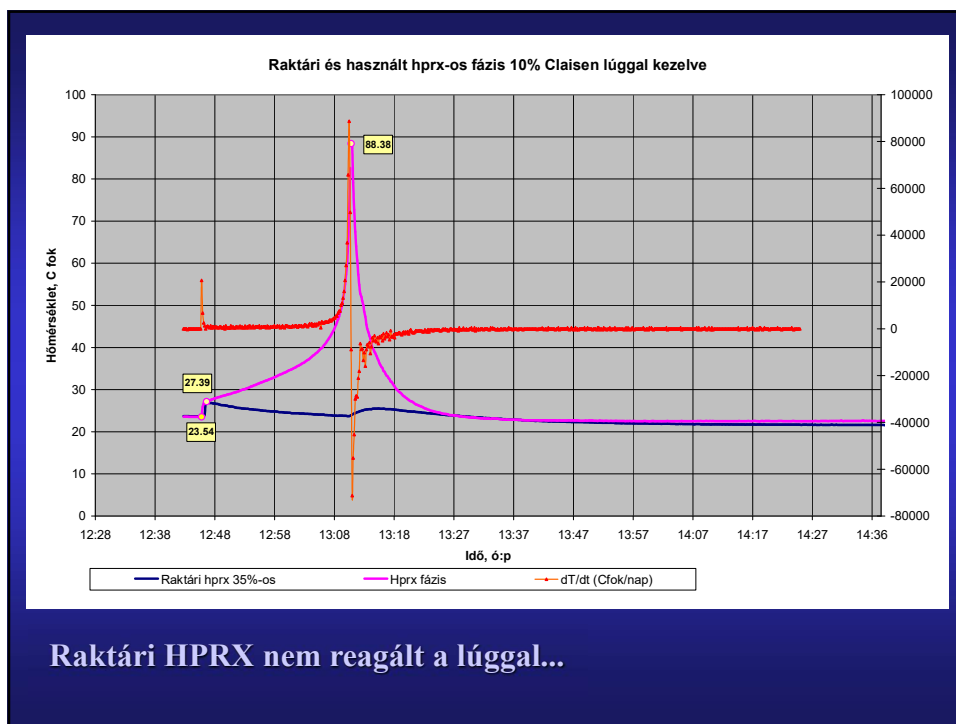




Az edény falán fekete „bevonat” képződött...



A hidrogén-peroxidos fázis és Claisen-lúg reakciója



Kísérleti tapasztalatok összefoglalása

NaHCO ₃ vizes oldata	Időreakcióként jelentkező habzást észleltünk, indikálható felmelegedés nélkül. Ez a savas H ₂ O ₂ és a NaHCO ₃ közti sóképzésre utal (CO ₂ fejlődés).
Aktív szén	Az üzemben derítésre használt szén hatására semmilyen változást nem észleltünk.
Pd/C	50 ml üzemi minta (robbanást produkáló anyag), 0.3 g, ill. 1 g katalizátor hatására kb 3 perc iniciálás után heves habzással járó termikus folyamatban bomlott. A folyamat sebessége nem függött az adagolt katalizátor mennyiségétől. A hőmérséklet maximuma mindkét esetben 86-88°C közti érték.
Al ₂ O ₃	A derítőszer és a minta kölcsönhatása során nem észleltünk változást.
Claisen lúg	A friss H ₂ O ₂ -al nem reagált. A toluol mosására használt H ₂ O ₂ , 10% Claisen lúg hatására heves hőfejlődéssel reagál, és a folyamat végén a bomlás olyan mértékűvé válik, hogy a folyadék gyakorlatilag eltűnik a főzőpohárból. A bomlás után univerzál indikátorpapírral a pohár falán bázikus kémhatású anyagot nem tudtunk kimutatni.
Trietil-amin	A minta és az amin kölcsönhatásakor gyors intenzív melegedést észleltünk. A folyamat nem járt gázfejlődéssel.
Tetrametil-disziloxán	Az üzemtől kapott minta nem reagál a peroxid mintával.
Metanol	Az üzemben regenerált és a Claisen lúg készítésére használt metanol nem lép kölcsönhatásba a peroxiddal.
Üzemi peroxidos fázis	A mintát derivatográfban vizsgálva 57.8°C-on észleltünk exoterm bomlást. Hasonló vizsgálat során a használatlan H ₂ O ₂ -ben ilyen bomlás nem észlelhető.

1. Az előirat szerint az átmeneti tároló tartályokban nagyon sokféle fázist gyűjtenek, kezelnek. Csak példaként, a HX18-as készülékben nagyjából 3 m³ vizes fázist gyűjtenek, ami csak úgy lehet, ha közben többször ürítik – előirat szerint a KD1-be (4 m³-es készülék). Utána ugyanebben a készülékben (HX18) a terméket bepárolják, kristályosítják.
2. A sarzslap kitöltésekor nem vették figyelembe azt a tényt, hogy a KD1 készülék üzemen kívül van. Az aláírt gyártási lapon valótlán adatok találhatóak, amit nem indokol a minőségbiztosítási követelmény (az ugyanis, hogy a gyártás az előirat szerint történjen). Így csak azt a tényt lehet rögzíteni, hogy a gyártás nem a sarzslap szerint történt.
3. A készülékek használatba vétele – tisztítása – kiürítése (vagyis a készülékek aktuális állapota) a műszakváltáskor nem biztos, hogy átadásra került, így az is lehet, hogy az előiratban kijelölt anyagmozgatások helyett az aktuálisan alkalmazott helyzet sem. A robbanást okozó készülék nem volt nyitva, szemrevételezés a nézőüvegen át nem biztos, hogy elegendő.
4. A vizes fázisok kezelése nincs külön leírva a technológiai előiratban, pedig a tárolónak használt KD1 készülék térfogatának legalább másfélszerese gyűlik össze egy sarzs gyártása során. Ha csak az anyagmérlegben megadott kilépő vizes fázisok összetételét nézzük, feltűnően sokféle maradékanyag gyűlik össze ebben a fázisban, ezért mindenképpen indokolt lenne ezeknek a fizikai/kémiai kezelése.



Környezetvédelem a gyógyszeriparban

Környezet- és természetvédelem (társadalmi önvédelem)

Környezetvédelem

Ipari Környezetvédelem

Gyógyszeripari Környezetvédelem

A gyógyszergyárak tevékenysége környezetvédelmi szempontból

Elsősorban gyógyszeralapanyagokat állít elő, és a gyártás során nagyon sok veszélyes anyaggal dolgozik.

Természetesen hulladékok is keletkeznek a termelés során, és ezek veszélyes hulladékoknak minősülnek. Ezek mennyiségének csökkentése egy bizonyos határon túl nem lehetséges.

A gyógyszeriparra az jellemző, hogy a termelésben felhasznált összes anyagnak 8-10%-a épül be a termékbe, a többi anyaghányadot valamilyen formában kezelni kell.

A termelés során tehát – szükségszerűen - számtalan veszélyes hulladék képződik, melynek kezeléséről, és elszállításáról jogszabályok sora rendelkezik.

A helyes gyártási eljárás nemzetközi szabványa szerint:

- megfelelő, azaz előre meghatározott és ellenőrzött anyagból
- megfelelő, azaz előre meghatározott és ellenőrzött eljárással és berendezésekkel
- megfelelő, azaz előre meghatározott és ellenőrzött körülmények között kell gyártani
- a termék minőségét ellenőrizni kell
- a termék minőségét megőrző módon kell az árut csomagolni, tárolni és szállítani



MI JELLEMZI A GYÓGYSZERIPART KÖRNYEZETVÉDELMI SZEMPONTBÓL?

- Nagyszámú, igen különböző termelési eljárás
 - hatóanyagok és intermedierek,valamint
 - gyógyszerformák előállítása
- Igen sokféle (jelentős részben veszélyes) vegyi anyag használata, szerves oldószerek kulcsszerepe
- Kedvezőtlen "beépülési hányad"
- Egyszerre "innovatív" és "konzervatív"
- Egyszerre "nyílt" és "zárkózott"

LEGFONTOSABB FELADATOK A GYÓGYSZERIPARI KÖRNYEZETVÉDELMEBEN

- **Vízminőség védelem:** közsatorna
felszíni vizek
felszín alatti víz
- A földtani közeg (tk. talaj) védelme
- Levegőtisztaság-védelem
- Hulladékgazdálkodás
- Környezeti zajterhelés elleni védelem
- "Immateriális" feladatok

} rehabilitáció

Belső: szervezés, működtetés, ellenőrzés, dokumentálás, javaslatétel, stb.
Külső: adatszolgáltatás, kapcsolattartás, engedélyeztetések, érdekképviselet, stb.

MI JELLEMZI A GYÓGYSZERIPART KÖRNYEZETVÉDELMI SZEMPONTBÓL?

- 8 885 tonna vegyi anyagot vásárolt, a gyártásokban 11 579 tonna oldószert használt fel. Ennek az oldószernak az 1,41 %-a a szennyvízbe, 3,85 %-a a levegőbe került. A VOC* kibocsátás 5,26 % volt.
- 9 272 tonna veszélyes hulladékot, 2 624 m³ kommunális hulladékot kezelte, illetve szállított ki ártalmatlanításra (döntő hányadát a dorogi hulladékégetőbe).
- 3,1 millió köbméter vizet (ivóvíz és ipari víz) használt fel.

¹ Forrás: Környezeti Jelentés, 2007

* VOC: illékony szerves vegyületek. A jogszabály előírásai szerint a kibocsátás a felhasznált anyag 15 %-a lehet.



Ivóvíz minőségi paraméterei

„A minap azonban a kezembe került egy palack Sport pH>10 lúgos víz. 350 forintért vettem fél litert belőle egy büfében. A csomagolás nagyon meggyőző, súlyzó formájú a palack, de még izgalmasabb, amit a címkén olvashatunk:

Sport pH>10 szénsavmentes lúgos víz
lúgosító, immunrendszer erősítő,
sejtvédő hatású
speciálisan kezelt
11.000 éves Főnix ásványvíz
Funkcionális víz
Kalóriamentes természetes energia!

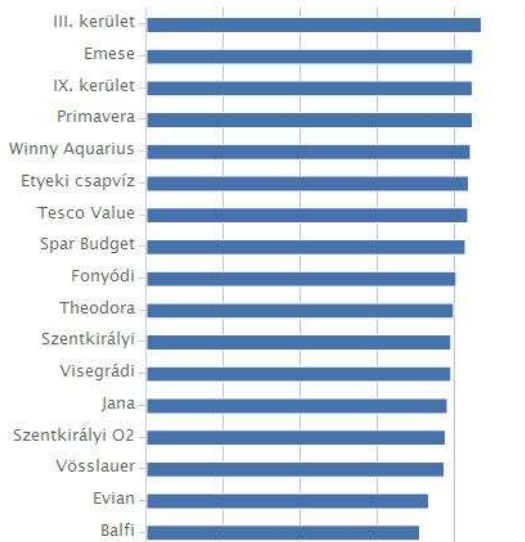
Már ez is elég tömény hülyeség, de a részletes leírás még több jóval kecsegtet:

Módosított molekulaszervezetének köszönhetően nem képez sókat a szervezetben. Magas negatív elektrontartalmát a gyomorsav nem tudja teljes mértékben közömbösíteni és így a véráramba bejutva segítheti a szervezet sav-lúg egyensúlyban tartását. Ajánlott mindennapos fogyasztása sportolóknak, izmok savasodásának megakadályozására, gyomorégés esetén, másnaposság okozta következmények enyhítésére, beteg szervezetek lúgosítására.”



2010.11.21. 15:20 Nádori Gergely

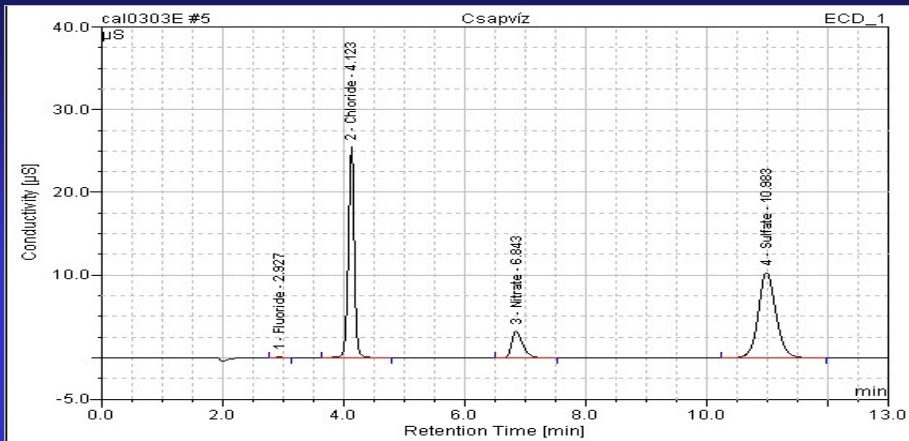
Ásványvíz - Összesített



Káros a környezetre

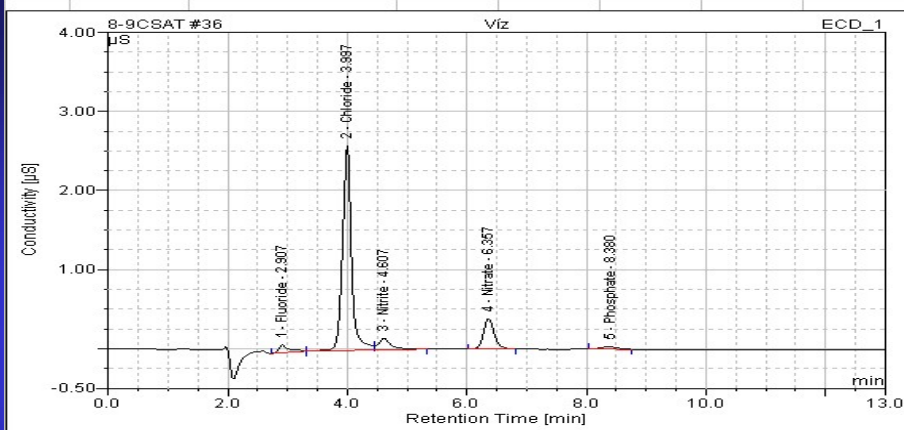
A Magyarországon egy év alatt eladott palackok egymás után helyezve hatszor érnék körbe a bolygót. A Hulladék-munkaszövetség szerint az ásványvizek komoly környezeti terheléssel járnak: a csomagolóanyag előállítása rengeteg nyersanyagot és energiát igényel, károsanyag-kibocsátással jár, és további nehézséget okoz a szállítás, valamint a hulladékkezelés. A palackok 2008 óta nem válthatók vissza nálunk, így a szelektív hulladékgyűjtés igen lassú tényerése miatt nagy részük még mindig eldobálva, a lerakókban vagy az égetőkben végzi (égetés közben mérgező gázok szabadulnak fel).

Érdemes figyelembe vennünk a palackozás járulékos költségét is, amit mi fizetünk meg vásárlásnál, szemétdíjfizetésnél, a hulladéklerakók építésénél, és természetesen az okozott környezeti károk felszámolásánál is.



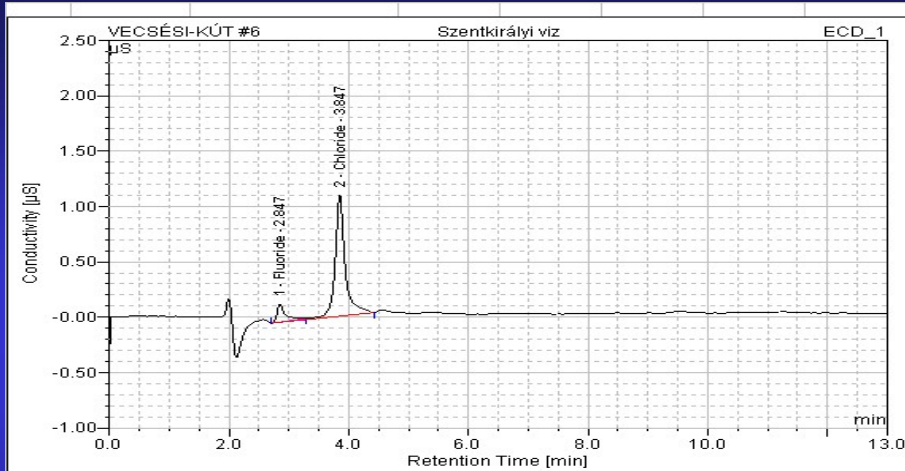
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel.Area %	Amount mg/l	Type
1	2.93	Fluoride	0.150	0.016	0.23	0.109	BMB
2	4.12	Chloride	25.469	2.931	41.16	27.334	BMB
3	6.84	Nitrate	3.231	0.692	9.72	13.204	BMB
4	10.98	Sulfate	10.336	3.482	48.90	49.955	BMB
Total:			39.186	7.121	100.00	90.603	

Csapvíz szervesetlen anion tartalma Budapesten



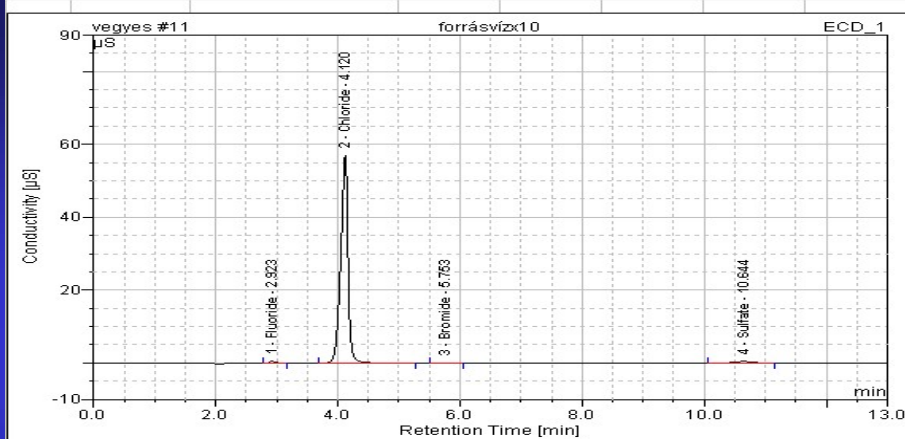
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel.Area %	Amount mg/l	Type
1	2.91	Fluoride	0.102	0.020	3.32	0.100	BMB
2	4.00	Chloride	2.588	0.452	75.65	2.967	bM
3	4.61	Nitrite	0.146	0.036	5.96	0.386	MB
4	6.36	Nitrate	0.385	0.080	13.34	1.024	BMB
5	8.38	Phosphate	0.035	0.010	1.73	0.300	BMB
Total:			3.257	0.598	100.00	4.777	

Csapvíz szervesetlen anion tartalma Szabolcsban



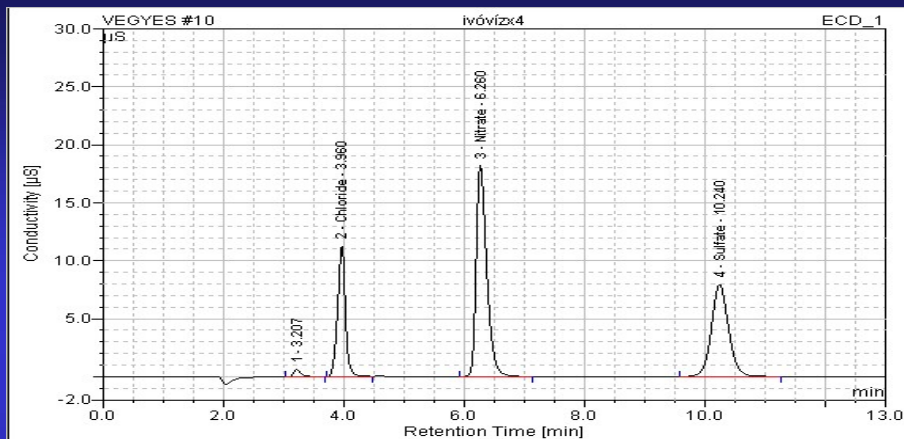
No.	Ret. Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel. Area %	Amount mg/l	Type
1	2.85	Fluoride	0.159	0.026	10.83	0.136	Ru
2	3.85	Chloride	1.093	0.215	89.17	1.440	BMB
Total:			1.253	0.241	100.00	1.576	

Díjnyertes ásványvíz szervesen anion tartalma



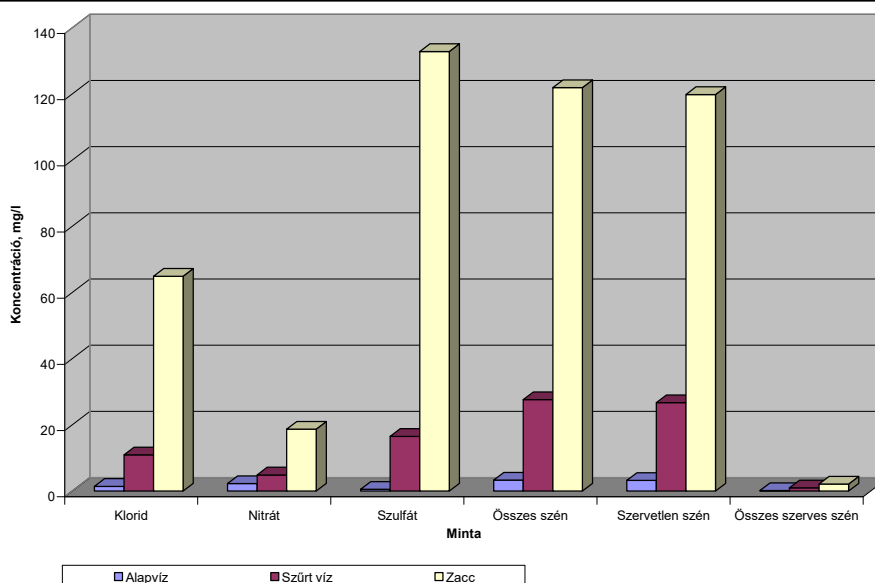
No.	Ret. Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel. Area %	Amount mg/l	Type
1	2.92	Fluoride	0.447	0.053	0.65	0.369	BMB
2	4.12	Chloride	56.978	7.900	97.50	73.682	BMB
3	5.75	Bromide	0.061	0.011	0.14	0.261	BMB
4	10.64	Sulfate	0.403	0.139	1.71	1.991	BMB
Total:			57.889	8.103	100.00	76.293	

Erdélyi forrásvíz ionösszetétele (10x-es hígításban)



No.	Ret. Time min	Peak Name	Height µS	Area µS*min	Rel. Area %	Amount mg/l	Type
1	3.21	n. a.	0.645	0.097	1.20	n. a.	BMB
2	3.96	Chloride	11.268	1.693	20.92	10.568	BMB
3	6.26	Nitrate	18.188	3.694	45.65	45.163	BMB
4	10.24	Sulfate	7.915	2.608	32.23	25.148	BMB
Total:			38.015	8.093	100.00	80.879	

Ásott (fűrt) kerti kút szervesen anion tartalma



Ivóvíz tisztító berendezés aktív szén szűrővel