

Veilige en Duurzame (Bio)Chemie met Blauwzuur?

Dit verslag geeft de bevindingen weer van een kortlopend onderzoek naar het gebruik van *waterstofcyanide* (HCN), ook wel *Blauwzuur* genaamd, in het veld van de (bio)chemie. In dit verslag worden de toxische eigenschappen van deze chemische stof afgewogen tegen veiligheidsaspecten vanuit het kader van *Safe-by-Design* gebruik makende van *Inherent Safety Principles* (ISPs).

Opdrachtgever

Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Contactpersoon: Marie-Louise Bilgin, MSc.

Looptijd Onderzoek

2 september 2019 – 1 december 2019

Datum Rapport

15 December 2019

Auteurs

ir. Britte Bouchaut (BTS) (Hoofdonderzoeker)

[E B.F.H.J.Bouchaut@tudelft.nl](mailto:B.F.H.J.Bouchaut@tudelft.nl)

Dr. Lotte Asveld (BTS)

[E L.Asveld@tudelft.nl](mailto:L.Asveld@tudelft.nl)

Prof. Ulf Hanefeld (BOC)

[E U.Hanefeld@tudelft.nl](mailto:U.Hanefeld@tudelft.nl)

Biotechnologie en Maatschappij (BTS)

Biocatalysis (BOC)

Technische Universiteit Delft

Van der Maasweg 9

2629HZ Delft

Publiekssamenvatting

Blauwzuur, ofwel waterstofcyanide, is een zeer giftige stof die voorkomt in de vrije natuur. Cyanide wordt ook in de chemische industrie gebruikt. Vroeger werd cyanide onder andere in de mijnindustrie gebruikt om edelmetalen zoals goud en zilver uit erts te halen. Ook gebruikten de Nazi's cyanide in de concentratie- en vernietigingskampen tijdens de Tweede Wereldoorlog, waardoor cyanide een slechte naam heeft gekregen. Maar cyanide heeft ook goede eigenschappen. Daarom vormt het de grondstof voor veel producten die wij iedere dag gebruiken. Bijvoorbeeld vitamines of medicijnen tegen hoge bloeddruk. Cyanide wordt alleen gebruikt tijdens het maken en is later niet meer aanwezig in de producten zelf. Daarom kunnen we deze producten veilig gebruiken. Omdat cyanide echter een zeer giftige stof is moeten we er voorzichtig mee om gaan. De Nederlandse overheid zorgt ervoor dat er bijna geen ongelukken met cyanide gebeuren.

De Biocatalysis-groep van de Technische Universiteit (TU) Delft werkt momenteel aan een zogenaamde *miniaturisatie* van processen met cyanide. Zoals de naam al aangeeft, gebruiken deze processen mini-hoeveelheden cyanide. Het gebruik van zulke kleine hoeveelheden zorgt ervoor dat de hoeveelheid waarmee mensen in aanraking kunnen komen, bij bijvoorbeeld een lek, niet dodelijk is. Daarnaast is miniaturisatie ook sneller en milieuvriendelijker. Maar omdat cyanide een zeer giftige stof is, denken we er over na om deze stof misschien helemaal niet meer te gebruiken. Dan moeten we iets anders vinden dat ook werkt en veilig of veiliger is.

Dit onderzoek is uitgevoerd door de sectie Biotechnologie & Samenleving aan de TU Delft. Het laat zien dat wanneer we op zoek gaan naar veilige(re) andere stoffen dan cyanide, we niet alleen naar veiligheid moeten kijken. We moeten ook kijken naar andere zaken, zoals hoe goed een stof werkt en hoe milieuvriendelijkheid het is. Daarnaast moeten we ook kijken naar de chemische industrie en hoe de mensen bij chemische bedrijven denken en met elkaar omgaan.

De belangrijkste uitkomst van dit onderzoek is dat we moeten investeren in onderzoek naar nieuwe en veiligere chemische grondstoffen. We willen niet steeds nieuwe regels voor veiligheid invoeren. Het is beter om al in het begin te zorgen voor een goede, veilige en milieuvriendelijke stof. Zo kunnen we zorgen voor een veilige omgeving voor mens, dier en natuur.

Samenvatting

Blauwzuur, oftewel Waterstofcyanide (HCN), kent vele toepassingen in de (bio)chemische industrie. HCN wordt veelal gebruikt als een zogenaamde C-1 *building block*: een grondstof met 1 koolstofatoom. Dit koolstofatoom speelt een belangrijke rol in de productie van onder andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen zoals bètablokkers, kunststoffen en voedingssupplementen zoals vitamines en essentiële aminozuren. Doordat HCN vrij goedkoop te produceren en te verwerken is en daarnaast de synthese tot weinig restproducten leidt, zou men vanuit het oogpunt van de *groene chemie* kunnen beargumenteren dat het gebruik van HCN voldoet aan de meeste gestelde basisprincipes van de *groene chemie* en kan bijdragen aan duurzame(re) (bio)katalytische processen. Echter is blauwzuur een extreem toxische stof, zeker wanneer mens of dier hieraan in gasvorm worden blootgesteld kan dit tot de dood leiden. Door deze hoge toxiciteit gelden zowel voor industrie als voor onderzoeksinstellingen dan ook vele regels en dienen veiligheidsmaatregelen getroffen te worden met betrekking tot het transport en gebruik van deze stof, zoals afzuigsystemen, detectieapparatuur, en strenge veiligheidsprotocollen op de werkvloer.

Binnen de Biocatalysis-groep aan de TU Delft wordt momenteel onder leiding van prof. Ulf Hanefeld gewerkt aan *miniaturisatie* van processen met HCN. Door het gebruik van 'micro-reactoren' kunnen risico's van het werken met HCN gereduceerd worden terwijl nog steeds de voordelen, namelijk een duurzame en efficiënte synthese, behouden blijven. De vraag blijft echter nog steeds of de voordelen opwegen tegen de risico's die het gebruik van HCN met zich meebrengt? Hoewel een miniaturisering een manier is om risico's te reduceren blijft HCN een inherent toxische stof, en wellicht zouden we op zoek moeten gaan naar alternatieven voor deze grondstof. Het concept *Safe-by-Design* (SbD) biedt een manier om verschillende waarden, zoals efficiëntie en duurzaamheid, af te wegen ten opzichte van de centrale waarde van veiligheid.

SbD is een concept dat oorspronkelijk – onder de noemer *Inherently Safer Design* – is ontwikkeld binnen de chemische technologie, en tegenwoordig ook wordt toegepast in andere domeinen zoals nanotechnologie en biotechnologie. Binnen de chemische industrie betekent inherente veiligheid dat de waarde *veiligheid* in de ontwerpfase centraal staat, en dat risicovolle chemicaliën of syntheses vervangen dienen te worden door chemicaliën of productieroutes met lagere risico's. SbD zou hieraan kunnen bijdragen door het openen van de discussie om bestaande situaties niet als vanzelfsprekend voort te laten bestaan, en in dit geval het gebruik van cyanide *an sich* te heroverwegen.

Dit rapport bevat een onderzoek naar de waarden *veiligheid*, *duurzaamheid* en *efficiëntie* betreffende de (bio)katalytische synthese met HCN, en hoe deze kunnen worden afgewogen vanuit de SbD benadering. Het onderzoek is gebaseerd op een literatuurstudie en online informatie, aangevuld met informatie verkregen via interviews met onderzoekers, beleidsmakers en vertegenwoordigers van industriële chemische concerns. Eerst is bekeken hoe veilig en efficiënt de miniaturisering is ten opzichte van de bestaande productieprocessen die veelal worden gebruikt in de industrie - binnen Europa. Daarna is in kaart gebracht wie de betrokken personen of instanties zijn (stakeholders) en wat hun visie is op het gebruik van blauwzuur met betrekking tot veiligheid en de voordelen die bij dergelijke productieroutes komen kijken. Als laatste worden bovenstaande bevindingen in het licht gesteld van de SbD benadering met gebruik van de *Inherent Safety Principles* (ISPs). Daarbij stellen we de vraag hoe eerder geïdentificeerde waarden afgewogen kunnen worden binnen dit kader.

Uit de analyse blijkt dat er (interne) conflicten kunnen optreden wanneer keuzes over het gebruik van grondstoffen of syntheses puur gebaseerd zijn op de waarde veiligheid; er zal een balans moeten worden gevonden met andere waarden zoals efficiëntie en duurzaamheid. Daarnaast kan 'leren van elkaar' (stakeholders binnen industrie, en industrie met onderzoeksinstellingen) een meerwaarde geven aan het identificeren van, en anticiperen op risico's om zo inherente veiligheid te benaderen.

Ook bleek dat de ISPs en principes van de Groene Chemie intern tegenstrijdigheden kunnen bevatten; hoewel in de praktijk een alternatief voor HCN veiliger zou kunnen zijn, kan dit wel meer belastend zijn voor het milieu doordat er meer energie nodig is, of er zich restproducten vormen. Dan verdwijnen dus de risico's van HCN, maar ontstaan negatieve effecten voor het milieu. Dit is wenselijk volgens de ISPs, maar niet volgens de filosofie van de Groene Chemie.

Vanuit een SbD perspectief, en het toepassen van de ISPs, dient er wellicht een onderscheid te worden gemaakt in *upstream* en *downstream*. Waar men zich in fundamenteel onderzoek (*upstream*) makkelijker kan focussen op één waarde, bijvoorbeeld het innoveren voor een *veiliger* of *efficiënter* proces, spelen meerdere waarden en economische motieven vaak een rol tijdens opschaling of commercialisatie (*downstream*). Dit laat zien dat meerdere waarden bewust tegen elkaar zouden moeten worden afgewogen, en het focussen op één van deze waarden intern tot fricties kan leiden.

Als laatste, hoewel SbD, de ISPs, de principes van de Groene Chemie veel overeenkomsten hebben, hebben allen een andere ontstaansgeschiedenis en dus ook een andere focus. Hoewel allen technische aspecten van grondstoffen in acht nemen, hebben niet allen eenzelfde focus op veiligheidsprocessen en milieueffecten. Een totaalbenadering voor inherente veiligheid zou idealiter meerdere, of al deze aspecten meenemen, en daarnaast ook ruimte bieden voor een bewuste afweging tussen relevante waarden. Met name SbD kan hierin een belangrijk rol spelen door de focus op het brongebruik te richten, in dit geval cyanide. In andere benaderingen beschouwt men het gebruik van cyanide al als een gegeven (door bijvoorbeeld *lock-ins*) waar overwegingen voor alternatieven qua productieroutes of andere vormen van cyanide, zoals cyanide-zouten, uit voort komen. Het SbD perspectief kan een heroverweging betreffende de grondstof zelf voortbrengen: of we cyanide überhaupt nog zouden moeten gebruiken en of we wellicht op zoek zouden moeten gaan naar rigoureuze andere productieroutes die geen gebruik meer maken van cyanide.

Inhoudsopgave

Publiekssamenvatting	
Samenvatting	
Inleiding	1
Blauwzuur	2
Chemische Industrie.....	2
Miniaturisatie	3
Groene Chemie.....	3
Regulering.....	4
Safe-by-Design	4
Analyse	6
Inherent Safety vs. Performance.....	6
Inherent Safety vs. Environment.....	6
Inherent Safety vs. Business-as-Usual.....	7
Inherent Safety vs. Inherent Safety Principles	8
Conclusie en Aanbevelingen	9
Referenties	11
Bijlage A – 12 Principes van de Groene Chemie	13

Inleiding

Blauwzuur, oftewel Waterstofcyanide (HCN), kent vele toepassingen in de (bio)chemische industrie. HCN wordt veelal gebruikt als een zogenaamde C-1 *building block*: een grondstof met 1 koolstofatoom. Dit koolstofatoom speelt een belangrijke rol in de productie van onder andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen zoals bètablokkers, kunststoffen en voedingssupplementen zoals vitamines en essentiële aminozuren. Doordat HCN vrij goedkoop te produceren en te verwerken is en daarnaast de synthese tot weinig restproducten leidt, zou men vanuit het oogpunt van de *groene chemie* kunnen beargumenteren dat het gebruik van HCN voldoet aan de meeste gestelde basisprincipes van de *groene chemie* (P. Anastas & Eghbali, 2010), en kan bijdragen aan duurzame(re) (bio)katalytische processen. Echter, ook vanuit de groene chemie wordt steeds kritischer naar chemicaliën gekeken en diens invloed op mens en milieu (Schuurbiers, 2018), en is al eerder aangekaart dat er wellicht behoefte is aan 'new greener chemistry' (Clark, 1999) waar we wel degelijk de transitie naar niet-schadelijke of toxische chemicaliën zouden moeten maken.

Blauwzuur is een extreem toxische stof, zeker wanneer mens of dier hieraan in gasvorm worden blootgesteld. Wanneer men in aanraking komt met dit gas remt deze de ATP-productie in de mitochondriën, wat de zuurstofdoorvoer in het bloed belemmert, bijna altijd met de dood tot gevolg. Door deze inherent toxische eigenschappen gelden zowel voor industrie als voor onderzoeksinstellingen dan ook vele regels en dienen veiligheidsmaatregelen getroffen te worden met betrekking tot het transport en gebruik van deze stof, zoals afzuigsystemen, detectieapparatuur, en strenge veiligheidsprotocollen op de werkvloer (Helsloot, Scholtens, & Vlagsma, 2016). Hoewel er binnen de chemische industrie in Nederland de laatste jaren incidenten zijn gerapporteerd (Kooi, Manuel, & Mud, 2017), zijn (fatale) ongelukken met HCN zeldzaam. Buiten Nederland zijn er wel een aantal incidenten met cyanide gerapporteerd. Zo barste in 2000 een dam in Roemenië die zwaar vervuild afvalwater met cyanide bevatte afkomstig van de mijnindustrie. Dit afvalwater kwam terecht in rivier de Tirza, en werd ook overgebracht naar de rivier de Donau die ook door Servië en Bulgarije stroomt, met verstrekende gevolgen voor mens en milieu (Justice and Environment - European Network of Environmental Law Organizations, 2011).

Binnen de TU Delft Biocatalysis-groep wordt momenteel onder leiding van prof. Ulf Hanefeld gewerkt aan *miniaturisatie* van processen met HCN. Door het gebruik van 'micro-reactoren' kunnen risico's van het werken met HCN gereduceerd worden terwijl nog steeds de voordelen, namelijk een duurzame en efficiënte synthese, behouden blijven. De vraag blijft echter nog steeds, ook in algemene zin, of de voordelen opwegen tegen de risico's die het gebruik van HCN met zich meebrengt? Hoewel een miniaturisering een manier is om risico's te reduceren blijft HCN een inherent toxische stof, en wellicht zouden we op zoek moeten gaan naar alternatieven voor deze grondstof. Een manier om meer inzicht te krijgen in de verschillende waarden (zoals efficiëntie, duurzaamheid en veiligheid) die een rol spelen bij dit proces, waarna een afweging ten opzichte van de centrale waarde 'veiligheid' gemaakt zou kunnen worden, is met het concept *Safe-by-Design* (SbD).

SbD is een concept dat oorspronkelijk – onder de noemer *Inherently Safer Design* – is ontwikkeld binnen de chemische technologie, en tegenwoordig ook meer wordt toegepast in andere domeinen zoals nanotechnologie en biotechnologie (Schwarz-Plaschg, Kallhoff, & Eisenberger, 2017; van de Poel & Robaey, 2017). Binnen de chemische industrie betekent inherente veiligheid dat de waarde *veiligheid* in de ontwerpfase centraal staat, en dat risicovolle chemicaliën of syntheses vervangen dienen te worden door chemicaliën of productieroutes met lagere risico's (Amyotte, Goraya, Hendershot, & Khan, 2007). Een voorwaarde daarbij, vanuit een praktisch oogpunt, is wel dat zij dezelfde of vergelijkbare functionele eigenschappen bezitten. Met betrekking tot het vervangen van chemicaliën of risicovolle productieroutes zou SbD kunnen bijdragen aan het openen van de discussie om bestaande situaties niet als vanzelfsprekend voort te laten bestaan, en in dit geval het gebruik van cyanide te heroverwegen.

Dit rapport presenteert een onderzoek naar de waarden *veiligheid*, *duurzaamheid* en *efficiëntie* betreffende de (bio)katalytische synthese met HCN, en hoe deze kunnen worden afgewogen vanuit de SbD benadering. Hiervoor is eerst bekeken hoe veilig en efficiënt de miniaturisering is ten opzichte van de bestaande productieprocessen die veelal worden gebruikt in de industrie - binnen Europa. Daarna is in kaart gebracht wie de betrokken personen of instanties zijn (stakeholders) en wat hun visie is op het gebruik van blauwzuur met betrekking tot veiligheid en de voordelen die bij dergelijke productieroutes komen kijken. Als laatste worden bovenstaande bevindingen in het licht gesteld van de SbD benadering met gebruik van de *Inherent Safety Principles* (ISPs) (Khan & Amyotte, 2003; Kletz, 1991), en hoe eerder geïdentificeerde waarden afgewogen kunnen worden binnen dit kader. Uit deze analyse is gebleken dat er (interne) conflicten kunnen optreden wanneer veranderingen betreffende grondstoffen of syntheses puur gebaseerd zijn op de waarde veiligheid; er zal een balans moeten worden gevonden met andere waarden zoals efficiëntie en duurzaamheid. Daarnaast kan 'leren van elkaar' (stakeholders binnen industrie, en industrie met onderzoeksinstituten) een meerwaarde geven aan het identificeren van, en anticiperen op risico's om zo inherente veiligheid te benaderen.

Het onderzoek is gebaseerd op een literatuurstudie, bestaande uit witte en grijze literatuur en online informatie, aangevuld met informatie verkregen via interviews met onderzoekers (N=3) werkzaam aan onderzoeksinstituten, beleidsmakers (N=1) en vertegenwoordigers van industriële chemische concerns (N=2). Het onderzoek is gestart op 1 september 2019, en afgerond op 1 december 2019.

Blauwzuur

Blauwzuur, ofwel waterstofcyanide, is begin 18^e eeuw ontdekt door de Franse scheikundige Pierre-Joseph Macquer, die de kleurstof 'Pruisisch blauw' ontleedde. Deze kleurstof bleek te bestaan uit een samenstelling van gehydrateerd ijzer(III)cyanide (FeCN_3), welke kon worden omgezet in ijzer(III)oxide (Fe_2O_3) en gasvormig waterstofcyanide (HCN). Later, eind 18^e eeuw, werd HCN voor het eerst in pure vorm verkregen en kreeg hierbij zijn officiële naam 'blauwzuur'. Blauwzuur bleek door zijn eigenschappen een uitermate geschikte kandidaat te zijn om te dienen als pesticide (door het toepassen van de Zyklon-methode), en werd ook gebruikt in concentratie- en vernietigingskampen in de vorm van Zyklon-B door het Naziregime. Daarnaast wordt cyanide nog steeds veelvuldig gebruikt in de mijnindustrie voor het extraheren van edelmetalen zoals goud en zilver uit erts.

Chemische Industrie

Op industriële schaal wordt HCN doorgaans verkregen via het *Andrussow-proces* (Ehrfeld, 2012), of *Degussa-proces*, waar zuurstofrijke lucht met methaan (CH_4) en ammoniak (NH_3) reageert over een platina-katalysator, waarbij HCN en waterstofgas (3H_2) ontstaan. Verder worden meerdere syntheroutes gebruikt met HCN, waaronder de *Strecker-synthese*, afhankelijk van het beoogde eindproduct. Naast de chemische productie van HCN komt deze stof ook in de vrije natuur voor, bijvoorbeeld in amandelen, de pitten van appels, kersen¹ en peren, en cassavewortels.

Zoals eerder genoemd, wordt HCN veelal gebruikt voor de productie van bloeddrukverlagende middelen zoals bètablokkers, maar ook als grondstof voor kunststoffen of essentiële aminozuren voor voedingssupplementen. Met betrekking tot de farmaceutische industrie is er weinig inzicht te krijgen in hoeverre hun productieprocessen gebruik maken van HCN binnen Europa. Bekend is dat afgelopen jaren veel farmaceutische bedrijven hun productie hebben verplaatst naar onder andere India en China, met diverse gevolgen zoals tekorten aan medicijnen (Chaudorn, 2019; van der Geest, 2019), of zelfs medicijnen vervuild met kankerverwekkende stoffen (Nieuwenhuis, 2019).

Chemische concerns die nog wel binnen Europa opereren hebben vaak meer een focus op bulkproductie en synthese. Een voorbeeld hiervan binnen Nederland is AnQore² (voormalig onderdeel

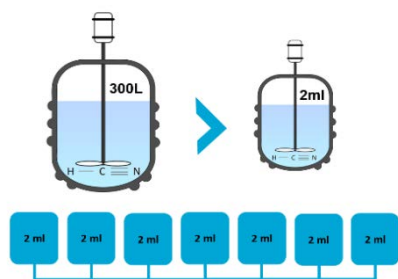
¹ <https://www.hln.be/nieuws/buitenland/drie-kersenspitten-woorden-man-bijna-fataal~a0eafcb2/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>

² <https://www.anqore.com/nl/producten/blauwzuur>

van DSM) dat onder andere HCN produceert, omgezet in natriumcyanide, diaminobutaan en acetoncyanohydrine voor verdere verwerking. Buiten Nederland, maar actief op diverse plaatsen binnen Europa is Evonik³ (voorheen bekend onder de naam Degussa), dat zelf HCN produceert, en deze ook synthetiseert voor de productie van basismaterialen voor kunststoffen, biobrandstoffen en aminozuren voor agrarische doeleinden.

Miniaturisatie

Miniaturisatie, ofwel het gebruik van micro-reactoren, maakt het mogelijk om 'nieuwe' of alternatieve syntheseroutes te introduceren in de (bio)chemie. Door het gebruik van lage(re) volumes (500 µl - 2ml), wordt het bijvoorbeeld mogelijk om reacties onder een hogere temperatuur of in hogere concentraties te laten plaatsvinden, en kan er ook een betere procesregeling en een beter warmtebeheer worden verkregen (Löwe & Ehrfeld, 1999). Daarnaast staan miniaturisaties over het algemeen ook bekend om hun hogere efficiëntie, doordat batchculturen (batch = een afgeronde partij of hoeveelheid) kunnen worden omgezet in continue processen (doorlopende productie). Als laatste maken miniaturisaties het bij uitstek mogelijk om gecontroleerd te werken met chemicaliën met (hoog) toxische eigenschappen. Binnen de chemie staat dit bekend als *inherente veiligheid* (Amyotte et al., 2007; Khan & Amyotte, 2003; Kletz, 1996). Naast academische toepassingen, bestaan er ook commerciële toepassingen van micro-reactoren onder de naam *Flow Chemistry*. Voorbeelden van bedrijven die deze techniek toepassen zijn binnen Europa *Future Chemistry*⁴ (Nederland), en *MeXeo*⁵ (Polen).



Figuur 1: Schematische weergave van een miniaturisatie (boven), en outscaling (onder).

Voor de industrie kan het gebruik van micro-reactoren aantrekkelijk zijn wanneer *outscaling* wordt toegepast: het koppelen van meerdere micro-reactoren (parallel) zodat een groter productievolume verkregen kan worden terwijl ook een hogere mate van controle en dus veiligheid mogelijk is (Figuur 1). In de jaren 90 is er onder andere aan de TU Delft veel gepioneerd op dit gebied (Stankiewicz & Moulijn, 2000), onder andere door prof.dr.ir. Andrzej Stankiewicz, verbonden aan DSM en de TU Delft.

Groene Chemie

Het concept *Groene Chemie* is gedefinieerd aan het begin van de jaren 90, en heeft in 2010 meer voet aan de grond gekregen in academische literatuur met de introductie van de '12 principles of Green Chemistry' door Paul Anastas en Nicolas Eghbali (verkorte versie van 'de 12 principes' te vinden in Bijlage A). Kortgezegd komen deze principes op het volgende neer: "het zodanig ontwerpen van chemische producten en processen om het gebruik en de productie van toxische stoffen te verminderen of te elimineren" (P Anastas & Eghbali, 2010; P. T. Anastas, 1999; Anastas, P. T., & Williamson, T. C., 1996). Hoewel de concepten *Groene Chemie* en *Duurzame Chemie* vaak als hetzelfde principe worden aangehaald, zijn er onderzoeken die verschillen uitlichten met betrekking tot *toegepast* en *fundamenteel* onderzoek (Bull, 2007). Zo zou de *Duurzame Chemie* zich meer richten op industriële processen die veiligere producten (People) leveren met een lagere milieudruk (Planet), en daarnaast ook winstgevend zijn (Profit). De *Groene Chemie* zou zich meer op fundamentele innovaties richten (People en/of Planet), de aspecten van de chemie behandelend zonder per se rekening te houden met opschaling voor industriële processen of een winstoogmerk. Uit interviews blijkt dat beide benaderingen binnen onderzoeksinstellingen worden toegepast, vanuit de industrie lijkt er wel meer nadruk op de 'duurzame chemie' te liggen.

³ <https://corporate.evonik.com/en/company/segments/performance-materials/pages/default.aspx>

⁴ <https://futurechemistry.com/>

⁵ <http://mexeo.pl/en/>

Regulering

In Nederland zijn verschillende internationale wettelijke kaders relevant voor het transport (Wet vervoer gevaarlijke stoffen⁶) en gebruik van chemicaliën⁷. Met betrekking tot de chemische industrie is de Wet Milieubeheer het meeste van toepassing, met daarnaast ook van toepassing de WABO (Wet Algemene Bepalingen Omgevingsrecht), BRZO (Besluit Risico Zware Ongevallen) en de Waterwet. Voor de emissies van CO₂ worden (verhandelbare) emissierechten toegewezen. Daarnaast is de Europese REACH-verordening van toepassing (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals). Deze draagt bij aan het beheersen en voorkomen van negatieve effecten van chemicaliën voor mens en milieu⁸.

HCN is opgenomen op de lijst Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS)⁹ welke is vastgesteld door de Nederlandse overheid. Een schematische weergave van het ZZS-beleid is gepresenteerd in Figuur 2.

De Nederlandse overheid pakt ZZS met voorrang aan, en voert beleid om de risico's van ZZS voor mens en milieu te minimaliseren, en deze ZZS zoveel mogelijk te weren. Met betrekking tot de chemische industrie heeft het Nederlandse ZZS beleid de volgende doelen¹⁰:



Figuur 2: Schematische weergave van het Nederlandse ZZS beleid. Aangepast van <https://rvs.rivm.nl/stoffenlijsten/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen>

- 1) **Bronaanpak:** voorkomen dat ZZS in het milieu terecht komen. Dit kan door ze te vervangen door minder schadelijke stoffen, en/of door het aanpassen van processen waar dit haalbaar en betaalbaar is.
- 2) **Minimalisatie:** als emissies van ZZS niet zijn te voorkomen, worden deze geminimaliseerd. De resterende emissies worden beoordeeld met het oog op het bereiken van milieukwaliteitseisen voor lucht en water.
- 3) **Continu verbeteren:** elke vijf jaar dienen bedrijven te onderzoeken of ze via de bronaanpak of via de minimalisatie de emissies haalbaar en betaalbaar verder kunnen verminderen.
- 4) **Stimuleren van innovatie en substitutie:** vervanging van ZZS door minder gevaarlijke stoffen of vervanging van processen waardoor ZZS niet meer nodig zijn en/of niet meer vrijkomen.

Doordat het transport en gebruik van (gevaarlijke) chemicaliën binnen Nederland doorgaans goed geregeld is, zijn incidenten schaars. Echter zijn er met betrekking tot HCN de afgelopen jaren een aantal incidenten in B en NL gemeld, met in 1998 een cyanide vervuiling op een industrieterrein bij Rumst (B) (De Morgen, 1998), in 2000 een blauwzuurlek bij DSM op Chemelot - Geleen (NL) (Volkskrant, 2000) en in 2005 het vrijkomen van blauwzuur bij AnQore op Chemelot - Geleen (NL) (1Limburg, 2015).

Safe-by-Design

Safe-by-Design (SbD) is een benadering toegepast op technische en procedurele ontwerpen voor risico-beheer en minimalisatie die is ontstaan binnen de chemische technologie en tegenwoordig ook meer voet aan de grond krijgt in nanotechnologie en biotechnologie (Kelty, 2009; Khan & Amyotte, 2003; Schwarz-Plaschg et al., 2017; van de Poel & Robaey, 2017). Echter, binnen de chemische technologie wordt gerefereerd naar *inherente veiligheid* wat wordt vaak omschreven als "het

⁶ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0007606/2015-04-01>

⁷ <https://www.rivm.nl/consumentenblootstelling-chemische-stoffen/internationale-wettelijke-kaders>

⁸ <https://www.rivm.nl/en/reach>

⁹ <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/stof/detail/1325>

¹⁰ <https://rvs.rivm.nl/stoffenlijsten/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen>

verminderen of elimineren van gevaren door het gebruik van materialen en/of procescondities die minder gevaarlijk zijn" (Bollinger et al., 1996; Khan & Amyotte, 2003). Safe-by-Design is verwant aan het concept van inherente veiligheid, maar richt zich meer op vraagstukken met betrekking tot onzekere risico's, waar inherente veiligheid zijn oorsprong vindt uit procesveiligheid met een sterke focus op het voorkomen van ongelukken. Hoewel beide concepten een andere oorsprong hebben, verwijzen beide naar het idee om specifiek te ontwerpen met het oog op veiligheid door kennis over de nadelige effecten van materialen (bijvoorbeeld chemicaliën of productieroutes) op de gezondheid van mens en dier en op het milieu te integreren in het ontwerpproces van een technologie (Schwarz-Plaschg et al., 2017). Hierbij wordt aangenomen dat er voldoende kennis aanwezig is over de nadelige gevolgen of risico's van het gebruik van dergelijke chemicaliën of productieroutes.

Met betrekking tot voldoende kennis dient er een onderscheid te worden gemaakt tussen *fundamenteel* en *toegepast* onderzoek. In het fundamentele stadium, bijvoorbeeld tijdens Research & Development (R&D) binnen onderzoeksinstituten, ligt de focus vooral op technische aspecten zoals de inherente toxiciteit van chemicaliën. In het stadium van toegepast onderzoek, bijvoorbeeld industriële opschaling, komt de focus ook te liggen op aspecten die pas later in het proces relevant worden zoals vervoer of de inrichting van *plants* (infrastructuur) en risico's voor de omwonenden van (bio)chemische installaties (Hale, Kirwan, & Kjellén, 2007). Gezien de ervaring binnen de chemische sector zijn de risico's betreffende gangbare chemicaliën en bestaande syntheseroutes (grotendeels) bekend, en kunnen bewuste keuzes worden gemaakt in de afweging tussen voordelen en eventuele nadelen (risico's), hoewel deze afweging kan verschillen tussen onderzoeksinstituten gericht op fundamenteel onderzoek en toegepast onderzoek (industrie) door een economisch motief. Met betrekking tot procedurele veiligheid zijn deze afwegingen vaak lastiger te maken, omdat onder andere het gedrag van mensen niet altijd in te schatten is. Echter worden deze onzekerheden (grotendeels) opgevangen door gedragsregels en veiligheidsprotocollen op de werkvloer en door het ontwerp van installaties.

Theoretisch gezien kan de SbD benadering procedurele en experimentele onzekerheden opvangen door tijdens het ontwikkelingsproces een milieu te creëren waarin verschillende stakeholders iteratief worden betrokken en deze gezamenlijk keuzes maken ten behoeve van veiligheid. Door deze interacties kunnen verschillende waarden, perspectieven op veiligheid, en het zien opkomen van problemen worden aangekaart, waardoor een collectief 'veilig' ontwerp tot stand kan komen (Robaey, 2018).

Inherente veiligheid is een reeds geïntegreerde benadering is binnen de chemische sector. Volgens Khan en Amyotte (2003), gebaseerd op werk van Kletz (1996; 1991), zijn er vier mogelijke manieren om inherent veilige processen te bereiken. Deze worden ook wel de *Inherent Safety Principles* (ISPs) genoemd (Khan & Amyotte, 2003; Kletz, 1996):

- 1) **Minimalisatie** is gericht op het gebruik van kleinere hoeveelheden gevaarlijke stoffen.
- 2) **Vervanging** heeft tot doel gevaarlijke chemische stoffen te vervangen door minder gevaarlijke.
- 3) **Moderatie** is gericht op het gebruik van minder extreme reactieomstandigheden, een minder gevaarlijke vorm van een materiaal of gebruik faciliteiten die de impact van het vrijkomen van een gevaarlijk materiaal minimaliseren.
- 4) **Vereenvoudiging** houdt in om faciliteiten te ontwerpen die onnodige complexiteit elimineren en bedieningsfouten minder waarschijnlijk maken.

Zoals eerder vermeld, door de lange ervaring binnen de chemische sector zijn veel risico's van veelgebruikte grondstoffen en processen al bekend en opgevangen door regulering. Hier komt bij dat de chemische sector vaak minder radicale innovaties met verstrekkende gevolgen teweegbrengt in vergelijking met nanotechnologie of synthetische biologie. In dat opzicht kunnen we onszelf de vraag stellen in hoeverre SbD dan 'anders' is dan het toepassen van al ontwikkelde en toegepaste veiligheidsmaatregelen? Echter, ook binnen de chemische sector zijn negatieve gevolgen voor het milieu niet altijd van te voren in te schatten en op te vangen door regulering, bijvoorbeeld de gevolgen

van PFAS (NOS, 2019). Doordat we nog steeds met onvoorziene risico's te maken hebben speelt veiligheid nog steeds een belangrijke rol en kunnen er nog steeds stappen gemaakt worden richting een *inherent* veiliger milieu, bijvoorbeeld gebruik makende van de SbD benadering. Toch dienen ook hier wel bepaalde afwegingen te worden gemaakt; in hoeverre kan een alternatief bijdragen aan een veiliger milieu, en eventueel ten koste van wat?

Analyse

Bevindingen uit de literatuurstudie en interviews zijn binnen dit verslag geanalyseerd aan de hand van conflicten betreffende het toepassen van de ISPs, beschreven door Khan en Amyotte (2003), Turney (2001) en gebaseerd op het werk van Bollinger (1996). Vanuit een SbD perspectief zou de waarde veiligheid altijd centraal moeten staan, en ten behoeve hiervan aanpassingen qua grondstoffen of processen doorgevoerd moeten worden. Echter laten de beschreven conflicten binnen de ISPs zien dat er altijd meerdere relevante waarden, zoals efficiëntie en duurzaamheid, in het geding zijn, en hier dus een afweging moet worden gemaakt.

Inherent Safety vs. Performance

Inherent veiligere chemicaliën of productieroutes presteren niet altijd in dezelfde mate als (beschikbare) alternatieven. Met betrekking tot de miniaturisatie met HCN is dit ook het geval; hoewel deze manier als veiliger wordt beschouwd door de lagere volumes aan toxische chemicaliën, betreffende een *efficiënter* proces ligt het er maar net aan waar de vergelijking mee wordt gemaakt.

Wanneer men de vergelijking maakt met *batch processen*, kan een miniaturisatie wel degelijk bijdragen aan een efficiënter (en veiliger proces). Een productiecycclus, de batch, wordt uitgevoerd in een gesloten reactorvat waar geen stoffen worden aan- of afgevoerd, met uitzondering van eventueel zuurstof of stoffen om de pH aan te passen. Batch processen worden het meeste gebruikt voor toepassingen die onder steriele condities dienen te worden gemaakt, zoals grondstoffen voor voedingssupplementen of voor de farmacie. Tijdens het mengen, of *roeren* van de componenten in het reactorvat komt onder andere veel warmte vrij, wat een effect kan hebben op de efficiëntie van de productie. Wanneer men door middel van een miniaturisatie naar een *continu-flow (continuous)* proces zou kunnen overschakelen, wordt o.a. de efficiëntie verhoogd doordat er niet meer geroerd hoeft te worden, en temperatuur constanter gehouden kan worden met gebruik van minder energie (bijv. koelen).

Vanuit een industrieel perspectief, waar soms al continue processen met lagere reactorvolumes worden gebruikt en dus een miniaturisatie weinig zou kunnen bijdragen qua efficiëntie, wordt echter ook geopperd dat de productieroutes en werkzaamheden waar HCN wordt gebruikt al veilig zijn. Doordat deze bedrijven onder andere door regelgeving, trainingen en preventieve veiligheidsmaatregelen al zo zijn ingesteld op het werken met dergelijke toxische stoffen, is het maar de vraag hoeveel er hier op het gebied van veiligheid te winnen valt? Daarnaast blijkt dat wanneer mini-reactoren zouden worden gebruikt, de kwaliteit van de grondstoffen lastiger te monitoren zou zijn, met eventuele bijkomstige (negatieve) gevolgen voor de kwaliteit van het eindproduct.

Inherent Safety vs. Environment

Miniaturisaties kunnen bijdragen aan een veiliger milieu gezien de minimale hoeveelheden chemicaliën die worden gebruikt. Echter blijven de cyanide (CN) -groepen die ook hier gebruikt worden inherent toxisch. Vanuit zowel de Groene Chemie als de ISPs kan er beargumenteerd worden dat er dus op zoek gegaan zou moeten worden naar alternatieven.

Voor HCN kunnen er wel degelijk alternatieve vormen worden gevonden die minder gevaren met zich meebrengen. Met betrekking tot de *Strecker-synthese* is een voorbeeld hiervan dat de CN-groepen worden vastgehouden aan zouten, bijvoorbeeld Kaliumhexacyanoferraat (III) ($K_3[Fe(CN)_6]$) en Kaliumhexacyanoferraat(II) ($K_4[Fe(CN)_6]$) (Grundke & Opatz, 2019). Doordat de CN-groepen een sterke binding vormen met deze zouten, zouden deze in theorie zelfs kunnen worden geconsumeerd zonder

fatale gevolgen. Echter, wanneer deze CN-zouten worden gebruikt voor synthese zijn meer extreme omstandigheden nodig om de zouten los te maken van de CN-groepen, zoals een hogere temperatuur (en dus meer energie) en een hogere pH, wat ook kan leiden tot de vorming van meer restproducten. Hoewel er dus een veiliger alternatief voor CN-groepen wordt gepresenteerd, is dit vanuit het perspectief van duurzaamheid niet altijd gunstig. Daarnaast, wanneer er hogere temperaturen worden gebruikt, functioneren bepaalde enzymen niet meer wanneer een enantiomeer (optisch isomeer; één beoogd spiegelbeeld van een chiraal molecuul) is beoogd. Onder andere hierdoor is het alternatief van $K_3[Fe(CN)_6]$ en $K_4[Fe(CN)_6]$ beperkt tot een aantal syntheseroutes, of tot er een racemaat (mengsel van gelijke delen optische isomeren) dient te worden verkregen en het gebruik van enzymen niet nodig is.

Wat we hier opmerken is dat het ZZS-beleid (stimuleren van innovatie en substitutie), de ISPs (minimalisatie, vervanging) en ook de geformuleerde principes binnen de Groene Chemie (preventie, minder gevaarlijke synthese, veiliger chemicaliën ontwerpen) hier niet op één lijn zitten en een onderlinge spanning creëren. Hoewel er een veiliger alternatief voor HCN beschikbaar is, draagt dit niet per se bij aan een duurzamer proces gezien de extra energie die het proces kost en de bijkomende restproducten. Daar komt bij dat het echter alleen maar een alternatief voor bepaalde syntheseroutes zou bieden, niet voor het algemene gebruik van HCN of CN-groepen.

Inherent Safety vs. Business-as-Usual

Het op zoek gaan naar (veiliger) alternatieven voor cyanide-groepen, of HCN, wordt ook beperkt door '*business-as-usual*'. Hier refereren we naar hoe zaken doorgaans zijn geregeld of worden aangepakt en welke randvoorwaarden daarbij een rol spelen. Men kan hier denken aan regulering binnen bedrijven, bedrijfscultuur, maar ook bestaande infrastructuur (zoals inrichting van plants en faciliteiten) en bijvoorbeeld International Property Rights (IPR) zoals patentrechten. In deze trant haalt Turney (2001) de volgende punten aan:

- Wijzigingen ten behoeve van procesveiligheid kunnen commerciële risico's introduceren zoals kwaliteitsverlaging- en garantie.
- Inherente veiligheid is een radicale afwijking van de traditionele benadering waarbij eerst wordt gekeken naar aanvullende veiligheidsvoorzieningen, zoals die worden aanbevolen door conventionele veiligheidscodes en normen.
- In combinatie met het bovenstaande punt is tijd nodig om mensen aan te moedigen hun manier van denken, en de praktijk te veranderen.

Wat betreft het eerste punt: eventuele commerciële risico's die procesmatige wijzigingen met zich mee kunnen brengen, kunnen er vanuit een industrieel perspectief twee zaken een rol spelen: bestaande infrastructuur met betrekking tot productieprocessen en faciliteiten, en kwaliteitscontrole of veranderingen hierin met het oog op eindproductie. Vanuit een industrieel perspectief betekent op zoek gaan naar alternatieve productiemethodes of syntheseroutes dat daar ook investeringen bij komen kijken. Wanneer bestaande syntheses qua efficiëntie, beoogde eindkwaliteit en de kosten van grondstoffen naar wens zijn, en het van alternatieven nog niet duidelijk is wat deze toe kunnen voegen aan een of meerdere van deze factoren, kan dit een beperking vormen. In andere woorden, er zijn weinig stimuli om investeringen in onderzoek naar veiligere alternatieven te doen. Deze stimuli zijn vaak in onderzoeksinstellingen (fundamenteel onderzoek) wel aanwezig, bijvoorbeeld de eerder beschreven miniaturisatie, maar verdere opschaling of adoptie hiervan binnen de commerciële cultuur blijkt lastig. Daar komt bij dat vanuit een veiligheidsperspectief, door de vaak jarenlange ervaring en expertise binnen de commerciële sector, alle getroffen maatregelen al een relatief veilige werk- en leefomgeving tot stand brengen waardoor er ook vanuit dit oogpunt weinig stimuli zijn voor onderzoek naar veiligere alternatieven.

Hoewel er de afgelopen jaren veel aandacht is besteed aan het creëren van inherent veilige processen, heeft de industriële sector nog (grotendeels) beschikking over gedateerde *plants* en installaties.

Doordat investeringen vaak voor zo'n 20 tot 40 jaar worden gedaan, worden extra of nieuwe veiligheidsmaatregelen vaak getroffen voor bestaande *plants*. Wanneer men een radicaal andere weg zou willen inslaan, bijvoorbeeld door het toepassen van miniaturisatie en *outscaling*, is dit niet altijd mogelijk voor bestaande *plants*. Wel kan dit proces worden geïmplementeerd bij de bouw van een nieuwe productie-site of plant, maar ook hiervoor is consensus nodig. Bedrijfsculturen en strategieën zijn niet altijd ingesteld op zulke rigoureuze maatregelen, en het accepteren en uitvoeren hiervan kost daardoor soms organisatorisch meer tijd.

Bovenstaande heeft ook betrekking tot het derde punt dat Turney (2001) aandraagt; tijd en moeite die het kost om mensen of organisaties hun manier van denken te veranderen. Denkend vanuit het principe van inherente veiligheid zou het beter zijn om dat bedrijven ervoor te zorgen dat productieroutes en syntheses vanuit zichzelf al 'veilig' zijn gezien het gedrag en gewenning van mensen ook onzekere factoren voor veiligheid kunnen zijn. Aan de ene kant kan ervaring ervoor zorgen dat mensen leren en zich er bewust van worden zich op een bepaalde manier te gedragen en zich aan veiligheidsprotocollen te houden. Aan de andere kant kan deze 'gewenning' er ook voor zorgen dat er minder scherp wordt opgelet, of protocollen niet nauwkeurig worden opgevolgd. Een onderzoeker die voor de eerste keer met HCN werkt zal oplettender zijn dan iemand die dit al 100 keer heeft gedaan. De vraag is dus, zijn deze onzekere factoren inherent procesmatig op te vangen?

Vanuit het oogpunt van Safe-by-Design (SbD) speelt bewustwording een grote rol bij het creëren van een inherent veiliger werk- en leefomgeving. In andere domeinen, zoals bijvoorbeeld de gezondheidszorg en de luchtvaartindustrie (Rutherford, 2003; Singh, 2009), wordt deze bewustwording gecreëerd door te 'leren van elkaar'. Door bijvoorbeeld het delen van data en informatie over bijna-incidenten, kunnen partijen samen sneller en tot betere oplossingen komen waarbij dus vooraf op veiligheid kan worden geanticipeerd. Binnen de chemische industrie blijkt dit toch anders te werken, met name vanwege de beperkte transparantie die bedrijven willen of kunnen bieden.

Uit interviews met een chemisch concern blijkt dat zij niet per se de behoefte voelen om informatie te delen met anderen. De reden hiervoor is dat zij zelf alle benodigde expertise en ervaring in huis hebben om op gepaste wijze om te kunnen gaan met veiligheidsmaatregelen. Daarnaast wordt er geopperd dat ook vanwege patentrecht, enige vrijgegeven informatie zou kunnen leiden tot schending daarvan.

Daarnaast, uit jaarverslagen van Chemelot in Geleen (NL) blijkt dat alleen: "[...] bijzondere voorvallen en/of incidenten die op de locatie Chemelot plaatsvinden, *en* waarvan hinder kan worden ondervonden door de omgeving, worden gemeld" (Chemelot, 2018, p. 44). Opvallend hier is het gebruik van het woord *en*, wat impliceert dat alleen incidenten worden gemeld waarvan de directe omgeving hinder van ondervindt. Daarnaast, kijkend naar de Chemelot milieureporten 2012-2018, nemen we een substantiële stijging van gemelde incidenten waar vanaf het jaar 2017 (9 incidenten in 2016, 26 incidenten in 2017), en weer een afname hiervan in het jaar 2018 (15 gemelde incidenten). Deze stijging van incidenten in 2017 wordt verklaard: "Als gevolg van een wijziging van de afspraken in een vernieuwde milieuvergunning, worden sinds 2017 worden alle SV's/decomps meegeteld als bijzonder voorval, terwijl dit voorheen alleen werd gedaan vanaf tien klachten of meer. Cf. die nieuwe afspraak (gewijzigde telling) zijn die bijzondere voorvallen opgenomen met ingang van 2017" (Chemelot, 2018, p. 44). Uit deze twee opmerkingen kunnen we ons twee vragen stellen: (1) wordt er wel of niet melding gemaakt van (bijna)-incidenten waar geen directe hinder voor de omgeving is van ondervonden, en waarom? En (2) gezien de daling van het aantal incidenten in 2018, is dit toeval of valt er een verband te leggen met de meer gemelde incidenten waar wellicht lering uit getrokken is?

Inherent Safety vs. Inherent Safety Principles

Zoals al eerder aangegeven bevatten de ISPs en principes binnen de kaders van de Groene Chemie ook tegenstrijdigheden. Zo blijkt dat veiligere alternatieven voor chemicaliën niet altijd bijdragen aan efficiëntere of duurzamere syntheses. Wanneer we HCN vergelijken met alternatieven, bijvoorbeeld

het gebruik van CN-zouten, zorgt dit voor meer benodigde energie tijdens de synthese. Als we kijken naar welke alternatieven er beschikbaar zijn als basis koolstofatoom, blijkt ook dit vrij gelimiteerd te zijn. Een alternatief zou koolstofmonoxide (CO) kunnen zijn, maar qua veiligheid valt daar niet veel te winnen ten opzichte van HCN.

Gezien het gelimiteerde aanbod van alternatieven voor HCN, en dat de beschikbare alternatieven ten koste kunnen gaan van andere relevante waardes, is het duidelijk dat de ISPs interne tegenstrijdigheden bevatten. Deze bevinding geldt ook voor de principes van de Groene Chemie, waar we ook dergelijke tegenstrijdigheden vinden vanuit een praktisch perspectief. Dit laat zien dat er ook binnen deze kaders altijd een afweging plaats moet vinden; hoeveel veiligheid kan er bereikt worden, wellicht ten koste van een efficiëntere of meer duurzame synthese? Daarbij speelt ook de distictie tussen fundamenteel (upstream) en industriële opschaling (downstream) een rol. De afweging tussen de waarden veiligheid, duurzaamheid en efficiëntie kan hierin verschillen door geassocieerde motieven (bijv. economisch perspectief). Waar men tijdens fundamenteel (upstream) onderzoek zich kan focussen op één waarde, bijvoorbeeld een inherent veiliger proces, dienen meerdere waardes meegenomen te worden bij commerciële opschaling. Hoeveel 'veiligheid' kopen we ten koste van andere waarden?

De gesignaleerde moeilijkheden in de afweging tussen deze waarden neemt natuurlijk niet weg dat de ISPs en de principes binnen de Groene Chemie wel iets zijn wat nagestreefd zou moeten worden, zowel upstream als downstream. Het creëren van bewustwording en motivatie kunnen hier wellicht een rol spelen. Door meer motivatie te creëren voor onderzoek naar alternatieven voor toxische chemicaliën, en ook transparantie te bieden in deze informatie, kunnen deze principes een goede basis bieden voor een inherent veiligere chemie.

Conclusie en Aanbevelingen

Dit onderzoek beschouwde de waarden *veiligheid*, *duurzaamheid* en *efficiëntie* betreffende de miniaturisatie en (bio)katalytische synthese met HCN, en hoe deze kunnen worden afgewogen binnen de *Safe-by-Design* benadering. De analyse binnen dit rapport is opgesteld aan de hand van de ISPs, en de beschreven beperkingen hiervan door Khan en Amyotte (2003), Turney (2001) en Bollinger (1996).

De analyse richtte zich op een miniaturisatie, waar met het gebruik van HCN veel aan veiligheid gewonnen zou kunnen worden. Uit analyse blijkt dat miniaturisatie een vorm kan zijn van het benaderen van inherente veiligheid en de ISPs. Niet alleen door de lage volumes HCN die worden gebruikt en daardoor niet meer in dodelijke dosis met mens of dier in aanraking kunnen komen, maar ook door een hogere efficiëntie (ten opzichte van batch processen) en minder vorming van restproducten. Toch blijkt deze fundamentele ontwikkeling lastig op te schalen, of downstream te implementeren. Dit komt onder andere doordat miniaturisatie niet voor alle bestaande syntheseroutes een alternatief kan bieden, en omdat bestaande industriële infrastructuur zou moeten worden aangepast tegen hoge kosten.

Zoals al aangegeven kunnen de ISPs en principes van de Groene Chemie intern tegenstrijdigheden bevatten; hoewel een alternatief voor HCN in de praktijk veiliger zou kunnen zijn, kan dit wel meer belastend zijn voor het milieu doordat er meer energie nodig is, of er zich restproducten vormen. Vanuit een SbD perspectief, en het toepassen van de ISPs, dient er wellicht een onderscheid te worden gemaakt in *upstream* en *downstream*. Waar men zich in fundamenteel onderzoek (upstream) kan focussen op één waarde, bijvoorbeeld het creëren van een *veiliger* of *efficiënter* proces, spelen meerdere waarden een rol tijdens opschaling of commercialisatie (downstream). Dit laat zien dat deze waarden bewust tegen elkaar zouden moeten worden afgewogen, en het focussen op één van deze waarden intern tot fricties kan leiden.

Om deze waarden goed af te kunnen wegen, zou idealiter van tevoren bekend moeten zijn tegen welke bijkomende kosten een proces veiliger kan worden, of welke veranderingen in processen of

infrastructuur nodig zijn. 'Leren van elkaar' en transparantie in de huidige stand van zaken zou daarbij kunnen helpen. In de praktijk is het echter lastig deze kennis te creëren en/of te delen, omdat nu eenmaal niet altijd bijkomende voor- en/of nadelen van tevoren in te schatten zijn en de industrie terughoudend is in het bieden van transparantie, onder andere door IPR. Desalniettemin is gebleken dat de industrie een sterk verantwoordelijkheidsgevoel heeft betreffende veiligheid, en zorg draagt voor diens werknemers en het milieu. Met betrekking tot SbD is 'leren van elkaar' een belangrijke factor, en beleid zou hier wellicht een stimulerende rol in kunnen spelen. Hoewel het ZZS-beleid binnen Nederland al veel elementen van SbD en de ISPs in zich heeft, en er ook een evaluatiemoment voor bedrijven is ingebouwd, zouden er ook regelingen kunnen komen om het leren tussen onderzoekers en industriële partners te stimuleren.

Als laatste, hoewel SbD, de ISPs, de principes van de Groene Chemie veel overeenkomsten kennen, hebben allen een andere ontstaansgeschiedenis en dus ook een andere focus. Hoewel allen technische aspecten van chemicaliën zoals toxiciteit in acht nemen, hebben niet allen eenzelfde focus op veiligheidsprocessen en milieueffecten. Een totaalbenadering voor inherente veiligheid zou idealiter al deze aspecten meenemen, en daarnaast ook ruimte bieden voor een bewuste afweging tussen relevante waarden. Met name SbD kan hierin een belangrijk rol spelen door de focus op het brongebruik te richten, in dit geval cyanide. In andere benaderingen wordt het gebruik van cyanide vaak al als een gegeven beschouwd (door bijvoorbeeld *lock-ins*) waar overwegingen voor alternatieven qua productieroutes of andere vormen van cyanide, zoals cyanide-zouten, uit voort komen. Het SbD perspectief kan een heroverweging betreffende de grondstof zelf voortbrengen: of cyanide überhaupt nog gebruikt zou moeten worden en of we wellicht op zoek zouden moeten gaan naar rigoreus andere productieroutes die geen gebruik meer maken van cyanide.

Referenties

- 1Limburg. (2015). Kleine hoeveelheid blauwzuurgas vrij bij Chemelot | 1Limburg | Nieuws en sport uit Limburg. Retrieved November 26, 2019, from <https://www.1limburg.nl/kleine-hoeveelheid-blauwzuurgas-vrij-bij-chemelot?context=topstory>
- Amyotte, P. R., Goraya, A. U., Hendershot, D. C., & Khan, F. I. (2007). Incorporation of Inherent Safety Principles in Process Safety Management. *Process Safety Progress*, 26(4), 333–346.
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010a). Green chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301–312.
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010b). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, 39, 301–312. Retrieved from <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2010/cs/b918763b>
- Anastas, P. T. (1999). Green Chemistry and the Role of Analytical Methodology Development. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 29(3), 167–175.
- Bollinger, R. E., Clark, D. G., Dowell, R. M., Webank, R. M., Hendershot, D. C., Kletz, T., ... Wixom, E. D. (1996). *Inherently safer chemical processes: a life cycle approach*. New York, NY: Center for Chemical Process Safety of the American Institute of Chemical Engineers.
- Bull, J. R. (2007). Chemistry International -- Newsmagazine for IUPAC. Retrieved November 26, 2019, from http://publications.iupac.org/ci/2008/3002/bw1_bull.html
- Chaudorn, J. (2019). Europa moet zelf weer medicijnen gaan produceren, vinden minister en apothekers | Trouw. Retrieved November 20, 2019, from <https://www.trouw.nl/binnenland/europa-moet-zelf-weer-medicijnen-gaan-produceren-vinden-minister-en-apothekers~b5ba416e/>
- Chemelot. (2018). *Milieu Jaarverslag 2018*.
- Clark, J. H. (1999). Green chemistry: Challenges and opportunities. *Green Chemistry*, 1(1), 1–8.
- De Morgen. (1998). Experten dringen aan op snelle opruiming cyanide in Rumst | De Morgen. Retrieved November 26, 2019, from <https://www.demorgen.be/nieuws/experten-dringen-aan-op-snelle-opruiming-cyanide-in-rumst~b6bb1887/>
- Ehrfeld, W. (2012). *Microreaction Technology: Proceedings of the First International Conference on Microreaction Technology*. Retrieved from https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=HPTuCAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR12&dq=Microraction+Technology++Proceedings+of+the+First+International+Conference+...&ots=VdIlMmM6BC&sig=eHMgGAYzbMet_h_WOLHIGKNkufE
- Grundke, C., & Opatz, T. (2019). Strecker reactions with hexacyanoferrates as non-toxic cyanide sources. *Green Chemistry*, 21(9), 2362–2366.
- Hale, A., Kirwan, B., & Kjellén, U. (2007). Safe by design: where are we now? *Safety Science*, 45(1–2), 305–327.
- Helsloot, I., Scholtens, A., & Vlagsma, J. (2016). *Toeval of structureel incidentalisme ? Negen incidenten uit 2015 bij Chemelot nader beschouwd*. Renswoude.
- Justice and Environment - European Network of Environmental Law Organizations. (2011). *Banning Cyanide: Banning Cyanide from Mining in the European Union*.
- Kelty, C. M. (2009). Beyond Implications and Applications: the Story of “Safety by Design.”

- NanoEthics*, (3), 79–96.
- Khan, F. I., & Amyotte, P. R. (2003). How to Make Inherent Safety Practice a Reality. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 81(1), 2–16.
- Kletz, T. A. (1991). *Plant design for safety: a user-friendly approach*. Taylor & Francis.
- Kletz, T. A. (1996). Inherently Safer Design: The Growth of an Idea. *Process Safety Progress*, 15(1), 5–8. Retrieved from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/prs.680150105>
- Kooi, E. S. (RIVM), Manuel, H. J. (RIVM), & Mud, M. (RIVM). (2017). *Analyse van incidenten bij grote bedrijven met gevaarlijke stoffen 2016-2017*. Retrieved from <http://rivm.openrepository.com/rivm/handle/10029/620886>
- Löwe, H., & Ehrfeld, W. (1999). State-of-the-art in microreaction technology: concepts, manufacturing and applications. *Electrochimica Acta*, 44(21–22), 3679–3689.
- Nieuwenhuis, M. (2019). Onrust door kankerverwekkende stof in bloeddrukmedicijn: ‘Schandelijk!’ | Gezond | AD.nl. Retrieved November 20, 2019, from <https://www.ad.nl/gezond/onrust-door-kankerverwekkende-stof-in-bloeddrukmedicijn-schandelijk~a32afe94/?referrer=https://www.google.com/>
- NOS. (2019). PFAS, van wonderspul in de anti-aanbakpan naar giftig zorgenkind | NOS. Retrieved December 9, 2019, from <https://nos.nl/artikel/2308186-pfas-van-wonderspul-in-de-anti-aanbakpan-naar-giftig-zorgenkind.html>
- Robaey, Z. (2018). *Dealing with risks of biotechnology : understanding the potential of Safe-by-Design*.
- Rutherford, W. (2003). Aviation safety: a model for health care? Retrieved from <https://qualitysafety.bmj.com/content/12/3/162.short>
- Schuurbiers, D. (2018). *Leren van Green Chemistry voor Safe-by-Design*.
- Schwarz-Plaschg, C., Kallhoff, A., & Eisenberger, I. (2017). Making Nanomaterials Safer by Design? *NanoEthics*, 11(3), 277–281.
- Singh, N. (2009). On a wing and a prayer: surgeons learning from the aviation industry. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 102(9), 360–364.
- Stankiewicz, A. I., & Moulijn, J. A. (2000). Process intensification: Transforming Chemical Engineering. *Chemical Engineering Progress*, (January), 22–34.
- Turney, R. D. (2001, June). Inherent Safety: What can be done to increase the use of the concept. *In HJ Pasman: Loss Prevention and Safety Promotion in the Process Industries-10th International Symposium* (pp. 519-528).
- van de Poel, I., & Robaey, Z. (2017). Safe-by-Design: from Safety to Responsibility. *NanoEthics*, 1–10.
- van der Geest, M. (2019). Medicijntekorten blijven maar toenemen. Hoe komt dat? | De Volkskrant. Retrieved November 20, 2019, from <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/medicijntekorten-blijven-maar-toenemen-hoe-komt-dat~b0f97a57/>
- Volkskrant, D. (2000). Justitie onderzoekt blauwzuurlek DSM | De Volkskrant. Retrieved November 26, 2019, from <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/justitie-onderzoekt-blauwzuurlek-dsm~b97c68b0/>

Bijlage A – 12 Principes van de Groene Chemie

De 12 principes van de Groene Chemie (Anastas & Eghbali, 2010) zijn vertaald vanuit het Engels naar het Nederlands.

1 Preventie

Het is beter om afval te voorkomen dan om afval te behandelen of op te ruimen nadat het is gevormd.

2 Atom Economy

Synthetische methoden moeten worden ontworpen om de opname van alle in het proces gebruikte materialen in het eindproduct te maximaliseren.

3 Minder gevaarlijke chemische synthese

Waar mogelijk moeten synthetische methoden worden ontworpen om stoffen te gebruiken en te genereren die weinig of geen toxiciteit voor de menselijke gezondheid en het milieu opleveren.

4 Veiliger chemicaliën ontwerpen

Chemische producten moeten worden ontworpen om de werkzaamheid van de functie te behouden en tegelijkertijd de toxiciteit te verminderen.

5 Veiliger oplosmiddelen en hulpstoffen

Het gebruik van hulpstoffen (bijv. oplosmiddelen, scheidingsmiddelen, enz.) moeten indien mogelijk onnodig worden gemaakt.

6 Ontwerp voor energie-efficiëntie

Energie-eisen van chemische processen moeten worden erkend voor hun milieu- en economische effecten en moeten tot een minimum worden beperkt. Indien mogelijk moeten synthetische methoden worden uitgevoerd bij omgevingstemperatuur en –druk.

7 Gebruik van hernieuwbare grondstoffen

Een grondstof moet hernieuwbaar zijn in plaats van uit te putten wanneer dit technisch en economisch haalbaar is.

8 Derivaten verminderen

Onnodige productvorming (gebruik van blokkeergroepen, bescherming, tijdelijke wijziging van fysische/chemische processen) moet worden geminimaliseerd of indien mogelijk worden vermeden, omdat dergelijke stappen extra reagentia vereisen en afval kunnen produceren.

9 Katalyse

Katalytische reagentia (zo selectief mogelijk) zijn superieur aan stoichiometrische (massa en volume) reagentia.

10 Ontwerp voor degradatie

Chemische producten moeten zo worden ontworpen dat ze aan het einde van hun functie uiteenvallen in onschadelijke afbraakproducten en niet in het milieu blijven bestaan.

11 Real-time analyse voor preventie van verontreiniging

Analytische methoden moeten verder worden ontwikkeld om real-time monitoring en controle tijdens het proces mogelijk te maken voordat gevaarlijke stoffen worden gevormd.

12 inherent veiliger chemie voor ongevallenpreventie

Stoffen en de vorm van een stof die in een chemisch proces worden gebruikt, moeten worden gekozen om de kans op chemische ongevallen, waaronder vrijkomen, explosies en branden, te minimaliseren.