

**ETKEN MADDESİ KLORHEKSİDİN GLUKONAT VE
BENZİDAMİN HİDROKLORÜR OLAN LİKİT FARMASÖTİK
ÜRÜNÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ DEĞERLENDİRMESİ**

**LIFE CYCLE ASSESSMENT OF LIQUIT PHARMACEUTICAL
PRODUCT WITH ACTIVE INGREDIENT CHLORHEXIDINE
GLUCONATE AND BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE**

ÇAĞRI EMRE GÜNEŞ

DR. ÖĞR. ÜYESİ HATİCE ŞENGÜL

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2018

ÇAĞRI EMRE GÜNEŞ' in hazırladığı “**Etken Maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin Hidroklorür Olan Likit Farmasötik Ürünün Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI’ nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

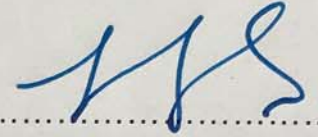
Doç. Dr. Tuba Hande ERGÜDER BAYRAMOĞLU

Başkan



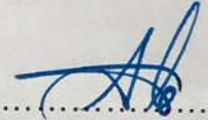
Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENGÜL

Danışman



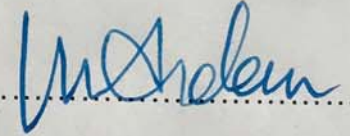
Prof. Dr. Ayşenur UĞURLU

Üye



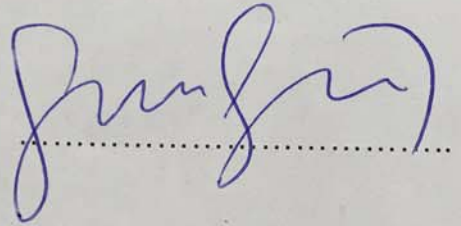
Doç. Dr. Müge ANDAÇ ÖZDİL

Üye



Doç. Dr. Selim SANIN

Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- ☐ **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

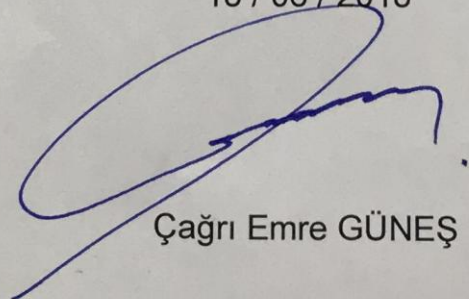
- ☒ **Tezimin/Raporumun 27.06.2018 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- ☐ **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- ☐ **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

18 / 06 / 2018



Çağrı Emre GÜNEŞ

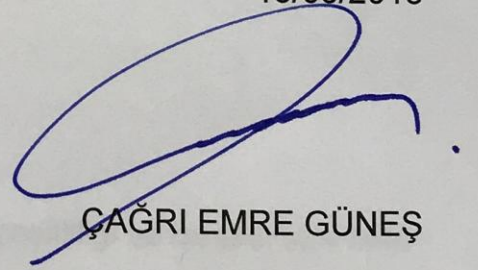
ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

18/06/2018



ÇAĞRI EMRE GÜNEŞ

ÖZET

ETKEN MADDESİ KLORHEKSİDİN GLUKONAT VE BENZİDAMİN HİDROKLORİD OLAN LİKİT FARMASÖTİK ÜRÜNÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ DEĞERLENDİRMESİ

Çağrı Emre GÜNEŞ

Yüksek Lisans, Çevre Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENGÜL

Haziran 2018, 83 Sayfa

Gelişen bilim ve teknoloji ile birlikte tüketim ürünlerinin çeşitliliği ve bu ürünlere olan talep artış göstermektedir. Tüketilen ürünlerin miktarıyla doğru orantılı bir şekilde doğal alıcı ortamlarda biriken kirlilik miktarı da artmaktadır. Farmasötik ürünler gibi özellikle sucul ekosistem üzerinde toksik etkisinin yüksek olduğu bilinen kirleticilerin, üretim ve kullanım aşamalarından kaynaklı çevresel etkileri bilim dünyasında dikkat çekmektedir. Farmasötik üretimi kaynaklı çevresel etkilerin yüksek olduğu bilinmekle beraber bu konudaki bilgi birikimi halihazırda sınırlıdır. Farmasötik ürünlerin üretiminden kaynaklı çevresel etkilerin incelenmesi, sürdürülebilir üretim ve tüketim hedefini sağlamak ve yeşil üretim yöntemlerinin geliştirilebilmesi için önemlidir.

Farmasötik ürünlerin proses verileri ve kullanılan bileşenler fikri ve sınai haklar olarak özel bilgiler içerdiğinden, üretim için gerekli kimyasallara ait kimyasal soy

ağaçlarının ve ilgili sektörlerin ve tedarik zincirlerinin bilinmemesinden kaynaklı üretimde kullanılan bileşenlerle ilgili arka plan verilerinin olmaması nedeniyle literatürde bütüncül yaklaşımla ve gerçek verilerle yapılan çevresel problemlerin değerlendirildiği çalışma sayısı yok denecek kadar azdır.

Bu çalışma kapsamında, bir ilaç firmasıyla ortak çalışılarak gerçek üretim verileri ile beşikten kapıya bütüncül yaklaşım izlenerek etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin Hidroklorür (Benzidamin HCl) olan likit farmasötik ürünün üretimine ait “Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi” ile potansiyel çevresel etkileri durum çalışması olarak incelenerek farmasötik endüstrisine özgü çevresel problemleri ortaya çıkarmak için irdelenmiştir. YDD çalışması kapsamında ürünün üretiminde yer alan ve YDD çalışmalarında kullanılan mevcut veritabanlarında yer almayan her bir kimyasal bileşenin kimyasal soy ağaçları oluşturularak veritabanında 27 adet yeni kimyasal bileşenin “Yaşam Döngüsü Envanteri” SimaPro YDD aracında oluşturulmuştur. Üretimden kaynaklı çevresel problemler arasında ekotoksisite kategorisi temel çevre problem olarak ön planda yer aldığı için ekotoksisite karakterizasyonu diğer Yaşam Döngüsü Etki Değerlendirme (YDED) metotlarından daha kapsamlı olan ReCiPe 2016 ve ILCD 2011 Midpoint+ YDED metotları kullanılarak çevresel etki potansiyelleri incelenmiştir.

YDED sonuçları doğrultusunda bir emülgatör olan Tween 20 bileşeninin “Coconut Oil” tabanlı üretiminden kaynaklı ekotoksisite miktarının yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Çevresel etkisi yüksek olan bu bileşenin etki değerinin azaltılabilmesi için alternatif üretim yöntemi olarak “Palm Kernel Oil” den üretim yöntemi incelenmiş ve ekotoksik etkinin sucul ve karasal ekotoksik etkinin, sırasıyla, %95 ve %94 oranında azaltılabileceği gözlenmiştir.

Tez çalışmasının ikinci aşamasında üretim sistemine ait ekotoksisite karakterizasyonu yapılması için atıksudaki kimyasalların emisyon miktarlarının tayini ve bu emisyonlara ait ekotoksisite karakterizasyon faktörlerinin UseTox veritabanından derlenmesi ile atıksu emisyonlarına ait sucul ekotoksisite potansiyelleri belirlenmiştir. Sonuçlara göre Klorheksidin Glukonat’a ait ekotoksisite potansiyeli üretimde kullanılan diğer bileşenlere kıyasla en az 1000 kat daha fazla etkiye sahip olduğu görülmüştür. Klorheksidin Glukonat’a ait etki değerinin bu kadar yüksek olmasının nedeni farmasötik ürünlerde dezenfektan görevi görmesi

amacıyla kullanılması ve ekosisteme deşarj edildiğinde bu ortamda bulunan mikroorganizma topluluklarına zarar verdiği olarak açıklanabilir. Klorheksidin Glukonat alternatifi olarak kullanılan Klorin Dioksit bileşenine ait ekotoksosite potansiyelinin ise Klorheksidin Glukonat'ın ekotoksosite potansiyeline kıyasla çok daha düşük etkiye sahip olduğu görölmüştür.

Anahtar Kelimeler :İlaç Üretimi, farmasötik ürünler, Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi, Yaşam Döngüsü Envanter Analizi, Etki Potansiyelleri, Mikrokirleticiler, Tween 20, Klorheksidin Glukonat, Benzidamin HCl, YDE, YDD, YDED



ABSTRACT

LIFE CYCLE ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCT WITH ACTIVE INGREDIENT CHLORHEXIDINE AND BEYZYDAMINE HYDROCHLORIDE

Çağrı Emre GÜNEŞ

Master Of Science, Department Of Environmental Engineering

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENGÜL

June 2018, 83 pages

With the developing science and technology, the diversity of consumer products and the demand for these products are increasing. The amount of pollution that accumulates in the natural receiving environment is directly proportional to the amount of products consumed. Environmental impacts of pollutants such as pharmaceutical products waste are known to have a high toxic effect, specifically on the aquatic ecosystem, due to the production and use stages. While it is known that environmental impacts from pharmaceutical production are high, the knowledge on this subject is currently limited. An examination of environmental impacts resulting from the production of pharmaceutical products is important for reaching sustainable production and consumption targets and developing green production methods.

Since the process data of pharmaceutical products and components used for production contain process specific information that has privacy issues due to intellectual and industrial rights, there is a lack of data on chemicals used for production and supply chains of these chemicals. Hence, there are few studies that takes a holistic approach and uses process data and actual amount of process chemicals and emissions due to the process.

In this study, cradle-to-gate life cycle impacts of a liquid pharmaceutical product with active ingredients Chlorhexidine Gluconate and Benzydamine Hydrochloride, were investigated by using actual production data by cooperating with a pharmaceutical company in order to better understand potential environmental problems of the pharmaceutical industry. In the scope of this study, for life cycle assessment of the liquid pharmaceutical product using SimaPro LCA tool, "Life Cycle Inventory" for 27 new chemicals that were not available in the existing LCI databases were established by compiling chemical tree data for each chemical compound of the production process.

As ecotoxicity is the major environmental problem for pharmaceutical products, two LCIA methods that comprehensively characterize ecotoxicity, ReCiPe 2016 and ILCD 2011 Midpoint + Life Cycle Impact Assessment (LCIA) methods were chosen as LCIA methods to assess environmental impacts. LCIA results indicate that the amount of ecotoxicity originating from the "Coconut Oil" based production of the Tween 20 component, which is being used as an emulgator, is greater than other chemicals. Investigation of "Palm Kernel Oil" production method as an alternative production method to coconut oil production, "Palm Kernel Oil" based Tween 20 compound production results in a %95 and %94 reduction in aquatic ecotoxicity and terrestrial ecotoxicity potential, respectively.

In the second stage of the study, to characterize ecotoxicity caused by the emissions due to production, amount of emissions in the wastewater were determined and ecotoxicity characterization factors corresponding to these emissions were compiled from UseTox database. Results indicate that aquatic ecotoxicity potential of Chlorhexidine Gluconate is 1000 times greater than for other emissions. It is likely that Chlohexidine Guluconate a disinfecting agent has adverse effects on microbial community of the aqueous medium. Chlorine Dioxide, an

alternative to Chlorhexidine Gluconate has much lower ecotoxicity potential than Chlorhexidine Gluconate.

Key Words : Life Cycle Assessment, Pharmaceutical Production, Micropollutants, Pharmaceutical Products, chemical tree, Tween 20, Chlorhexidine Gluconate, Benzydamine HCl, LCIA, LCA,



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım kapsamında sabrıyla, bilgi ve tecrübesiyle destek olan danışman hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Hatice ŞENGÜL'e, görüş ve tecrübelerini paylaşan jüri üyeleri Sn. Doç. Dr. Tuba Hande ERGÜDER BAYRAMOĞLU'na, Prof. Dr. Ayşenur UĞURLU'ya, Doç. Dr. Müge ANDAÇ ÖZDİL'e ve Doç. Dr. Selim SANİN'e, ilaç üretimi ile ilgili bilgi ve veri paylaşımında bulunarak verilerin tez kapsamında kullanımına izin veren Sn. Semra EVİRGEN'e ve Sn. Teoman KALAFATOĞLU'na, değerli vakitlerini ayırarak bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Vildan ADAR GÜRSOY'a ve Sn. Doç. Dr. İlknur DURUKAN TEMUGE'ye, yazılım desteği sunarak zamanı verimli kullanmama yardımcı olan Dr. Hüdayi KARA'ya, fikirlerini esirgemeyen arkadaşım Ali GÜNER'e ve Saime Yeşer ASLANOĞLU'na, inancımı ve güvenimi hep yüksek tutmamı sağlayan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem Aysel GÜNEŞ'e, babam Fatih GÜNEŞ'e, kız kardeşim Fulya Nur GÜNEŞ'e ve ablam Funda Hilal GÜNEŞ'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ	1
1.1	Tezin Amacı	3
1.2	Tezin Kapsamı	3
2	GENEL BİLGİLER	5
2.1	Farmasötik Ürünlerden Kaynaklı Çevresel Sorunlar	5
2.2	Mikrokirleticilerin Genel Tanımı ve Sınıflandırılması	5
2.2.1	Farmasötik Kaynaklı Mikrokirleticilerin Sınıflandırılması	7
2.2.2	Farmasötik Ürünlerin Yerel ve Küresel Ölçekte Piyasa Değeri	8
2.3	YAŞAM DÖNGÜSÜ DEĞERLENDİRMESİ (YDD)	8
2.3.1	YDD'nin Tarihsel Gelişim Süreci	9
2.3.2	YDD Sisteminin Standardizasyonu ve Genel Çerçevesi	10
2.3.2.1	Amaç ve Kapsamın Tanımı	11
2.3.3	Fonksiyonel Birimin Belirlenmesi	11
2.3.3.1	Sistem Sınırlarının Tanımlanması	11
2.3.3.2	Envanter Analizi	12
2.3.3.3	Etki Değerlendirmesi	13
2.3.4	YDD Yazılım Araçları Karşılaştırma Tablosu	17
3	FARMASÖTİK ÜRÜNLER İLE İLGİLİ YDD LİTERATÜR ÖZETİ	19
3.1	Farmasötik Ürünlerden Kaynaklı Kirleticiler ve YDD çalışmaları	19
4	MATERYAL VE YÖNTEM	28
4.1	Likit Farmasötik Ürüne Ait Sistemin Tanımlanması	30
4.2	Üretim Sonrası Oluşan Atıksu Kompozisyonunun Belirlenmesi	31
4.2.1	Atıksu Numunelerinin Alınması	31
4.2.2	Analiz Metodunun Geliştirilmesi	33
4.2.3	Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi	33
4.3	Likit Farmasötik Ürünün Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi	34

4.3.1	YDD Amaç ve Kapsamın Belirlenmesi	35
4.3.1.1	Amaç ve Kapsam Tanımı	35
4.3.1.2	Fonksiyonel Birimin Belirlenmesi	35
4.3.1.3	Sistem Sınırlarının Tanımlanması	35
4.3.2	Envanter Analizi	36
4.3.2.1	İlaç Üretimi İçin Kullanılan Hammadde Gereksinimleri	36
4.3.2.2	İlaç Üretimi İçin Proseste Kullanılan Enerji Gereksinimi	36
4.3.2.3	Hammaddelerin Üretimine ait Akış Diyagramları ve Gerekli Hammadde miktarlarının hesaplanması	37
4.3.2.4	Sistem Envanter Girdileri	52
4.4	Etki Değerlendirme Kategorilerinin Belirlenmesi	56
4.5	Nihai Kimyasal Bileşenlere Ait Karakterizasyon Faktörleri	57
5	LİKİT FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ETKİ DEĞERLENDİRME HESAPLAMALARI VE SONUÇLARI	59
5.1	Etki Değerlendirme Sonuçları	59
5.2	YDD Metodlarına Göre Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması	62
5.2.1	ReCiPe 2016 Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması	62
5.2.2	ILCD 2011 Midpoint+ Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması	65
5.3	Nihai Kimyasal Bileşenlerin Atıksu Emisyon Değerlerine Ait Ekotoksisite Hesabı	67
5.4	Alternatif Kimyasal Bileşen için Ar-Ge Çalışması Sonucu	68
6	SONUÇ VE ÖNERİLER	72
	KAYNAKLAR	76
	ÖZGEÇMİŞ	83

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Yaşam Döngüsü Analizi Değerlendirme Yöntemi	10
Şekil 2.2: Envanter Analizi Aşamaları	12
Şekil 4.1: YDD Yöntem Genel Şeması	28
Şekil 4.2: Likit Farmasötik Ürüne ait Üretim Şeması.....	30
Şekil 4.3: Üretim tesisi atıksu akış diyagramı	32
Şekil 4.4: Klorheksidin Kimyasal Soy Ağacı.....	39
Şekil 4.5: 1,6-Hexanediamine veri seti sistem girdileri.....	40
Şekil 4.6: Sodium Dicyanamide veri seti sistem girdileri.....	41
Şekil 4.7: Hexamethylene Bis-cyanoguanidine sistem girdileri	41
Şekil 4.8: 4-chloroaniline veri seti sistem girdileri	42
Şekil 4.9: Klorheksidin veri seti sistem girdileri	42
Şekil 4.10: Tween 20 (Polysorbate 20) Kimyasal Soy Ağacı	44
Şekil 4.11: Cellulose Veri Seti Girdileri	45
Şekil 4.12: Sorbitol Veri Seti Girdileri.....	46
Şekil 4.13: Sorbitan Monododecanoate Veri Seti Girdileri	46
Şekil 4.14: Tween 20 Veri Seti Girdileri	47
Şekil 4.15: Benzidamin HCl Kimyasal Soy Ağacı	48
Şekil 4.16: 1-Propanamine, 3-chloro-N,N-dimethyl- Veri Seti Girdileri.....	49
Şekil 4.17: Benzenemethanamine,N-phenyl- Veri Seti Girdileri.....	50
Şekil 4.18: Carbonochloridic Acid, Ethyl Ester Veri Seti Girdileri	51
Şekil 4.19: Benzidamin HCl Veri Seti Girdileri	51
Şekil 4.20: Sorbitol Kimyasal Soy Ağacı	52
Şekil 4.21: SimaPro PhD 8.3'te Oluşturulan 27 Kimyasala Ait Envanter Listesi Ekran Görüntüsü.....	54
Şekil 4.22: SimaPro PhD 8.3 Veri Giriş Paneli Ekran Görüntüsü.....	55
Şekil 5.1: ReCiPe 2016 Midpoint Metodu Etki Değerlendirme Sonuç Grafiği (Karakterizasyon Faktörlerine Göre)	63
Şekil 5.2: Tween 20 Proses Akış Diyagramı (ReCiPe 2016)	64
Şekil 5.3: ILCD 2011 Midpoint+ Metodu Etki Değerlendirme Sonuç Grafiği (Karakterizasyon Faktörlerine Göre)	66
Şekil 5.4: Tween 20 Proses Akış Diyagramı (ILCD 2011 Midpoint+).....	67

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1: Kimya Endüstrilerine Göre E Faktör Değerleri	2
Çizelge 2.1: Kaynaklarına Göre Mikrokirletici Grupları	7
Çizelge 2.2: Çevresel Etki Kategorileri	14
Çizelge 2.3: Gabi ve SimaPro Yazılım Araçları Karşılaştırma Tablosu [30] [31]..	17
Çizelge 3.1: Mikrokirleticilerin Kentsel Arıtma Tesislerindeki Giriş-Çıkış Konsantrasyonları ve Arıtılma Oranları	24
Çizelge 4.1: Üretimde Kullanılan Kimyasal Bileşenlerin (1500 L'deki) Arıtma Tesisi Çıkış Miktarları (g)	33
Çizelge 4.2: Çıkış Suyu Emisyon Konsantrasyonları (kg/m ³) (5.000 L Üretim Sonucu Oluşan).....	34
Çizelge 4.3: 5.000L.' lik üretim için gerekli hammadde miktarları	36
Çizelge 4.4: Sistem Envanter Girdileri	53
Çizelge 4.5: YDD metodları (ReCiPe 2016, ILCD 2011 Midpoint+) etki kategorileri	57
Çizelge 4.6: Üretimde Kullanılan Kimyasal Bileşenlere Ait Karakterizasyon Faktörleri (UseTox veritabanından derlenmiştir.).....	58
Çizelge 5.1: ReCiPe 2016 ve ILCD 2011 YDED Metotları Normalizasyon Faktörleri	59
Çizelge 5.2: ReCiPe 2016 Midpoint Etki Değerlendirme Sonuçları (5.000 L'lik Üretime ait Normalize Edilmiş Sonuçlar)	60
Çizelge 5.3: ILCD 2011 Midpoint+ Etki Değerlendirme Sonuçları (5.000 L'lik Üretime ait Normalize Edilmiş Sonuçlar)	61
Çizelge 5.4: Atıksu Emisyon Değerlerinin Karakterizasyon Faktörlerine Göre Çevresel Etkileri	68
Çizelge 5.5: Klorin Dioksit ve Klorheksidin Glukonat Ekotoksosite Potansiyeli Karşılaştırma Çizelgesi.....	69
Çizelge 5.6: Tween 20'nin Coconut Oil ve Palm Kernel Oil'den Üretilmesi Halinde Toplam Etkideki Azalma Oranı (ILCD 2011).....	70
Çizelge 5.7: Tween 20'nin Coconut Oil ve Palm Kernel Oil'den Üretilmesi Halinde Toplam Etkideki Azalma Oranı (ReCiPe 2016)	71

1 GİRİŞ

Gelişen teknoloji ve artan ihtiyaçlar doğrultusunda üretilen ve tüketilen kimyasal ürünlerin çeşitlilik kazanmasına paralel olarak bu kimyasalların suya, toprağa ve havaya deşarj edilen emisyonları da çeşitlilik kazanmıştır. Mikrokirletici olarak adlandırılan bu emisyonlar, çeşitliliğinin fazla olması ve halen birçok bileşenin tespit edilememiş olması, alıcı ortamlardaki konsantrasyonları ve olası çevresel etkileri henüz tam olarak anlaşılamadığı için önem taşımaktadır.

Farmasötik ürünlere yönelik yaşam döngüsü, özellikle çevresel etki anlamında bilim dünyasında endişe yaratmaktadır [1] [2] [3] . Birçok ilaç insan ve hayvan bünyesinde metabolize olmakta ve bu ilaçların bileşenleri ve metabolitleri alıcı ortamlarda zarar verici etkiye neden olmaktadır. Ancak buna karşın farmasötik ürünlerin üretimiyle ilgili analiz çalışmaları yapılmamıştır [4]. Çevre ile ilgili dergilerde yayınlanan farmasötik ürünlere yönelik YDD çalışmalarının sayısı 20'den azdır [5]. Farmasötik ürünlerin üretim yöntemleri ve içerikleri gizlilik içermesi, yeterli politik baskının olmaması, çevre alanında yapılan çevresel etki değerlendirme çalışmalarının enerji santralleri, tekstil, gıda gibi diğer endüstrilere odaklanması, ileri teknoloji ürünü olarak nitelendirilmesinden dolayı önceliğin Ar-Ge çalışmalarına verilmesi gibi nedenlerden dolayı ilaçların çevresel açıdan incelendiği çalışma sayısı literatürde birkaç çalışmanın ötesine geçememiş durumdadır. Bu ürünlerin üretimine yönelik yapılan çalışmalarda ise [6] [7] ilaç üretimde kullanılan etken maddeler gizli tutulmakta ve ağırlıklı olarak solvent gibi genel kimyasallar ve enerji tüketiminden kaynaklı etkiler incelenmektedir.

Diğer kimyasal maddelere oranla çevresel etkileri [8] ve E faktörü değerinin çok daha yüksek olması, farmasötik ürünlerin YDD çalışmalarını önemli kılmakta ve sürdürülebilir üretim ve tüketim yaklaşımına katkı sağlayarak çevresel performansının iyileştirilmesinde açısından önemli rol oynamaktadır. E faktör, bir ürünün üretimi sırasında oluşan atığın ya da yan ürünün, üretilen ürün miktarına oranı olarak tanımlanmaktadır. Bazı kimya endüstrilerine ait E faktör değerleri Çizelge 1.1' de gösterilmiştir [9].

Çizelge 1.1: Kimya Endüstrilerine Göre E Faktör Değerleri

Endüstri Grupları	Üretim Tonajı	Kg Yan Ürün/ Kg Ana Ürün
Temel, Yüksek Hacimde Üretilen Kimyasallar	$10^4 - 10^6$	<1-5
Saflık Derecesi Yüksek Kimyasallar	$10^2 - 10^4$	5-50
Farmasötikler	$10 - 10^3$	25->100

Farmasötik ürünlerin E faktör değerlerinin yüksek olmasının en önemli nedeni, kullanılan kimyasal bileşenlerin yüksek saflıkta olmasının gerekmesi (%90'dan fazla saflık) ve bu bileşenleri elde etmek için tüketilen alt kimyasalların toplam miktarı ve tüketilen enerji miktarının üretilen kimyasal bileşenden çok daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Mikrokirletici grupları arasında yer alan farmasötik ürünlerin atıksu kaynaklarındaki konsantrasyonlarının öncelikli kaynakları üretimlerinden, evsel ve hastane kullanımlarından, besi çiftliklerindeki veterinerlik uygulamalarından açığa çıkmaktadır. Farmasötik mikrokirleticilerin çevresel problemlerinin tanımlanmasına yönelik yapılan literatür çalışmalarında [10] [11] [12], alıcı ortamlardaki konsantrasyonlarını belirlemeye, arıtma yöntemlerine ya da farmasötik ürünün üretim prosesinden kaynaklı etkilerin belirlenmesi olarak ele alınmıştır.

Farmasötik ürünlerin üretiminde kullanılan hammaddeler, ilaç üretimi esasları gereği insan üzerinde toksik etkiye sahip olmaması gerekmektedir. Ancak kullanılan hammaddelerin üretiminde kullanılan bileşenlerin de incelenmesi gerekmektedir. Farmasötik endüstrisinde kullanılan kimyasal maddelerin insan üzerinde standartlara uygun olarak test edildiğinden bilinen toksik etkisi olmamasına karşın ekosistem üzerinde toksik etkileri bulunabilmektedir. YDD çerçevesinde, farmasötik üretimi sonucu oluşan atıksudaki kimyasallara ait ekotoksikite potansiyellerinin kantitatif belirlenmesi için gerekli olan her bir kimyasala ait karakterizasyon faktörleri halen bir çok ilaç için belirsizdir.

Bu tez kapsamında, likit fazlı farmasötik bir ürüne ait gerçek üretim değerleri kullanılarak durum çalışması ile kullanılan etken maddelerin üretimlerinden ve ilaç

Üretim prosesinden kaynaklı çevresel etkileri incelenerek farmasötik endüstrisinin çevresel açıdan problemlı yönleri irdelenmiştir. YDD envanteri olarak kullanılan hammaddelerin üretim girdisi ve emisyon verileri mevcut veritabanlarında yer almadığından, bu maddelerin üretim/tedarik zinciri beşikten kapıya bütünsel bir yaşam döngüsü yaklaşımla farmasötik ürüne ait toplam çevresel etkiler analiz edilmiş, ne düzeyde azaltılabileceğine dair Ar-Ge alışması yapılmıştır.

1.1 Tezin Amacı

Bu tezin öncelikli amacı evre yönetimi ve doğal kaynakların yeniden kullanımı konularında risk teşkil eden farmasötik ürünlerin hem üretim süreci hem de üretiminden kaynaklı mikrokirleticilerin incelenmesi ve olası çevresel etkilerinin tayin edilerek farmasötik endüstrisinin çevresel problemlerinin irdelenmesidir. Mikrokirleticilerin biyolojik arıtma ünitelerinin verimli çalışmasını olumsuz etkilediği ve alıcı ortamda toksik etkilere neden olduğu bilinmektedir [13]. Bu tez çalışmasında, etken maddeleri Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan ve oral dezenfektan olarak kullanılan likit farmasötik ürünün üretiminden kaynaklı olası çevresel etkilerini araştırmak amacıyla YDD alışması yapılmış ve bu kimyasalların seçilen etki kategorilerine katkıları araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre etki kategorileri skorlarının düşürülebilmesi için kullanılabilecek alternatif kimyasal bileşenlerin Ar-Ge alışması yapılmış ve alternatif üretim yolu önerilerinde bulunulmuştur.

1.2 Tezin Kapsamı

Bu tez çalışması kapsamında, etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan likit farmasötik ürünün gerçek üretim verileriyle envanter oluşturularak YDD çalışmasının yürütülmesi, farmasötik ürünlerden kaynaklı oluşan mikrokirleticilere yönelik kapsamlı literatür taraması ve atıksu kompozisyonunun analizi ve ilgili ekotoksisite potansiyelinin bulunması ile araştırma konusuyla ilgili son gelişmeler çerçevesinde verilerin analiz edilmesi ve etki değerlerinin yorumlanması, etki değerlerinin azaltılmasına yönelik önerilerin sunulması gerçekleştirilmiştir.

YDD alışması ISO 14040 standartları doğrultusunda yapılmıştır. YDD aracı olarak SimaPro PhD 8.3.0.0 kullanılmıştır.

Tez alışması altı bölümden oluşmaktadır. Bu kapsamda;

İlk bölümde tezin amaç ve kapsamı ile birlikte tez çalışmasının gerekliliğini anlatan giriş özeti,

İkinci bölümde farmasötik ürünlerin üretiminden kaynaklı çevresel sorunlar, küresel ve Türkiye'deki ekonomik değeri, farmasötik ürünlerden kaynaklı mikrokirleticilerin tanımı ve sınıflandırılması ile YDD genel çerçevesi hakkında genel bilgiler,

Üçüncü bölümde farmasötik ürünlerin üretimi ve alıcı ortamlardaki etkileri üzerine literatür özeti,

Dördüncü bölümde tez çalışmasının yöntemi, YDD sistem sınırlarının tanımı, Yaşam Döngüsü Envanter hesaplamaları, Etki Değerlendirme Metodu'nun seçimi ve kapsamı, atıksu analiz sonuçları, üretimde kullanılan kimyasallara ait kimyasal soy ağaçlarının oluşturulması ve bu kimyasalların üretimi için gerekli hammadde miktarlarının hesaplamaları, ana kimyasal bileşenlere ait ekotoksosite potansiyellerinin hesabı için karakterizasyon faktörleri,

Beşinci bölümde, Yaşam Döngüsü Etki Değerlendirmesi sonuçları, etki değeri yüksek olan kimyasal bileşenin ve etkinin temel kaynağının analizi, ana kimyasal bileşenlere ait ekotoksosite potansiyeli hesaplama sonuçları ve likit farmasötik ürünün üretiminden kaynaklı çevresel sorunların iyileştirilmesine yönelik alternatif kimyasal bileşen önerisi için Ar-Ge çalışması,

Altıncı bölümde, YDED çalışmasının sonuçları ve ilaç üretiminden kaynaklı çevresel sorunlara ait yorum ve öneriler sunulmuştur.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Farmasötik Ürünlerden Kaynaklı Çevresel Sorunlar

Farmasötik ürünler günümüzde insan sağlığı, veterinerlik çalışmaları ve tarım alanında önemli bir role sahiptir. Ancak farmasötik ürünlerin tüketimi beraberinde çevresel sorunlara da yol açmaktadır. İlaçların çevresel etkileri, alıcı ortamlarda bulunma konsantrasyonları ve varlığını devam ettirdiği süre boyunca ne gibi değişimlere uğradığı konusunda net bilgiler bulunmamaktadır. Farmasötik kirleticiler alıcı ortamda birkaç $\mu g/L$ ile birkaç ng/L derişimlerde bulunabilmektedir. Düşük konsantrasyonlarına rağmen etkilerinin yüksek olma ihtimali bulunduğundan son yıllarda sıklıkla bu konudaki çevre araştırmalarının artması gerektiği dile getirilmektedir.

Günümüz dünyasında tüketilen ilaç miktarları göz önünde bulundurulduğunda olası çevresel etkileri ve alıcı ortamda bulunma konsantrasyonları dikkate değer boyutlara ulaşabilmektedir. Mikrokirleticiler, alıcı ortamda kısa süreli ve uzun süreli toksisite, endokrin bozucu etki ve mikroorganizmaların antibiyotik direnci kazanması başta olmak üzere çeşitli olumsuz etkilere neden olmaktadır [14] [15]. Örneğin östrojen gibi hormonal ilaçların alıcı ortamda bulunmasının balıkların üreme bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada hormonal ilaçlardan kaynaklı kirleticilerin bulunduğu kanalizasyon atığının hermafroditli balıkların oluşumuna neden olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada gözlemlenen kafes balıkların 3 haftalık bir süre içerisindeki maruziyet sonucu “plazma vitellogenin” konsantrasyonlarının 1000 katın üzerine çıktığı gözlemlenmiştir. Bu konsantrasyonlar bölgeye bağlı olarak 500 ile 100,000 kat arasında değişen bir artış göstermiştir [16]. Çalışmada temel alınan çok düşük konsantrasyonlarda bile alıcı ortamda olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Buna ek olarak farmasötiklerin düşük konsantrasyonları olsa dahi hedef olmayan organizmalar ile sinerjik etki kurması ile anlamlı konsantrasyonlara çıkabileceği ortaya koyulmuştur [17].

2.2 Mikrokirleticilerin Genel Tanımı ve Sınıflandırılması

Mikrokirleticiler uzun yıllardır var olmasına rağmen, artan nüfus ve tüketim miktarları nedeniyle alıcı ortamlardaki konsantrasyonları son yıllarda özellikle dikkat çekmiş ve bilim dünyasında yapılan çalışmalar artmıştır. Mikrokirleticiler başta farmasötik

ürünler, kişisel bakım ürünleri, steroid hormonlar, endüstriyel kimyasallar ve tarım ilaçları olmak üzere sayısı ve çeşitliliği tam olarak bilinmeyen birçok bileşikten kaynaklanmaktadır. Bu kirleticilerin konsantrasyonları birkaç ng/L ile birkaç µg/L arasında olabilmektedir. Özellikle atıksuda teşhisinin zor olmasının yanı sıra arıtma tesisleri ve arıtma sonrası alıcı ortamda olumsuz etkilere sahiptir. Mevcut atıksu arıtma tesisleri mikro kirleticilerin arıtılması için özel olarak tasarlanmış yapıya sahip değildir. Bunun sonucunda ise tüketim miktarı çok fazla olan mikrokirletici kaynakları, atıksu arıtma tesisine ulaştığında arıtılmadan deşarj edilebilmekte ve tesisin çalışma mekanizmalarını olumsuz etkilemektedir [18]. Mikrokirleticiler, alıcı ortamda kısa süreli ve uzun süreli olmak üzere toksisite, endokrin bozucu etki ve mikroorganizmaların antibiyotik direnci kazanması başta olmak üzere çeşitli olumsuz etkilere neden olmaktadır [14] [15].

Günümüzde bazı ülkelerde mikrokirleticilere (örneğin; nonilfenol, bisfenol, diuron) ait deşarj standartları 2008/105/EC direktiflerine göre uygulanmaktadır (European Parliament and The Council, 2008). Ancak farmasötikler, kişisel bakım ürünleri ve steroid hormonlar henüz bu listeler arasında bulunmamaktadır. Yakın geçmişte mikrokirleticilerin farklı alıcı ortamlarda oluşmasına ve bunların arıtılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Mikrokirletici grupları başlıca ilaçlar, kişisel bakım ürünleri, steroid hormonlar, yüzey aktif maddeler, endüstriyel kimyasallar ve tarım ilaçları olmak üzere sınıflandırılmaktadırlar. Mikrokirletici grupları ve kaynakları Çizelge 2.1' de gösterilmiştir [19].

Çizelge 2.1: Kaynaklarına Göre Mikroirletici Grupları

Kategori	Önemli Alt Sınıfları	Başlıca Kaynakları
İlaç	Lipid düzenleyiciler, antibiyotikler, antikonvulsanlar, β -blokerler, uyarıcılar ve NSAİD (steroid olmayan iltihap giderici ağrı kesiciler)	Evsel atıksular(metabolizma sonrası boşaltım), Hastane atıkları ve atıksuları, Hayvan besi çiftlikleri (veterinerlik ilaçları)
Kişisel Bakım Ürünleri	Parfümler, dezenfektanlar, böcek kovucular, şampuanlar	Evsel atık su (banyo, traş, yüzme)
Steroid Hormonları	Östrojenler	Evsel Atık su
Yüzey Aktif Maddeler	İyonik olmayan yüzey aktif maddeler	Evsel Atık Su (banyo, çamaşır yıkama, bulaşık yıkama) Evsel Atık Su (materyallerden süzülen)
Endüstriyel Kimyasallar	Plastikleştiriciler, yangın söndürücüler	Endüstriyel atık su (endüstriyel temizlik deterjanlarından kaynaklı)
Tarım İlaçları	Böcek öldürücü ilaçlar, herbisitler, fungusitler	Tarımsal akıntılar, evsel atık su (uygun olmayan temizlikten, tarımsal uygulamalardan)

2.2.1 Farmasötik Kaynaklı Mikroirleticilerin Sınıflandırılması

Farmasötik mikroirleticiler, ilaç üretim fabrikalarından, hastanelerden, besi çiftliklerindeki veterinerlik uygulamalarından ve ilaçların evsel kullanımlarından kaynaklı olarak atıksu arıtma tesislerine ulaşan ve atıksu içerisinde çok düşük derişimlerde bulunan kirletici gruplarıdır.

Farmasötik ürünler, antibiyotikler, antikonvulsanlar, β -blokerler, analjezik ve anti-inflamatuvarlar, uyarıcılar, NSAİD'ler (steroid olmayan iltihap giderici ağrı kesiciler)

ve steroid hormonlar olmak üzere temelde 7 kategoride tanımlanmaktadır. Tez çalışması kapsamında incelenecek olan etken maddeler Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl anti-inflamatuvar ilaçlar sınıfında yer almaktadır.

2.2.2 Farmasötik Ürünlerin Yerel ve Küresel Ölçekte Piyasa Değeri

Günümüzde ilaç endüstrisi ve kimya alanındaki gelişmelerle birlikte ilaçların çeşitliliği artış göstermiştir. Buna ek olarak dünya genelinde ilaç kullanım miktarı da artış göstermektedir. Dünya genelinde 2014 yılına ait yıllık ilaç üretiminden elde edilen gelir yaklaşık olarak 997 milyar dolar iken bu rakamın 2021 yılı için 1,455 milyar dolar olacağı ön görülmektedir.

2014 yılı küresel ilaç sektörü verileri incelendiğinde Türkiye'nin 2014 yılında ilaç satışından elde ettiği gelir yıllık olarak ortalama 8.56 milyar dolardır. İhraç ettiği ilaçların ekonomik değeri 756 milyon dolar iken ithalat yoluyla ülkeye giren ilaçların ekonomik değeri yaklaşık 4.2 milyar dolardır. Kişi başı sağlık gideri ise 1,036 dolardır [20]. 2015 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan rapora göre Türkiye'de 3.100 çeşit ilaç üretildiği bilinmektedir. Diğer taraftan farklı dozajlar ve değişik farmasötik yapılar ile bu rakam 8.000 civarına çıkmaktadır. Sektörde genellikle antibiyotikler, analjezikler olmak üzere birçok ilaç etkin maddesi üretilmekte olup ilaç üretiminde kullanılan hammaddelerin yaklaşık %80'i ithalat ile sağlanmaktadır.

2012 yılı itibariyle Türkiye'de tüketilen ilaçların yaklaşık %73,5'i ülkemizde üretilmektedir [21]. 2016 yılında yapılan bir araştırmaya göre Türkiye'de yıllık ortalama 2 milyar kutu ilaç tüketilmektedir. Tez çalışmasında incelenen farmasötik ürüne ait Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl etken maddelerinin yer aldığı ilaçların Türkiye'deki üretilen sayısı 1 Haziran 2018 tarihinde yayınlanan "Nihai Ruhsatlı Ürünler Listesi"ne göre 57 adettir [22].

2.3 YAŞAM DÖNGÜSÜ DEĞERLENDİRMESİ (YDD)

YDD, bir ürünün ya da hizmetin başlangıçtan son haline kadar olan tüm süreçlerin tamamını ele alan ve olası çevresel etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir yaklaşımdır. Yani; bir ürünün üretilmesi için gerekli olan hammaddenin üretimini, bu hammaddelerden ürünün ortaya çıkarılmasını, bitmiş ürünün kullanılması ve

kullanım sonrası geri dönüşümü ya da bertarafı boyunca oluşabilecek tüm çevresel etkilerin incelenmesidir. Bu süreçler boyunca ihtiyaç duyulan enerjinin üretimi ve ürünlerin taşınması için tüketilen yakıtların oluşturabileceği çevresel sorunlar da yine YDD kapsamında dikkate alınmaktadır.

2.3.1 YDD'nin Tarihsel Gelişim Süreci

YDD alanında ki çalışmalar 1960'lı yıllarda enerji ve hammadde tüketimine sınırlama getirmek amacı ile mevcut kaynakların envanter bilgilerinin değerlendirilmesiyle başlamış, 1970'lerin başlarında ise artan atık problemleri, yetersiz enerji üretimi ve sınırlı kaynaklardaki belirsizlikler nedeni ile YDD alanında ki geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır. Modern anlamda ilk YDD çalışması 1970'lerde Midwest Araştırma Enstitüsü'nde "Resource and Environmental Profile Analysis (REPA) adı ile yapılmıştır [23]. Yapılan bu çalışma etki değerlendirmesi yapılmadan yürütülmüş olan kaynak kullanımı ve üretimden kaynaklanan toplam emisyonların analizlerinden ibarettir [24] [25] [26]. 1990'da, SETAC tarafından "A Technical Framework for Life Cycle Assessment" adında bir seminer yapılmıştır. Bir ay sonrasında ise Leuven'de aynı konu başlığında Avrupa'da bir seminer düzenlenmiştir. SETAC tarafından düzenlenen bu seminerde YDD nin temel prensibi olan Envanter, Etki Analizi ve Geliştirme Analizi üçgeni kavramsallaştırılmış 1993'te ise Envanter Analizi, Etki Analizi ve Geliştirme Analizi olarak güncellenmiştir [25]. 1990-1993 yılları arasında SETAC ve SETAC Avrupa YDD geliştirme çalışmalarına öncülük ederek sundukları raporlar ile YDD etki değerlendirme metodolojilerinin gelişimindeki en önemli bilgi kaynaklarından biri olmuştur. Sonrasında ise yine 90'lı yıllarda Almanya, İsveç, Fransa, Amerika ve Japonya kendi ülkelerini yansıtan YDE geliştirme çalışmaları yürütülmüştür.

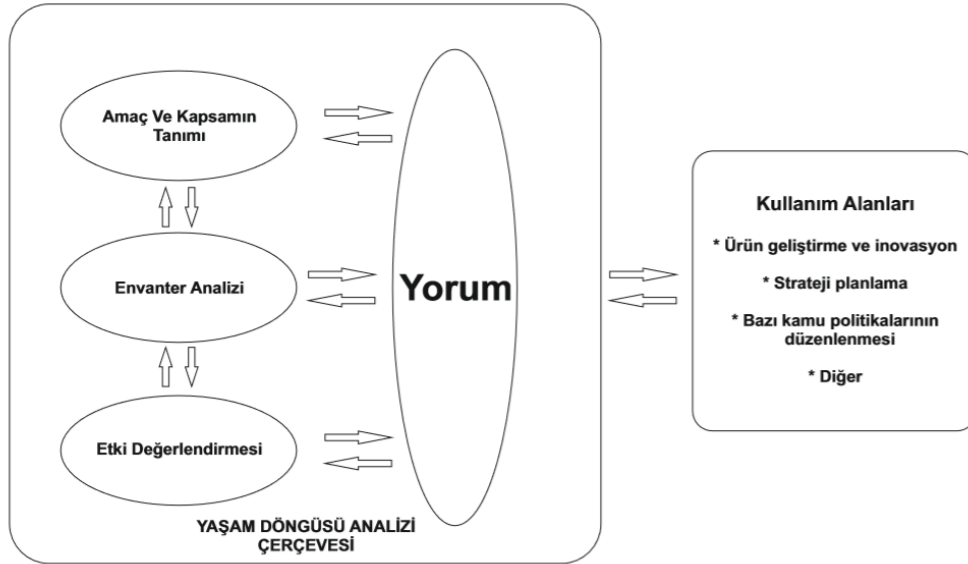
YDD bağlamında envanterin anlamı, incelenen sistemin beşikten mezara materyal ve enerji analizini tanımlamaktadır. Envanter analizi kapsamında sistem girdi ve çıktıları sonucu bunların çevresel etkileri sıralanmıştır. Envanter analizinden elde edilen veriler belirli kurallar çerçevesinde yorumlanması gerektiği 1990'da yapılan seminerde kabul edilmiştir. Daha sonra bu kurallar 1997 yılında ISO standartları çerçevesinde modifiye edilerek standardın ilk versiyonu oluşturulmuştur.

2.3.2 YDD Sisteminin Standardizasyonu ve Genel Çerçevesi

Bu bölümde anlatılan sunulan bilgiler ISO 14040 [27] standartlarının özeti halinde sunulmuştur. YDD kısaca; bir ürün ya da hizmetin muhtemel çevresel etkilerini ölçmek, değerlendirmek veya hesaplamak için kullanılan bir araçtır [28]. ISO 14040 çerçevesinde YDD'nin tanımlanan evreleri temelde dört aşamadan oluşmaktadır (Şekil 2.1).

- 1- Amaç ve kapsam tanımı
 - Hedef ve Kapsamın Belirlenmesi
 - Fonksiyonel Birimin Belirlenmesi
 - Sistem Sınırlarının Tanımlanması
- 2- Envanter analizi
- 3- Etki değerlendirmesi
- 4- Yorum

YDD'nin her evresinden elde edilen veri bir sonraki aşama için girdi olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.1: Yaşam Döngüsü Analizi Değerlendirme Yöntemi

2.3.2.1 Amaç ve Kapsamın Tanımı

YDD çalışmalarının ilk basamağı olarak amaç ve kapsam net olarak belirtilmelidir. Bu aşama çalışmanın devamındaki tüm aşamaları etkileyeceğinden dolayı önem taşımaktadır.

➤ Amaç ve Kapsamın Belirlenmesi

YDD, üretim, çevre, pazarlama, finans gibi bir çok alanda farklı hedefler doğrultusunda kullanıldığı için çalışmanın amacı belirlenirken önce hangi alanda kullanılacağı tanımlanmalı daha sonra ise çalışmanın gereklilik ve nedenleri, çalışma sonucunda ulaşılması planlanan hedefler, karşılaştırılmalı bir çalışma olup olmayacağı gibi bilgiler amaç ve kapsam tanımında net olarak belirtilmelidir.

2.3.3 Fonksiyonel Birimin Belirlenmesi

YDD çalışmaları tek bir ürün üzerinde yapılmıyorsa ya da tek bir ürün olması durumunda benzer ürün gruplarıyla kıyaslama yapılacaksa fonksiyonel birimin açıkça belirlenmesi gerekmektedir. Fonksiyonel birim kısaca, bir ürün ya da hizmete ait değerlendirme birimi olarak tanımlanabilir.

Fonksiyonel birimin tanımlanması, bir ürünün ya da hizmetin geliştirilmesi dahil, birden fazla ürün karşılaştırmalarında ortak bir ölçü olması açısından YDD çalışmalarında açıkça belirtilmesi gereken bir bölümdür. Envanter analizi kapsamında toplanan verilerin tamamı, tanımlanan fonksiyonel birim doğrultusunda kullanılması gerekmektedir. Sisteme ait fonksiyonel birim, açıkça belirlenmeli ve aynı zamanda sayısal anlamda ölçülebilir bir birim olmalıdır. Örneğin, bir ilacın üretimine ait YDD çalışması yapılırken tamamlanmış ve satışa hazır halde satılan şişe hacmi ya da gram cinsinden birim belirlenmelidir.

2.3.3.1 Sistem Sınırlarının Tanımlanması

Sistem sınırları, çalışma kapsamına hangi süreçlerin dahil ediliş edilmeyeceğinin belirlendiği bölümdür. Tanımlamanın yapılması konusunda net bir kısıtlama ya da direktif olmamasıyla birlikte temelde 3 seçenek bulunmaktadır. Bunlar;

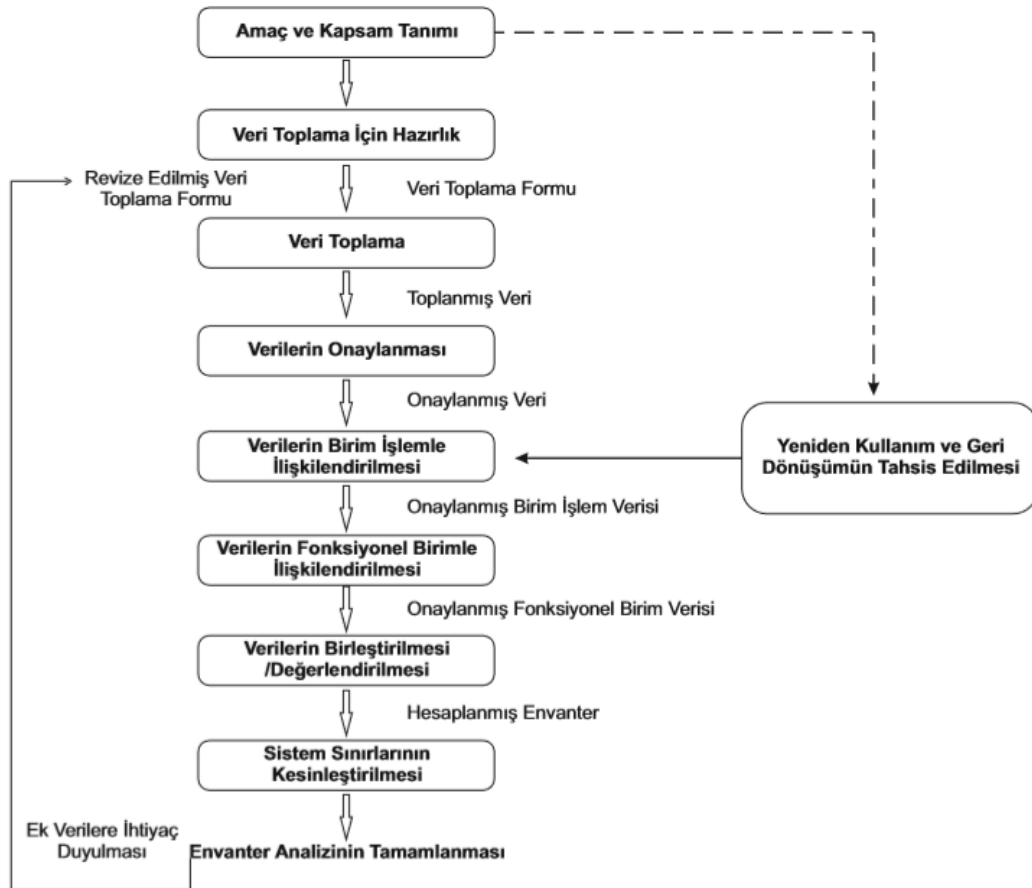
- **Beşikten mezara (Cradle to grave)** : Bir ürün ya da hizmetin ham maddelerinin üretim sürecini, enerji ihtiyaçlarını, tüketimini ve tüketim sonrasındaki akıbetinin tamamını kapsayan yaklaşımdır.

- **Beşikten kapiya (Cradle to gate) :** Ham maddelerin üretiminden başlayarak ürün ya da hizmetin proses sonuna kadar (tüketiciye ulaşmadan önceki süreç) olan kısımları kapsamaktadır.
- **Kapıdan mezara (Gate to grave) :** Üretim süreçlerini tamamlamış ürün ya da hizmetin tüketiciye ulaşmasıyla başlayıp bertarafı ya da yeniden kullanımını kapsayan yaklaşım olarak tanımlanmaktadır.

2.3.3.2 Envanter Analizi

Envanter analizi, YDD çalışması kapsamında tanımlanmış sistem sınırları içerisindeki tüm girdi ve çıktıların tanımlanması ve sayısallaştırılması işlemidir.

Toplanan tüm veriler doğrultusunda nihai envanter analiz tablosu (Şekil 2.2) oluşturulur. Envanter analizi tablosunda genellikle sisteme ait tüm malzeme ve enerji girişleri, bitmiş ürünler (varsa ara ürünler) ve emisyonların tamamı (havaya, suya, toprağa salınan emisyonlar) yer almaktadır.



Şekil 2.2: Envanter Analizi Aşamaları

2.3.3.3 Etki Değerlendirmesi

YDD çalışmaları kapsamında yapılan "Etki Değerlendirmesi"; belirlenmiş sistem sınırları kapsamında değerlendirilen her aşama için potansiyel çevresel etkilerinin tanımlanmasını, miktar ve önemlerinin belirlenmesini tanımlamaktadır. Envanter analiz tablosunda yer alan maddeler ve proses akış şeması boyunca oluşabilecek potansiyel çevresel etki kategorilerinin belirlenmesi, kullanılan ürün ve proseslerin belirlenen kategorilere katkılarının hesaplanması, karakterizasyon faktörleri ve çevresel etkilerinin ortak bir şekilde ifade edilmesini için stres etkeni - etki zincirlerinin tanımlanması bu süreç içerisinde belirlenir.

Yaşam döngüsü etki değerlendirme (YDED) için farklı gruplar tarafından geliştirilmiş bir çok yöntem bulunmaktadır. Etki değerlendirme yöntemleri arasında TRACI, ReCiPe, ILDC 2011, Eco-Indicator 99, CML ve Impact 2002+ en sık kullanılanlardandır. Her yöntem, içeriğinde farklı avantaj ve dezavantajlar barındırmaktadır. YDD kapsamında çalışılan ürün ya da hizmet doğrultusunda en uygun yöntemler seçilerek çalışılması, etki değerlendirme çalışmalarının daha doğru sonuç vermesi açısından önemlidir.

YDED temelde dört aşamada yapılmaktadır. Bu aşamalar ;

- Kategori Tanımı
- Sınıflandırma
- Karakterizasyon
- Değerlendirme / ağırlıklandırma

➤ **Kategori Tanımı**

YDED'nin ilk aşamasında etki kategorilerinin tanımının yapılması gereklidir. Hedef ve kapsam tanımlamasında belirlenen kararların devamı niteliği taşımaktadır. Etki kategorilerini tanımlamanın amacı, proseste kullanılan maddelerin hangi çevresel etki kategorisine etkide bulunacağını belirlemektir. YDED için günümüz itibarıyla otuza yakın etki kategorisi bulunmaktadır. Etki kategorileri, ele alınan ürün veya ürün sisteminden kaynaklanacak olan etkileri tanımlamak üzere seçilmelidir. Çizelge 2.2'de sık raporlanan etki kategorilerinden bazıları gösterilmiştir.

Etki kategorileri seçilirken ;

- *Bütünsellik* : Ürün ya da süreçten kaynaklı oluşabilecek çevresel etkiler bir listede toplanmalı,
- *Bağımsızlık* : Çevresel etki hesaplamalarının birbirini tekrar etmemesi açısından bağımsız etki kategorilerinin seçilmesi,
- *Karakterizasyon aşamasıyla ilişki* : Seçilmiş olan etki değerlendirmesi karakterizasyon yöntemleriyle ilgili olmalıdır

Çizelge 2.2: Çevresel Etki Kategorileri

Küresel Isınma Potansiyeli	Ekosisteme Zarar Potansiyeli
Ötrifikasyon Potansiyeli	Abiyotik Kaynakların Bozulma Potansiyeli
Ekotoksisite Potansiyeli	Biyotik Kaynakların Bozulma Potansiyeli
Asidifikasyon Potansiyeli	Fosil Yakıt Bozulma Potansiyeli
İnsan Toksisitesi Potansiyeli (Kanser)	Enerji Kullanımı
İnsan Toksisitesi Potansiyeli (Kanser olmayan)	Arazi Kullanımı
İnsan Sağlığı Potansiyeli (Hava Kriteri)	İç Ortam Hava Kalitesi
Stratosferik Ozon Bozunumu Potansiyeli	Su Kullanımı
Fotokimyasal Ozon Oluşum Potansiyeli	İyonlaştırıcı Radyasyon Potansiyeli

➤ Sınıflandırma

Envanter girdi ve çıktı verilerinin sınıflandırılmasının amacı, bu verilerle ilgili etki kategorileriyle ilişkilerinin saptanması ve gruplara ayrılmasıdır. Örneğin; CO_2 ve CH_4 Küresel Isınma Potansiyeli'ne etki ettiğinden dolayı bu etki kategorisi altında toplanırken, NO_x emisyonları "Asidifikasyon ve Ötrifikasyon" etki kategorilerine katkıda bulunduğu için bu grup altında yer alır. Sınıflandırma sayesinde

envanter analiz tablosunda yer alan her ürün ya da prosesin hangi etki kategorisine katkıda bulunduğu açıkça görülebilmektedir.

➤ **Karakterizasyon**

Karakterizasyonun amacı; incelenen sisteminin çevresel etkilerini ortak birimde ifade edebilmek için her emisyonun ilgili kategoriye katkısının sayısallaştırmasıdır. Her bir emisyonun hangi etki kategorilerine katkı sağladığı belirlendikten sonra, katkı düzeyi karakterizasyon faktörleri kullanılarak belirlenir. Karakterizasyon faktörleri birçok bileşen için YDD araçlarında bulunan etki değerlendirme metodlarının içerisinde mevcuttur. YDE'nin sonuçları karakterizasyon faktörleri kullanılarak referans birimlere dönüştürülür. Örneğin “Küresel Isınma Potansiyeli” etki kategorisi için referans madde CO_2 'dir ve referans birim “kg CO_2 –eşdeğeri” olarak tanımlanır. Küresel ısınmaya katkısı olan tüm emisyonlar ilgili karakterizasyon faktörlerine göre kg CO_2 -eşdeğerlerine dönüştürülür.

Her bir emisyonun kendi karakterizasyon faktörü vardır. Örneğin, CML metoduna göre metanın karakterizasyon faktörü 25'tir. Yani CML'ye göre 100 yıllık bir zaman dilimini dikkate alarak, metanın küresel ısınma potansiyeline olan katkısı CO_2 'in katkısına göre 25 kat daha fazladır. Bu değerler literatür bilgilerine dayanarak hesaplanmaktadır.

Karakterizasyon faktörü, incelenen bileşenin Fate Factor (FF), Exposure Effect (XE) ve Effect Factor (EF) değerlerinin çarpımıyla elde edilir. Fate Factor, emisyonun alıcı ortamda bulunma oranını ve farklı çevresel ortamlarda kalma süresini, Exposure Effect kirliliğe maruziyet ile birlikte oluşabilecek etkilerin modelleme sonucu değerlerini, Effect Factor ise bir türün diğer kimyasal faktörlere karşı duyarlılığını ifade etmektedir [29].

➤ **Yorumlama**

Yorumlama bölümünde, sonuçlar kontrol edilir ve sonuçların amaç ve kapsam tanımı ile uyumlu olup olmadığı değerlendirilir. İki adımdan oluşur:

- 1) Önemli konuların tanımlanması
- 2) Değerlendirme

Önemli konuların tanımlanması yapılırken YDE ve YDED sonuçlarının yapılandırılması yapılarak her bir ürün, süreç veya servisin YDE ve YDED sonuçlarına en fazla katkıda bulunan önemli konuları veya veri elemanları

tanımlanır. Önemli konular; enerji tüketimi, en büyük malzeme akışı, atıklar, emisyonlar ve benzeri envanter elemanları olabileceği gibi, miktarı önemli olan etki kategorisi indikatörleri veya taşıma ve enerji üretimi gibi tek başına birim süreç veya süreç grupları olabilir.

Değerlendirmenin amacı ise çalışmanın gerçekçiliği açısından önemlidir. Değerlendirme için aşağıdaki üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar;

- Bütünlük Kontrolü
- Duyarlılık Kontrolü
- Tutarlılık Kontrolü

Bütünlük kontrolünde kayıp veya eksik bilginin çalışmanın amaç ve kapsamı için gerekli olup olmadığının analizi yapılır. Eğer eksik bilginin gerekli olmadığı sonucuna varılırsa bunun kaydedilmesi gerekir. Duyarlılık kontrolü ise veri, varsayım, paylaşırma yöntemleri ve hesaplama prosedürlerine ait belirsizliklerin, sonucu ne ölçüde etkilediğini belirler. Tutarlılık kontrolünde kullanılan yöntemlerin amaç ve kapsamla tutarlılığı kontrol edilir. Kontrol edilecek konular veri kalitesi, sistem sınırları, zaman periyodu ve bölgesi veri simetrisi, paylaşırma kuralları ve etki değerlendirme şeklindedir.

➤ **Sonuçlar Öneriler ve Raporlama**

Yaşam Döngüsü Yorumlamasının amacı sonuç oluşturmak, sınırlamaları tanımlamak, YDD'den faydalanacaklara önerilerde bulunmaktır. Eğer sonuçlar tutarlı ise en son sonuca varılmış olur. Eğer tutarlılık elde edilmediyse başlangıca dönmek gerekebilir. Veri kalitesi gereksinimi, varsayım ve önceden tanımlı değer analizlerinin yapılması gereklidir. Çalışmanın sonucuna varıldığında karar vericilere çözüm önerilerinde bulunulur.

Raporlama YDE ve YDED'nin sonuçlarını, tüm verileri, yöntemleri, varsayımları ve sınırlamaları yeterli detayda içermelidir. Sonuçların raporu amaç ve kapsam tanımıyla uyumlu olmalıdır.

Ayrıca raporda eleştirel gözden geçirme yapılmalıdır. Buna göre; YDD yöntemlerinin ISO standartlarıyla uyumlu olması, verinin çalışmanın amacına uygun olması, sınırlamaların kurulması ve açıklanması, varsayımların belirtilmesi, raporun şeffaf olması gerekir.

2.3.4 YDD Yazılım Araçları Karşılaştırma Tablosu

YDD çalışmaları için birçok veri tabanı ve YDD programı bulunmaktadır. YDD çalışmalarında kullanılacak program ve veri tabanları seçilirken, verinin ve programın güvenilirliği, anlaşılabilirliği, kullanım rahatlığı ve değerlendirilecek prosese uygunluğu göz önünde bulundurulmaktadır. Günümüzde 30'a yakın YDD programı ve 20'den fazla veri tabanı bulunmaktadır. YDD çalışmalarında çevresel etkilerin hesaplanması için en sık kullanılan programlar GaBi ve SimaPro'dur. Programların özelliklerinin karşılaştırılmasına ait bilgiler Çizelge 2.3'te sunulmuştur.

Çizelge 2.3: Gabi ve SimaPro Yazılım Araçları Karşılaştırma Tablosu [30] [31]

GABI Software	SimaPro
- Kolay anlaşılır arayüz ve sistem yapısına sahiptir. - Senaryo, hassasiyet ve parametre analizi yapılabilen. - Sonuçlar için farklı çeşitlerde diyagramlar oluşturulabilmesi, - Yüksek kaliteli veri tabanı, geniş ölçekte ve farklı endüstrilerde kullanılan veri setlerini içermesi, - Otomobil ve elektronik endüstrisinde sıklıkla kullanılması. - Harici veritabanlarının yazılım içine aktarılmasına olanak sağlaması (Ecoinvent, ReCiPe, Agri-footprint vb.)	- Sezgili kullanıcı arayüzü, - Kullanımının kolay öğrenilebilir olması, - İki ya da daha fazla ürünün kıyaslanabilir olması ve farklılıklarının analizinin yapılabilirliği, - Özel etki kategorilerini içermesi, - Gerçek zamanlı etki değerlendirme analizi sonuçları, - Kolaylıkla çalışmacının kendi YDED metodunu oluşturulabilmesine imkan tanınması, - Düzenlenebilir veritabanı, - Ecoinvent, Agri-footprint, ReCiPe gibi ücretli veritabanlarının, yazılım içinde kurulu halde olması (harici ödemeye ihtiyaç duyulmaması)

SimaPro' nun sahip olduğu veri kütüphanesi Ecoinvent, Agri-foot Print, USLCI, ELCD ve bir çok veri tabanının birleşiminden oluşmakta ve ekstra ücret ödenmemektedir. Bu özelliğinden dolayı spesifik üretim proseslerinin yaşam döngüsü değerlendirmesinde verimli bir şekilde kullanılmaktadır. Modelleme arayüzünün daha kolay olması, çıktı verilerinin üç farklı kategoride (havaya, suya ve

toprağa emisyon) ele alınabilmesi ve etki kategorilerinin daha geniş olması nedeniyle Gabi yazılımından avantajlı hale gelmektedir. Sahip olduğu avantajlardan dolayı tez çalışmasında SimaPro PhD 8.3.0.0 yazılımı kullanılmıştır.



3 FARMASÖTİK ÜRÜNLER İLE İLGİLİ YDD LİTERATÜR ÖZETİ

Farmasötik ürünlerin çevresel etkileri bilim dünyasında endişe uyandırmakla beraber odak noktası haline gelmesine rağmen uluslararası çevre dergilerinde bu konuda yayınlanan çalışma sayısının 20'den az olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda ele alınan ürünlerin, ilaç endüstrisi gereği içeriğinin gizli tutulması da farmasötik ürünlerde kullanılan etken maddelerin çevresel etkilerinin hangi prosesten kaynaklandığı konusunda açık bir bilgi sunmamaktadır.

İlaç endüstrisinden kaynaklı çevresel etkilerin birden fazla yayılma kaynağı bulunmaktadır. Bu kaynaklar başlıca üretim ve Ar-Ge faaliyetleri, evsel ve hastane kullanımları, veterinerlik uygulamaları olarak tanımlanmıştır. Farmasötik ürünlere yönelik YDD çalışmaları ele alınırken bütünsel bir yaklaşım izlenerek, sadece üretim prosesine değil, hammaddelerin de üretimine odaklanması gerekmektedir. Bütünsel yaklaşım ile farmasötikler incelendiğinde sürdürülebilir üretim desteklenebilecektir.

3.1 Farmasötik Ürünlerden Kaynaklı Kirleticiler ve YDD çalışmaları

Mikrokirleticiler uzun yıllardır var olmasına rağmen, artan nüfus ile doğru orantılı olarak tüketim miktarlarının da artması, bu emisyonların alıcı ortamlardaki konsantrasyonlarını dikkat çekecek boyutlara ulaştırmış ve son yıllarda bilim dünyasında mikrokirleticilerin alıcı ortamlarda bulunmaları ve olası etkileri üzerine çalışmalar sıklaşmıştır. Mikrokirleticiler başta farmasötik ürünler, kişisel bakım ürünleri, steroid hormonlar, endüstriyel kimyasallar ve tarım ilaçları olmak üzere sayısı ve çeşitliliği tam olarak bilinmeyen birçok bileşenden kaynaklanan ve alıcı ortamlarda bulunma konsantrasyonları birkaç ng/L ile birkaç µg/L arasında değişebilen kirletici türü olarak tanımlanmaktadır.

Dünya çapında, her yıl binlerce ton farmakolojik olarak aktif madde kullanılmakta ancak çoğu ilacın, amaçlanan kullanımından sonraki nihai kaderi hakkında oldukça az şey bilinmektedir. Tüketilen ilaçların büyük bir kısmı (% 90'a kadar) değişmeden atılabilirken, metabolitler, bakteriyel etki yoluyla aktif bileşiğe geri dönüştürülebilmektedir [32]. Mevcut çalışmalara göre kullanım sonrası kanalizasyona taşınan bu kirleticilerin arıtma tesislerinde tam olarak arıtılamadığı görülmüştür. Buna ek olarak ilaçların yeraltı suları, yüzey suları ve hatta denizlerdeki

konsantrasyonları, bazı pestisitlerle yarışacak düzeyde yüksek miktarlarda olduğu gözlemlenmiştir [33].

Farmasötik ürün kaynaklı kirleticiler, bu ürünlerin üretiminden, tüketimi sonrası metabolize edilmesiyle kanalizasyon sistemine aktarılmasından, tüketilmeyen ürünlerin evsel atıklarla birlikte katı atık depolama sahalarına atılmasından ve yanlış bertarafından dolayı yüzey sularını, toprağı ve hatta yeraltı sularını tehdit eden bir unsur haline gelmektedir. Buna ek olarak, ilaçların çevresel yarı ömrünün uzun olması ve atıksularla sürekli deşarjı sonucunda kronik maruziyetle alıcı sucul ortamda yaşayan canlılar üzerinde ne tür sonuçlar doğuracağı bilinmemesinden dolayı doğal kaynakların yönetimi noktasında tehdit oluşturmaktadır.

Farmasötik ürünlerin üretiminde binlerce farklı etken madde ve yardımcı bileşen kullanılmaktadır. Bu bileşenlerin kullanım sonrasında ya da alıcı ortama ulaştıklarında ne tür değişikliğe uğradığı ise tam olarak bilinmemektedir. Farmasötik ürünlerden kaynaklı oluşan kirleticilerin alıcı ortamlarda teşhislerinin zor olması ve olası çevresel etkilerinin ne olacağı bilinmemesi nedeniyle üzerinde durulması ve yönetilmesi oldukça gerekli olan bir konu haline gelmektedir [34]

Tüm bu nedenlere ek olarak, farmasötik kaynaklı mikrokirleticilerin çok daha önemli bir etkisi daha bulunmaktadır. Özellikle ilaçlar, doğrudan tüketimi olan (diğer maddeler gibi uzun kullanım ömrü hedeflemeyen) ve insan&hayvan bünyesinde metabolize edilmeye yönelik tasarlanan bileşenler olduğundan dolayı, kullanım sonrası çevresel alıcı ortama ulaşan konsantrasyonlarının burada yaşayan canlı organizmalar üzerinde de etkiye neden olabileceğı düşünülmektedir ve bu etkilerin tespit edilmesi önem arz etmektedir [35] [36] [37] [38].

Tüm bu bilgiler doğrultusunda farmasötik ürünlerin çevresel etkilerini anlayabilmek adına bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, farmasötik endüstrisinin incelenmesi, alıcı ortamlardaki konsantrasyonlarının tayini, arıtma tesislerinde arıtılma oranları ve ilaç üretimine yönelik YDD çalışmaları olarak gruplandırılabilir. Literatür olarak en büyük eksiklik ise farmasötik ürünlerin üretime yönelik YDD çalışmalarının sayısının çok az olmasıdır.

Özellikle son 10 yıl içerisinde artış gösteren farmasötiklerin üretimi için 3000'den fazla bileşik, ilaç olarak kullanılmakta ve yıllık üretim miktarları yüzlerce tonu geçmektedir [39]. Tüketilen bu ilaçların, kentsel ve hayvan çiftliklerinin arıtma

tesislerinde hatta yüzey sularında dahi mevcut olduğu tespit edilmiştir [40]. Üstelik bu kirleticiler, sucul ekosistem ve insan sağlığı üzerinde endokrin bozucu etkiye ve antibiyotik direnci kazanmış mikroorganizmaların gelişimine de neden olabileceği ortaya koyulmuştur [41].

Deşarj edilmiş farmasötik içerikli atıksular, arıtma tesislerinde arıtılmış halde (çoğunlukla tam olarak arıtilamamış) ya da doğrudan alıcı ortamlara ulaşabilmektedirler. Bu nedenle, belediye atıksu arıtma tesislerinden, hayvancılık çiftliklerinden, hastanelerden ve ilaç üreticilerinden gelen atıksular, su ortamında tespit edilen ilaçların bilinen kaynağı haline gelmiştir [42]. İlaçların alıcı ortamlardaki mevcudiyeti ve tespiti üzerine daha çok antibiyotik ilaç grupları üzerinde durulmuştur. Bunun sebebi ise dünya genelinde yaklaşık olarak yıllık 100.000-200.000 ton arasında antibiyotik ilaç kullanılması [43] ve bu miktarın 2015 yılında %65 oranında artış göstermiş olmasıdır. Tüketim miktarının fazla olmasına ek olarak antibiyotiklerin atıksularda [44], yüzey sularında ve nehirlerde [45], toprakta [46] ve arıtma çamurlarında [47] konsantrasyonlarının artış göstermesi ve antibiyotik direnci kazanmış mikroorganizma türlerinin gelişmesinin tespit edilmiş olması bu alandaki çalışmaları ilgi odağı haline getirmiştir.

Farmasötik ürünlerin üretiminden ve tüketiminden kaynaklı kirleticilerin alıcı ortamlarda mevcut durumu, konsantrasyonları, bileşenlerinin tespiti ve bulunma süresi boyunca hangi formlarda varlıklarını sürdürdükleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. İlaçlar, birbirinden farklı etken maddelerin ve yardımcı bileşenlerin belirli proseslerden geçerek bir araya gelmesiyle üretilmektedirler ve kullanım türlerine göre içeriğindeki bileşen gurupları ve sayıları değişkenlik göstermektedir. Örneğin Almanya'da insan kullanımı için kaydedilen 50.000 ilahtan 2.700'ü 900 farklı aktif madde içermektedir [48]. İngiltere'de ise lisanslı olarak kullanılan yaklaşık 3.000 çeşit ilaç bulunmaktadır [49].

Literatürde farmasötik ürünlerin çevresel açıdan incelenmesi üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu, bu kirleticilerin arıtma tesislerinde tespitine ve arıtma yöntemleri üzerinedir. Farmasötik ürünlerin emisyonlarının olası çevresel etkilerini anlamak ve iyi bir çevre yönetimi sağlamak amacıyla yapılmış YDD çalışma sayısı oldukça azdır. Arıtma tesislerinde mikrokirleticilerin arıtilabilirliği üzerine yapılan çalışmada [50] 24 farklı farmasötik ürünün (antibiyotik ve nsaid grubu ilaçlar) Güney Kore'de bulunan ve farklı kompozisyonlara sahip atıksuların arıtma

tesislerindeki durumları incelenmiştir. Bu çalışma kapsamında 12 adet kentsel atıksu arıtma tesisi, 4 besi çiftliği arıtma tesisi, 4 hastane arıtma tesisi ve 4 ilaç endüstrisi arıtma tesisi incelenmiştir. Seçilen 24 ilaç için, arıtma tesislerinin giriş ve çıkış atıksularından numune alınarak bu ilaçların konsantrasyonları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, giriş atıksu konsantrasyon değerleri en fazla besi çiftliği arıtma tesisi ve ilaç endüstrisi arıtma tesislerinde olurken, çıkış konsantrasyon değerleri ilaç kategorilerine göre farklılık göstermiştir. Bunun sebebi ise her ilacın arıtma tesisindeki arıtım oranı ve değişim faktörünün farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Kanalizasyon, yüzey suları, yeraltı suları ve içme suları dahil olmak üzere su ortamlarında son zamanlarda ortaya çıkan mikrokirleticilerin bir özeti sunulmuştur [13]. Mikrokirleticilerin yüzey sularına karışmasının önemli yollarından biri atıksu arıtma tesisleri olduğu ve bu kirleticilerin yüzey sularına karışmaması için birincil bariyer görevini üstlenecek yapının da yine atıksu arıtma tesisleri olduğu ortaya koyulmuştur. Mevcut atıksu arıtma tesisleri, mikrokirleticileri elimine etmek üzere tasarlanmamıştır. Buna ek olarak kirleticilerin sürekli olarak atıksu arıtma tesisine giriş yapması ve karakteristik özellikleri nedeniyle arıtma tesislerinden by-pass halinde alıcı ortama taşınmaktadır [13]. Alıcı ortama ulaşan her bir mikrokirletici sucul ekosistemdeki yaban hayatını ve hatta içme suyunu bile tehdit edebilmektedir. Halihazırda, bir çok mikrokirletici grubu için deşarj talimatları ve standartları mevcut değildir. Bazı ülkeler veya bölgeler az sayıda mikrokirletici için yönetmelik kabul etmiştir. Örneğin, azınlıktaki mikrokirleticiler için (örn. Nonilfenol, bisfenol A, DEHP ve diuron) çevresel kalite standartları, 2008/105/EC sayılı Direktifte belirtilmiştir [51]. Bu durum Türkiye için incelendiğinde ise "Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği" kapsamında ilaç endüstrisi için atıksu deşarj parametrelerinde kimyasal bileşenlere ait herhangi bir kısıtlama belirtilmezken, kontrol parametreleri "Biyolojik Oksijen İhtiyacı", "Kimyasal Oksijen İhtiyacı" ve "pH" olarak belirtilmiştir.

Farmasötik ürünlerin üretimi ve kullanımından kaynaklı kirleticilerin algılanması amacıyla Luo ve arkadaşları [19], su ortamında bulunan mikrokirleticilerin kaynakları ve bu kirleticilerin arıtılmaları üzerine çalışma bir çalışma yapmışlardır. 14 bölgede seçilen arıtma tesislerinde mikrokirleticilerin arıtılma oranları ve bu kirleticilerin kaynakları incelenmiştir.

Çizelge 3.1' de görüldüğü üzere farmasötik ürünlerden kaynaklı kirleticilerin atıksu içerisindeki miktarları 0,1 ile 10 µg/L konsantrasyon aralığında gözlemlenirken, bazı

farmasötiklerin (asetaminofen, kafein, ibuprofen, naproksen) daha yüksek konsantrasyonlarda oluşum sergilediği gözlemlenmiştir. Kentsel atıksu arıtma tesisi giriş sularında en yüksek ($>10 \mu\text{g/L}$) konsantrasyonlar atenolol, ibuprofen, kafein ve nonilfenol olarak belirtilmiştir. İbuprofen, İspanya'da bulunan 4 atıksu arıtma tesisinde en çok bulunan ve $3,73$ ila $603 \mu\text{g/L}$ konsantrasyonlarında gözlemlenen bileşen olarak tespit edilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda ve sıklıkta atıksu arıtma tesisi giriş suyunda tespit edilmesinin sebebi ise yüksek tüketime sahip ilaçların içeriğinde olması ve kolay erişilebilir olması ile açıklanabilir. Atıksu çıkış sularında genel konsantrasyon $0,001-1 \mu\text{g/L}$ arasında değişebilmekteyken, steroid hormonlar 100 ng/L 'den daha düşük miktarlarda bulunmaktadır. Ancak bu düşük derişimlerde dahi yüksek östrojenik etkiye neden olabilmesinden dolayı endişe kaynağıdır. Mikrokirleticilerin atıksu arıtma tesislerinde arıtılma oranı $\%12,5$ ile $\%100$ arasında değişkenlik göstermektedir. İleri arıtma prosesleri olarak bilinen aktif karbon adsorbsiyonu, gelişmiş oksidasyon işlemleri, nanofiltrasyon, ters ozmoz ve membran biyoreaktörler gibi ileri arıtma proseslerinde mikrokirleticiler, daha yüksek verimlerde ve daha tutarlı bir biçimde arıtılabilmektedir. Bununla birlikte, hangi teknolojinin kullanıldığına bakılmaksızın, mikrokirleticilerin uzaklaştırılması, bu emisyonların fizikokimyasal özelliklerine ve işletme koşullarına bağlıdır. Mikrokirleticilerin arıtma sonrasındaki deşarjından sonra yüzey sularındaki davranışı ve modellenmesi, alıcı çevre üzerindeki etkilerini etkili bir şekilde tahmin etmek için gereklidir [52].

Çizelge 3.1: Mikrokirleticilerin Kentsel Arıtma Tesislerindeki Giriş-Çıkış Konsantrasyonları ve Arıtılma Oranları

ANTİBİYOTİK				
Seçilen Bileşikler	Örnek Alınan Yerler	Giriş Suyu Kons. (µg/L)	Çıkış Suyu Kons. (µg/L)	Arıtma Oranı (%)
Erythromycin	Spain, China, UK, WB	0.14-10.03	0.02-2.84	-100-82.5
Sulfamethoxazole	EU-wide, France, Korea, Sweden, Switzerland, UK, WB, Spain	<0.003-0.98	<0.003-1.15	4-91.7
Trimethoprim	China, EU-wide, Korea, UK, Spain	0.06-6.80	<0.01-3.05	-80->88.1
ANALJEZİK VE ANTİ-İLHİTABİK				
Seçilen Bileşikler	Örnek Alınan Yerler	Giriş Suyu Kons. (µg/L)	Çıkış Suyu Kons. (µg/L)	Arıtma Oranı (%)
Acetaminophen	Spain, Korea	1.57-56.94	0-0.03	98.7-100
Diclofenac	EU-wide, Greece, Korea, Sweden, Switzerland, UK	<0.001-4.2	0.001-0.69	10.5-81.4
Ibuprofen	Greece, Korea, Sweden, UK, China, US,	<0.004-6.03	ND-55	72-100
Ketoprofen	EU, Korea, China, Spain, UK	<0.004-8.56	<0.003-3.92	11.2-100
Mefenamic Acid	EU-wide, UK, Korea, Spain	<0.017-1.27	0.005-0.39	-387.5-70.2
STEROID HORMONLAR				
Seçilen Bileşikler	Örnek Alınan Yerler	Giriş Suyu Kons. (µg/L)	Çıkış Suyu Kons. (µg/L)	Arıtma Oranı (%)
Estrone	China, France Germany, Italy, Korea, Sweden, US	0.01-0.17	<0.001-0.08	74.8-87.1
Estradiol		0.002-0.05	<0.001-0.007	47-92.6
17α-Ethinylestradiol		0.001-0.003	<0.001-0.002	43.8
Estriol	China, Korea	0.125-0.80	0-0	100

Farmasötik ürünlerin yerel üretimi, ithalatı ve kullanım miktarı, atıksu arıtma tesislerine ulaşan kirletici miktarını belirlemektedir. Farmasötik ürünlerin ve kişisel bakım ürünlerinin atıksulardaki konsantrasyonları, üretim miktarları ve kullanım şekilleri ile yakından ilişkili olduğunu ileri sürülmektedir. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, ham atıksuda, yüksek konsantrasyonlarda ($>10 \mu\text{g/L}$) parasetamol, tramadol, codein, gabapentin ve atenolol bulunduğu tespit edilmiştir [12].

Potansiyel kirleticiler içeren ve ağız yoluyla alınan farmasötikler vücut içerisinde metabolize edilerek idrar ve dışkı yoluyla atıksuya karışmaktadır. Bazı ilaçların vücuttan atılım oranları ve hızı düşük olmasına rağmen atıksuda bulunma oranları düşük çıkmamaktadır. Bunun nedeni ise kolay ulaşılabilir olması ve yaygın kullanılması nedeniyle tüketim miktarının fazla olmasıyla açıklanabilir. Farmasötik ürünlerin atıksulardaki konsantrasyonlarındaki bir diğer önemli faktörü ise iklim koşulları ve birleşik kanalizasyon sistemi (yağmur suyu hattı ve kanalizasyon ortak hat) olarak öngörülmektedir. Aynı zamanda farklı hava koşulları da birleşik kanalizasyon sisteminde kirletici konsantrasyonunu etkileyebilmektedir. Yağışsız hava şartlarında, yağışlı hava şartlarına kıyasla tesise gelen atıksu miktarı düşük olacağından mikro kirletici konsantrasyonu yüksek çıkabileceği gibi, yağışlı havalarda yağmur suyu kanalizasyona karışarak kirletici konsantrasyonunu seyreltebileceği ortaya koyulmuştur [12].

Mikrokirleticilerin alıcı ortam ve arıtma tesislerindeki durumlarıyla ilgili çalışmaların fazla olmasına rağmen, ilaçların üretiminden kaynaklı çevresel etkilerine yönelik çalışma sayısı oldukça azdır ve literatürde önemli ölçüde boşluk bulunmaktadır. Yaşam döngüsü değerlendirmesi çalışmaları ile ilaçlardan kaynaklı kirletici grupları ve bunların etkilerinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır. YDD çalışmaları hem çalışılan ürün ya da hizmete ait çevre etki potansiyelini belirlemekte hem de eko-dizayn aracı olarak kullanılmaktadır. Bu doğrultuda yapılmış YDD çalışmaları, üzerine çalışan ürün ya da hizmet grubunun mevcut çevresel etkilerini iyileştirmek için iyi bir araç haline gelmektedir. Farmasötik ürünlere yönelik YDD çalışmaları incelendiğinde, odak noktasının çoğunlukla solvent ve enerji kullanımı olduğu ve bunlardan kaynaklı çevresel etkilerin incelendiği görülmektedir. Solvent kullanımı katı ilaç üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bunun sebebi ise üretimde kullanılan kimyasal bileşenlerin solvent içerisinde çözülerek nihai ürünün elde edilmesi ve proses sonunda atık solventin

açığa çıkmasıdır. YDD çalışmalarının temel amacı ürünlerin olası çevresel etkilerini daha iyi anlamak ve buna hangi aşamadan ya da hangi maddeden kaynaklandığını idrak etmektir. İlaçlara yönelik olarak aktif farmasötik maddeler için Yaşam Döngüsü Envanteri (YDE) çalışmalarında, kimyasal ve biyolojik açıdan karmaşık olan farmasötikler için veri bulmak ve YDE verilerinin nasıl türetildiği konusunda şeffaflık olmamasından dolayı çalışmalar oldukça zor olmaktadır. Jiménez-González ve arkadaşları [7], Glaxo Smith Kline ile birlikte farmasötik süreçlerin yaşam döngüsü etkilerini daha iyi anlamak üzere bir çalışma yapmıştır. Çalışmanın kapsamında GSK'nın ürettiği bir ilacın YDD'si ve üretimde kullanılan kimyasalların çevresel etki kategorileri üzerindeki katkıları hesaplanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarla beraber bu çalışmada da solventlerin ve solventlerin kullanımının aktif farmasötik içerikli ilaçların üretiminin çevresel etkilerinin önemli bir rol oynadığı ortaya koyulmuştur. Yaşam döngüsü değerlendirmesi kapsamında, kullanılan hammaddelerin üretimi, ilacın üretimi ve etken maddelerinin transferi sırasında oluşan emisyonlarla birlikte proste kullanılan enerjiden gelen emisyonlar hesaplanmıştır. "Cradle to Gate" yani beşikten kapıya YDD yaklaşımı kullanılarak değerlendirme yapılmıştır. Bunun sebebi ise ilaçların üretildikten sonra kullanımı ve bertarafı ile ilgili akıbetinin net olarak bilinmemesidir. Sonuç verilerine bakıldığında çevre etki kategorilerine en çok katkıda bulunan kimyasal bileşenin "solventler" olduğu ortaya koyulmuştur. Ancak envanter verileri oluşturulurken, üretimde kullanılan etken maddelere ait soy ağaçlarının gizlilik esası gereği sunulmamasından dolayı yapılmak istenen YDD çalışmalarında envanter oluşturulması açısından kaynak oluşturulamamaktadır.

YDD'nin en önemli basamaklarından olan envanter analizi noktasında, aktif farmasötik bileşenler "A" ve "B" bileşeni olarak bahsedilirken soy ağaçları açıkça sunulmamış olup, kullanılan solvante ait kimyasal soy ağacı sunulmuştur. Envanter verileri NSCU ve GSK ortak çalışmasıyla oluşturularak, imalatta kullanılan proses materyalleri (26 adet) için kimyasal ağacı geliştirildikten sonra atık veya emisyon yönetimi her aşama için hesaplanarak 125 maddeden oluşan veri tabanı oluşturulmuştur. Üretim, genel enerji, buhar üretimi ve soğutma gibi proses enerji hesapları ve emisyon değerleri, veritabanından alınarak hesaplanmıştır. Hammaddelerin transferi için emisyon hesapları yapılırken, tedarikçi lokasyonunun net belirlenemediği durumda ortalama transfer mesafesi 330 miles(528 km) olarak

değerlendirilmiş ve bunun %50'si demiryolu, %30 karayolu ve %20 denizyolu taşımacılığı olarak emisyon hesapları yapılmıştır (US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, US Census). Taşıma kaynaklı emisyonları, ECOPRO veri tabanından alınan verilerle hesaplanmıştır. Birden fazla üretim için paylaşılma kuralı olarak, eğer üretilen kütle bazında paylaşılma uygun görülmüştür. Yaşam döngüsü analizi sonucu üretim için tüm aşamalar (hammadde, enerji, transfer) ötrifikasyon, asidifikasyon, GHG, fotokimyasal ozon oluşumu, toplam organik karbon, toplam üretilen madde, enerji başlıkları altında etkileri hesaplanmıştır. Bu etkiler arasında en düşük etkiye sahip olan aşamanın nakliye aşaması olduğu görülmüştür. Solvent ve kimyasal maddelerin üretimine ait etki değerlendirmesi ayrıca hesaplanmıştır.

Yapılan hesaplar sonucunda solvent ve diğer kimyasalların üretimi sırasında oluşan emisyonların etkisinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Etki değerlendirmesi çalışmasında, ötrifikasyon, toplam organik karbon, asidifikasyon, sera gazı ve fotokimyasal ozon oluşturma potansiyeli incelenmiş ve ötrifikasyonun %80'inden fazlası prosesten, asidifikasyonun %50'ye yakını prosesten, %40'lık kesimi ise enerji kullanımından, fotokimyasal ozon oluşturma potansiyelinin %90'ından fazlası prosesten ve toplam organik karbonun tamamı prosesten kaynaklı olduğu ortaya koyulmuştur. LCI/A ek olarak atık yönetimi de dahil edildiğinde (atıksuların arıtmaya tabi tutulduğu, tehlikesiz maddelerin deponi sahasına gönderildiği ve solventlerin yakıldığı varsayılarak) ise ötrifikasyon, fotokimyasal ozon oluşumu ve toplam organik karbondaki azalmalar gözlemlenirken, GHG'de Enerjide ve toplam üretilen materyalde artış olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak solventlerin geri kazanımının önemli bir rol oynadığı, nihai ürün ve özellikle solvent üretimi sırasındaki emisyon miktarlarının, etki kategorileri üzerindeki (asidifikasyon, ötrifikasyon, GHG vb.) toplam etkinin çok büyük bir kısmını oluşturduğu görülmektedir. Çalışma, sera gazı oluşumunun yalıtık olarak yarısı ve toplam enerji ihtiyacının %40'ının nihai ilaç içindeki kullanılan solventin yakılmasıyla önlenebileceğini ve aynı zamanda diğ r az ölçüde organik hava emisyonların da önüne geçilebileceğini göstermiştir.

4 MATERYAL VE YÖNTEM

Tez kapsamında durum çalışması olarak seçilen likit farmasötik ürünün üretiminden kaynaklı olası çevresel etkilerine ait YDD çalışması kapsamında, prosese ait fabrika üretim verileri ve üretim sonrası oluşan atık su emisyonları doğrultusunda YDD çalışması yapılmıştır. Yöntemin genel şeması Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1: YDD Yöntem Genel Şeması

Yöntem bölümünde ilk olarak likit farmasötik ürüne ait sistem sözlü ve şematik olarak tanımlanmıştır. YDD çerçevesinde amaç ve kapsam tanımlaması yapılarak, fonksiyonel birim ve sistem sınırlarının belirlenmiştir. Beşikten kapıya YDD yaklaşımı ile ilaç üretiminde kullanılan ve SimaPro içerisindeki veri tabanlarında yer almayan her bir kimyasal bileşen için yeni YDE veri setleri oluşturulmuştur.

YDE kapsamında veritabanlarında yer almayan kimyasal bileşenlerin veri setleri oluşturulurken, öncelikli olarak kullanılan kimyasal bileşenlerin her biri için kimyasal soy ağaçları oluşturulmuştur. Soy ağaçlarının oluşturulmasında ilk basamak olarak PubChem gibi kimyasal bileşenlerin özelliklerinin bulunduğu web siteleri üzerinden kimyasal bileşenlere ait CAS numaraları, diğer ticari isimleri sorgulanarak veri tabanlarında proses verileri aranmıştır. Proses verisine ulaşılamayan kimyasalların yeni veri seti oluşturulabilmesi için üretim/sentez reaksiyonları araştırılmıştır. İlaç endüstrisinde kullanılan bileşenler gizlilik içerdiğinden dolayı açık kaynak olarak üretim yöntemleri mevcut değildir. Üretim yöntemleri ve proses diyagramlarının oluşturulabilmesi için öncelikli olarak internet üzerinden özellikle Google Patentler içerisinde üretim yöntemleri aranmıştır. Patentler içerisinde olmayan bileşenler için SciFinder web sitesi üzerinden kimyasal bileşenlere ait CAS numaralarıyla arama yapılarak bileşenlerin teorik ve alternatif sentez reaksiyonları araştırılmıştır. Üretim reaksiyonunda kullanılan her üretim yolu ve içeriğindeki bileşenler SimaPro PhD 8.3.0.0 veritabanlarında aranarak, veritabanında yer alan bileşiğin sentezine kadar SciFinder üzerinden sentez reaksiyonu aşamaları takip edilmiştir. Reaksiyon verimleri, üretim koşulları ve YDD sonuçlarını etkileyebilecek diğer parametreler için SciFinder'dan elde edilen alt kimyasal bileşenlerin patent ve literatür taraması yapılmıştır.

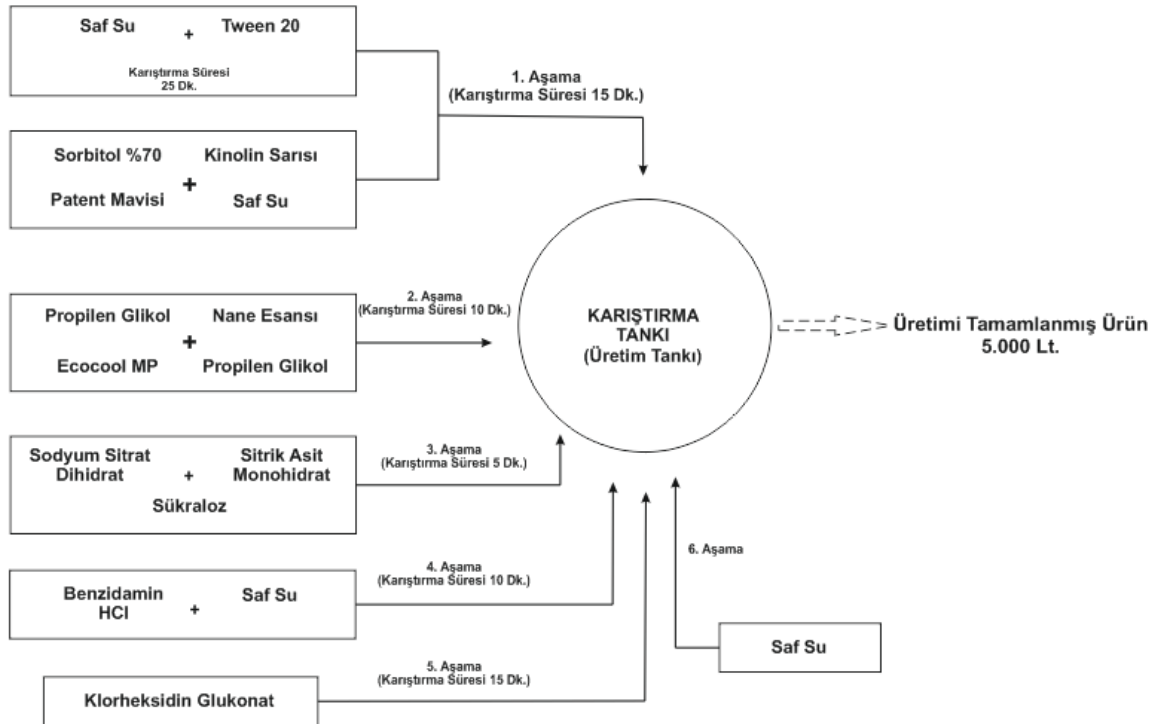
Tüm araştırmaların sonucunda nihai envanter verileri oluşturularak SimaPro veritabanında yeni veri setleri oluşturulmuş ve Etki Değerlendirmesi için fonksiyonel birimle ilişkilendirilmiş kullanılabilir veri haline dönüştürülmüştür.

Üretimde kullanılan ana kimyasal bileşenler SimaPro veritabanlarında yer almadığından dolayı etki kategorilerinde kullanılan karakterizasyon faktörleri de mevcut değildir. Ana bileşenlerin de etki değerlendirme yapılabilmesi için UseTox veritabanında yer alan karakterizasyon faktörleri araştırılmış ve mevcut veriler tez kapsamına dahil edilmiştir.

4.1 Likit Farmasötik Ürüne Ait Sistemin Tanımlanması

Etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan likit farmasötik ürünün üretimi, temelde karıştırma işlemine dayanmaktadır. Likit fazlı farmasötik ürünün üretimi için 12 adet kimyasal madde bulunmaktadır. Bu maddelerden Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl, farmasötik ürünün ana etken maddeleridir. Sorbitol %70, Propilen Glikol, Tween 20, Sukraloz, Sodyum Sitrat Dihidrat, Sitrik Asit Monohidrat ve Saf Su yardımcı maddeler olarak kullanılırken, ürüne renk ve aroma katmak amacıyla da Kinolin Sarısı, Patent Mavisi ve Nane Esansı kullanılmaktadır. Yaşam döngüsü etki değerlendirme hesaplamalarında 5.000 L'lik üretimde kullanılan bileşenlerden 5 kg.'nin altında kullanılan kimyasal maddeler sistem dışında tutulmuştur.

Likit farmasötik ürüne ait üretim akış diyagramında (Şekil 4.2) gösterildiği üzere kullanılan kimyasallar, ön karıştırma işleminden geçtikten sonra ana üretim kazanında toplanmaktadır. Şekil 4.2'de yer alan sürelerde karıştırma işlemine tabi tutulduktan sonra dinlendirme kazanına alınmakta ve bitmiş ürün elde edilmektedir. Üretimi tamamlanan ürün, dinlendirme kazanındaki aktarım hattıyla şişeleme ünitesine geçerek son ürün halinde satışa hazır hale gelmektedir.



Şekil 4.2: Likit Farmasötik Ürüne ait Üretim Şeması

4.2 Üretim Sonrası Oluşan Atıksu Kompozisyonunun Belirlenmesi

Likit farmasötik ürünün üretiminden kaynaklı atık su, üretimin yapıldığı kazanların üretim sonrası temizliğinden kaynaklanmaktadır. Kazan temizliği 3 tekrardan oluşmaktadır. Her yıkamada sıcak saf su kullanılmaktadır. Yıkama işlemi yapılırken kazanların tahliye vanası kapalı tutulmaktadır. Kazan yüzeyleri sıcak deiyonize su ile yıkandıktan sonra içeride biriken su, tahliye vanası açılarak arıtma tesisinde toplanan kanallara deşarj edilmektedir.

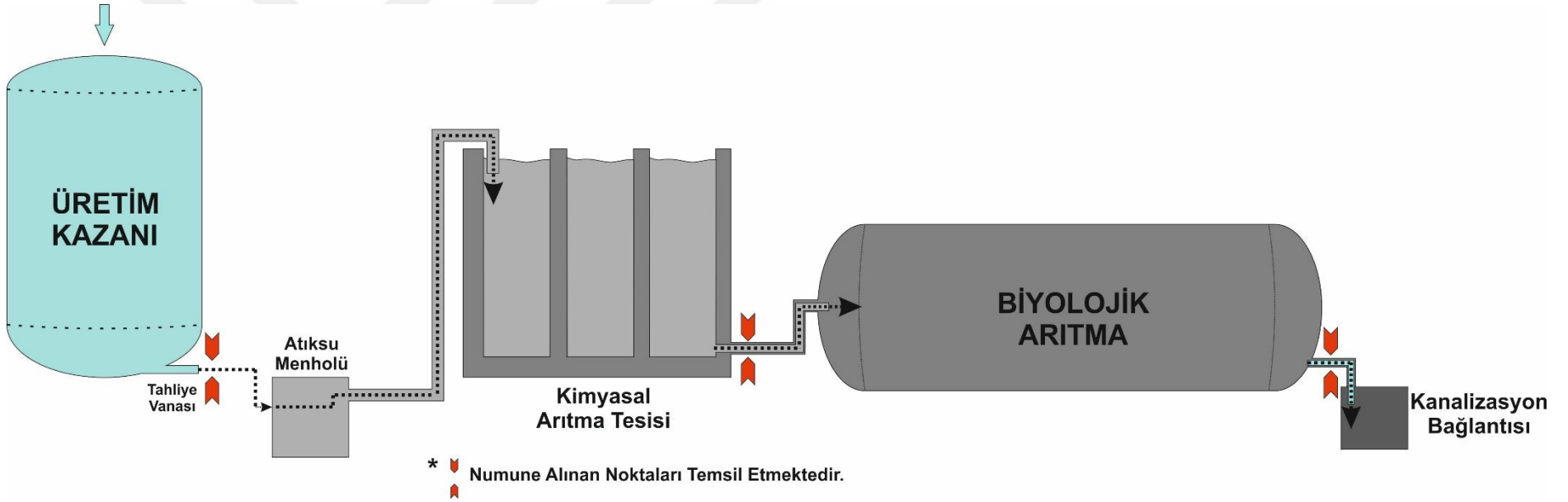
4.2.1 Atıksu Numunelerinin Alınması

Atık su numuneleri, üretim kazanı tahliye vanası, kimyasal arıtma tesisi çıkışı ve biyolojik arıtma çıkışı olmak üzere 3 ayrı noktadan alınmıştır (Şekil 4.3). Numuneler ışık geçirmeyen steril şişelerde ağızları kapatılmış halde laboratuvar dolabında saklanmıştır.

Üretim kazanı tahliye vanasından alınan numune ; Kazan temizliği sıcak saf su ile yapılmakta ve 3 tekrardan oluşmaktadır. Her yıkamada 3'er adet numune alınmıştır. Numuneler 100mL hacimli ışık geçirmeyen ağzı kapalı şişelere doldurulmuştur. Her yıkama sonrası 3 adet olmak üzere toplamda 9 adet numune alınmıştır.

Kimyasal arıtma tesisi çıkışı ; Tesis içerisinde dengeleme havuzu görevi gören ve aynı zamanda kimyasal arıtımın gerçekleştiği arıtma tesisi çıkışından 3 adet 100 mL'lik numune alınmıştır.

Biyolojik arıtma tesisi çıkışı ; Biyolojik arıtma ünitesi (Biomass) çıkış suyundan 3 adet 100mL'lik hacimlerde numune alınmıştır.



Şekil 4.3: Üretim tesisi atıksu akış diyagramı

4.2.2 Analiz Metodunun Geliştirilmesi

Atıksu kompozisyonu ve emisyon miktarlarının tayini için Hacettepe Üniversitesi HUNİTEK merkez laboratuvarında analiz metodu geliştirilmiş olup ek dosya halinde sunulmuştur.

4.2.3 Analiz Sonuçları ve Değerlendirmesi

Atıksu kompozisyonunun belirlenmesi amacı ile Benzidamin HCl kimyasal bileşeninin atıksu içerisindeki miktarı ölçülmüştür. Analizi yapılan numunede atıksu çıkış suyunda 5 ppb (5×10^{-6} g/L) Benzidamin HCl ölçülmüştür.

Yıkama suyu olarak kullanılan ve arıtma tesisine ulaşan su (1.500 L) içerisindeki Benzidamin HCl miktarı ;

$$5 \times 10^{-6} \text{ g/L} \times 1.500 \text{ L} = 0,0075 \text{ g olarak hesaplanır.}$$

Benzidamin HCl'nin üretimde kullanılan miktarının arıtma tesisi çıkışındaki miktarına göre seyrelme oranı ise;

$$7.500 \text{ g} / 0,0075 \text{ g} = 1 \times 10^6 \text{ kat olarak hesaplanır.}$$

Üretimde kullanılan kimyasal bileşenlerin reaksiyona girmediği ve homojen olarak karıştırıldığı bilinmektedir. Bu bilgi doğrultusunda, kullanılan diğer bileşenlerin de Benzidamin HCl ile aynı oranda seyreleceği kabul edilmiştir. Kullanılan kimyasal bileşenlere ait çıkış suyunda ki miktarları Çizelge 4.1' te sunulmuştur.

Çizelge 4.1: Üretimde Kullanılan Kimyasal Bileşenlerin (1500 L'deki) Arıtma Tesis Çıkış Miktarları (g)

Kimyasal Bileşen Adı	Üretimde Kullanılan Miktarı	Çıkış Suyundaki Miktarı
Klorheksidin Glukonat	31.500 g	0,0315 g
Benzidamin HCl	7.500 g	0,0075 g
Tween 20	500.000 g	0,5000 g
Propilen Glikol	600.000 g	0,6000 g
Sorbitol	500.000 g	0,5000 g

Ekotoksisite hesaplamalarında kullanılan karakterizasyon faktörlerinin birimi kg/m^3 olarak ifade edildiğinden dolayı emsiyon miktarları da aynı birim üzerinden hesaplanması gerekmektedir. Birimlerin dönüştürülmesi için Benzidamin HCl üzerinden hesaplama yapıldığında ;

$$\frac{0,0075 \text{ g}}{1500 \text{ L}} \times \frac{1.000 \text{ L}}{1 \text{ m}^3} \times \frac{1 \text{ kg}}{1.000 \text{ g}} = 5 \times 10^{-6} \text{ kg/m}^3$$

olarak hesaplanmaktadır. Birim çevirmesi sonucuna göre ekotoksisite hesabında kullanılacak emisyon miktarları Çizelge 4.2’te sunulmuştur.

Çizelge 4.2: Çıkış Suyu Emisyon Konsantrasyonları (kg/m^3) (5.000 L Üretim Sonucu Oluşan)

Kimyasal Bileşen Adı	Çıkış Suyu Konsantrasyonları (kg/m^3)
Klorheksidin Glukonat	21×10^{-6}
Benzidamin HCl	5×10^{-6}
Tween 20	33×10^{-5}
Propilen Glikol	40×10^{-5}
Sorbitol	33×10^{-5}

4.3 Likit Farmasötik Ürünün Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi

ISO 14040 çerçevesinde etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan likit farmasötik ürüne ait YDD basamakları bu bölümde anlatılmaktadır. Çalışma 4 basamakta ele alınmış olup bu aşamalar ;

- Amaç ve Kapsamın Belirlenmesi
- Envanter Analizi
- Etki Değerlendirmesi
- Sonuçların Yorumlanması.

Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi yöntemi ile hesaplanmıştır. YDD uygulaması için SimaPro PhD 8.3.0.0 yazılımı kullanılmıştır.

4.3.1 YDD Amaç ve Kapsamın Belirlenmesi

4.3.1.1 Amaç ve Kapsam Tanımı

Tezin giriş bölümünde yer alan amaç ve kapsamda anlatıldığı üzere bu çalışmanın öncelikli amacı, etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan likit fazdaki ilacın üretiminden kaynaklı emisyon değerleri tespit edilerek, çevresel etki açısından önemli bir kirletici olan farmasötik kaynaklı mikrokirleticilerin analizi ve belirlenen çevresel etki kategorilerine göre her bir bileşenin kullanımı ve üretimlerinin etki kategorilerine katkısının ortaya çıkarılması amacını taşımaktadır. Ayrıca YDD araçlarının sahip olduğu veri tabanlarında yer almayan proses verilerinin nasıl oluşturulduğu ve oluşturulan veri setleriyle olası çevresel etkileri ve her kirleticinin etki kategorilerine katkıları araştırılarak olumsuz etkiye sahip kimyasal bileşenin alternatif malzeme araştırması yapılacaktır. Ayrıca literatürde bulunan ilaçların YDD'sine yönelik eksikliğin giderilmesinde katkıda bulunulacaktır.

4.3.1.2 Fonksiyonel Birimin Belirlenmesi

Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl etken maddeli farmasötik ürünün girdi envanterleri gram(g) türünden ifade edilmiştir. Fonksiyonel birim olarak farmasötik ürünün her bir seri üretim miktarı olan 5.000 L. olarak belirlenmiştir. Sistem girdileri olarak 5.000 L. üretim için kullanılan miktarlar kullanılmıştır.

4.3.1.3 Sistem Sınırlarının Tanımlanması

YDD kapsamında sistem sınırları olarak Beşikten Kapıya (Cradle to Gate) belirlenmiştir. YDD yaklaşımının Beşikten Mezara olarak belirlenememesinin temel nedeni; alıcı ortamlarda hangi formlarda bulunduğu ve taşınımı boyunca ne tür değişimlere uğradığının net olarak bilinmemesidir. İlaç üretiminde kullanılan hammaddelerin insan sağlığı üzerinde toksik etkiye sahip olmaması gerekmesine rağmen bu bileşenlerin üretiminde insan ve çevre sağlığı üzerindeki toksik etkilerin analiz edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple tez kapsamında incelenen likit farmasötik ürünün hammaddelerinin de üretimi incelenerek bütünsel bir yaklaşımla çevresel etkisi incelenmiştir.

4.3.2 Envanter Analizi

Envanter analizinde, kullanılan kimyasal bileşenlerin tüketilen miktarları, sentez reaksiyonları ve kimyasal soy ağaçları çıkarılarak veritabanında yer almayan her bileşen için veri setleri oluşturulmuştur.

Likit ilaç üretiminde temelde 2 ana girdi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi ana etken maddeler ve yardımcı maddeler, diğeri ise enerji girdileridir. İlaç üretiminde toplamda 9 adet kimyasal madde kullanılmaktadır. Enerji girdisi olarak ise proses süresince karıştırma işlemleri için karıştırıcı ekipmanın elektrik ihtiyacı esas alınmıştır.

4.3.2.1 İlaç Üretimi İçin Kullanılan Hammadde Gereksinimleri

Kimyasalların üretimine ait gerekli malzeme ihtiyaç tabloları Çizelge 4.3' de sunulmuştur. YDD kapsamında kullanılacak fonksiyonel birim olarak 5.000L.'lik çözelti (1 seri üretim) miktarı belirlenmiştir. Etki değerlendirmesi hesapları yapılırken 5.000 L.' lik üretim başına düşen hammadde ihtiyaçları g. olarak YDD yazılımında hesaplamalara katılacaktır.

Çizelge 4.3: 5.000L.' lik üretim için gerekli hammadde miktarları

Sistem Girdileri	5.000 Lt. çözelti başına düşen miktar
Klorheksidin Glukonat	31.500 g.
Benzidamin HCl	7.500 g.
Propilen Glikol	600.000 g.
Sorbitol %70	500.000 g.
Tween 20	500.000 g.
Saf Su	3.355.185 g.
Elektrik Enerjisi (Karıştırma)	10,133 kW

4.3.2.2 İlaç Üretimi İçin Proseste Kullanılan Enerji Gereksinimi

Üretimin temel esası karıştırma işlemine dayanmakta olup, enerji girdisi, karıştırıcı ekipmanların çalışma sürelerine ve tükettiği enerji miktarına göre hesaplanmıştır. Karıştırma işlemi için kullanılan karıştırıcının gücü 7,6 kWh olarak

belirtilmiştir. Proses boyunca toplam karıştırma süresi 80 dakika olarak hesaplanmıştır.

Enerji Girdisi = Toplam Çalışma Süresi (saat) x Saatte tüketilen güç (kWh)

Enerji Girdisi = 80 dk x (1s/60 dk) x 7,6 kW/s

=10,133 kW

4.3.2.3 Hammaddelerin Üretimine ait Akış Diyagramları ve Gerekli Hammadde miktarlarının hesaplanması

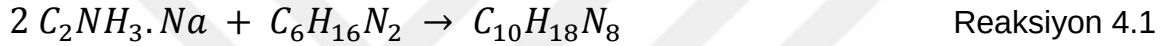
İlaç üretiminde kullanılan kimyasallar, kullanım alanları ve sayılarının fazla olması nedeniyle halihazırda bir çok YDD aracı veritabanlarında yer almamaktadır. Etki değerlendirmesinin yapılabilmesi için öncelikle ihtiyaç duyulan veri, kullanılan hammaddelere ait proses verilerinin olmasıdır. SimaPro PhD yazılımı içerisinde yer alan veri tabanlarında, tez çalışması kapsamında incelemiş olduğumuz kimyasallara ait proses verileri olmadığından, her bir kimyasal bileşenin üretimine ait reaksiyon denklemleri incelenmiştir. Kimyasal soy ağaçları oluşturulurken veri tabanında mevcut en uç bileşene kadar gidilmiş ve sitokiyometrik olarak reaksiyon denklemlerinde ihtiyaç duyulan kimyasal bileşen miktarı hesaplanmıştır. Soy ağacında veri tabanında olmayan ve manuel olarak veri setleri oluşturulan her kimyasal bileşenin veri setleri 1000 gr.'lık üretimleri için gerekli kimyasal madde miktarına göre oluşturulmuştur.

Likit ilaca ait YDD çalışması kapsamında hazırlanan envanter analizi hesaplamalarında 5.000 g.'dan az tüketimi olan kimyasal bileşenler hesaba katılmamıştır. Propilen Glikol ve De-iyonize Su'ya ait proses verileri SimaPro veri tabanında bulunduğundan dolayı veri seti hesaplarında yeniden hesaplanmamıştır. Klorheksidin Glukonat, Benzidamin HCl, Tween20 ve Sorbitol'e ait proses verileri bulunmadığı için her kimyasal bileşene ait reaksiyon denklemleri ve gerekli madde miktarları hesaplanmıştır.

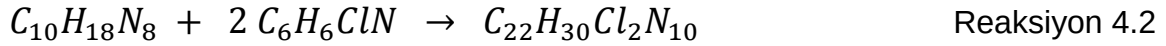
➤ Klorheksidin Glukonat

Klorheksidin Glukonat, YDD çalışması kapsamında incelenen likit ilacın ana etken maddesi olarak kullanılmakla beraber, bir çok eczacılık ve diş hekimliği uygulamalarında dezenfektan görevi üstlenmesi bakımından yaygın kullanıma sahiptir. Veri tabanları arasında Klorheksidin'e ait proses verisi bulunmamaktadır. Bu doğrultuda yeni veri seti tanımlaması için ilaca ait “chemical tree” yani kimyasal soy ağacı çıkarılmıştır (Şekil 4.4).

Klorheksidin iki kademedен oluşan reaksiyonlar sonucu üretilebilmektedir. İlk aşamada Sodium Dicyanamide ($C_2NH_3.Na$) ile 1,6-hexanediamine ($C_6H_{16}N_2$) reaksiyona sokularak Hexamethylene Bi-cyanoguanidine ($C_{10}H_{18}N_8$) %96 verimle elde edilmektedir (Reaksiyon 4.1).

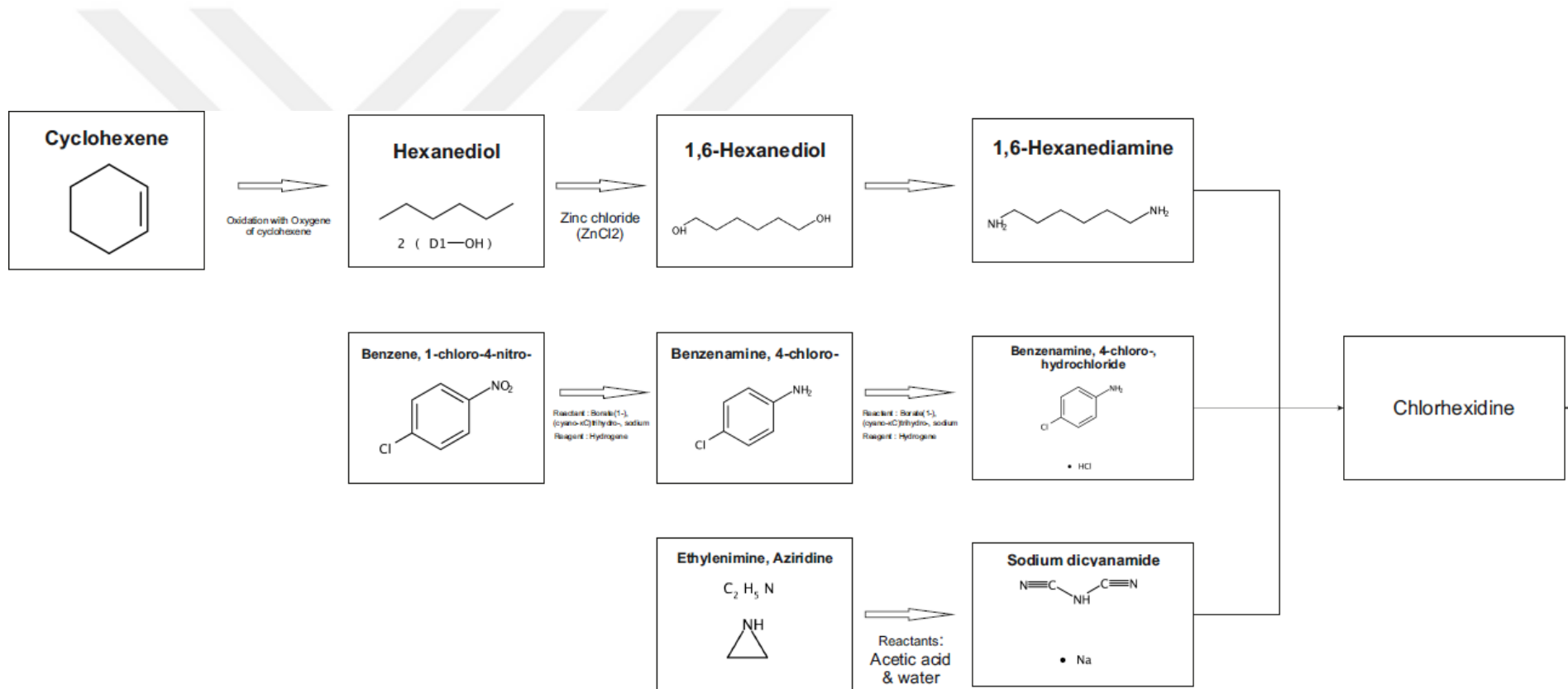


İkinci reaksiyon olarak ise Hexamethylene Bis-cyanoguanidine($C_{10}H_{18}N_8$), 4-chloroaniline (C_6H_6ClN) ile reaksiyona girerek Klorheksidin ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$) açığa çıkarmaktadır.

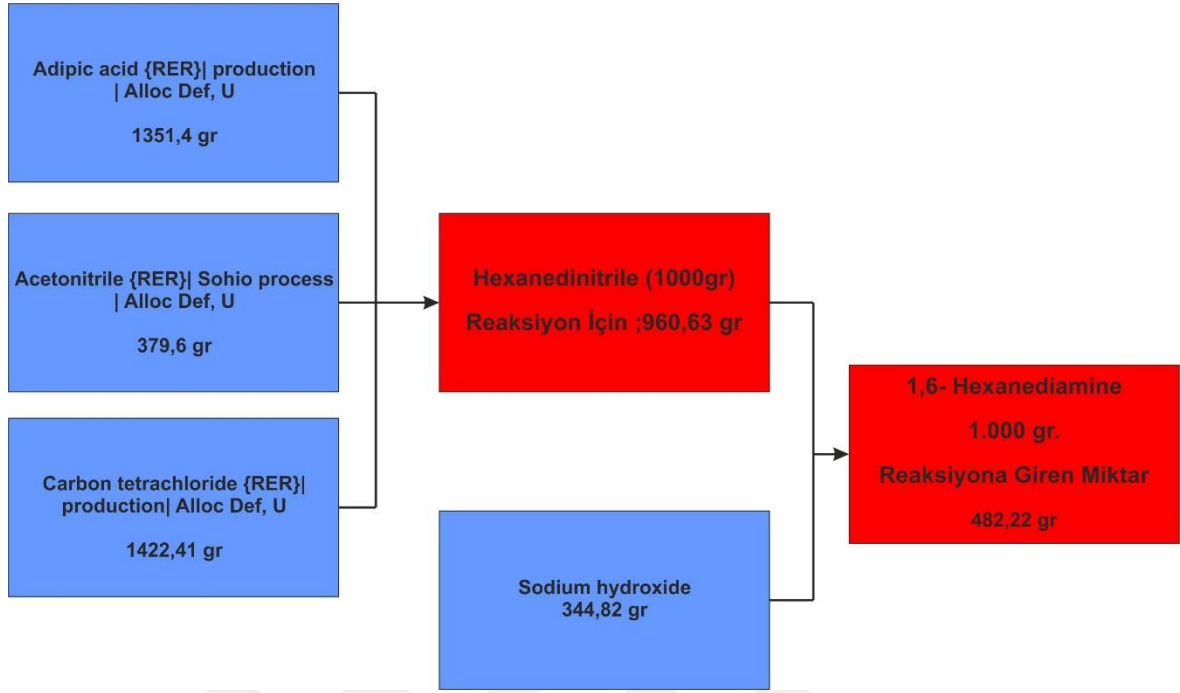


İki reaksiyonda da tepkimeye giren kimyasal bileşenlere ait veri setleri veri tabanında bulunmadığından dolayı bu bileşenlere ait alt kimyasal reaksiyonlar incelenmiştir.

Hexamethylene Bis-cyanoguanidine, 1,6-Hexanediamine (Şekil 4.5) ve Sodium Dicyanamide (Şekil 4.6) kimyasal bileşenlerinin reaksiyona girmesiyle açığa çıkmaktadır.



Şekil 4.4: Klorheksidin Kimyasal Soy Ağacı



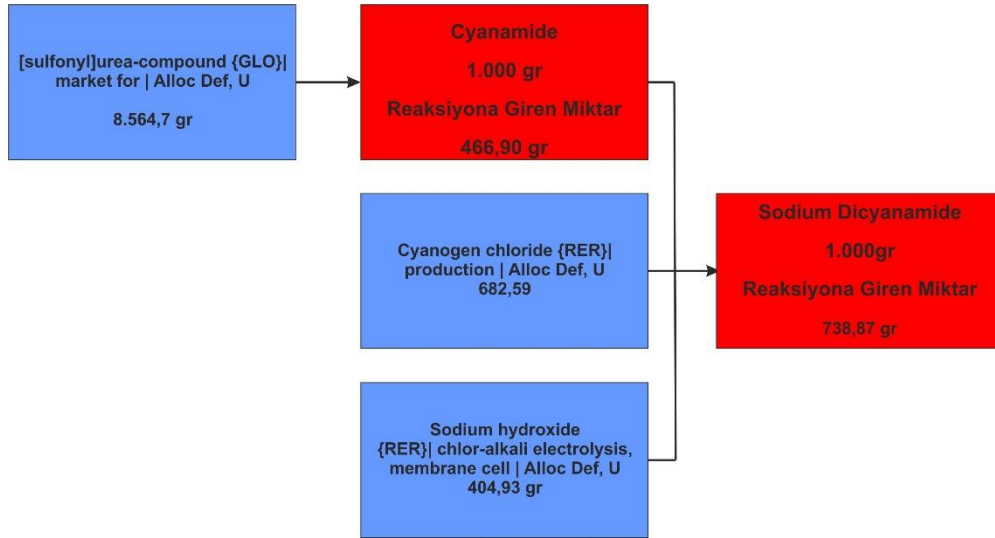
Şekil 4.5: 1,6-Hexanediamine veri seti sistem girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Sodium Dicyanamide sentezi için ilk olarak “Cyanamide” veri seti oluşturulmuştur. Cyanamide, birden fazla üretim metoduna sahiptir ancak Calcium Cyanamide’den sentezlenmesi gibi yöntemlerin alt bileşenleri SimaPro veri tabanında olmadığından dolayı Urea’nın hidrojenasyonu yöntemi [53] ile üretimi metodu kullanılmıştır.

Sodium Dicyanamide ise Cyanamide, Cyanogen Chloride ve Sodium Hydroxide kimyasallarının reaksiyonu sonucu açığa çıkmaktadır. Cyanogen Chloride ve Sodium Hydroxide SimaPro veri tabanlarında yer almaktadır.

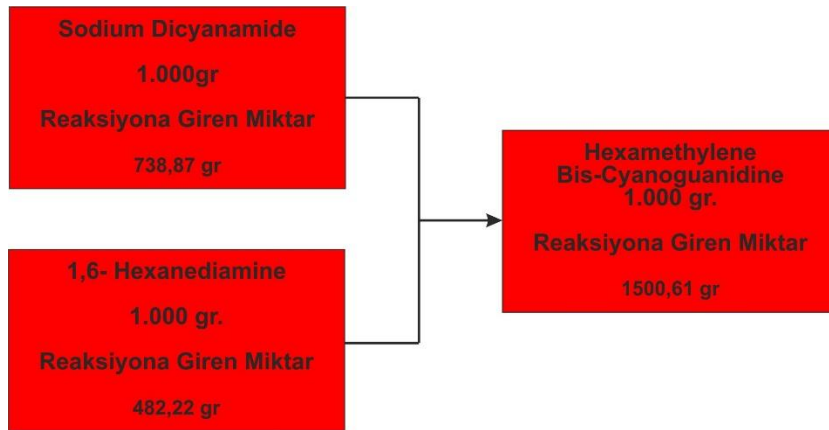


Şekil 4.6: Sodium Dicyanamide veri seti sistem girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Veritabanında yer alan bileşenlerin proses verileri ile Hexamethylene Bis-cyanoguanidine proses verisi oluşturulmuştur (Şekil 4.7).

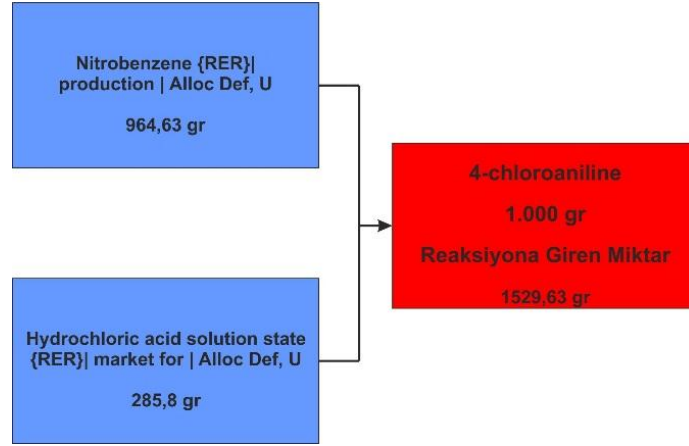


Şekil 4.7: Hexamethylene Bis-cyanoguanidine sistem girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

4-chloroaniline (Şekil 4.8) sentez reaksiyonu olarak veri tabanında yer alan Nitrobenzene ve Hydrochloric Acid bileşenleri kullanılmaktadır [54].

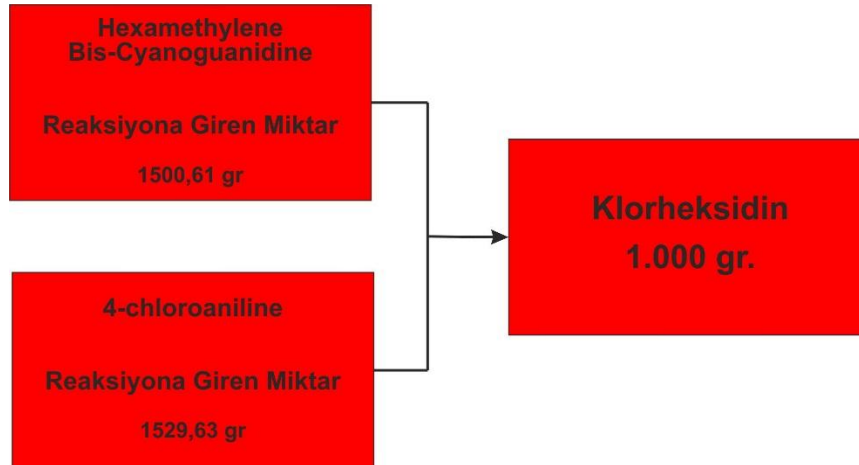


Şekil 4.8: 4-chloroaniline veri seti sistem girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

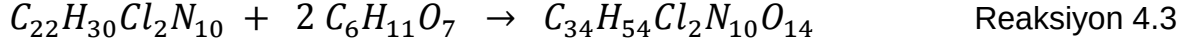
Klorheksidin (Şekil 4.9) sentez reaksiyonu [55] %33 verim ile gerçekleştiğinden dolayı sistem girdileri hesaplanırken reaksiyon verimi dikkate alınarak alt bileşen miktarları hesaplanmıştır.



Şekil 4.9: Klorheksidin veri seti sistem girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

Glukonat'ın sentezi, D-Glucose bileşeninin Sodium Hydroxide'nin Platin katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu %99 verimle gerçekleşmektedir. Klorheksidin Glukonat ($C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$), Klorheksidin ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$) ve Glukonat ($C_6H_{11}O_7$) bileşenlerinin reaksiyonu sonucu açığa çıkmaktadır (Reaksiyon 4.3).

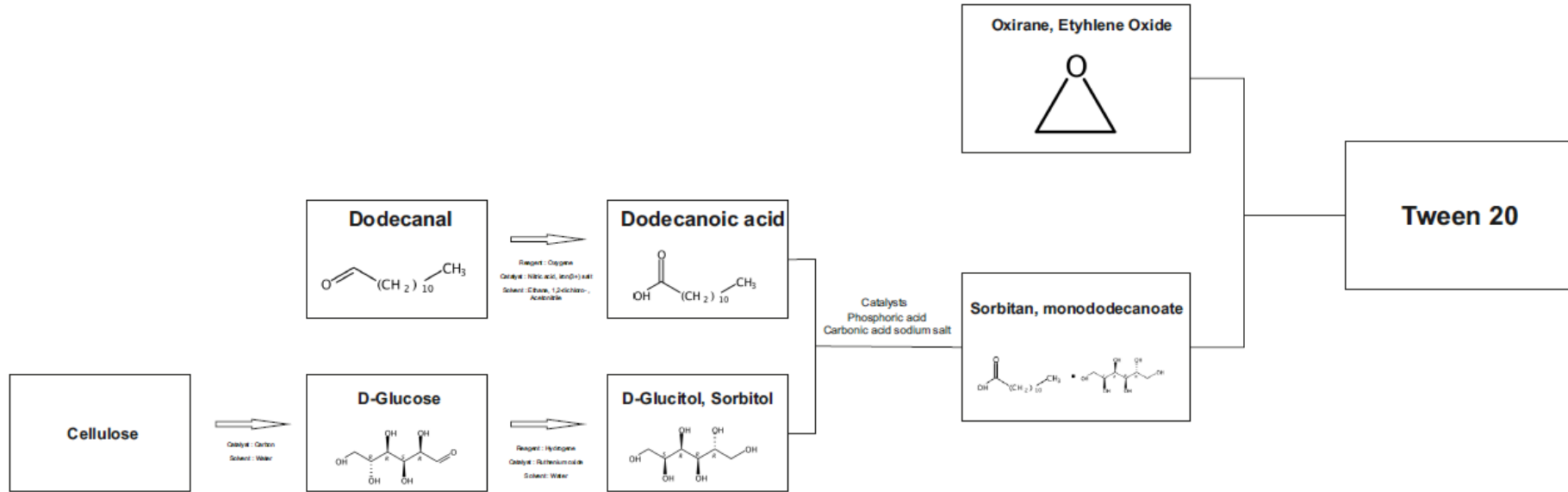


SimaPro veri seti girdisi olarak 1.000 gr'lık Klorheksidin Glukonat için 563,1 g. Klorheksidin ve 436,9 g. Glukonat olacak şekilde veriler işlenmiştir. İki bileşen arasında kimyasal reaksiyon olmamasından dolayı tepkime verimi %99 olarak kabul edilmiştir.

➤ Tween 20 (Polysorbate 20)

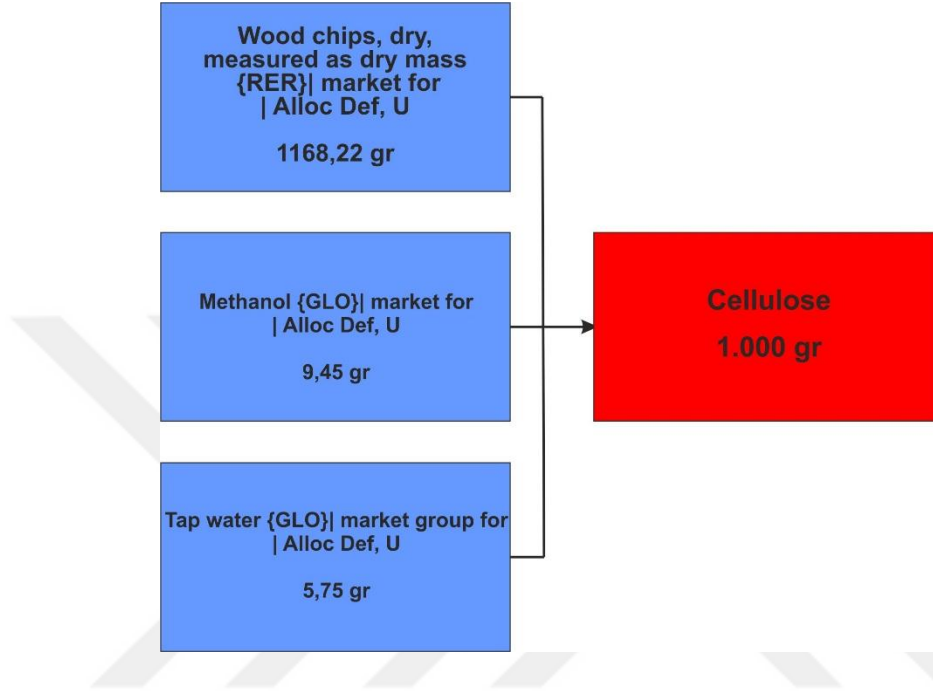
Tween 20, polisorbitat türü naniyonik yüzeyaktif bir kimyasaldır. Stabil ve görece toksik olmaması nedeniyle bilimsel ve farmakolojik uygulamalarda emülgatör olarak kullanılmaktadır. Tween 20, sürfaktan, emülgatör ve koku bileşeni olarak kozmetik ve cilt bakım ürünlerinde de kullanılmaktadır. Dağıtıcı bir ajan görevi yapabilmektedir ve yağ & su karışımı olarak kullanılabilir. Çözücü ve dengeleyici olarak görev gördüğü gibi, uygulandığı yüzeyde yağlayıcı olarak görev almakta ve farmakolojik olarak deride yatıştırıcı bir etki göstermektedir. Uzun zincirli bir kimyasal yapıya sahip olduğundan dolayı atık sularda tespiti zor bir kimyasaldır.

Tween 20 üretimi için (Şekil 4.10) Sorbitan monodedokanoate ve Etilen Oksit olmak üzere temelde 2 alt ana bileşen kullanılmaktadır. Etilen oksit'e ait veri setleri SimaPro veri tabanında mevcutken Sorbitan Monodedokanoate'e ait herhangi bir veri seti bulunmamaktadır. Bu sebeple Sorbitan Monodedokanoate üretimi için kimyasal soy ağacından yararlanılarak sentez reaksiyonu oluşturulmuştur.



Şekil 4.10: Tween 20 (Polysorbate 20) Kimyasal Soy Ağacı

Sorbitan Monodedecanoate, Lauric Acid (Dodecanoic Acid) ve Sorbitol bileşenlerinin reaksiyonu sonucu açığa çıkmaktadır. Lauric Acid veri tabanında yer alırken Sorbitol'e ait herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sorbitol, Cellulose'un parçalanmasıyla elde edilen Glikoz (D-glucose)'un %50'lik çözeltisinden elde edilmektedir [56].

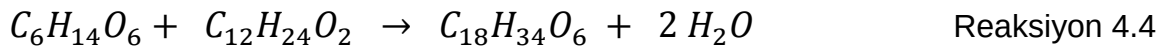


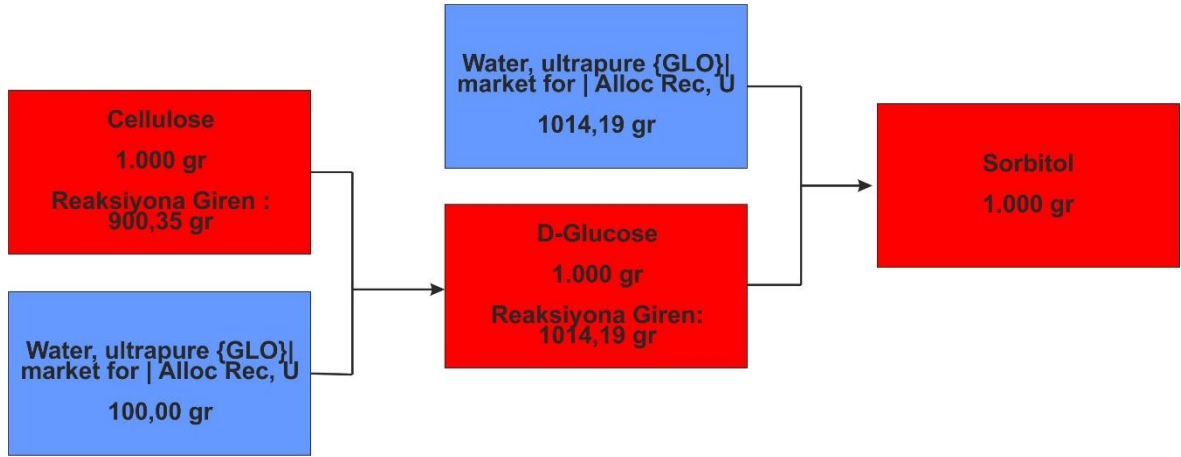
Şekil 4.11: Cellulose Veri Seti Girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Glikoz'un su ile hidrolizi sonucunda ise Sorbitol elde edilmektedir. Sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) ve Lauric Acid ($C_{12}H_{24}O_2$) reaksiyonu sonucunda ise 1 mol Sorbitan Monodedecanoate ($C_{18}H_{34}O_6$) ve 2 mol su açığa çıkmaktadır (Reaksiyon 4.4).



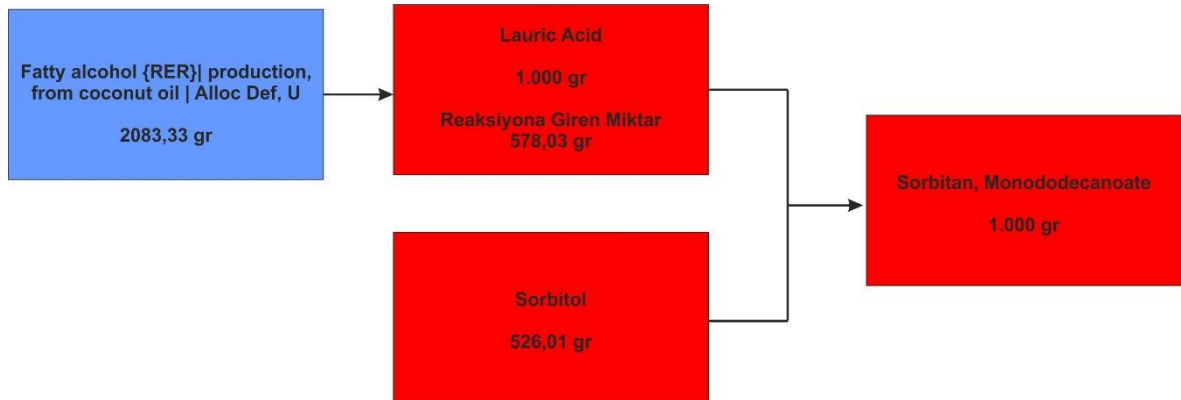


Şekil 4.12: Sorbitol Veri Seti Girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Etilen dioksit'e ait proses verisi SimaPro veritabanında yer aldığından dolayı kimyasal soy ağacı oluşturulmamıştır. Sorbitan Monodedecanoate'in soy ağacına bağlı olarak oluşturulan proses verisi ise Şekil 4.13' te gösterilmektedir.

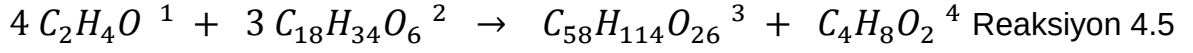


Şekil 4.13: Sorbitan Monodedecanoate Veri Seti Girdileri

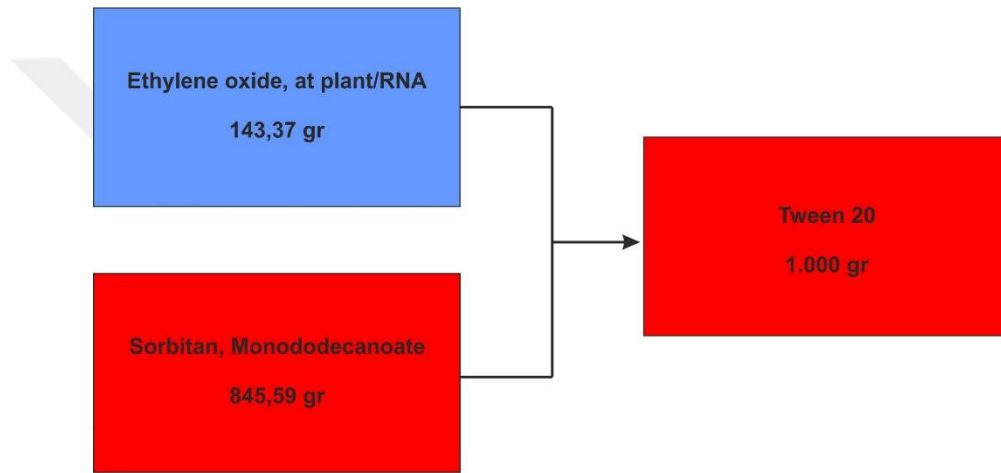
* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Tween 20 bitmiş ürün olarak toksisitesi düşük bir kimyasal olarak bilinmektedir. Ancak sentez reaksiyonu sonucunda yan ürün olarak açığa çıkan 1,4-dioxane yüksek toksisiteye sahip bir kimyasal olması nedeniyle çevre ve insan sağlığı açısından risk teşkil etmektedir.



¹Etilen Oksit, ²Sorbitan Monododecanoate, ³Tween 20, ⁴1,4 – dioxane



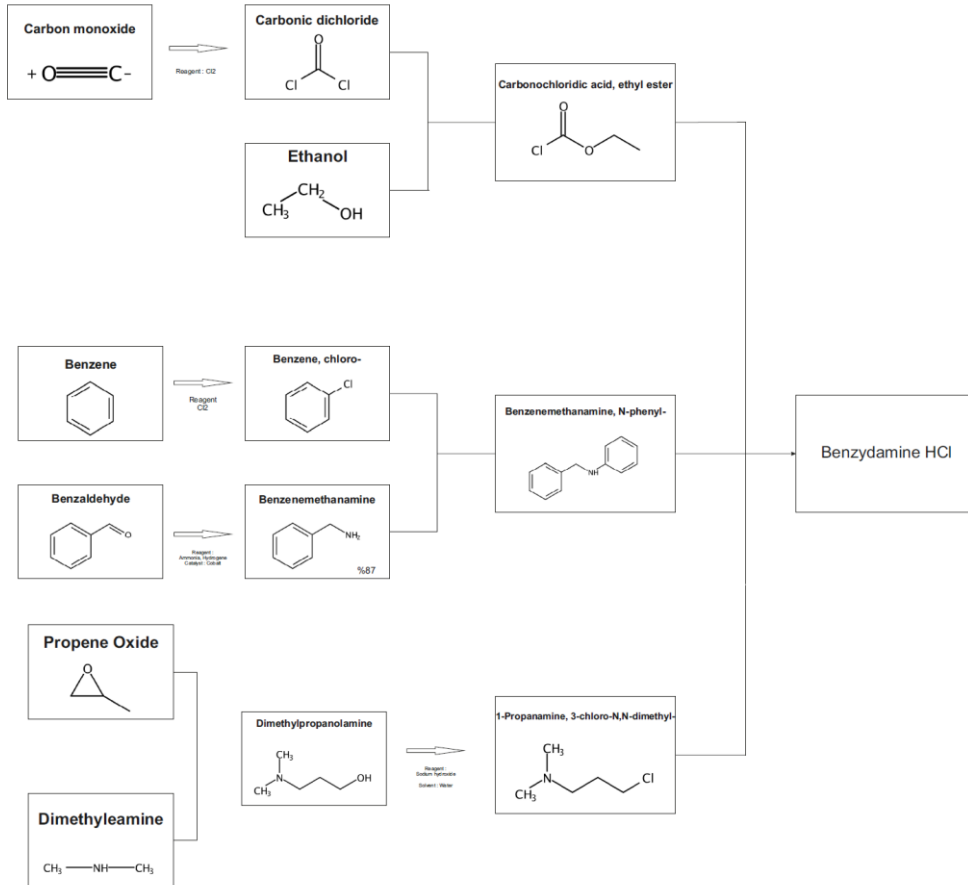
Şekil 4.14: Tween 20 Veri Seti Girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

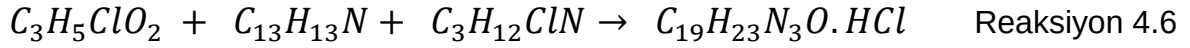
➤ Benzidamin HCl

Benzidamin HCl, ilaç üretiminde ikinci etken madde olarak kullanılmaktadır. Kimyasal soy ağacındaki (Şekil 4.15) en küçük bileşenlerden yola çıkılarak Benzidamin HCl için proses veri setleri oluşturulmuştur.



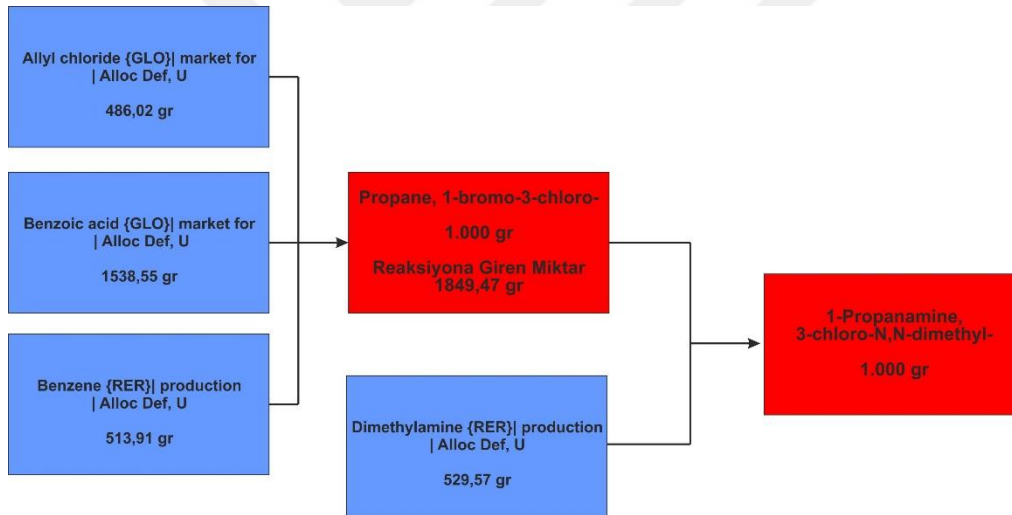
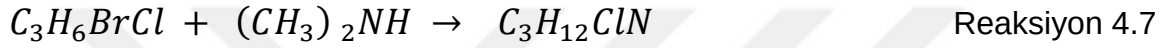
Şekil 4.15: Benzidamin HCl Kimyasal Soy Ağacı

Benzidamin HCl'e ait SimaPro veritabanında herhangi bir proses verisi bulunmamaktadır. Benzidamin HCl ($C_{19}H_{23}N_3O.HCl$), 1-Propanamine,3-chloro-N,N-dimethyl- ($C_3H_5ClO_2$), Benzenemethanamine, N-phenyl- ($C_{13}H_{13}N$) ve Carbonochloridic Acid, Ethyl ester ($C_3H_{12}ClN$) 'in reaksiyonu sonucunda (Reaksiyon 4.6) açığa çıkmaktadır. Tez çalışması kapsamında incelenen likit ilacın üretiminde kullanılan kimyasallar arasında en az olumsuz etkiye (çevre ve insan sağlığı bakımından) sahip kimyasal bileşendir.



➤ **1-Propanamine, 3-chloro-N,N-dimethyl-**

1-Propanamine,3-chloro-N,N-dimethyl- ($C_3H_{12}ClN$) (Reaksiyon 4.7), 1-Propane,1-bromo-3-chloro (C_3H_6BrCl) ve Dimetilamin ($(CH_3)_2NH$)' in reaksiyonu sonucu %70 verimle açığa çıkmaktadır.



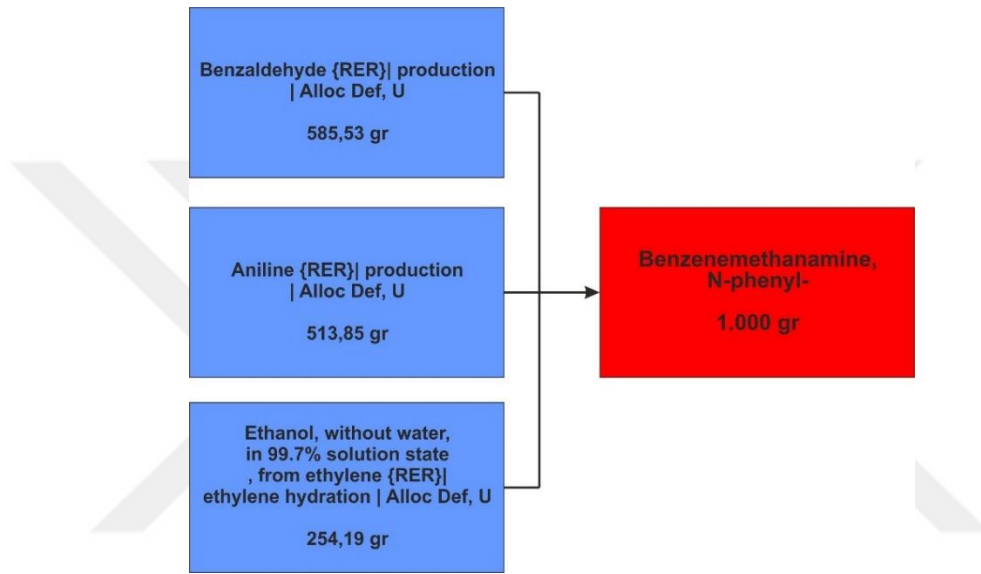
Şekil 4.16: 1-Propanamine, 3-chloro-N,N-dimethyl- Veri Seti Girdileri

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Propane,1-bromo-3-chloro sentezi için Allyl Chloride, Benzoic Acid ve Benzene kimyasallarının sentez reaksiyonu %70 verimle gerçekleşmekte ve SimaPro veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Reaksiyona giren bu üç alt kimyasal bileşen için de veri tabanında proses verisi bulunmaktadır.

➤ **Benzenemethanamine,N-phenyl-**

Benzenemethanamine,N-phenyl- ($C_{13}H_{13}N$) (Şekil 4.17) sentez reaksiyonu (Reaksiyon 4.8) Benzaldehyde (C_7H_6O) ve Aniline (C_6H_7N)'in solvent olarak Ethanol kullanımında %93 verimle gerçekleşmektedir.



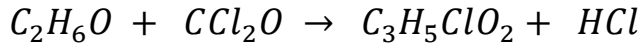
Şekil 4.17: Benzenemethanamine,N-phenyl- Veri Seti Girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

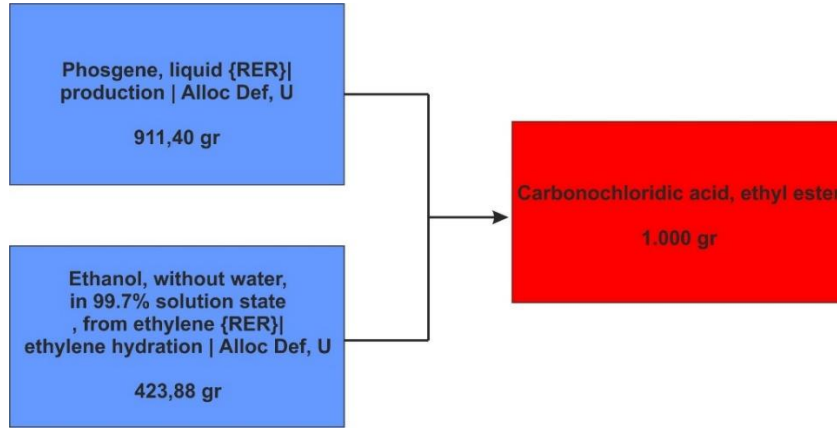
(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

➤ **Carbonochloridic acid, ethyl ester (CAEE)**

CAEE ($C_3H_5ClO_2$) (Reaksiyon 4.9), Ethanol (C_2H_6O) ve Phosgene (CCl_2O) (Carbon oxychloride) gaz fazında reaksiyona girerek açığa çıkmaktadır. Egzotermik bir reaksiyon olup 67,5 °C'de başlar ve 73,2 °C'de %96 verimle tamamlanır. CAEE sentezi için veri tabanında bulunan proses verilerinin reaksiyona giren mol sayılarıyla orantılı olarak yeni veri seti oluşturulmuştur (Şekil 4.18).



Reaksiyon 4.9

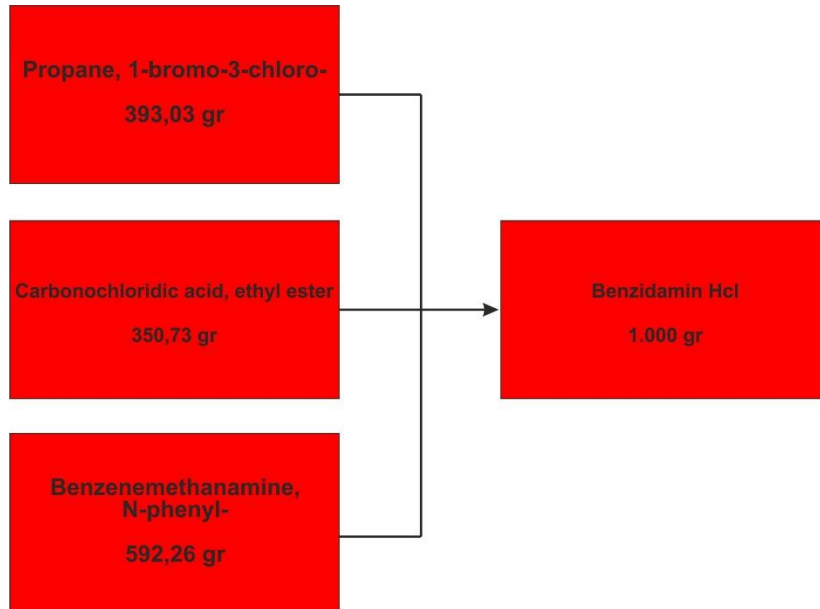


Şekil 4.18: Carbonochloridic Acid, Ethyl Ester Veri Seti Girdileri

* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

Benzidamin HCl' e ait al bileşenlerin her biri ayrı ayrı yeni veri seti halinde oluşturularak yeni proses verisi tanımlanmıştır (Şekil 4.19).



Şekil 4.19: Benzidamin HCl Veri Seti Girdileri

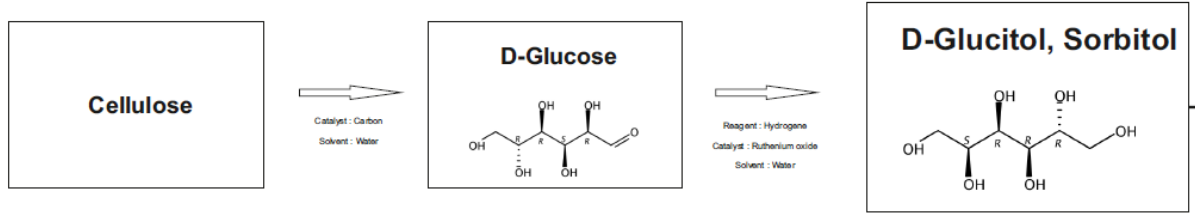
* Bir üst kimyasalın sentezi için reaksiyona giren miktarlar bileşenlerin en alt bölümünde belirtilmiştir.

(**Mavi:** Veritabanında yer alan bileşenler, **Kırmızı:** Yeni oluşturulan veri setleri)

➤ Sorbitol

Sorbitol altı karbonlu bir şeker alkolüdür. Tatlandırıcı olarak kullanılan şekere kıyasla çok daha tatlı ancak kalori değeri olarak çok düşük olması nedeniyle gıda ve ilaç endüstrisinde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yağı suda çözebilmesi özelliğinden dolayı deterjan üretiminde de verimli olarak kullanılmaktadır.

Sorbitol'e ait veri seti girdilerine Tween 20 üretiminde yer verilmiştir.



Şekil 4.20: Sorbitol Kimyasal Soy Ağacı

4.3.2.4 Sistem Envanter Girdileri

Envanter tablosu oluşturulurken veri tabanında olan en küçük kimyasal bileşene kadar analiz edilmiş ve her biri için sitokiyometrik hesap yapılarak gerekli malzeme miktarları hesaplanmıştır. Sistem envanter tablosunda her ana kimyasalın 1000 g'lık üretimi için gerekli olan bir alt bileşenleri ve tamamlanmış üretimi için gerekli miktarları gösterilmiştir. Tabloda (Çizelge 4.4) ayrıca fonksiyonel birim olan 5.000 L'lik ilaç içeriğine düşen kimyasal maddelerin miktarları da gösterilmiştir.

Çizelge 4.4: Sistem Envanter Girdileri

Alt Kimyasal Bileşenler	Ana Kimyasal Bileşenlerin 1.000 g Üretimi İçin Gerekli Miktarı (g)	Ana Kimyasal Bileşenler	5000 L için Miktarı (g)
Klorheksidin	563,100	Klorheksidin Glukonat	31.500
Glukonat	436,900		
1-Propanamine, 3-chloro-N,N-dimethyl-	393,038	Benzidamin HCl	7.500
Benzenemethanamine, N-phenyl-	592,265		
Carbonochloridic acid, ethyl ester	350,737		
Ethylene oxide	143,376	Tween 20	500.000
Sorbitan, Monododecanoate	845,593		
D-Glucose	1014,198	Sorbitol	500.000
Saf Su	1014,198		
		Propilen Glikol	600.000
		Su	3.445.978

Çizelge 4.5'te belirtilen envanter girdileri SimaPro PhD 8.3.0.0 yazılımında proses verileri olarak tanımlanmıştır. Sistem arayüzü ekran görüntüsü Şekil 4.21' ve Şekil 4.22'de gösterilmiştir.

C:\Users\Public\Documents\SimaPro\Database\Professional; Likit Farmasötik Ürün (Gargara) - [LCA Explorer]

File Edit Calculate Tools Window Help

Wizards
Goal and scope
Description
Libraries
Inventory
Processes
Product stages
System descriptions
Waste types
Parameters
Impact assessment
Methods
Calculation setups
Interpretation
Interpretation
Document Links
General data
Literature references
Substances
Units
Quantities
Images

Minerals
Others
Paper + Board
Plastics
Textiles
Water
Wood
Energy
Transport
Processing
Agricultural
Cardboard
Compressed air
Electronics
Energy reduction
Ferro
Glass
Metals
Non ferro
Others
Dummy processes
Market
Obsolete
Transformation
Painting
Paper
Plastics
Power plants
Road
Textiles
Ventilation
Waste
Water
Wood
Use
Waste scenario
Waste treatment

Name	Unit	Project	St
1-Propanamine, 3-chloro-N,N-dimethyl-	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
1,6-Hexanediamine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
1,6-Hexanediamine, hydrochloride	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
4-chloroaniline	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Azidine, Ethylenimine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Benzeneamine, 4-chloro-, hydrochloride	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Benzenemethanamine, N-phenyl-	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Benzydamine Hydrochloride	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Carbonochloridic acid, ethyl ester	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
cellulose	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Chlorhexidine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Cyanamide	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Cyanoguanidine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
D-Glucose	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Ethanolamine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Final Product (Gargara)	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Hexamethylene bis-cyanoguanidine	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Hexanedinitrile	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Lauric Acid (Dodecanoic Acid)	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Praxadine HCl	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Propane, 1-bromo-3-chloro-	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Propylene Glycol	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Sodium Dicyanamide	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Sorbitan, Monododecanoate	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Sorbitol	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Tween 20 (polysorbate 20)	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc
Water (deionized)	g	Likit Farmasötik Ürün (Gargara)	Nc

Filter on [] and [] or [] Clear 27

29792 items 1 item selected

Temp 8.3.0.0 PhD

New Edit View Copy Delete Used by Show as list

Şekil 4.21: SimaPro PhD 8.3'te Oluşturulan 27 Kimyasala Ait Envanter Listesi Ekran Görüntüsü

C:\Users\Public\Documents\SimaPro\Database\Professional; Likit Farmasötik Ürün (Gargara) - [Edit processing process 'Final Product (Gargara)']

File Edit Calculate Tools Window Help

Documentation Input/output Parameters System description

Products

Known outputs to technosphere. Products and co-products

Name	Amount	Unit	Quantity	Allocation %	Category	Comment
Likit Ilac (Gargara)	30	g	Mass	100 %	Others	
(Insert line here)						

Known outputs to technosphere. Avoided products

Name	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
(Insert line here)						

Inputs

Known inputs from nature (resources)

Name	Sub-compartment	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
(Insert line here)							

Known inputs from technosphere (materials/fuels)

Name	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
Chlorhexidine	0,189	g	Lognormal	0		
Benzylamine Hydrochloride	0,045	g	Undefined			
Tween 20 (polysorbate 20)	3	g	Undefined			
Water (deionized)	20,675	g	Undefined			
Sorbitol	3	g	Undefined			
Propylene glycol, liquid {GLO} market for Alloc Def, U	3,6	g	Undefined			
(Insert line here)						

Known inputs from technosphere (electricity/heat)

Name	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
(Insert line here)						

Outputs

Emissions to air

Name	Sub-compartment	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
(Insert line here)							

Emissions to water

Name	Sub-compartment	Amount	Unit	Distribution	SD^2 or 2*SD Min	Max	Comment
(Insert line here)							

Emissions to soil

Temp

8.3.0.0 PhD

Şekil 4.22: SimaPro PhD 8.3 Veri Giriş Paneli Ekran Görüntüsü

4.4 Etki Değerlendirme Kategorilerinin Belirlenmesi

YDD aracı olarak seçilen SimaPro PhD yazılımında 31 adet ana etki değerlendirme metodu bulunmaktayken alt metodları ile birlikte (bir metoda ait farklı sürümler, endpoint, midpoint modeller vb.) 67 adet etki değerlendirme metodu bulunmaktadır. Metotlar, etki kategorilerine, kapsamına, etki kategorilerinin ifade edildiği birimlerine ve uygulama alanlarına göre farklılık göstermektedir. İlaç üretiminde kullanılan kimyasalların literatür özetinde de sunulduğu üzere toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. İlaç üretiminde kullanılan bileşenlerin son ürün halindeyken (hammadde haline gelmiş bileşenler) insan sağlığı üzerinde toksik etkisi olmamasına karşın üretimleri sırasında kullanılan alt kimyasallar ve üretim proseslerinden kaynaklı olarak insan ve sucul ekosistem toksisitesi, hava ve toprak kirliliği noktasında olumsuz etkiler açığa çıkabilmektedir.

Tez kapsamında incelenen likit farmasötik ürünün üretiminden kaynaklı atıksu emisyonlarının değerlendirmesi yapıldığında ağırlıklı olarak “sucul ekosistem” üzerinde toksik etkiye neden olabileceği görülmektedir [57]. Bu ön değerlendirme göz önünde bulundurulduğunda, ReCiPe 2016 [58] ve ILCD 2011 Midpoint + [59] metodları etkotoksisite özelinde daha fazla etki kategorisi içerdiğinden ve kimyasal bileşenlerin çevresel etkilerini daha iyi karakterize etmeye olanak sağladığından dolayı YDED metodu olarak belirlenmiştir. Seçilen YDED metodlarının içerdiği etki kategorileri Çizelge 4.5’te gösterilmiştir.

Ekotoksisite hesaplamalarında kullanılan “Midpoint” etki değerlendirme metodu karakterizasyon faktörleri, “Fate Factor” olarak tanımlanan kimyasal bileşenin bulunma süresince akıbetini ve kimyasal bileşene özgü “Effect Factor” olarak tanımlanan etki değerini içermektedir. İnsan toksisitesi hesaplamalarında ise, karakterizasyon faktörleri “Fate Factor”, “Effect Factor” ve “Exposure Factor” olarak tanımlanan maruziyet faktörü değerlerini içermektedir. Midpoint karakterizasyon faktörü hesaplamalarında 1,4-diklorobenzen kimyasal bileşeni referans bileşen olarak kullanılmaktadır. Karakterizasyon faktörlerine ilişkin detaylı hesaplama metodları ve eşitlikler [60] ve [61]’de yer almaktadır.

Çizelge 4.5: YDD metodları (ReCiPe 2016, ILCD 2011 Midpoint+) etki kategorileri

ReCiPe 2016	ILCD 2011 Midpoint+
Partikül Madde	İnsan Toksisitesi (kansere etkisi olmayan)
Troposferik Ozon Oluşumu	İçme Suyu Toksisitesi
İyonlaştırıcı Radyasyon	İnsan Toksisitesi (kansere etkisi olan)
Stratosferik Ozon Bozunumu	Fotokimyasal Ozon Oluşumu
İnsan Toksisitesi (kansere etkisi)	Mineral ve Fosil Kaynak Tükeneimi
İnsan Toksisitesi (kansere etkisi olmayan)	Su Kaynakları Bozunumu
Küresel Isınma	Partikül Madde
Su kullanımı	İyonlaştırıcı Radyasyon
İçme Suyu Toksisitesi	Asidifikasyon
İçme Suyu Ötrifikasyonu	Deniz Ötrifikasyonu
Fosil Kaynaklar	İklim Değişikliği
Karasal Ekotoksisite	Ozon Bozunumu
Karasal Asidifikasyon	İçme Suyu Ötrofikasyonu
Arazi Kullanımı/Transformasyonu	Karasal Ötrifikasyon
Deniz Ekotoksisitesi	Arazi Kullanımı
Mineral Kaynaklar	

4.5 Nihai Kimyasal Bileşenlere Ait Karakterizasyon Faktörleri

Likit farmasötik ürünün üretiminde kullanılan kimyasal bileşenler (Klorheksidin Glukonat, Benzidamin HCl, Tween 20, Sorbitol) için SimaPro PhD 8.3.0.0 veri tabanlarında proses ve emisyon verileri olmadığından dolayı bu bileşenlere ait ekotoksisite hesaplamalarında kullanılacak karakterizasyon faktörleri de yer almamaktadır. Ekotoksisite hesaplarının yapılabilmesi için UseTox veri tabanında [57] yer alan karakterizasyon faktörleri kullanılmıştır (Çizelge 4.6).

Üretimde kullanılan bileşenlerin ekotoksisite potansiyelleri, her bileşen için veritabanından alınan karakterizasyon faktörlerinin, atıksu içerisindeki emisyon miktarıyla çarpımı sonucu elde edilmektedir. Ekotoksisite hesaplamaları etki değerlendirme sonuçlar bölümünde sunulmuştur.

Çizelge 4.6: Üretimde Kullanılan Kimyasal Bileşenlere Ait Karakterizasyon Faktörleri (UseTox veritabanından derlenmiştir.)

Ekotoksisite Kategorisi	Birim	Klorheksidin	Sorbitol	Propilen Glikol	Tween 20
Kentsel Hava	PAF m3.day/kg	208090000,000	109,610	817,750	30,651
Kırsal Hava	PAF m3.day/kg	209380000,000	73,946	767,690	32,214
İçme Suyu	PAF m3.day/kg	545520000,000	3448,100	8056,400	399070,000
Deniz Suyu	PAF m3.day/kg	0,000	0,000	0,099	1,329
Doğal Toprak	PAF m3.day/kg	260320000,000	351,480	1879,000	35504,000
Tarımsal Toprak	PAF m3.day/kg	660320000,000	351,480	1879,000	35504,000

5 LİKİT FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ETKİ DEĞERLENDİRME HESAPLAMALARI VE SONUÇLARI

Bu bölümde ilk olarak farmasötik ürüne ait envanter girdileri, etki değerlendirme metodları ve üretimi tamamlanan ilacın çevresel etki analizleri sunulmuştur. Her bir kimyasalın belirlenen etki kategorilerine katkısı analiz edilerek, katkı payı yüksek olan bileşenin çevresel performansının iyileştirilmesine yönelik Ar-Ge çalışması yapılarak alternatif kimyasal/üretim yöntemi önerisinde bulunulmuştur.

5.1 Etki Değerlendirme Sonuçları

Etki değerlendirmesi yapılırken 2 farklı metod kullanılmıştır. ReCiPe 2016 Midpoint ve ILCD 2011 Midpoint+ YDED metodları ile elde edilen etki kategorilerine ait normalize edilmiş sayısal sonuçlar sırasıyla Çizelge 5.2 ve Çizelge 5.3’ de sunulmuştur.

Etki değerlendirme hesaplama sonuçları, her etki kategorisinin kendi birimi dikkate alınarak SimaPro PhD 8.3.0.0 YDD aracı tarafından hesaplanmaktadır. Etki kategorileri ve etki metodlarının kıyaslaması yapılırken ortak birimler üzerinden karşılaştırma yapılması gerektiğinden dolayı yine YDD aracı içerisinde bulunan normalizasyon faktörleri ile çarpımı sonucu ortak sayısal değer sonucu elde edilmektedir. ILCD ve ReCiPe YDED metodlarına ait normalizasyon faktörlerinin karşılaştırmalı tablosu Çizelge 5.1’de [62] gösterilmektedir.

Çizelge 5.1: ReCiPe 2016 ve ILCD 2011 YDED Metotları Normalizasyon Faktörleri

Etki Kategorisi	Birimi	Recipe	ILCD
İnsan Toksisitesi	CTUh	5,69E-11	2,40E-10
İyonlaştırıcı Radyasyon	kBq U235 eq. (havaya)	6,01E-12	4,84E-11
Tatlı Su Ekotoksitesi	CTUe	2,88E-10	4,14E-11
Deniz Ötrofikasyonu	kg N eq.	4,47E-11	3,54E-11
Partikül Madde	kg PM2.5 eq	1,14E-11	2,58E-11
Fotokimyasal Ozon Oluşumu	kg NMVOC eq.	8,89E-12	2,53E-11
İklim Değişikliği	kg CO2 eq.	1,43E-11	2,39E-11
Asidifikasyon	mol H+ eq.	1,36E-11	1,89E-11
Tatlı Su Ötrofikasyonu	kg P eq.	4,31E-11	1,71E-11
Ozon Bozunumu	kg CFC-11 eq.	6,04E-13	8,91E-13

Çizelge 5.2: ReCiPe 2016 Midpoint Etki Değerlendirme Sonuçları (5.000 L'lik Üretime ait Normalize Edilmiş Sonuçlar)

Etki Kategorisi	Klorheksidin							Katkı %
	Toplam	Glukonat	Benzidamin HCl	Tween 20	Su (Deiyonize)	Sorbitol	Propilen Glikol	
Karasal Ekotoksisite	248,4238	0,0286	0,0016	248,3002	0,0055	0,0039	0,0838	99,9502
Tatlı Su Ekotoksisitesi	29,7756	0,1591	0,0045	29,4690	0,0068	0,0131	0,1228	98,9704
Doğal Arazi Dönüşümü	25,8264	0,1487	0,0037	25,1663	0,0207	0,0854	0,4016	97,4426
Deniz Ekotoksisitesi	3,8903	0,2087	0,0133	2,9636	0,0402	0,0215	0,6427	76,1796
Deniz Ötrofikasyonu	1,8673	0,1222	0,0030	1,6963	0,0081	0,0079	0,0296	90,8399
Fotokimyasal Oksidant Oluşumu	1,7810	0,0892	0,0029	0,5780	0,0166	0,9500	0,1440	32,4579
İnsan Toksisitesi	1,7282	0,2021	0,0133	0,6588	0,0323	0,0343	0,7872	38,1205
Fosil Kaynak Tükenmesi	1,2268	0,2220	0,0170	0,2780	0,0270	0,0255	0,6571	22,6641
Tatlı Su Ötrofikasyonu	1,1746	0,1057	0,0051	0,5069	0,2503	0,0535	0,2529	43,1541
Karasal Asidifikasyonu	1,0331	0,1970	0,0056	0,4746	0,0190	0,0468	0,2897	45,9446
Partikül Madde Oluşumu	1,0195	0,1818	0,0052	0,3769	0,0225	0,0429	0,3900	36,9758
Tarımsal Arazi İşgali	0,9677	0,0128	0,0003	0,7927	0,0002	0,1423	0,0192	81,9117
İklim Değişikliği	0,5324	0,1173	0,0042	0,1675	0,0109	0,0138	0,2185	31,4597
Kentsel Arazi İşgali	0,1332	0,0115	0,0003	0,0508	0,0112	0,0311	0,0281	38,1779
Ozon Bozunumu	0,0802	0,0304	0,0003	0,0041	0,0009	0,0006	0,043	5,2232
Metal Tükenmesi	0,0626	0,0089	0,0003	0,0395	0,0006	0,0011	0,0118	63,2129

*Katkı % sütunu, Tween 20'nin toplam etkideki payı olarak gösterilmektedir.

Çizelge 5.3: ILCD 2011 Midpoint+ Etki Değerlendirme Sonuçları (5.000 L'lik Üretime ait Normalize Edilmiş Sonuçlar)

Etki Kategorisi	Toplam	Klorheksidin Glukonat	Benzidamin HCl	Tween 20	Su (Deiyonize)	Sorbitol	Propilen Glikol	Katkı %
İnsan Toksisitesi (kanser etkisi olmayan)	13,8152	0,4989	0,0182	11,2297	0,0858	0,1995	1,7830	81,2851
Tatlı Su Ekotoksisitesi	10,8855	0,3136	0,0053	10,2831	0,0667	0,0357	0,1811	94,4658
İnsan Toksisitesi (Kanser Etkisi)	5,3893	0,3507	0,0181	4,1279	0,0132	0,2174	0,6620	76,5943
Fotokimyasal Ozon Oluşumu	2,2208	0,1047	0,0035	0,7224	0,0207	1,1907	0,1787	32,5311
Su Kaynakları Tükenmesi	1,5036	0,0093	0,0018	1,4186	0,0078	0,0047	0,0615	94,3430
Mineral ve Fosil Kaynak Tükenmesi	1,1885	0,5745	0,0107	0,5558	0,0007	0,0035	0,0434	46,7660
Partikül Madde	1,0776	0,1792	0,0058	0,3953	0,0155	0,0844	0,3974	36,6869
İyonlaştırıcı Radyasyon (İnsan Sağlığı)	0,8622	0,1584	0,0067	0,1571	0,0334	0,0297	0,4769	18,2247
Asidifikasyon	0,8159	0,1586	0,0046	0,3670	0,0154	0,0375	0,2329	44,9805
Deniz Ötrofikasyonu	0,7695	0,0645	0,0020	0,6067	0,0120	0,0179	0,0664	78,8466
Karasal Ötrofikasyon	0,7005	0,0566	0,0027	0,4470	0,0212	0,0411	0,1319	63,8068
İklim Değişikliği	0,4795	0,1857	0,0068	-0,0555	0,0173	-0,0234	0,3485	-11,5677
Ozon Bozunumu	0,1327	0,0429	0,0006	0,0075	0,0017	0,0011	0,0789	5,6625
Tatlı Su Ötrofikasyonu	0,0749	0,0067	0,0003	0,0325	0,0159	0,0034	0,0160	43,4282
Arazi Kullanımı	0,0035	0,0001	0,0000	0,0030	0,0000	0,0003	0,0001	85,4420

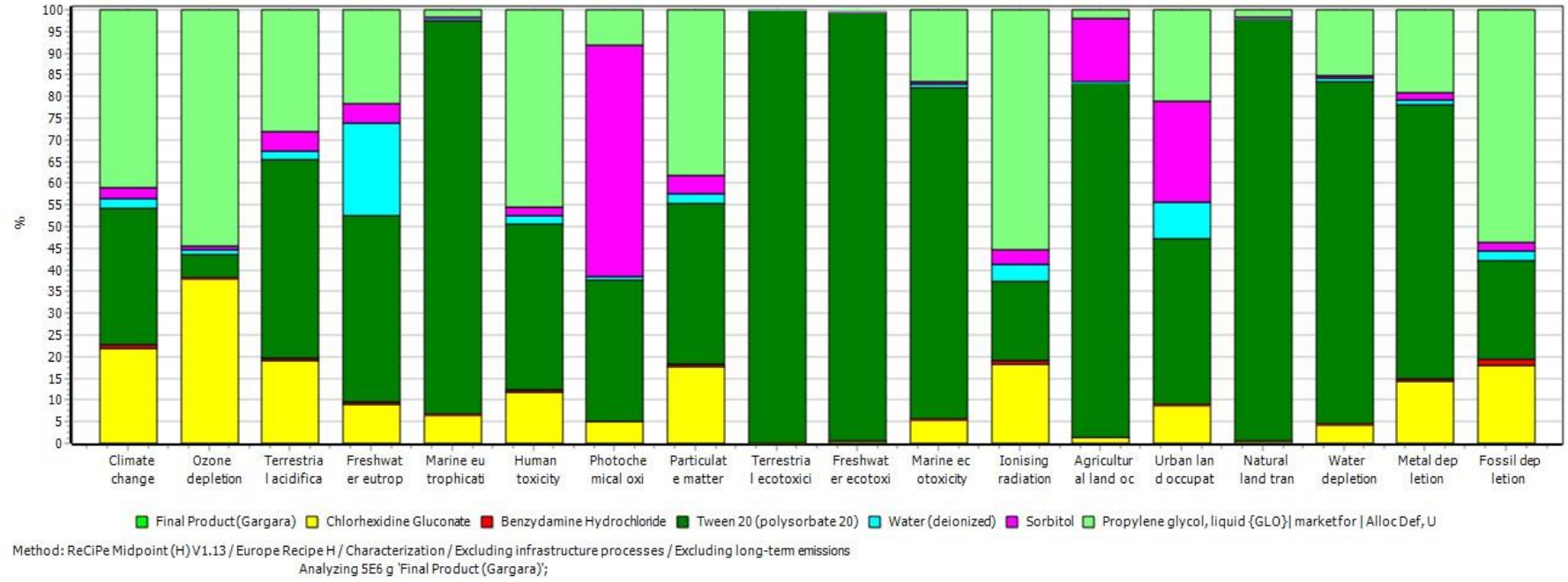
*Katkı % sütunu, Tween 20'nin toplam etkideki payı olarak gösterilmektedir.

5.2 YDD Metodlarına Göre Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması

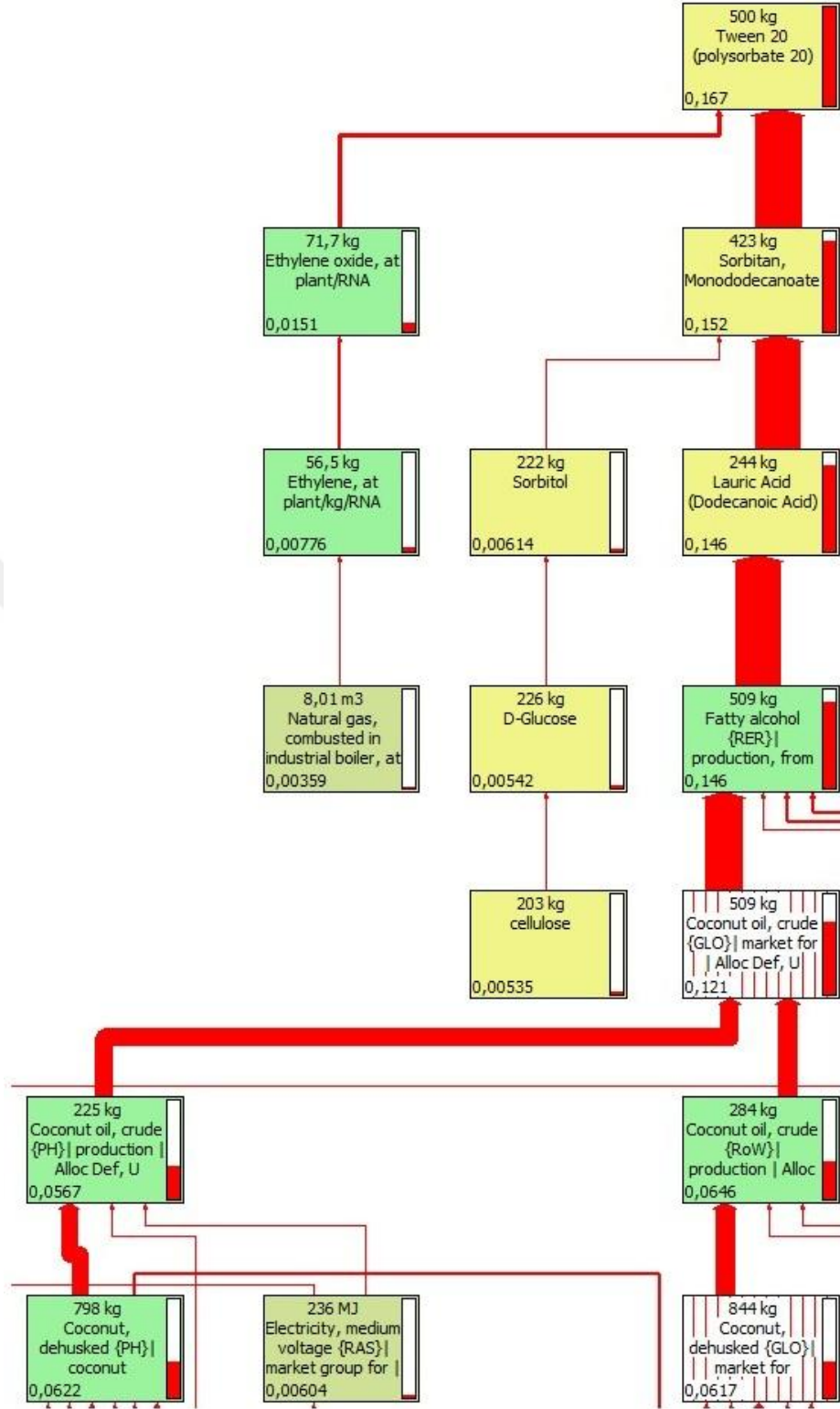
5.2.1 ReCiPe 2016 Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması

ReCiPe 2016 Midpoint metodu etki değerlendirme sonuçları normalizasyon değerlerine göre, “Terrestrial ecotoxicity” ve “Fresh Water Ecotoxicity” etki kategorilerine katkının en yüksek olduğu ve bu kategorilerde çevresel etkisi en yüksek kimyasalın ise “Tween 20” olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 5.1).

Klorheksidin Glukonat, Benzidamin HCl, Sorbitol ve Propilen Glikol kimyasallarının etki kategorilerine katkı oranı %2-3'lük bir kısmını oluşturmakta olup, %97'nin üzerinde etkiye sebep olan bileşenin Tween 20 olduğu sonucu çıkmaktadır. Tween 20 kimyasalının ReCiPe 2016 metodu ile etki değerlendirmesi yapıldığında, Tween 20' nin sentez reaksiyonunun temelini oluşturan “Fatty Alcohol” den kaynaklandığı açıkça görülmektedir. Fatty Alcohol için birden fazla üretim metodu bulunmakla beraber en yaygın yöntem “Coconut Oil” den üretimidir. Tween 20'nin çevresel etki kaynaklarını gösteren akış diyagramında (Şekil 5.2) görülebileceği üzere etki değerini gösteren kırmızı barlara bakıldığında, çevresel etkilerin yüksek çıkmasındaki temel problemin “Coconut oil” prosesinden kaynaklandığı görülmektedir.



Şekil 5.1: ReCiPe 2016 Midpoint Metodu Etki Değerlendirme Sonuç Grafiği (Karakterizasyon Faktörlerine Göre)



Şekil 5.2: Tween 20 Proses Akış Diyagramı (ReCiPe 2016)

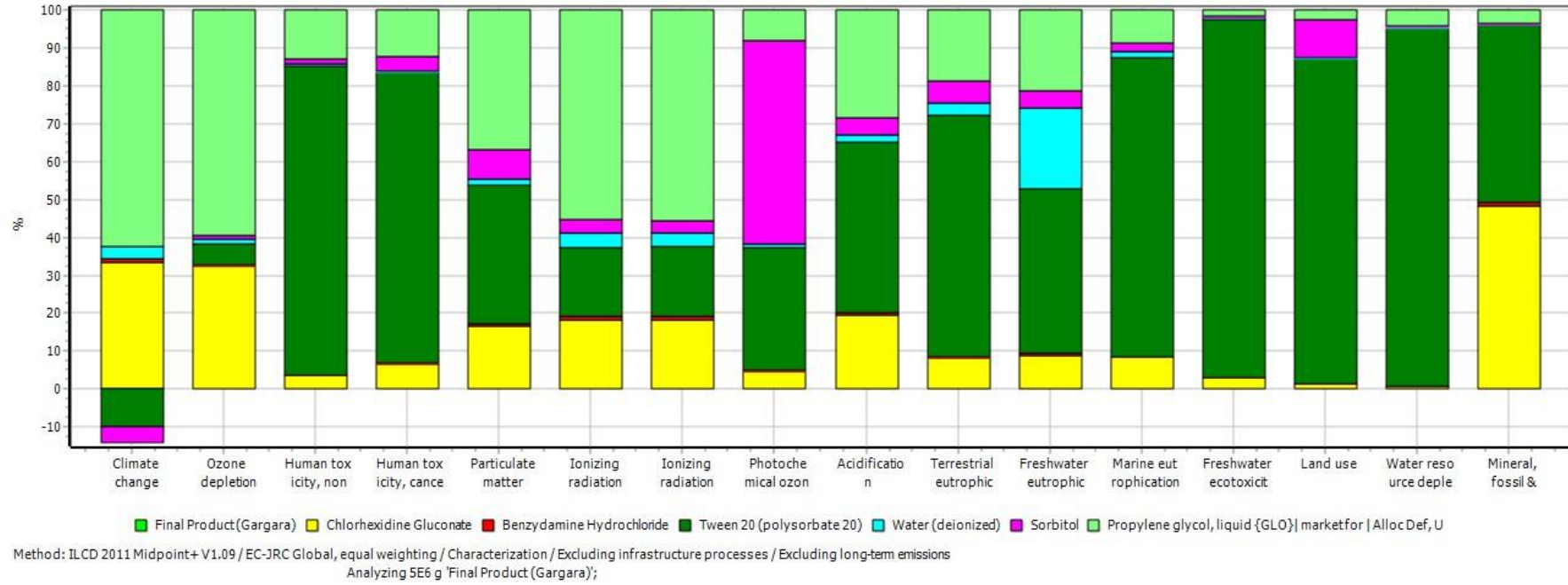
- * GLO : Global, RER: Europe , RoW: Diğer Ülkeler, PH: **Phillipin**
- * Kırmızı bar Etki Kategorilerine Katkı Oranını Temsil Etmektedir.

5.2.2 ILCD 2011 Midpoint+ Etki Değerlendirme Sonuçlarının Yorumlanması

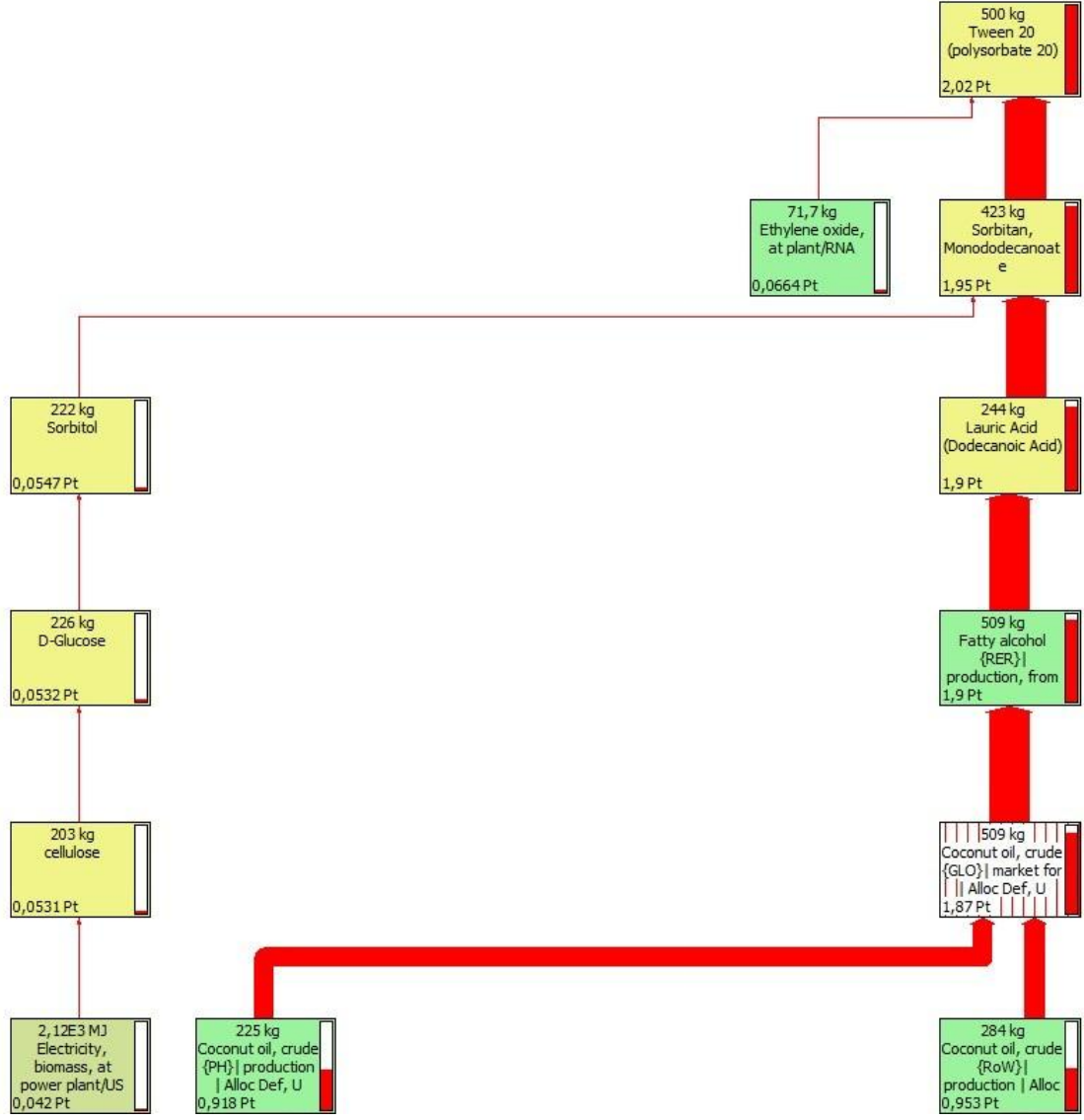
ILCD 2011 Midpoint+ metodu etki değerlendirme sonuçlarının değerlendirmesine göre toplam etki değeri en yüksek kategoriler “İnsan Toksisitesi (Kanser Etkisi Olmayan)”, “Tatlı Su Ekotoksisitesi” ve “İnsan Toksisitesi (Kanser Etkisi)” etki kategorileridir. (Şekil 5.3).

Etki kategorilerine katkısı en yüksek kimyasal bileşen Tween 20 olarak görülmektedir. Tween 20 kimyasal bileşenine ait ILCD 2011 Midpoint+ metodu ile etki değerlendirmesi yapıldığında etki kategorilerine katkının ReCiPe 2016’ de olduğu gibi kaynağının “Coconut Oil” den elde edilen “Fatty Alcohol” olduğu açıkça görülmektedir (Şekil 5.4).





Şekil 5.3: ILCD 2011 Midpoint+ Metodu Etki Değerlendirme Sonuç Grafiği (Karakterizasyon Faktörlerine Göre)



Şekil 5.4: Tween 20 Proses Akış Diyagramı (ILCD 2011 Midpoint+)

- * GLO : Global, RER: Europe , RoW: Diğer Ülkeler, PH: **Philliphin**
- * Kırmızı bar Etki Kategorilerine Katkı Oranını Temsil Etmektedir.

5.3 Nihai Kimyasal Bileşenlerin Atıksu Emisyon Değerlerine Ait Ekotoksisite Hesabı

Ekotoksisite hesabı, SimaPro PhD 8.3.0.0 veritabanlarında yer almayan bileşenlere ait laboratuvar sonuçları doğrultusunda arıtma tesisi çıkışıdan alınan numunelerde yer alan emisyonların konsantrasyonları ile karakterizasyon faktörlerinin çarpımı

sonucu elde edilmektedir. Çizelge 5.4'te emisyon miktarlarına göre hesaplanmış ekotoksisite değerleri yer almaktadır.

Çizelge 5.4: Atıksu Emisyon Değerlerinin Karakterizasyon Faktörlerine Göre Çevresel Etkileri

Ekotoksisite Kategorisi	Birim	Klorheksidin	Sorbitol	Propilen Glikol	Tween 20
Kentsel Hava	PAF	4369,8900	361,0000	0,3271	0,0101
Kırsal Hava	PAF	4396,9800	0,0244	0,3070	0,0106
İçme Suyu	PAF	11455,9200	1,1378	3,2225	131,6931
Deniz Suyu	PAF	0,0000	0,0000	0,0000	0,0004
Doğal Toprak	PAF	5466,7200	0,1159	0,7516	11,7163
Tarımsal Toprak	PAF	13866,7200	0,1159	0,7516	11,7163

*PAF: Etkilenen tür oranı

UseTox veritabanlarından alınan karakterizasyon faktörleri doğrultusunda hesaplanan ekotoksisite potansiyellerinde en yüksek değerlere sahip kimyasal bileşenin Klorheksidin Glukonat olduğu açıkça görülmektedir.

Klorheksidin Glukonat dezenfektan özellikli bir bileşen olması nedeniyle farmasötik ürünlerde özellikle oral dezenfektan üretiminde “Gold Standart” olarak adlandırılmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyal organizmalar üzerinde öldürücü etkiye sahip olduğundan dolayı alıcı ortamlarda da aynı özelliğini koruyacağından, ekotoksisite potansiyelini artırma neden olmaktadır. Ekotoksisite hesaplarında Klorheksidin’e ait değerlerin diğer bileşenlere göre çok yüksek olmasının sebebi bu bilgilerle açıklanabilir.

5.4 Alternatif Kimyasal Bileşen için Ar-Ge Çalışması Sonucu

UseTox veritabanından alınan ekotoksisite karakterizasyon faktörleriyle hesaplanan ekotoksisite potansiyeli sonuçlarında ise Klorheksidin Glukonat bileşenine ait etki potansiyellerinin çok yüksek olması nedeniyle alternatif olarak kullanılan Klorin Dioksit bileşeni incelenmiştir. Klorin Dioksit oral dezenfektan olarak Klorheksidin Glukonat ile ortak etkiye sahip olması nedeniyle özellikle diş hekimliği uygulamalarında alternatif olarak kullanılan bileşen olarak gösterilmektedir [63]. Klorin Dioksit’e ait ekotoksisite potansiyel hesabı ve Klorheksidin Glukonat’a ait ekotoksisite potansiyeli ile karşılaştırması Çizelge 5.5’te gösterilmiştir.

Etki değerlendirme çalışması sonucunda her iki etki değerlendirme metodunda da katkı payı yüksek olan kimyasalın Tween 20 olduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır. Tween 20, özellikle kozmetik (Kişisel Bakım Ürünleri) sektöründe ve ilaç sektöründe emülgatör olarak geniş bir kullanım alanına sahip kimyasal bileşen olmakla beraber, sektörel uygulamalarda Tween 20 alternatifi olarak “ Decyl Glucoside ” kullanılabilmektedir. Decyl Glucoside’in üretim metodu Tween 20’ye benzerlik göstermektedir. Temelde şeker ya da glikozun alkol ile reaksiyonundan açığa çıkmasına rağmen, Decyl Glucoside’in üretimi Tween 20’ de olduğu gibi “Fatty Alchol”lerle bağlantılıdır [64]. Etki değerlendirme sonuçlarında da görüleceği üzere Tween 20’den kaynaklı çevresel etkilerin temel kaynağının “Fatty Alchol” prosesi olduğu görülmektedir.

Tween 20’nin çevresel performansındaki değişimleri incelemek adına Fatty Alcohol’ün üretim metodunda “Coconut oil” yerine “Palm Kernel Oil” baz alınmış ve üretim değerleri sabit tutularak yeniden ILCD 2011 Midpoint+ ve ReCiPe 2016 metodlarına göre etki değerlendirmesi yapılarak “Coconut Oil” ve “Palm Kernel Oil” kullanılarak üretilen Tween 20’nin etki değerlendirme sonuçları sırasıyla Çizelge 5.6 ve Çizelge 5.7’ da sunulmuştur.

Çizelge 5.5: Klorin Dioksit ve Klorheksidin Glukonat Ekotoksisite Potansiyeli Karşılaştırma Çizelgesi

Ekotoksisite Etki Kategorisi	Çıkış Suyu Konsantrasyonu (kg/m^3)	Klorheksidin Glukonat	Klorin Dioksit Ekotok.Potansiyeli	Klorin Dioksit
Kentsel Hava	21×10^{-6}	4369,89000	0,37756	0,00001
Kırsal Hava	5×10^{-6}	4396,98000	0,36667	0,00001
İçme Suyu	33×10^{-5}	11455,92000	1029,60000	0,02162
Deniz Suyu	40×10^{-5}	5466,72000	19,96800	0,00042
Doğal Toprak	33×10^{-5}	13866,72000	19,96800	0,00042

Çizelge 5.6: Tween 20'nin Coconut Oil ve Palm Kernel Oil'den Üretilmesi Halinde Toplam Etkideki Azalma Oranı (ILCD 2011)

Etki Kategorisi	Toplam (Coconut Oil)	Tween 20 (Coconut Oil)	Toplam (Palm Kernel)	Tween 20 (Palm Kernel)	Etki Azalması (%)
İnsan Toksisitesi (Kanser Etkisi Olmayan)	13,8152	11,2297	1,61092	-0,97459	88,3395
Tatlı Su Ekotoksisitesi	10,8855	10,2831	1,08440	0,48197	90,0382
İnsan Toksisitesi (Kanser Etkisi)	5,3893	4,1279	2,53083	1,26944	53,0393
Fotokimyasal Ozon Oluşumu	2,2208	0,7224	2,15063	0,65230	3,1584
Su Kaynaklarının Tükenmesi	1,5036	1,4186	0,49505	0,40999	67,0762
Mineral ve Fosil Kaynakların Tükenmesi	1,1885	0,5558	0,95665	0,32398	19,5063
Partikül Madde	1,0776	0,3953	1,08944	0,40718	-1,0986
İyonlaştırıcı Radyasyon (İnsan Sağlığı)	0,8622	0,1571	0,78028	0,07521	9,5023
Asidifikasyon	0,8159	0,3670	0,62178	0,17285	23,7961
Deniz Ötrofikasyonu	0,7695	0,6067	0,47318	0,31041	38,5057
Karasal Ötrofikasyon	0,7005	0,4470	0,44816	0,19463	36,0225
İklim Değişikliği	0,4795	-0,0555	0,56712	0,03215	-18,2726
Ozon Bozunumu	0,1327	0,0075	0,12932	0,00417	2,5226
Tatlı Su Ötrofikasyonu	0,0749	0,0325	0,05543	0,01306	25,9894
Arazi Kullanımı	0,0035	0,0030	0,00150	0,00099	57,2091

- ILCD 2011 Midpoint+ etki değerlendirme metoduna göre hesaplanan sonuçlar,
- Etki değerindeki azaltım oranı, “Coconut Oil” Yerine “Palm Kernel Oil”den üretim halinde likit farmasötik ürünün toplam çevresel etkisindeki azaltım oranıdır.

Çizelge 5.7: Tween 20'nin Coconut Oil ve Palm Kernel Oil'den Üretilmesi Halinde Toplam Etkideki Azalma Oranı (ReCiPe 2016)

Etki Kategorisi	Toplam (Coconut Oil)	Tween 20 (Coconut Oil)	Toplam (Palm Kernel)	Tween 20 (Palm Kernel)	Etki Azalması(%)
Karasal Ekotoksosite	248,4238	248,3002	11,3735	11,2499	95,4217
Tatlı Su Ekotoksitesitesi	29,7756	29,4690	1,7005	1,3939	94,2887
Doğal Arazi Dönüşümü	25,8264	25,1663	10,8494	10,1897	57,9912
Deniz Ekotoksitesitesi	3,8903	2,9636	1,1387	0,2125	70,7289
Deniz Ötrofikasyonu	1,8673	1,6963	1,0296	0,8585	44,8624
Fotokimyasal Oksidant Oluşumu	1,7810	0,5780	1,7237	0,5207	3,2182
İnsan Toksisitesi	1,7282	0,6588	1,1989	0,1295	30,6262
Fosil Kaynak Tükenmesi	1,2268	0,2780	1,1122	0,1633	9,3467
Tatlı Su Ötrofikasyonu	1,1746	0,5069	0,8699	0,2022	25,9413
Karasal Asidifikasyon	1,0331	0,4746	0,7809	0,2224	24,4123
Partikül Madde Oluşumu	1,0195	0,3769	0,8524	0,2099	16,3860
Tarımsal Arazi İşgali	0,9677	0,7927	0,4807	0,3056	50,3293
İklim Değişikliği	0,5324	0,1675	0,1036	0,0212	80,5286
Kentsel Arazi İşgali	0,1332	0,0508	0,5527	0,1877	-314,7251
Ozon Bozunumu	0,0802	0,0041	0,0784	0,0023	2,2997
Metal Tükenmesi	0,0626	0,0395	0,0291	0,0061	53,4135
İyonlaştırıcı Rasyasyon	0,0333	0,0060	0,0302	0,0029	9,5090

- ReCiPe 2016 Midpoint etki değerlendirme metoduna göre hesaplanan sonuçlar
- Etki değerindeki azaltım oranı, “Coconut Oil” Yerine “Palm Kernel Oil”den üretim halinde likit farmasötik ürünün toplam çevresel etkisindeki azaltım oranıdır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

YDED hesaplamaları sonucunda her iki etki değerlendirme metodunda da (ILCD 2011 Midpoint+ ve ReCiPe 2016 Midpoint) Tween 20 bileşeni etki kategorilerine en yüksek katkıda bulunan kimyasal olduğu görülmüştür.

Tween 20'nin "Coconut Oil"den üretimine alternatif olarak seçilen "Palm Kernel Oil"den üretim yöntemi ile her iki etki değerlendirme metodu yeniden analiz edildiğinde ILCD 2011 Midpoint+ metodunda en yüksek çevresel etki kategorilerinde "Human Toxicity (non-cancer effects), Freshwater Ecotoxicity ve Human Toxicity (cancer effects)" sırasıyla %88,3, %90 ve %53,03 oranlarında etki azalması olduğu görülmüştür.

Tween 20'nin Palm Kernel Oil'den üretilmesiyle ReCiPe 2016 Midpoint etki değerlendirme metodundaki çevresel etkisi en yüksek kategorilerindeki (Terrestrial Ecotoxicity, Freshwater Ecotoxicity ve Natural Land Transformations) azalma oranları ise sırasıyla %95,42, %94,28 ve %57,9 olarak görülürken, "Urban Land Occupation" etki kategorisinde %314'lük bir artış gözlemlenmiştir.

UseTox ekotoksosite karakterizasyon faktörlerine göre ekotoksosite potansiyelleri hesaplandığında ise Klorheksidin Glukonat yerine Klorin Dioksit kullanımında ekotoksosite potansiyelinin çok daha az olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışması kapsamında etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan likit farmasötik ürüne ait YDD çalışması yapılarak farmasötik ürünlerin üretiminden kaynaklı çevresel etkileri anlamaya yönelik durum değerlendirmesi yapılmıştır. Tez kapsamında ele alınan likit ilacın, üretiminin yapıldığı fabrika tarafından paylaşılan gerçek proses verileri ile bütünsel bir yaklaşım izlenerek olası çevresel etkileri incelenmiştir. Böylece yalnız bir likit farmasötik ürün değerlendirilmemiş olup, üretiminde yer alan ve kozmetik, gıda temizlik ürünleri ve bir çok ilacın da üretiminde kullanılan (Propilen Glikol, Tween 20, Sorbitol) bileşenlerin de dolaylı olarak çevresel etkileri incelenmiştir.

Farmasötik ürünlere ait yapılan YDD çalışmalarının sayısı oldukça azdır. Literatür bilgisinin ve veritabanlarında yer alan veri sayısının az olması nedeniyle kimyasal bileşenlere ait bilgiye ulaşmak oldukça zordur. Bu sebeple tez çalışması kapsamında incelenen likit farmasötiğe ait bileşenlerin kimyasal soy ağaçlarında yer

alan en alt bileşenler kullanılarak incelenecek nihai bileşene ait veri setleri oluşturulmuş ve bu doğrultuda etki değerlendirme çalışması yapılmıştır.

İlaç tüketiminin her geçen yıl artış göstermesi alıcı ortamlarda bulunan konsantrasyonlarının da artışına neden olmaktadır. Likit ve granül ilaçların alıcı ortamlara ulaşan miktarı farklılık göstermesine rağmen alıcı ortamlar üzerinde ortak etkileri bulunmaktadır. Granül ilaçlar vücutta metabolize olduktan sonra kalan miktarlar vücuttan atılırken likit ilaçlarda bu durum farklılık göstermektedir. Gargara gibi metabolize edilmeden atılan ilaç gruplarında alıcı ortama ulaşan miktarlar atılan miktarın doza oranı bakımından granül ilaçlara kıyasla daha fazladır. Her iki ilaç grubunun da incelenmesi çevre kalitesini artırmak adına oldukça yüksek önem taşımaktadır.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından yayınlanan nihai ruhsatlı ilaçlar listesinin Haziran 2018’de yayınlanan raporuna göre lisanslı olarak satılan ve etken maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin HCl olan ilaç sayısının 57 adet olduğu görülmektedir. Tez çalışmasına konu olan ilacın, 57 adet üründen yalnız bir tanesi olduğu ve bunun da yıllık üretim miktarının 600.000 Lt. (fabrika verisi) olduğu göz önünde bulundurulduğunda tüketim miktarının ne denli büyük olduğu açıkça görülebilmektedir.

Farmasötik ürün endüstrisinde binlerce farklı kimyasal bileşen kullanılmakta ve bu bileşenlerin alıcı ortamlardaki taşınımı, bulunma süresi ve çevresel etkileri tam olarak bilinmemektedir. Olası etkilerin analiz edilebilmesi ve yeni çalışmaların kapsamlı bir şekilde yürütülebilmesi adına üretimde kullanılan bileşenlerle ilgili literatürde ve veritabanlarında çok az bilgi ve veri yer almaktadır. Her bileşenin ve bu bileşenlerin alt proseslerinin incelenmesi uzun süreçler gerektirmekte olduğundan tamamının ele alınması oldukça zor görünmektedir. Ancak sürdürülebilir çevre yönetimi için başta Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik devletleri olmak üzere küresel boyutta özellikle kimya endüstrisinde (kişisel bakım ürünleri, farmasötik ürünler, ileri kimya uygulamaları vb.) yeşil üretim için baskı bulunmaktadır.

Birçok ülke ve akademik kurumun kendi veritabanları olmasına rağmen içeriğinde halen temel kimyasal ürünler yer almaktadır. Veritabanında yer alan verilerin genişletilebilmesi adına YDD çalışmaları üzerinde durulması gerekmektedir. Ancak

ilaç endüstrisinde üretim metodları ve kullanılan bileşenlerin gizlilik içermesinden dolayı ulaşılabilen veri sayısı oldukça azdır. Endüstri ve bilim dünyasının ortaklaşa yürüttüğü çalışma sayısının artması ile bu sorun aşılabilecek ve veritabanlarında yer alan bileşenlerin ve bu bileşenlerin proseslerinden kaynaklanan çevresel etkilerin anlaşılması sağlanabilecektir.

Sürdürülebilir üretim ve tüketime ulaşılması yönünde küresel bir baskı olmasına rağmen, üretici firmaların bu gereklilikleri yerine getirmesine yönelik sınırlamalar yetersiz kalmaktadır. Türkiye için bu durum göz önüne alındığında özellikle atıksu deşarj kriterlerinin yetersiz olduğu söylenebilir. Yeşil üretim koşullarının gerçekleşebilmesi için politik baskının yanı sıra ilaç endüstrisinde yer alan firmaların hammadde tedarikini gerçekleştirdiği firmalara baskı kurmasıyla, hammadde üreticilerinin de üretimdeki çevresel etkilerini en aza indirmesinde etkili olabilecektir.

Su kirliliği kontrolü yönetmeliğine göre ilaç endüstrisinin atıksu deşarj kısıtlamaları biyolojik oksijen ihtiyacı, askıda katı madde, kimyasal oksijen ihtiyacı gibi temel atıksu parametreleri yer almaktadır. Belirtilen parametrelerin asgari deşarj limitleri, kentsel arıtma tesislerinin deşarj limitlerini etkilemeyecek oranda belirlenmektedir. Ancak literatür bilgilerine bakıldığında, ilaç endüstrisinden kaynaklı emisyonların atıksu arıtma tesislerinin çalışma verimine olumsuz etkide bulunduğu ve önemli bir miktarının arıtma tesisinden by-pass edilerek doğrudan alıcı ortama ulaştığı görülmektedir. Farmasötik ürünlerin üretiminden ve tüketiminden kaynaklı kirleticilerin alıcı ortamlara ulaşmasını önlemek için yönetmeliklerde belirtilen deşarj parametrelerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak, belirtilen parametrelerin (biyolojik oksijen ihtiyacı, kimyasal oksijen ihtiyacı, askıda katı madde vb.) kentsel arıtma tesislerinde ve üretici firmaların arıtma tesislerindeki asgari deşarj limitleri düşürülerek yine atıksudaki emisyonları oluşturan kirleticilerin arıtılma oranını daha yüksek seviyelere taşıyarak alıcı ortama aktarılan konsantrasyonları azaltılabilir.

YDD çalışması kapsamında ele alınan kimyasal bileşen sayısının 5 adet olmasına karşın oluşturulan envanter 27 adet bileşenden meydana gelmektedir. Bu tez çalışması kapsamında yapılan YDD çalışması yalnız bir farmasötik ürünün

retiminden kaynaklı çevresel etkileri ortaya çıkarmakla kalmayıp, veritabanlarında bulunan veri eksikliğini de doldurmaya katkı sağlamaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] Buser, H. R., Poiger, T., & Müller, M. D., Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater., *Environmental Science & Technology*, 33, 2529–2535, **1999**.
- [2] Heberer, T., Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data., *Toxicology Letters*, 131, 5–17, **2002**.
- [3] Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., & Ternes, T. A., Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems., *Environmental Science & Technology*, 39, 5209–5218, **2005**.
- [4] Kümmerer, K., Pharmaceuticals in the environment—a brief summary, Berlin, Heidelberg: Springer, **2008**.
- [5] Emara, Y., Siegert, M. W., Lehmann, A., Finkbeiner, M., Life cycle management in the pharmaceutical industry using an applicable and robust LCA-based environmental sustainability assessment approach, <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:HX0LfN6PAL0J:>, (Mayıs **2018**).
- [6] Jimenez-Gonzalez, C., Life cycle assessment in pharmaceutical applications, North Carolina State University, **2002**.
- [7] Jiménez-González, C., Curzons, A. D., Constable, D. J. & Cunningham, V. L.; Cradle-to-gate life cycle inventory and assessment of pharmaceutical compounds., *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 9, 114–121, **2004**.
- [8] Wernet, G., Conradt, S., Isenring, H. P., Jiménez-González, C., Hungerbühler, K., Life cycle assessment of fine chemical production: a case study of pharmaceutical synthesis., *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 15, 294–303, **2010**.

- [9] Sheldon, R. A., Catalysis : The Key to Waste Minimization, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental AND Clean Technology*, 68, 381-388, **1997**.
- [10] Radjenovic, J., Petrovic, M., & Barceló, D., Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor., *Analytical and bioanalytical chemistry*, 378, 1365–1377, **2007**.
- [11] Kim, S., Jiménez-González, C., & Dale, B. E., Enzymes for pharmaceutical applications—a cradle-to-gate life cycle assessment., *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 15, 392–400, **2009**.
- [12] Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J., The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters., *Water Research*, 43, 363-380, **2009**.
- [13] Bolong, N., Ismail, A. F., Salim, M. R., & Matsuura, T., A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal., *Desalination*, 239, 229-246, **2009**.
- [14] Fent, K., Weston, A. A.; Carminada, D., Ecotoxicology of human pharmaceuticals., *Aquatic Toxicology*, 76, 122-159, **2006**.
- [15] Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., Carlson, K. H., Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in northern Colorado., *Environmental science & technology*, 40, 7445-7450, **2006**.
- [16] Purdom, C. E., Hardiman, P. A., Bye, V.V. J., Eno, N. C., Tyler, C. R., & Sumpter, J. P., Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology*, 8, 275-285, **1994**.
- [17] Henry, T. B., & Black, M. C., Mixture and single-substance acute toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*., *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26, 1751-1755, **2007**.

- [18] Bolong, N., Ismail, A. F.; Salim, M. R., Matsuura, T., A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239, 229-246, **2009**.
- [19] Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. H., Nghiem, L. C., Hai, F. I., Zhang, J., & Wang, X. C., A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment, *Science of the Total Environment*, 473, 619-641, **2014**.
- [20] Anonim, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>, (Mart **2018**).
- [21] TİTCK, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/SaglikEndustrileriKoordinasyon/EK-1%20T%C3%BCrkiye%20%C4%B0la%C3%A7%20Sekt%C3%B6r%C3%BC.pdf>, (Mart **2018**).
- [22] TİTCK, TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU, <http://www.titck.gov.tr/RuhsatliUrunlerListesi>, (Haziran, **2018**).
- [23] Hunt, R. G., Sellers, J., & Franklin, W. E., Resource and Environmental Profile Analysis: A Life Cycle Environmental Assessment for Products and Procedures, *Environmental Impact Assessment Review*, 12, 245-269, **1992**.
- [24] Klöpffer, W., Environmental hazard-assessment of chemicals and products., *Environmental Science and Pollution Research*, 1, 108, **1994**.
- [25] Klöpffer, W., Life cycle assessment., *Environmental Science and Pollution Research*, 4, 223-228, **1997**.
- [26] Klöpffer, W, The role of SETAC in the development of LCA., *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 11, 116-122, **2006**.
- [27] Curran, M. A., Environmental life-cycle assessment., *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 1, 179, **1996**.

- [28] ISO 14040:1997 (E), Environmental management - Life cycle assessment - Principles and framework, **2006**.
- [29] Golsteijn, L., Characterisation: New Developments for Toxicity, Pre-Sustainability, <https://www.pre-sustainability.com/news/characterisation-new-developments-for-toxicity>., (Haziran **2018**).
- [30] Jones, O.A. H., Voulvoluis, N., Lester, J. N., Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review., *Environmental Technology*, 22, 1383-1394, **2001**.
- [31] Daughton, C. G., Ternes, T. A., Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?, *Environmental Health Perspectives*, 107, 907, **1999**.
- [32] Jones, O.A. H., Voulvoulis, N., Lester, J. N., Potential Impact of Pharmaceuticals on Environmental Health, *Bulletin of the World Health Organization*, 81, 768-769, **2003**.
- [33] Huggett, R. J., Kimerle, R. A., Mehrle, P. M., Bergman, H. L., Biomarkers: Biochemical, Physiological, and Histological Markers of Anthropogenic Stress., CRC Press, **1992**.
- [34] Ankley, G. T., Brooks, B. W., Huggett, D. B., & Sumpter, A.J. P., Repeating history: pharmaceuticals in the environment, *Environmental Science and Technology*, 41, 8211–8217, **2007**.
- [35] Berninger, J. P., Brooks, B. W., Leveraging Mammalian Pharmaceutical Toxicology and Pharmacology Data to Predict Chronic Fish Responses to Pharmaceuticals., *Toxicology Letters*, 193, 69-78, **2010**.
- [36] Seiler, P., Pharmacodynamic Activity of Drugs and Ecotoxicology - Can the Two be Connected?, *Toxicology Letters*, 131, 105-115, **2002**.
- [37] Redshaw, C. H., Cooke, M. P., Talbot, H. M., McGrath, S., & Rowland, S. J., Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam and their human metabolites in

sewage sludge-amended soil., *Journal of Soils and Sediments*, 8, 217-230, **2008**.

- [38] S. Schiffman, Livestock odors: implications for human health and well-being, *Journal of Animal Science*, 76, 1343-1355, **1988**.
- [39] Walsh, C., Antibiotics: Actions, origins, resistance, Washington, DC: ASM Press, **2003**.
- [40] V. H. M. B. J. M. Matamoros, Assessment of the pharmaceutical active compounds removal in wastewater treatment systems at enantiomeric level. Ibuprofen and naproxen, *Chemosphere*, 75, 200-205, **2009**.
- [41] Wise, R., Antimicrobial resistance: priorities for action, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49, 585-586, **2002**.
- [42] Hirscha, R., Ternes, T., Haberera, K., & Kratz, K. L., Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *Science of The Total Environment*, 225, 109-118, **1999**.
- [43] Sacher, F., Lange, F. T., Brauch, H. J., & Blankenhorn, I., Pharmaceuticals in groundwaters: analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany, *Journal of Chromatography A*, 938, 199-210, **2001**.
- [44] Haller, M. Y., Müller, S. R., McArdell, C. S., Alder, A. C., & Suter, M.J. F., Quantification of veterinary antibiotics (sulfonamides and trimethoprim) in animal manure by liquid chromatography-mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 952, 111-120, **2002**.
- [45] Golet, E. M., Strehler, A., Alder, A. C., & Giger, W., Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction, *Analytical Chemistry*, 74, 5455-5462, **2002**.
- [46] Kümmerer, K., Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects and Risks, Heidelberg: Springer Science & Business Media., **2008**.

- [47] Ayscough, N. J., Fawell, J., Franklin, G., & Young, W., Review of Human Pharmaceuticals in the Environment, UK Environmental Agency, Bristol, **2000**.
- [48] Sim, W. J., Lee, J. W., Lee, E. S., Shin, S. K., Hwang, S. R., & Oh, J. E., Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures, *Chemosphere*, 82, 179-186, **2011**.
- [49] Fent, K., Ökotoxikologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2003**.
- [50] Pruden, A., Pei, R., Storteboom, H., & Carlson, K. H., Antibiotic resistance genes as emerging contaminants: studies in Northern Colorado, *Environmental Science and Technology*, 7445-7450, **2006**.
- [51] European Parliament, Council of the European Union, Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, Official Journal of the European Union, **2008**.
- [52] Luo, Y., Guo, W., Ngo, H. Hao., Nghiem, L. Duc., Hai, F. Ibney., Zhang, J. & Liang, S., A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment, *Science of The Total Environment*, 619-641, **2014**.
- [53] Lu, S., Wang, L., Zhang, Y., & Tian, Y., Conversion of Urea to Cyanamide Over Phosphorus-Modified H-ZSM-5, *Asian Journal of Chemistry*, 24, 4215-4218, **2014**.
- [54] W. C. Bradburt, Manufacture of Para-chloroaniline and Para-aminophenol, Amerika Birleşik Devletleri/New Jersey, Patent: US3265735A, 15 Haziran **1966**.
- [55] Anonim, SciFinder, https://scifinder.cas.org/scifinder/view/link_v1/reaction.html?l=T5OKcO0Ri0Vxs5SgbYOjGhGzbE_kINVjNLPJYVKomWslDLdzm4TwhP8KCKqhTTDO., (Mayıs **2018**).

- [56] Wen, J. P., Wang, C. L., Liu, Y. X., Preparation of sorbitol from D-glucose hydrogenation in gas–liquid–solid three-phase flow airlift loop reactor, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 403–406, **2004**.
- [57] Anonim, Environmental Footprinting with UseTox, <http://efwithusetox.tools4env.com.>, (Haziran **2018**).
- [58] Anonim, Pre-Sustainability/ ReCiPe, Pre-Sustainability, <https://www.pre-sustainability.com/recipe.>, (Haziran **2018**).
- [59] European Commission-Joint Research Centre, ILCD HandBook, 2011. <http://eplca.jrc.ec.europa.eu/uploads/ILCD-Recommendation-of-methods-for-LCIA-def.pdf.>, (Haziran **2018**).
- [60] Goedkoop, M. J., Heijungs, R., Huijbregts, M., De Schryver, A., Struijs, J. V. Z. R., Van Zelm, R., A Life Cycle Impact Assessment Method Which Comprises Harmonised Category Indicators at the Midpoint and the Endpoint Level—Report I: Characterisation., Den Haag., **2013**.
- [61] European Commission, Joint Research Centre, ILCD Handbook: Framework and requirements for LCIA models and indicators, Luxembourg: Publications Office of the European Union, **2010**.
- [62] Aymard, V., & Botta-Genoulaz, V., Normalisation in life-cycle assessment: consequences of new European factors on decision-making., *In Supply Chain Forum: An International Journal*, 18, 76-83, **2017**.
- [63] Paraskevas, S., Rosema, N. A., Versteeg, P., Van der Velden, U., Van der Weijden, G. A., Chlorine Dioxide and Chlorhexidine Mouthrinses Compared in a 3-day Plaque Accumulation Model., *Journal of Periodontology*, 79, 1395-1400, **2008**.
- [64] Fiume, M. M., Heldreth, B., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Safety Assessment of Decyl Glucoside and Other Alkyl Glucosides as Used in Cosmetics, *International Journal of Toxicology*, 22-48, **2013**.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Çağrı Emre GÜNEŞ

Doğum Yeri : Tercan / Erzincan

Medeni Hali : Bekar

E-posta : cagri.gunes@hacettepe.edu.tr

Adresi : Tunahan Mah. Kuvayi Milliye Caddesi AGE Blokları A3-3S No:17
Etimesgut/ANKARA

Eğitim

Lisans : Cumhuriyet Üniversitesi / Çevre Mühendisliği

Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi / Çevre Mühendisliği

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce : Yök-Dil (Fen Bilimleri) 72,5

İş Deneyimi

GNS Mühendislik Ar-Ge (Kurucu) / 06.2015 – Halen

Piem Enerji (İç Anadolu İSG Koordinatörü) / 07.2015 – 02.2016

Rota Şirketler Grubu (Yönetici Ortak) / 10.2014 – 07.2015

Ekoteknik İSG & Çevre Danışmanlığı (Çevre Mühendisi) / 03.2013 – 10.2014

Çeltikçioğlu Şirketler Grubu (İçme Suyu Şantiyesi Saha Şefi) 07.2012 – 01.2013

İller Bankası (Stajyer) / 07.2011 – 09.2011

Deneyim Alanları: Ürün Geliştirme ve Yazılım Ar-Ge Çalışmaları, Çevre Danışmanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi:

Tezden Üretilmiş Yayınlar:

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 26/06/2018

Tez Başlığı / Konusu: Etken Maddesi Klorheksidin Glukonat ve Benzidamin Hidroklorür Olan Likit Farmasötik Ürünün Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 83.... sayfalık kısmına ilişkin, 26./06/2018 tarihinde ~~şahsım~~/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 1... 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/dâhil
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orjinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Tarih ve İmza

Adı Soyadı: ÇAĞRI EMRE GÜNEŞ
Öğrenci No: N13227041
Anabilim Dalı: ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ
Programı: YÜKSEK LİSANS
Statüsü: ☒ Y.Lisans ☐ Doktora ☐ Bütünleşik Dr.

26/06/2018

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.

DR. ÖĞR.ÜYESİ HATİCE ŞENGÜL

(Unvan, Ad Soyad, İmza)