

XII. VÝROBA FARMACEUTICKÝCH PRODUKTOV

12.1 VŠEOBECNÝ OPIS ČINNOSTI A JEJ NAJČASTEJŠIE VYUŽITIE V PRIEMYSELNÝCH SEKTOROCH

Činnosť "**výroba farmaceutických produktov**" je definovaná ako syntéza, fermentácia, extrakcia, formulácia a konečná úprava farmaceutických výrobkov a ak sa vykonávajú na tom istom mieste, výroba medziproduktov. Táto štúdia sa vzťahuje na zariadenia, v ktorých sa táto činnosť vykonáva s ročnou spotrebou organických rozpúšťadiel vyššou ako 50t.

Táto činnosť zahŕňa primárnu farmaceutickú výrobu a činnosti súvisiace s formuláciou a konečnou úpravou farmaceutických výrobkov (sekundárna farmaceutická výroba). Farmaceutický sektor sa skladá prevažne z veľmi veľkých spoločností s rôznymi výrobnými závodmi a veľkého množstva rôznych produktov. Existuje však aj množstvo malých a stredných podnikov, ktoré sa špecializujú na výrobu špecifických výrobkov.

Hoci princíp týchto procesov (napríklad chemická syntéza) môže byť viac či menej rovnaký, každý farmaceutický výrobok má svoje vlastné výrobné parametre, podmienky, požiadavky na katalyzátory, teplotu, tlak, rozpúšťadlá atď. Primárna farmaceutická výroba zahŕňa výrobu objemových liečiv, medziproduktov liečiva a aktívnych farmaceutických zložiek (API) pomocou syntézy, fermentácie a extrakcie. Medzi príklady činností súvisiacich s formuláciou a konečnou úpravou patrí fyzikálna formulácia, poťahovanie tabliet a plnenie.

Namiesto splnenia ustanovených emisných limitov sa prevádzkovatelia môžu rozhodnúť použiť schému znižovania emisií podľa špecifikácií uvedených v prílohe č. 6 k vyhláške MŽP SR č. 410/2012 Z.z. v znení neskorších predpisov.

Špecifické požiadavky platia pre VOC klasifikované ako CMR látky, rovnako ako pre halogénované VOCs, ktorým sú priradené výstražné upozornenia H351 (Podozrenie, že spôsobuje rakovinu.) alebo H341 (Podozrenie, že spôsobuje genetické poškodenie.). Existuje všeobecná povinnosť nahradiť CMR látky - pokiaľ je to možné - menej škodlivými látkami alebo prípravkami v čo najkratšom čase.

Výroba farmaceutických prípravkov je vysoko kontrolovaný proces. Modifikácia procesu po vývoji a autorizácii nového produktu nie je alebo je len veľmi obmedzená. Preto je nevyhnutné, aby už počas vývojovej fázy nových produktov boli navrhnuté alternatívy bez obsahu prchavých organických zlúčenín (VOC) alebo s ich redukovaným obsahom.

12.2 OPIS ŠTANDARDNÉHO TECHNOLOGICKÉHO PROCESU VRÁTANE BLOKOVEJ SCHÉMY A OPISU JEDNOTLIVÝCH TECHNOLOGICKÝCH ÚKONOV, PRI KTORÝCH SA POUŽÍVAJÚ ORGANICKÉ ROZPÚŠŤADLÁ ALEBO KDE DOCHÁDZA K EMISIÁM PRCHAVÝCH ORGANICKÝCH LÁTOK

12.2.1 OPIS ŠTANDARDNÉHO TECHNOLOGICKÉHO PROCESU

Organické rozpúšťadlá sú bežnou súčasťou farmaceutických výrobných procesov. Bežne sa používajú vo farmaceutickom priemysle ako reakčné médiá, pri separácii a čistení produktov syntézy, a tiež na čistenie používaných zariadení. Farmaceutický priemysel sa tak radí medzi jedného z najväčších užívateľov organických rozpúšťadiel vzhľadom na množstvo konečného produktu. Z environmentálneho hľadiska sú rozpúšťadlá považované za značne rizikové elementy farmaceutických výrob. Aj z tohto dôvodu je dôležitý výber vhodného rozpúšťadla v rámci zefektívnenia udržateľnosti danej chemickej výroby. V súčasnosti sa čoraz častejšie kladie dôraz na vývoj a výskum tzv.

zelených rozpúšťadiel (iónové kvapaliny, nadkritické kvapaliny), ako alternatívy ku klasickým zväčša toxickým chemikáliám.

Typickými úlohami rozpúšťadla v organickej syntéze je vytvorenie reakčného (sulubilizácia), extrakčného (extrakcia) alebo purifikačného (kryštalizácia) média. Môže sa taktiež zúčastňovať reakcií ako reaktant alebo katalyzátor. Významná je i aplikácia pri extrakčných alebo azeotropických destiláciách.

Emisie VOC sa vyskytujú počas rôznych procesov a štádií výroby farmaceutických výrobkov.

Počas primárnej výroby, sa emisie VOC môžu uvoľňovať z extrakcie, chemickej syntézy a fermentačných procesov. Fugitívne emisie môžu vzniknúť v dôsledku úniku z reaktorov, skladovacích nádob, sušiarň a destilačných jednotiek, ako aj z ventilov, nádrží, čerpadiel a iných súvisiacich zariadení (napríklad odstrediviek) inštalovaných v rámci výrobného procesu. Čistenie reaktorov a pridruženého zariadenia s rozpúšťadlami môže tiež viesť k uvoľneniu VOC.

Zdroje VOC v sekundárnom farmaceutickom štádiu výroby môžu zahŕňať skladovanie prísad, miešanie, zmiešavanie, granuláciu, prípravu, sušenie, výrobu tabliet (lisovanie a poťahovanie), výrobu kvapalných a aerosólových prípravkov. Rovnako ako pri primárnej výrobe sa musia brať do úvahy bodové a fugitívne zdroje emisií.

Blokové schémy znázorňujú zjednodušeným spôsobom výrobné procesy a zodpovedajúce zdroje emisií VOC pre nasledujúce procesy vo farmaceutickom priemysle:

- extrakcia aktívnej farmaceutickej zložky,
- proces fermentácie,
- proces syntézy,
- zloženie a formulácia.

Priemerná emisia VOC z primárnych výrobných procesov je medzi 1 a 5% použitého organického rozpúšťadla. Emisie prchavých organických zlúčenín vznikajúcich pri sekundárnych výrobných procesoch sa pohybujú medzi 4 až 10% množstva použitého rozpúšťadla. Existujú právne obmedzenia obsahu zvyškových organických rozpúšťadiel v hotových výrobkoch (Európsky liekopis - od 1. 1. 2017 platí Európsky liekopis, 9. vydanie (European Pharmacopoeia – Ph. Eur. 9th Edition)).

12.2.1.1 SYNTÉZY

Najaktívnejšie farmaceutické zložky (API) sú vytvorené chemickou syntézou a organické rozpúšťadlá sa často používajú na rozpustenie zložiek alebo na pôsobenie ako reakčné médium.

Pri syntézach sa používajú rôzne typy prístrojov a zariadení ako napr.: reaktory, kondenzátory, kryštalizátory, odstredivky a destilačné kolóny. Veľká škála procesov chemickej syntézy vyžaduje použitie širokej škály rôznych rozpúšťadiel, ako je acetón, etanol, toluén, izopropanol, metylénchlorid.

12.2.1.2 FERMENTÁCIA

Farmaceutický proces fermentácie zahŕňa výrobu a separáciu medicínskych chemikálií, ako sú antibiotiká a vitamíny z mikroorganizmov. Na extrakciu API (napríklad penicilínu) sa používajú organické rozpúšťadlá. Fermentačný proces prebieha vo fermentačných nádobách, ktoré sú často špeciálne navrhnuté pre tento proces.

Priemyselné fermentačné procesy sa dajú rozdeliť na dva hlavné typy: šaržovú fermentáciu a kontinuálnu fermentáciu - s rôznymi kombináciami a úpravami.

12.2.1.3 EXTRAKCIA

Extrakcia sa používa na oddelenie organických chemikálií od vegetatívnych materiálov alebo zvieracieho tkaniva za účelom výroby botanických a biologických výrobkov.

Extrakcia môže mať rôzne formy a pre konkrétnu účinnú zložku je typ a množstvo použitého organického rozpúšťadla predpísané v špecifických farmaceutických manuáloch pre správnu výrobnú prax (napríklad GMP7 alebo GMP8). Po niekoľkých krokoch čistenia môže byť extrahovaná zložka vysušená, napr. vo vákuovej sušičke, na odstránenie rozpúšťadla.

Typickými rozpúšťadlami sú etanol, metanol, toluén alebo heptán a proces sa uskutočňuje v destilačnej jednotke. Pretože sa v mnohých prípadoch používajú systémy s jedným rozpúšťadlom, je možné toto rozpúšťadlo regenerovať a znovu použiť rozpúšťadlo. Účinnosť kroku regenerácie závisí od rozpúšťadla a jeho prchavosti.

12.2.1.4 SUŠENIE

Sušenie je dôležitý proces pri výrobe a finalizácii farmaceutických výrobkov, pričom obsah rozpúšťadiel je znížený na definovanú maximálnu zostatkovú úroveň. Obvyklé spôsoby sušenia sú: bubnové, vákuové alebo lyofilizačné sušenie, sušenie rozprašovaním, sušičky s fluidným lôžkom a mikrovlnné alebo infračervené zahrievanie.

12.2.1.5 MIEŠANIE

Organické rozpúšťadlá sa používajú ako aktívne zložky v konečnom produkte (napríklad kvapalnú prípravku), ako aj pomocné zlúčeniny v procese miešania. Ak sa rozpúšťadlo použije ako pomocná zlúčenina, musí sa následne odstrániť sušením. Rozpúšťadlá s funkciou účinnej zložky nie sú samostatne sledované, ale počas miešania môžu z nich vzniknúť emisie VOC.

12.2.1.6 GRANULÁCIA

Granulácia je proces výroby častíc (zrín) požadovanej veľkosti, koncentrácie a fyzikálnych vlastností na lisovanie. Používajú sa rôzne technológie - dávkové a kontinuálne systémy; systémy s fluidným lôžkom sa často používajú na postrek granulácie a aglomerácie; vertikálne granulátory by sa mohli použiť na granuláciu za vlhka. V rámci procesu sú organické rozpúšťadlá používané príležitostne - ako zvlhčovadlá.

12.2.1.7 POŤAHOVANIE TABLIET

Poťahovanie tablety, či už ako šarža alebo kontinuálny proces, sa uskutočňuje na konci výrobného procesu. Zatiaľ čo väčšina tabliet je potiahnutá z kozmetických dôvodov alebo na identifikáciu značky, majú tiež špecializované funkcie - ako je enterická povrchová úprava, ochranná vrstva proti vlhkosti, náter na riadené uvoľňovanie, chuťové nátery. Poťahovanie sa vykonáva v uzavretých rotujúcich bubnoch, v ktorých sú tablety poťahované vo fluidnom lôžku s teplým vzduchom. Horúci vzduch vysušuje rozprašovaný náter, keď sa nastrieka na tabletu. Fluidné lôžko môže byť použité aj v prípade kontinuálne poťahovaných tabliet.

Poťahované tablety sú procesom sekundárnej farmaceutickej výroby, kde sa rozpúšťadlá stále používajú na určité špecifické aplikácie.

Príklady použitých organických rozpúšťadiel sú: izopropanol (2-propanol), dichlórmétán (DCM, metylénchlorid), acetón a etanol. Okrem organických rozpúšťadiel sa používajú tiež vodné systémy a hydroalkoholové rozpúšťadlá (napríklad voda / etanol).

Okrem filmových náterov sa ako ochranná a/alebo kozmetická vrstva na tablety používajú aj cukrové nátery. Cukrové nátery sú rozpustné vo vode a neobsahujú rozpúšťadlá. V porovnaní s filmovým náterom je poťahovanie cukrom časovo náročnejšie a hmotnosť tabliet sa výrazne zvyšuje (až o 50%).

12.2.1.8 VÝROBA KVAPALNÝCH PRÍPRAVKOV

Účinné zložky kvapalných prípravkov sa najprv rozpustia a potom sa upraví na požadovanú koncentráciu pre následné plnenie. Počas prípravy a plnenia kvapalín môže dôjsť k odparovaniu organických rozpúšťadiel, ktoré sú súčasťou produktu.

12.2.1.9 ČISTENIE ZARIADENÍ

Na odstránenie organických chemických zvyškov z výrobných zariadení sa často používajú práve organické rozpúšťadlá. Povrchy bez reziduí sú veľmi dôležité pri výrobe liečiv a akékoľvek použité čistiace prostriedky musia byť schopné zabezpečiť, aby sa dosiahli zákonom stanovené minimálne hladiny reziduí.

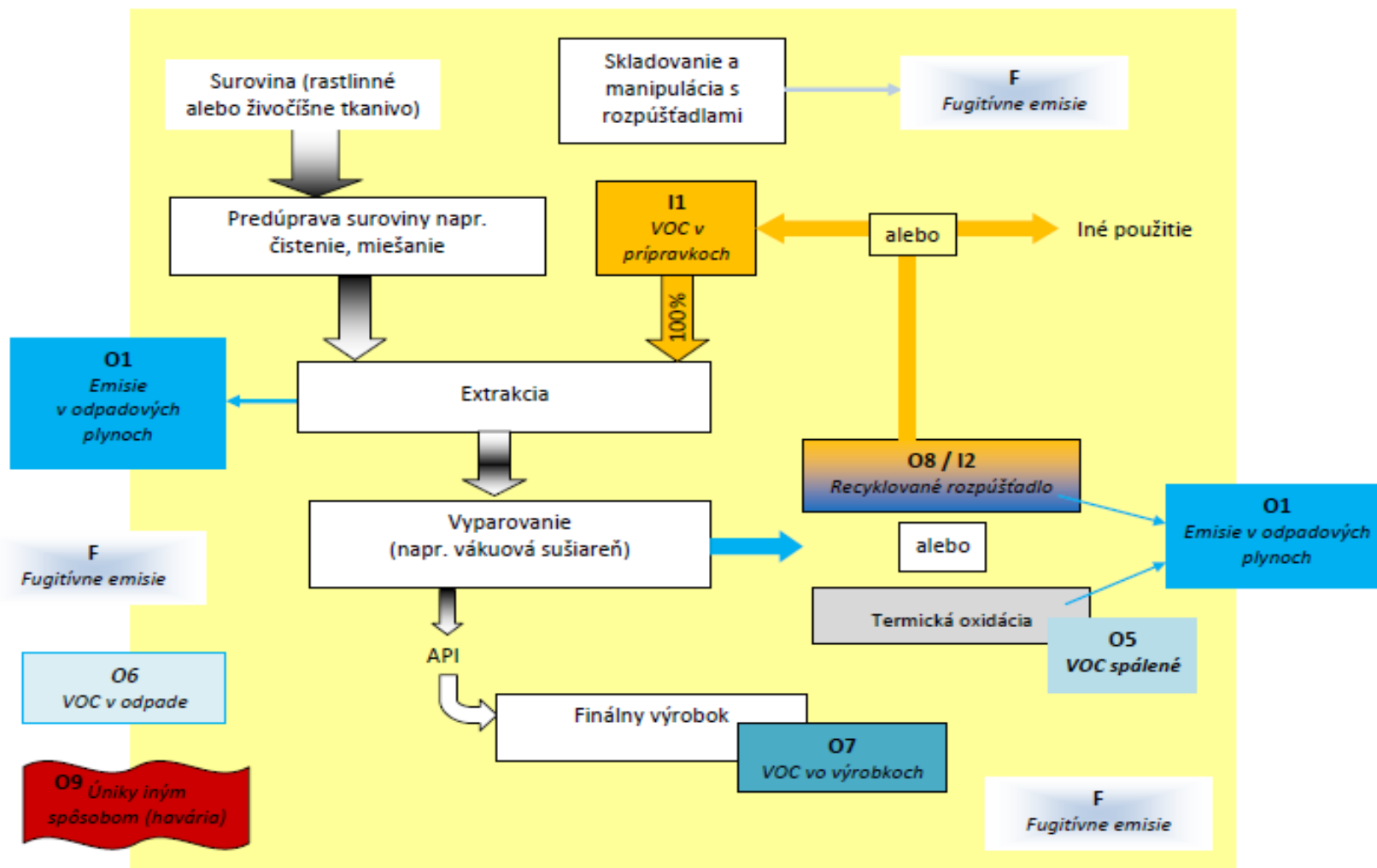
Farmaceutické spoločnosti vykonávajú tieto čistiace činnosti:

- ručné čistenie s mechanickou podporou alebo bez nej,
- poloautomatické čistiace procesy,
- automatické procesy v podložkách.

Môžu sa použiť plne automatizované čistiace procesy s integrovanými systémami CIP (čistenie na mieste).

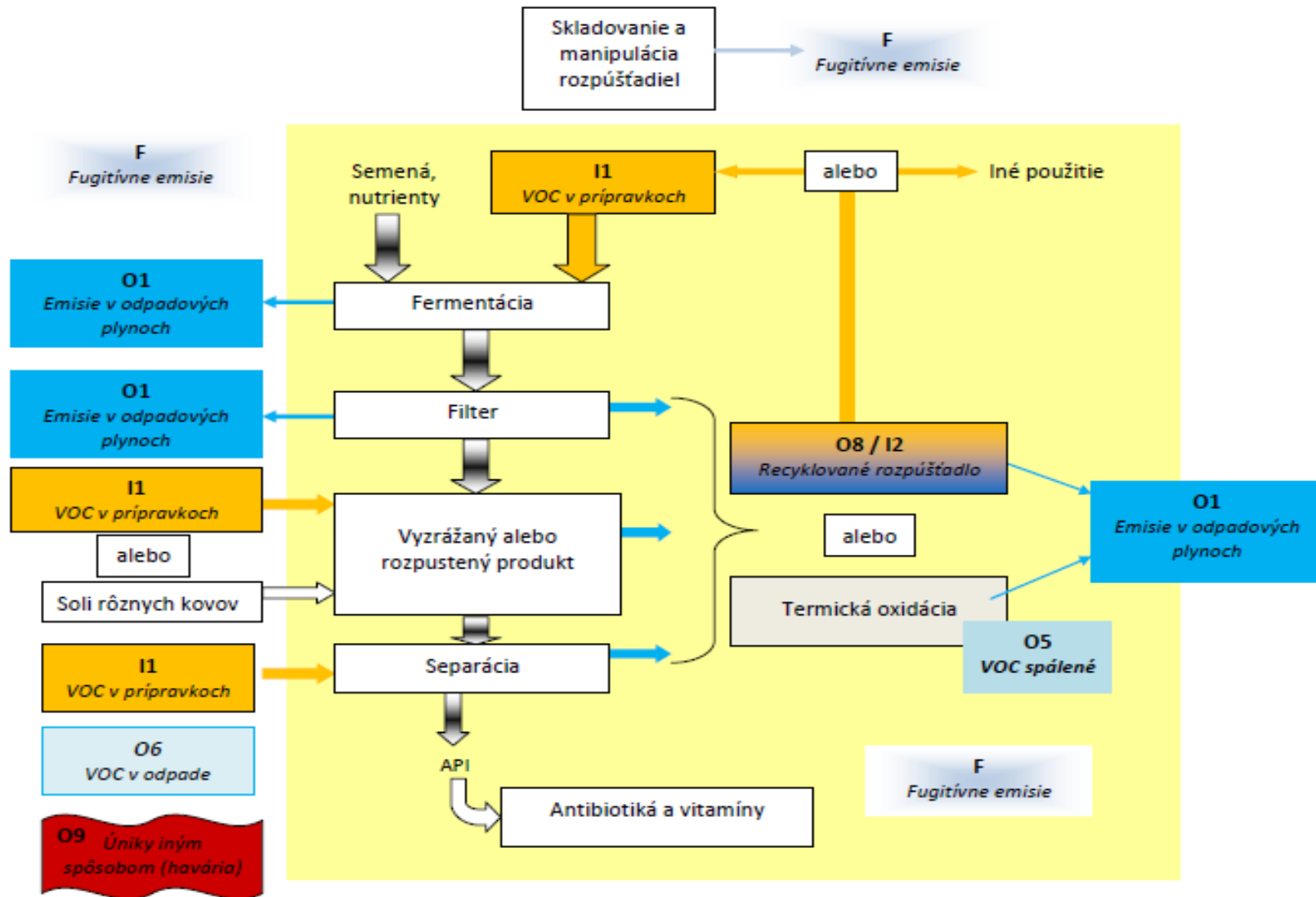
12.2.2 BLOKOVÁ SCHÉMA PROCESU

12.2.2.1 EXTRAKCIA



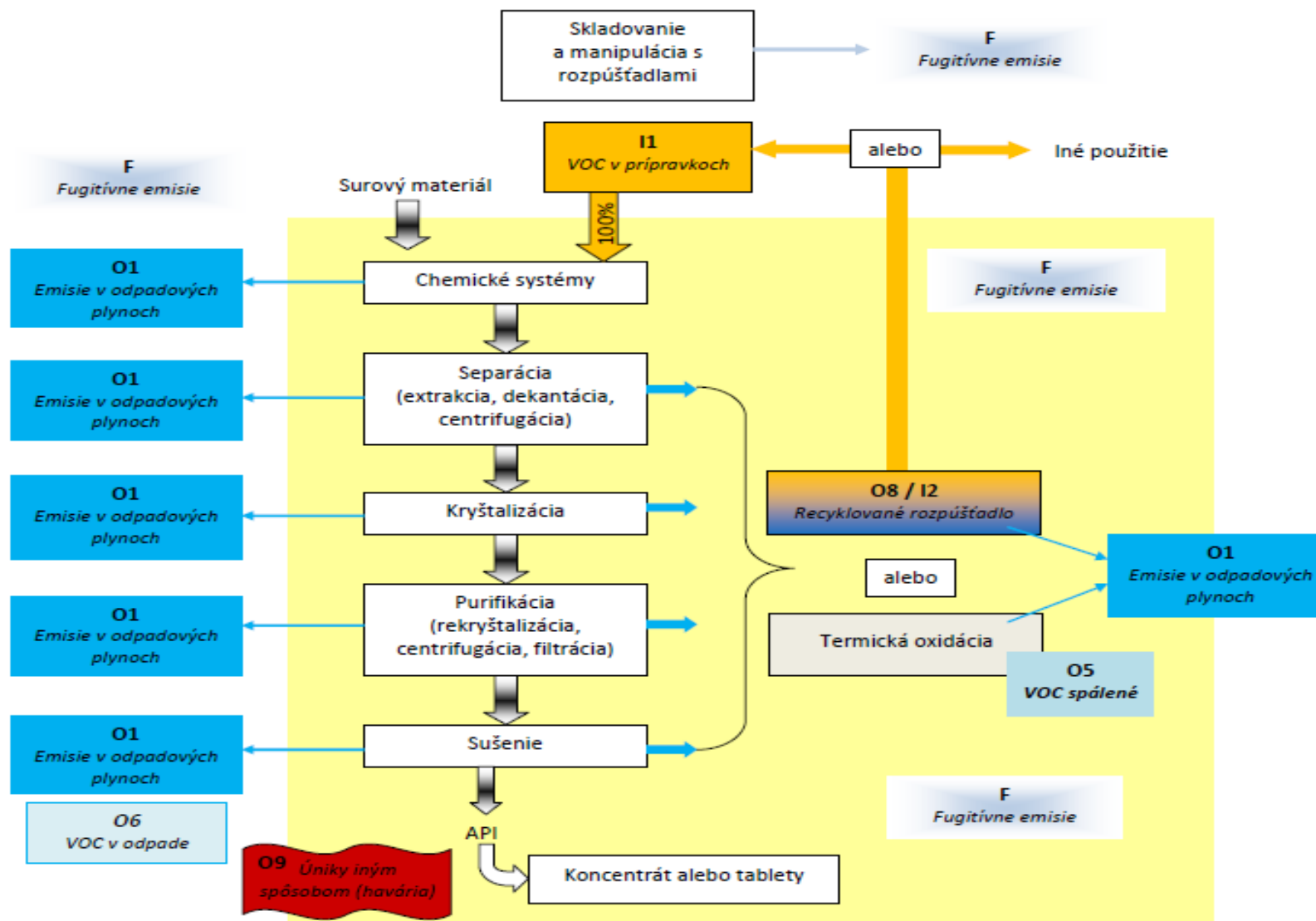
Upravené podľa pôvodného zdroja: *Guidance on VOC Substitution and Reduction for Activities Covered by the VOC Solvents Emissions Directive (Directive 1999/13/EC) - Guidance 20: Manufacturing of pharmaceutical products*

12.2.2.2 FERMENTÁCIA



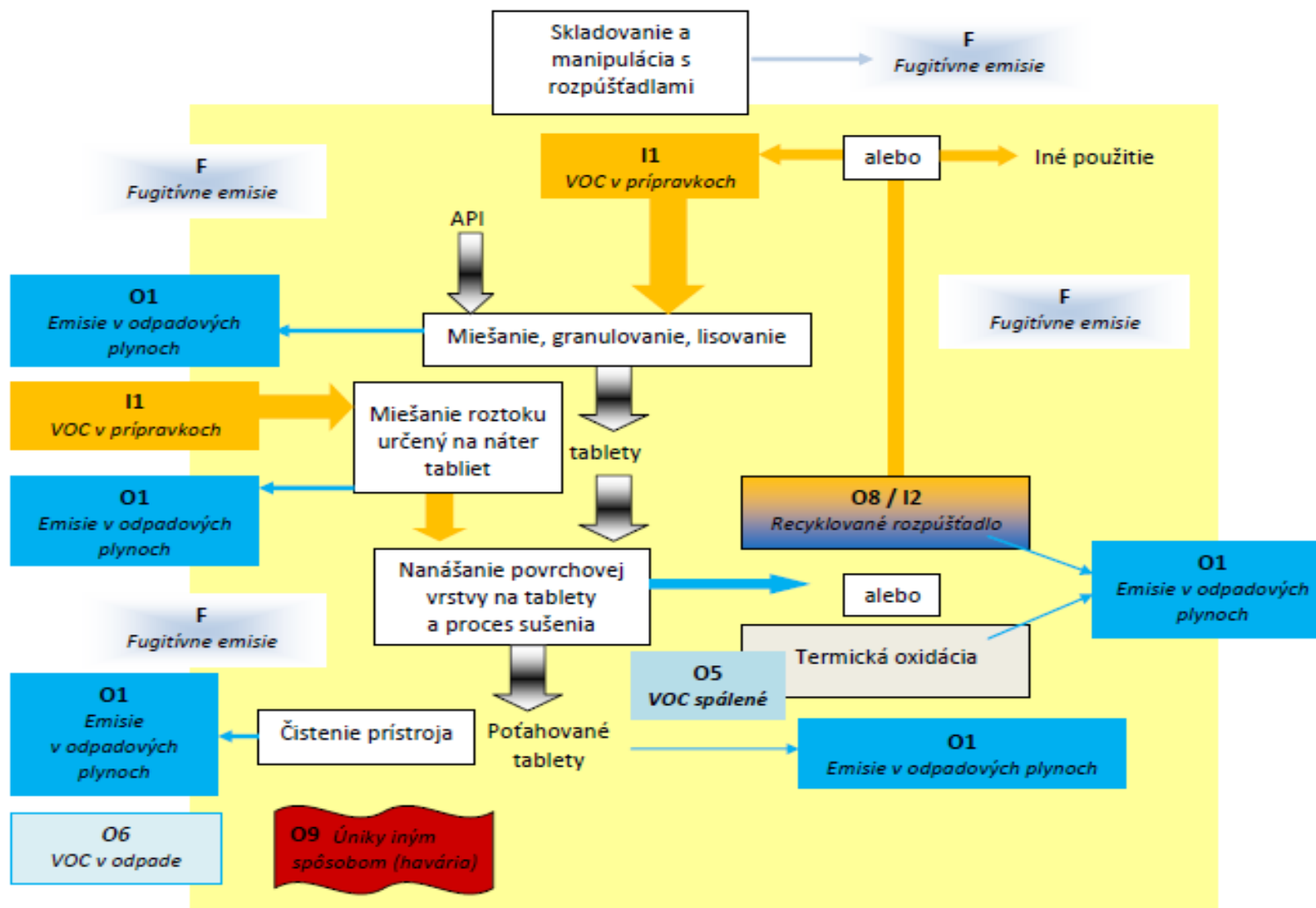
Upravené podľa pôvodného zdroja: Guidance on VOC Substitution and Reduction for Activities Covered by the VOC Solvents Emissions Directive (Directive 1999/13/EC) - Guidance 20: Manufacturing of pharmaceutical products

12.2.2.3 CHEMICKÉ SYNTÉZY



Upravené podľa pôvodného zdroja: *Guidance on VOC Substitution and Reduction for Activities Covered by the VOC Solvents Emissions Directive (Directive 1999/13/EC) - Guidance 20: Manufacturing of pharmaceutical products*

12.2.2.4 FORMOVANIE TABLIET A POŤAHOVANIE



Upravené podľa pôvodného zdroja: Guidance on VOC Substitution and Reduction for Activities Covered by the VOC Solvents Emissions Directive (Directive1999/13/EC) - Guidance 20: Manufacturing of pharmaceutical products

12.3 POUŽITIE ORGANICKÝCH ROZPÚŠŤADIEL A ICH CHARAKTERISTIKY (NAJMÄ BEZPEČNOSTNÉ, ENVIRONMENTÁLNE A ZDRAVOTNÉ RIZIKÁ)

12.3.1 POUŽITIE ORGANICKÝCH ROZPÚŠŤADIEL A ICH CHARAKTERISTIKA

Pri typickej farmaceutickej/jemnej (ne-polymérovej) dávkovej chemickej operácii sa používajú organické rozpúšťadlá ako médiá, v ktorých sa uskutočňuje reakcia, resp. na oddelenie požadovaných chemických produktov od nežiaducich a na maximalizáciu čistoty liečiva.

Vo farmaceutickej výrobe sa používa viac ako 40 rôznych rozpúšťadiel. Najčastejšie využívané rozpúšťadlá sumarizuje nasledujúca tabuľka:

Alkoholy	Ketóny	Halogenované rozpúšťadlá
<ul style="list-style-type: none"> metanol etanol propanol izopropanol butanol izobutanol 2-etylhexanol propylén glykol 	<ul style="list-style-type: none"> acetón metyletylketón metylizopropylketón metylizobutylketón 	<ul style="list-style-type: none"> chloroform dichlórmetán tetrachlórmetán etylén dibromid tetrachloroetylén etylénchlorid trichlórétán
Amidy	Étery	Rozpúšťadlá obsahujúce síru
<ul style="list-style-type: none"> dimetylformamid 	<ul style="list-style-type: none"> etyléter diizopropyléter butyléter tetrahydrofurán 	<ul style="list-style-type: none"> dimetylsulfoxid
Amíny	Nitrily	Estery
<ul style="list-style-type: none"> pyridín 	<ul style="list-style-type: none"> acetonitril 	<ul style="list-style-type: none"> etylacetát
Alifatické uhľovodíky	Aromatické uhľovodíky	Voda*
<ul style="list-style-type: none"> cyklohexán hexán 	<ul style="list-style-type: none"> toluén xylén 	-

* neradí sa medzi organické a toxické rozpúšťadlá a v určitých farmaceutických procesoch môže byť použitá práve ako ich náhrada

Výber rozpúšťadla závisí od parametrov výrobného procesu, ktoré je potrebné splniť. Pre väčšinu procesov je typ a množstvo rozpúšťadla definované vo farmaceutických manuáloch (napríklad GMP), aby sa dosiahol konečný produkt požadovanej kvality (napríklad v prípade extrakcie, zmena rozpúšťadla môže mať za následok rôzne extrakčné produkty.)

Zabránenie kontaminácii produktu môže byť zabezpečené i čistením aplikovaných zariadení vybraným rozpúšťadlom používaným vo výrobe danej farmaceutickej látky. Najrozšírenejším čistiacim rozpúšťadlom je metanol. Iné, ktoré sa bežne používajú, zahŕňajú napr.: acetón, dimetylformamid a etylacetát.

12.3.2 BEZPEČNOSTNÉ, ENVIRONMENTÁLNE A ZDRAVOTNÉ RIZIKÁ

Pri výrobe farmaceutických prostriedkov sa používa široká škála rôznych rozpúšťadiel pre celý rad postupov, napr. syntéza, extrakcia, poťahovanie tabliet.

V prítomnosti slnečného žiarenia sú VOC emisie unikajúce do ovzdušia, spolu s emisiami NO_x, prekursorami tvorby prízemného ozónu.

Emisie VOC do ovzdušia môžu vznikáť z/zo:

- skladovania a manipulácie s rozpúšťadlami,

- primárnej farmaceutickej výroby (napríklad extrakcia, syntéza, fermentácia),
- sekundárnej farmaceutickej výroby (granulácia, sušenie, poťahovanie tabliet),
- čistenia v primárnej a sekundárnej farmaceutickej výrobe.

Technologické úniky a úniky zo skladovacích priestorov môžu spôsobiť emisie do pôdy a podzemných vôd.

Pri primárnej farmaceutickej výrobe (hlavne pre proces syntézy) sú osobitne dôležité **halogénované rozpúšťadlá** 1,2-dichlóretán, chlórmetán, dichlóretán a trichlóretán. Rozpúšťadlo 1,2-dichlóretán je klasifikované ako látka kategórie CMR s výstražným upozornením H350 (Môže spôsobiť rakovinu.). Existujú určité dôkazy, že chlórmetán, dichlóretán a trichlóretán (chloroform) majú karcinogénne účinky – látka s výstražným upozornením H351 (Podозrenie, že spôsobuje rakovinu.). Chlórmetán a trichlóretán môžu spôsobiť vážne poškodenie zdravia pri dlhodobej expozícii vdýchnutím.

V nasledovnej tabuľke sú uvedené príklady rozpúšťadiel používaných pri výrobe farmaceutických produktov:

Rozpúšťadlo	CAS	Špecifická H-veta	Výstražné upozornenie
Etanol	64-17-5	H225	Veľmi horľavá kvapalina a pary.
Butanol	78-92-2	H226 H319 H335 H336	Horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty.
2-etylhexanol	104-76-7	H332 H315 H319 H335	Škodlivý pri vdýchnutí. Dráždi kožu. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest.
Metanol	67-56-1	H225 H301 H311 H331 H370	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Toxický po požití. Toxický pri kontakte s pokožkou. Toxický pri vdýchnutí. Spôsobuje poškodenie orgánov.
Propanol	67-63-0	H225 H319 H336	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty.
Acetón	67-64-1	H225 H319 H336 EUH 066	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty. Opakovaná expozícia môže spôsobiť vysušenie alebo popraskanie pokožky.
Metyletylketón (MEK)	78-93-3	H225 H319 H336	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty.
Metylizobutylketón	108-10-1	H225 H319 H335	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest.
Metylizopropylketón	563-80-4	H225	Veľmi horľavá kvapalina a pary.
Etylén dibromid (EDB)	106-93-4	H301 H311 H315 H319 H331 H335 H350 H411	Toxický po požití. Toxický pri kontakte s pokožkou. Dráždi kožu. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Toxický pri vdýchnutí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest. Môže spôsobiť rakovinu. Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami.
Chloroform (trichlóretán)	67-66-3	H302 H315 H319	Škodlivý po požití. Dráždi kožu. Spôsobuje vážne podráždenie očí.

Rozpúšťadlo	CAS	Špecifická H-veta	Výstražné upozornenie
		H331 H336 H351 H361d H372	Toxický pri vdýchnutí. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty. Podozrenie, že spôsobuje rakovinu. Podozrenie z poškodzovania nenarodeného dieťaťa. Spôsobuje poškodenie orgánov.
Dichlórmetán	75-09-2	H351	Podozrenie, že spôsobuje rakovinu.
Tetrachlóretylén	127-18-4	H351 H411	Podozrenie, že spôsobuje rakovinu. Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami.
Trichlórétán	71-55-6	H332 H351 H420	Škodlivý pri vdýchnutí. Podozrenie, že spôsobuje rakovinu. Poškodzuje verejné zdravie a životné prostredie tým, že ničí ozón vo vrchných vrstvách atmosféry.
Etylénchlorid	107-106-2	H225 H350 H319 H335 H315	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Môže spôsobiť rakovinu. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest. Dráždi kožu.
Dimetylformamid	68-12-2	H226 H312 H319 H332 H360	Horľavá kvapalina a pary. Škodlivý pri kontakte s pokožkou. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Škodlivý pri vdýchnutí. Môže spôsobiť poškodenie plodnosti alebo nenarodeného dieťaťa.
Dietyléter	60-29-7	H224 H302 H336	Mimoriadne horľavá kvapalina a pary. Škodlivý po požití. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty.
Diizopropyléter	108-20-3	H225 H336 EUH019 EUH066	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty. Môže vytvárať výbušné peroxidy. Opakovaná expozícia môže spôsobiť vysušenie alebo popraskanie pokožky.
Dimetylsulfoxid	67-68-5	-	-
Pyridín	110-86-1	H225 H302 H312 H332 H315 H319	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Škodlivý po požití. Škodlivý pri kontakte s pokožkou. Škodlivý pri vdýchnutí. Dráždi kožu. Spôsobuje vážne podráždenie očí.
Acetonitril	75-05-8	H225 H302 H312 H319 H332	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Škodlivý po požití. Škodlivý pri kontakte s pokožkou. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Škodlivý pri vdýchnutí.
Etylacetát	141-78-6	H225 H319 H336	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty.
Cyklohexán	110-82-7	H225 H304 H315 H336 H410	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Môže byť smrteľný po požití a vniknutí do dýchacích ciest. Dráždi kožu. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty. Veľmi toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami
Hexán	110-54-3	H225 H304 H315 H336 H361f H373 H411	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Môže byť smrteľný po požití a vniknutí do dýchacích ciest. Dráždi kožu. Môže spôsobiť ospalosť alebo závraty. Podozrenie z poškodzovania plodnosti. Môže spôsobiť poškodenie orgánov. Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami.

Rozpúšťadlo	CAS	Špecifická H-veta	Výstražné upozornenie
Toluén	108-88-3	H225 H351 H360	Veľmi horľavá kvapalina a pary. Podozrenie, že spôsobuje rakovinu. Môže spôsobiť poškodenie plodnosti alebo nenarodeného dieťaťa
Xylén	1330-20-7	H226 H312 H332 H315 H319 H335 H373 H304	Horľavá kvapalina a pary. Škodlivý pri kontakte s pokožkou. Škodlivý pri vdýchnutí. Dráždi kožu. Spôsobuje vážne podráždenie očí. Môže spôsobiť podráždenie dýchacích ciest. Môže spôsobiť poškodenie orgánov. Môže byť smrteľný po požití a vniknutí do dýchacích ciest.

12.4 NAJLEPŠIE DOSTUPNÉ TECHNIKY - NÁHRADY ŠTANDARDNÝCH TECHNÍK POUŽÍVAJÚCICH ORGANICKÉ ROZPÚŠŤADLÁ

Farmaceutické spoločnosti sa neustále snažia eliminovať používanie organických rozpúšťadiel a nasledovať tak iné priemyselné odvetvia, ktoré sú šetrnejšie k životnému prostrediu. Výrobcovia sa usilujú o náhradu toxických rozpúšťadiel za priaznivejšie s podobnými vlastnosťami respektíve hľadajú nové inovácie. Ako potenciálne reakčné médium sa berú do úvahy látky ako voda, superkritické kvapaliny, fluorované fázy, povrchy alebo vnútrajšok ílov, zeolitov, kremičitých gélov, oxidu hlinitého a iónových kvapalín.

Z jestvujúcej farmaceutickej výroby sú nákladovo najefektívnejším prostriedkom na zníženie emisií VOC substitučné technológie. Obnova rozpúšťadiel kondenzáciou, absorpciou a adsorpciou sa môže použiť pre toky odpadu s vysokým obsahom VOC alebo rozpúšťadlami. Termická oxidácia (regeneratívna, rekuperatívna alebo katalytická) je využívaná, ak je v odpadových plynch prítomná široká škála rôznych rozpúšťadiel a/alebo ich zaťaženie v prúde odpadového plynu je nízke až stredné. Biologické čistiace zariadenia sú najúčinnnejšie pri vysokých objemových prietokoch odpadových plynov s nízkym obsahom VOC.

Pri výrobných procesoch, ktoré sú stále vo fáze vývoja, je potrebné vziať do úvahy procesy výroby bez rozpúšťadiel alebo s redukovaným množstvom rozpúšťadiel - ak je takáto modifikácia procesu možná.

K dispozícii sú rôzne prípravky na báze vody, ktoré sú vhodné pre čistiace systémy týchto zariadení používané v širokom rozsahu aplikácií.

Modernizácia zariadenia technológie, odsávania odpadového plynu a technológie koncového odlučovania emisií VOC, môžu byť použité na zníženie emisií, ktoré vznikajú pri manipulácii, skladovaní a miešaní rozpúšťadiel.

12.4.1 SYSTÉMY BEZ VOC

12.4.1.1 ZMENA ROZPÚŠŤADIEL ALEBO PROCESOV (PROCESY BEZ VOC)

Primárna výroba liekov pokrýva širokú škálu rôznych procesov, rozpúšťadiel a podmienok procesu. Parametre výrobného procesu a osobitné podmienky pre konkrétnu účinnú látku alebo výrobok sú predpísané v špecifických farmaceutických príručkách alebo príručkách (GMP10 alebo v iných príručkách). Kvalita a čistota produktu bude závisieť od typu a množstva rozpúšťadla, ktoré sa používa.

Superkritické tekutiny

Superkritické tekutiny majú mobilitu podobnú plynom a rozpúšťacie vlastnosti, ktoré sa podobajú kvapalným rozpúšťadlám, čo vedie k vysokému prenosu hmoty, efektívnemu prenikaniu do poréznych matric a vysokej solventnosti. Ich solubilizačná sila je citlivá na malé zmeny prevádzkových podmienok, takže je možné doladiť tlak a teplotu, aby sa kapacita rozpúšťadla nadkritických kvapalín prispôsobila konkrétnemu procesu.

Príkladom môže byť superkritický oxid uhličitý ktorý sa široko používa ako alternatíva k bežným rozpúšťadlám v mnohých aplikáciách, ako napríklad: extrakcia a čistenie špecializovaných chemikálií (najmä nepolárnych) a užitočných prírodných produktov. Rovnako sa čoraz viac používa ako rozpúšťadlo pre syntetické procesy. Hlavnými výhodami superkritického CO₂ je to, že je netoxický, nehorľavý, recyklovateľný a lacnejší ako bežné rozpúšťadlá. Superkritický CO₂ je vhodný najmä na extrakciu nepolárnych látok. Polárne látky, ako aj vysokomolekulárne látky majú zlé rozpúšťacie vlastnosti v CO₂. Pri týchto látkach je potrebné pridanie ko-rozpúšťadiel (s obsahom VOC).

Iónové kvapaliny

Iónové kvapaliny, často nazývané „zelené rozpúšťadlá“, sú soli, v ktorých sú ióny slabo koordinované, čo vedie k tomu, že tieto soli sú kvapalné pri teplote nižšej ako 100°C alebo dokonca pri teplote miestnosti (iónové kvapaliny s teplotou miestnosti). Ich kategorizácia je založená na troch kritériách: počet zložiek v tavenine, typ iónov - organický alebo anorganický a acidobázový charakter iónu. Iónové kvapaliny všeobecne vykazujú nízku alebo dokonca nepostrehnuteľnú prchavosť. Vo farmaceutickom priemysle boli intenzívne študované ich vlastnosti pre ich využitie ako vhodnej alternatívy pre rozpúšťadlá používané pri syntéze alebo pri kryštalizácii. Ich použitie môže viesť k zefektívneniu procesov syntézy a tým znížiť spotrebu surovín. Aktuálnym problémom aplikácie iónových kvapalín môžu byť otázky ich čistoty, toxicity a schválenia regulačnými orgánmi. Rovnako ešte nie je známa skutočnosť ako nakladať s odpadmi ktoré tvoria iónové kvapaliny. Ich dopad na pôdy a atmosféru je naďalej predmetom vedeckých štúdií.

12.4.1.2 POUŽITIE VODNÝCH ČISTIACICH SYSTÉMOV

Prechod z čistiacich systémov založených na rozpúšťadlách na vodné čistenie na výrobu API zahŕňajú: relatívne vysoké náklady na rozpúšťadlo, ťažkosti spojené so skladovaním a likvidáciou; rastúci regulačný tlak; neefektívnosť a často neúčinnosť procesov založených na rozpúšťadlách; a celkovú ekonomiku procesu.

Výber najvhodnejšej čistiacej metódy závisí od špecifických výrobných parametrov procesu. V mnohých prípadoch je možná premena z čistenia založeného na rozpúšťadle na vodné prostredie za predpokladu, že sa primerane investovalo do úprav zariadení a venovala sa pozornosť podrobnostiam o návrhu a overovaní procesu čistenia.

Vodné čistiace systémy sú účinnejšie ako technológia CIP (čistenie na mieste). Systém CIP je systém určený na automatické čistenie bez dôkladnej demontáže a montážnych prác častí, ktoré sa musia čistiť (napríklad nádoby). Čistiaci systém je už súčasťou zariadenia. Keďže mnohé zariadenia nie sú vybavené týmito špecifickými čistiacimi zariadeniami, zmena zo systémov založených na rozpúšťadlách na vodné systémy je často spojená s vysokými investičnými nákladmi. Na druhej strane, čas čistenia systémov na báze vody je výrazne kratší ako pri výrobkoch na báze rozpúšťadiel. Takto - najmä v prípade šaržových procesov - môže dôjsť k výraznému zníženiu prestopov.

Pre proces spracovania a poťahovania tabliet sú k dispozícii tiež systémy na báze vody. Napríklad v prípade zmeny výrobku sa musia vyčistiť rôzne pečiatky tabletovacieho lisu. Pre túto činnosť existujú špecifické práčky, ktoré vykonávajú čistenie s výrobkami na báze vody.

12.4.1.3 POŤAHOVANIE TABLIET BEZ POUŽITIA ROZPÚŠŤADLA

Použitie bezrozpúšťadlových náterových systémov na poťahovanie tabliet sa neustále zvyšuje. Výber náterového systému závisí od vlastností tabliet, ktoré je potrebné potiahnuť. Najbežnejšie alternatívy k systémom založeným na rozpúšťadlách sú vodné systémy.

Avšak vodné systémy nemôžu byť aplikované na všetky tablety kvôli možným interakciám s tabletovými zložkami, napr. teplo a voda môžu niektoré aktívne zložky degradovať. Okrem toho sa musí preukázať, že disperzie náteru sú schopné regulovať mikrobiálny rast.

Hlavné výhody vodných systémov spočívajú v tom, že neobsahujú žiadne rozpúšťadlá a preto nie sú potrebné žiadne kontrolné opatrenia pre VOC. Vodné systémy sa všeobecne stávajú lacnejšími ako systémy založené na rozpúšťadlách, pretože cena rozpúšťadiel závisí od ceny ropy.

12.5 MOŽNOSTI PREVENČIE A ZNIŽOVANIA EMISÍ PRCHAVÝCH ORGANICKÝCH LÁTOK PRI ŠTANDARDNÝCH PROCESOCH

Pre zníženie emisií VOC, ak nie je možná ich náhrada, sa môžu použiť rôzne preventívne opatrenia, zlepšenia/optimalizácia výrobných procesov a techniky znižovania. Výber vhodných opatrení na zníženie emisií VOC závisí najviac od parametrov procesu a ekonomických nákladov na aplikáciu konkrétneho opatrenia a/alebo prístupu.

V mnohých prípadoch je výhodná kombinácia rôznych opatrení na znižovanie emisií. Pri zachytávaní a získavaní vzácných a opakovane použiteľných rozpúšťadiel VOC je lepšie využiť nasledovné postupy: kondenzácia, absorpcia a adsorpcia. V prípade, že nie je možné/potrebné VOC opakovane využívať, uplatňujú sa oxidačné techniky.

Pre farmaceutický sektor sa bežne uplatňujú tieto opatrenia:

12.5.5 OPTIMALIZÁCIA PROCESOV

Emisie VOC môžu vznikáť v priebehu celého výrobného procesu. Z tohto dôvodu je dôležité zamerať sa na jednotlivé kroky postupu výroby a aplikovať jeho vhodné optimalizácie.

Príkladmi aplikovateľných optimalizácií môžu byť:

- zhromažďovanie VOC z rôznych distribuovaných zdrojov s použitím miestnych odťahových ventilačných digestorov pre následnú kontrolu bodových emisií,
- pracovať vo väčšej koncentrácii, aby sa znížila spotreba rozpúšťadla,
- úprava prevádzkových podmienok pre destiláciu (napríklad destilácia za bežného tlaku namiesto vákuovej destilácie),
- zvýšenie účinnosť kondenzátora (napríklad zvýšenie povrchu výmenníka a jeho chladiace kapacity),
- použitie suchých uzavretých vákuových čerpadiel namiesto kvapalných kruhových vývevových čerpadiel,
- použitie uzavretých tlakových filtrov alebo vákuových filtrov, ktoré sú viac netesné ako otvorené filtre,
- používanie vysávačov so zvýšenou kondenzáciou rozpúšťadla,
- montáž tlakových podtlakových ventilov do zásobníkov,
- spätné vetranie do zásobníkov počas plnenia zásobníkov,
- zlepšené systémy zberu odpadového vzduchu,
- použitie uzavretých alebo krytých zmiešavacích systémov,
- použitie uzavretých kontajnerov na prepravu a prechodné skladovanie rozpúšťadiel,
- používanie zariadení na zhromažďovanie tekutín a plynov s uzavretou slučkou na čistenie reaktorov a iných zariadení,
- zavádzanie systémov prevencie úniku,

- lepšia kontrola reakčných parametrov (rýchlosť posuvu, miešanie, teplota),
- optimalizácia parametrov procesu.

Opísané opatrenia nielen pomáhajú znížiť emisie VOC, ale sú účinné aj pri extrakcii a kontrole VOC, a môžu tiež znížiť zápach.

12.5.6 ORGANIZAČNÉ OPATRENIA

Na zníženie emisií VOC sú zamerané nasledujúce prevádzkové organizačné opatrenia:

- efektívna výroba a údržba,
- zníženie počtu dávok a zvýšenie kapacity dávok,
- znížené množstvo skladovaných rozpúšťadiel,
- školenie zamestnancov o informovanosti o rozpúšťadlách vrátane pokynov pre efektívnu manipuláciu a skladovanie,
- dôkladné audity rozpúšťadiel (hmotnostná bilancia, t.j. skúmať cestu rozpúšťadla a pod.).

12.6 PREHĽAD NAJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH TECHNÍK A MOŽNOSTÍ OBMEDZOVANIA PRCHAVÝCH ORGANICKÝCH LÁTKO

12.6.1 KONDENZÁCIA

Kondenzácia je pomerne lacná (s výnimkou kryogénnej kondenzácie s kvapalným dusíkom) a jednoduchá technika, ktorá je vhodná pre vysoké koncentrácie, umožňuje regeneráciu a opätovné použitie rozpúšťadiel.

Kondenzácia VOC z prúdu odpadového plynu sa môže dosiahnuť buď zvýšením tlaku alebo, bežnejšie, znížením teploty plynu. V závislosti od charakteristík výparov je možné použiť rôzne typy výmenníkov tepla: chladené kondenzátory, výmenníky tepla so škrabkou alebo kondenzátory v sérii. Vo všeobecnosti by mali byť preferované nepriame chladiace systémy na zníženie tvorby odpadových vôd.

12.6.1.1 KRYOGÉNNA KONDENZÁCIA (NÍZKOTEPLTNÁ KONDENZÁCIA)

V porovnaní s bežnou kondenzáciou, ktorá často používa vodu ako chladiace médium, v prípade kryogénnej kondenzácie, sa na dosiahnutie veľmi nízkych teplôt (napríklad v prípade dusíka -120°C) používajú chladiace kvapaliny, ako je dusík.

Účinnosť kryogénnej kondenzácie typicky presahuje 99% a preto ponúka veľmi vysoký stupeň zníženia emisií VOC. Je to tiež veľmi všestranný proces. Pretože kondenzačný proces je ovplyvňovaný tlakom pár oddelenej zlúčeniny, prispôbenie prevádzkových podmienok kondenzátora umožňuje manipuláciu so širokým rozsahom koncentrácií a zlúčenín prítomných vo farmaceutickom priemysle.

Pri kryogénnej kondenzácii sa môže prietok pohybovať medzi 10 až 3 000 m^3/h . Minimálne zaťaženie by malo byť vyššie ako 20 g/Nm^3 a tlak medzi 20 mbar a 6 bar. Kryogénna kondenzácia je preto vhodná pre nízke objemové prietoky odpadového plynu a vysoké koncentrácie VOC. Zmenou teploty chladenia je možné získať rôzne druhy rozpúšťadiel. V porovnaní s alternatívnymi technológiami znižovania sú kryo-kondenzačné jednotky kompaktné a majú tendenciu byť prepravovateľné. Systém minimalizuje opotrebovanie pohyblivých častí, znižuje údržbu a opravu.

Vo farmaceutickom priemysle kryogénne kondenzátory často používajú ako chladivo kvapalný dusík (< -196°C). Táto technika je obzvlášť užitočná na regeneráciu chlôvaných alebo iných cenných rozpúšťadiel, ktoré sa často opakovane používajú v tom istom procese alebo v iných procesoch.

Prevádzkové náklady závisia od použitého chladiaceho plynu. Keďže dusík nepríde do styku s odpadovým plynom, môže sa použiť v iných procesoch v rámci prevádzky.

12.6.1.2 OPĀTOVNÉ POUŽITIE ALEBO RECYKLÁCIA ROZPÚŠŤADIEL

Možnosť opätovného použitia spätne získaného rozpúšťadla pre rovnaký alebo iný farmaceutický extrakčný proces závisí od použitého spôsobu a systému rozpúšťadiel. Vo všeobecnosti je najlepšie obnoviť a opätovne použiť rozpúšťadlá v tom istom procese, ale to nie je vždy možné a povolené. Napríklad etanol môže získať zápach extrahovaného média a preto jeho opätovné použitie je často obmedzené. V takomto prípade je potrebná externá recyklácia.

Recyklácia rozpúšťadiel sa môže uskutočňovať buď interne, alebo mimo prevádzky. Zariadenia s vyššou spotrebou rozpúšťadiel majú zvyčajne vlastné integrované zariadenie na regeneráciu a destiláciu.

Externá recyklácia sa uskutočňuje v špecializovaných podnikoch, ktoré majú vlastné recyklačné zariadenia na zber, čistenie a destiláciu rozpúšťadiel. Spätne získané rozpúšťadlá môžu byť opätovne použité spoločnosťou pôvodu alebo pre iné aplikácie. Recyklované rozpúšťadlá sa často používajú ako čistiace prostriedky.

12.6.1.3 ADSORPCIA

Počas adsorpcie sa VOC odoberajú z prúdu plynu a zhromažďujú sa na povrchu pevného materiálu. Najbežnejším adsorpčným médiom je aktívne uhlie. Na zabezpečenie účinnej prevádzky a regenerácie VOC je potrebná pravidelná regenerácia adsorbentov. Okrem aktívneho uhlia sa môže použiť silikagél, aktivovaný oxid hlinitý a zeolity - molekulové sítá.

Filtre s aktívnym uhlím

Opadový plyn s obsahom VOC prechádza filtrom obsahujúcim aktívne uhlie, až kým sa uhlie nenasýti, a potom sa musí regenerovať zahrievaním (s použitím desorbovaného VOC často ako „palivo“). Inštalácie sú zvyčajne vybavené dvoma paralelnými filtračnými systémami, aby sa predišlo prestojom počas regenerácie.

Filtre s aktívnym uhlím sú veľmi účinné pri vysokých prietokoch s nízkou až strednou koncentráciou. Plyn musí byť predbežne spracovaný, napr. na prednastavenie teploty a vlhkosti, aby sa zabezpečila účinná prevádzka. Miera regenerácie filtrov s aktívnym uhlím je medzi 95 - 99,99%.

Uhlíkové adsorbéry, ktoré sa nedajú regenerovať, sa používajú najmä na úpravu zápachov a prerušovaných procesov, pri ktorých sú celkové ročné emisie VOC nižšie ako ~ 20 ton.

12.6.1.4 ABSORPCIA

V prípade absorpcie sa VOC odstraňujú z prúdu plynu prenosom hmoty do čistiacej kvapaliny (napríklad vody, žieraviny, kyseliny). Táto metóda je vhodná najmä pre vysoké koncentrácie VOC a môže dosiahnuť účinnosť až 99%. Výsledná zmes (absorbenty plus VOC) sa môže spracovať destiláciou alebo odplynením, a tak sa získajú rozpúšťadlá na opätovné použitie.

12.6.2 TERMICKÁ OXIDÁCIA (REGENERATÍVNA/REKUPERATÍVNA)

Bežne sú používané dva typy termickej oxidácie VOC – sú to regeneratívne a rekuperačné termické systémy.

Regeneračná termická oxidácia má najmenej dva (častejšie tri) výmenníky tepla, ktoré pozostávajú z lôžok naplnených materiálom, ktorý umožňuje prechod vzduchu za súčasného absorbovania a kumulácie tepla. Jedno lôžko je ohrievané spalinami z horáka, ďalšie lôžko odovzdáva akumulované teplo privádzanému vzduchu s obsahom VOC. Regeneračná termická oxidácia je viac efektívna ako rekuperatívna, pretože účinnejšie využíva získanú energiu na predhriatie vstupujúceho vzduchu na teplotu oxidácie (~ 800°C) s čím súvisia aj prevádzkové náklady. Tie sú výrazne nižšie práve pri regeneračných oxidačných systémoch. Tieto systémy sú efektívnejšie v procesoch s relatívne nízkym obsahom rozpúšťadla, ale celkové náklady závisia od účinnosti výmenníka tepla. Výhodou je, že nie sú citlivé na zloženie odpadových plynov (druhy rozpúšťadiel, ktoré sa v odpadových plynach nachádzajú) a ich koncentráciu v prúde odpadového plynu privádzaného na termickú oxidáciu. Rekuperačné systémy sa používajú hlavne pri malých objemových prietokoch - pri vyšších rýchlostiach nie sú tieto systémy nákladovo efektívne. Často sa používajú v kombinácii s katalytickými oxidačnými systémami.

Pri **rekuperatívnej termickej oxidácii** sa teplo prenáša priamo od výstupného prúdu odpadového plynu k vstupujúcemu prúdu vzduchu. Používajú sa hlavne pri malých prietokoch vzduchu – pri vyšších nie sú efektívne vzhľadom na náklady. Často sa používajú v kombinácii s katalytickými oxidačnými systémami.

Katalytické oxidačné systémy pracujú na podobnom princípe ako termické oxidačné systémy. Z hľadiska konštrukcie ide o jednoposchodové jednotky. Privádzaný odpadový plyn prechádza najprv plameňom a následne cez katalyzátor, čo spôsobuje zvýšenie rýchlosti oxidačnej reakcie pri nižšej reakčnej teplote (350 – 500°C), preto sú aj emisie NO_x výrazne nižšie. Tieto systémy sú citlivé na prach a prítomnosť katalyzátorových jedov (napríklad zlúčenín síry) v odpadových plynach.

Vo farmaceutickom priemysle sa vo veľkej miere používajú regeneračné termické oxidačné systémy, pretože sú pomerne necitlivé na zloženie a koncentráciu rozpúšťadiel v odpadovom plyne. Tieto systémy môžu dosiahnuť účinnosť termickej oxidácie až do 99,9%.

Termické oxidačné systémy využívajú výhrevnosť VOC v odpadovom plyne, preto po zahrievacej fáze nie je na oxidáciu potrebné žiadne dodatočné palivo. Minimálna koncentrácia VOC pre autotermický proces oxidácie je 1 - 2 g VOC/Nm³.

12.6.3 KATALYCKÁ OXIDÁCIA

Katalytická oxidácia je tiež vhodná na použitie vo farmaceutickom priemysle. Výhoda katalytickej oxidácie v porovnaní s termickou oxidáciou spočíva v tom, že oxidácia prebieha pri nižších teplotách a tým je aj spotreba energií nižšia. Na použitie katalytickej oxidácie musia byť splnené tieto podmienky:

- dobre (presne) definovaný obsah a zloženie odpadového plynu (rozpúšťadla v plyne),
- nízke prietoky,
- konštantný prietok a zloženie odpadového plynu privádzaného na katalytickú oxidáciu,
- odpadový plyn nesmie obsahovať katalyzátorové jedy (napríklad ťažké kovy).

Katalytická oxidácia (napríklad použitím oxidu kovu, vzácnych kovov - platina) môže byť iniciovaná pri teplotách, ktoré sú nízke ako 280 až 350°C.

Katalytické oxidačné systémy sú tiež dostupné v kombinácii s regeneratívnou alebo regeneračnou technológiou. Regeneračná katalytická oxidácia má významné ekonomické výhody, najmä v prípadoch nízkej koncentrácie VOC a nízkych prietokov.

12.6.4 BIO-OXIDÁCIA

Biofiltrácia, biologické čistenie a bioreaktory ničia VOC biologickou oxidáciou pomocou aeróbných mikroorganizmov. Biologická úprava je obzvlášť účinná, ak sú vysoké rýchlosti prietoku a relatívne nízka koncentrácia rozpúšťadla. V tomto prípade sú prevádzkové náklady výrazne nižšie, ako náklady na termickú oxidáciu.

Bio-oxidácia je vhodná pre rôzne VOC (tiež zmesi), napr. alkoholy, estery, amíny, ketóny, alifatické, aromatické a do istej miery aj halogénované uhľovodíky. Ďalšou veľmi dôležitou výhodou bio-oxidácie je to, že neutralizované sú aj pachové zlúčeniny.

12.6.5 NOVÉ VÝROBNÉ MOŽNOSTI A NOVÉ TECHNOLOGIE

V súčasnosti sa najmä biotechnológia zameriava na vývoj nových procesov výroby. Príkladom môže byť biosyntéza nanomateriálov schopných niesť niektoré liečivá alebo procesy vedúce k efektívnejšiemu poťahovaniu tabliet.

ZHRNUTIE OPATRENÍ NA ZNÍŽENIE EMISÍ VOC

V nasledujúcej tabuľke sú zhrnuté opatrenia na zníženie emisií VOC:

Cieľ	Opis
Systém bez obsahu VOC	<ul style="list-style-type: none"> - Zmena rozpúšťadiel alebo procesov na procesy bez VOC - Použitie čistiacich systémov na báze vody - Použitie filmového poťahovania tabliet bez rozpúšťadla (napríklad vodných systémov, práškového náteru, zámerna náteru za horúcu taveninu) - Posúdenie a preskúmanie možných rozpúšťadiel počas vývojovej fázy
Systémy so zníženým obsahom VOC	-
Optimalizácia procesov	<ul style="list-style-type: none"> - Opätovné použitie alebo recyklácia spätne získaných rozpúšťadiel - Montáž odsávacích systémov - Extrakcia rozpúšťadiel zo skladovacích a manipulačných priestorov - údržba výrobného zariadenia
Koncové odlučovacie zariadenia	<ul style="list-style-type: none"> - Spätné získavanie rozpúšťadiel <ul style="list-style-type: none"> - Adsorpcion - Absorpcia - Kondenzácia (napríklad kryogénna kondenzácia) - Termická oxidácia (regeneračná a/alebo rekuperačná) - Katalytická oxidácia - Bio-oxidácia