

**UNIVERSIDAD METROPOLITANA
ESCUELA GRADUADA DE ASUNTOS AMBIENTALES
SAN JUAN, PUERTO RICO**

**REUSO DE LOS SOLVENTES METANOL Y CLORURO DE METILENO EN EL
PROCESO DE REVESTIMIENTO DE ESFEROIDES EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA**

Requisito parcial para la obtención del
Grado de Maestría en Ciencias en Gerencia Ambiental
en Evaluación y Manejo de Riesgo Ambiental

Por
Rose M. Cotto Rosario

2 de marzo de 2009

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres Carmen y Wilfredo, a mis abuelos Arcadia y Francisco y a esa persona especial que cambió mi vida L. Gracias, por que ustedes han sido el apoyo y parte esencial en este largo camino.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerle primeramente a Dios por darme las energías y fuerzas cada día para poder completar esta investigación. También quiero darles las gracias a mi comité, la Dra. Ivette Torres, Lind O. Claudio, Xiomara Santiago y a Pedro Pérez por darme de su tiempo y proveerme las herramientas necesarias para poder completar este trabajo. Por último, pero no menos importante, a Angélica Rosich por tu ayuda incondicional.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE APÉNDICE	ix
LISTA DE SÍMBOLOS O ABREVIATURAS	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
Trasfondo del problema	1
Problema del estudio.....	4
Justificación del estudio	4
Hipótesis.....	5
Metas y objetivos.....	5
Objetivo	5
CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
Trasfondo histórico.....	6
Revestimiento de azúcar	6
Revestimiento de capa	8
Marco conceptual o teórico	9
Características de los solventes utilizados en la manufactura de la farmaceútica X	14
Metanol.....	14
Cloruro de Metileno	16
Estudio de casos	17
Marco legal.....	19
Ley de Aire Limpio	19
Ley de Agua Limpia	20
Ley de Conservación y Recuperación de Recursos.....	20
Ley de Transporte de Materiales Peligrosos	22
Ley de Salud y Seguridad Ocupacional	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	23
Inspección visual de la muestra uno y dos de los tanque de recobro.....	23
Identificación y composición de la muestra uno y dos de los tanques de recobro....	23
Determinación de contenido agua.....	25
Análisis de la Muestra	26
Determinación de sustancias oxidables	26
Análisis de la Muestra	26
Evaluación de presencia de halógenos.....	27
Identificación y composición de la muestra tres del proceso de preparación de la solución de revestimiento.....	27
Determinación de contenido agua de la muestra tres del proceso de preparación de la solución de revestimiento	28
Evaluación de solventes descartados	28
Evaluación de solventes utilizados.....	28
Evaluación de riesgo ambiental	29

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	35
LITERATURA CITADA.....	37

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
Tabla 1.	Resultados de la caracterización de la muestra uno del tanque de recobro de la Farmacéutica X.	41
Tabla 2.	Resultados de la caracterización de la muestra dos del tanque de recobro de la farmacéutica X.....	42
Tabla 3.	Resultados de la caracterización de la muestra tres antes del proceso de manufactura de la Farmacéutica X.....	43
Tabla 4.	Cantidad en galones (gL) generada mensualmente durante los años 2005, 2006 y 2007de metanol y cloruro de metileno de los tanques de recobro durante el proceso de manufactura de la Farmacéutica X.....	44
Tabla 5.	Cantidad en galones (gL) de metanol utilizado mensualmente en los años 2005, 2006 y 2007 durante el proceso de manufactura de la Farmacéutica X	45
Tabla 6.	Cantidad en galones (gL) cloruro de metileno utilizado mensualmente en los años 2005, 2006 y 2007 durante el proceso de manufactura de la Farmacéutica X.	46
Tabla 7.	Cantidad en galones (gL) de metanol y cloruro de metileno que se puede ser reusado en el proceso de manufactura de la Farmacéutica X.	47

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
Figura 1.	Cantidad de metanol y cloruro de metileno descartado durante los años 2005, 2006 y 2007	49
Figura 2.	Metanol utilizado para el proceso de manufactura de los esferoides durante los años 2005, 2006 y 2007	50
Figura 3.	Cloruro de metileno utilizado para el proceso de manufactura de los esferoides durante los años 2005, 2006 y 2007.....	51
Figura 4.	Comparación de volúmenes de solución de solventes utilizados vs. descartados durante el años 2005, 2006 y 2007.	52
Figura 5.	Reducción en riesgo ambiental durante el años 2005, 2006 y 2007.	53

LISTA DE APÉNDICE

Apéndice	Página
Apéndice 1. Cacerola convencional.....	55
Apéndice 2. Cacerola convencional con la entrada y salida de aire instalada.....	56
Apéndice 3. Diagrama de la cacerola con entrada y salida de aire	57
Apéndice 4. Representación esquemática del proceso de revestimiento.....	58
Apéndice 5. Proceso de la formación de los esferoides.	59
Apéndice 6. Diagrama de la cámara de revestimiento Wurster.....	60

LISTA DE SÍMBOLOS O ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
°C	Grados Celsius
EPA	Agencia de Protección Ambiental
g	Gramos
g/kg	Gramos por kilogramos
gL	Galones
mL	Mililitros
mg/kg	Miligramos por kilogramos
mg/ml	Miligramos por mililitros
kg	kilogramos
ppm	Partes por millón
TLV	Límite umbral
TWA	Tiempo por peso
v/v	volumen por volumen
%	por ciento
KF	Karl Fisher
≤	menor o igual
N	Normalidad, unidades
Kg/cm ²	Kilogramos por centímetro cuadrado
μL	microlitros
FID	Ionización por flama
cm ³ /min	Centímetros cúbicos por minutos

RESUMEN

La industria farmacéutica X utiliza dos solventes, metanol y cloruro de metileno en el proceso de manufactura de revestimiento de esferoides. Los esferoides son unos granulos en forma de esferas, el cual tiene una dosis terapéutica. Los esferoides pasan a través de un proceso de revestimiento donde se le aplica una solución que contiene sólidos disueltos en dos solventes, metanol y cloruro de metileno que al mezclarse y aplicarlos a los esferoides crean una capa para mantener la composición y la estabilidad del medicamento. Durante el proceso de revestimiento, los solventes pasan por un condensador y depositados en unos tanques que eventualmente son manejados por una compañía que se encarga de su manejo final. Como parte del análisis de este estudio se realizaron pruebas para identidad, composición, sustancias oxidables y presencia de halógenos para saber el contenido de la solución recuperada en los tanques. Los resultados obtenidos durante este estudio cumplieron con los requisitos previamente establecidos para la manufactura de los esferoides. Además de a los análisis químicos se tabuló la cantidad de galones descartados de metanol y cloruro de metileno durante los años 2005, 2006 y 2007 y la cantidad de los solventes metanol y cloruro de metileno, vírgenes (en galones) utilizados durante los años antes mencionados. Con los resultados obtenidos podemos sugerir que la mezcla de éstos solventes en el proceso de revestimiento pudiera ser reusada nuevamente en el proceso de revestimiento, lo cual disminuye el uso de materiales nuevos o vírgenes que se necesitarían en el proceso. A su vez, disminuye la generación de desperdicios peligrosos en nuestro país.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry X uses two solvents, methanol and methylene chloride in the manufacturing process of coating spheroids. The spheroids are granules with spheres form which have a therapeutic dose. The spheroids pass through a coating process where a solution is applied a solution that contain solids dissolved in two solvents, methanol and methylene chloride, that when mixing themselves and applying them to the spheroids create a layer to maintain the product composition and stability. During the coating process the solvents pass through a condenser and collected in tanks that are pickup by a company that is in charge of its final disposition. As part of the analysis of this study, testing was performed for identity, oxidable composition, substances and halogenous presence in order to understand the content of the solution recovered in the tanks. The results obtained during this study fulfilled the require specifications previously established for the manufacture of the spheroids. In addition to the chemical analyses the amount of gallons discarded of methanol and methylene chloride during years 2005, the 2006 and 2007 and the amount of virgins (in gallons) methanol and methylene chloride, used during the same years were evaluated. With the obtained results we can suggest that the mixture of these solvents in the coating process could be reused again, reducing the use of new or virgin materials that would be needed in the process. This allows the reduction of dangerous wastes generation in our country.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Trasfondo del problema

La industria farmacéutica X lleva a cabo un proceso de manufactura de esferoides con el propósito de producir medicamentos. El método aprobado para el producto consiste en cubrir los esferoides con una solución que contiene sólidos disueltos en dos solventes: metanol y cloruro de metileno.

La preparación de los esferoides se basa en la mezcla del ingrediente activo, material que tiene efecto terapéutico del medicamento, y excipientes o sustancias auxiliares que ayudan a que el ingrediente activo adquiera estabilidad y eficacia.

Una vez los esferoides son creados, a éstos se les añade una solución compuesta de sólidos y solventes orgánicos, metanol y cloruro de metileno para su revestimiento utilizando el secador de cama fluidizada. Durante el proceso de revestimiento, por medio de calor, se evaporan los solventes contenidos en la solución. Finalmente los solventes, metanol y cloruro de metileno son movidos a través de un condensador y son recuperados para su disposición.

El mezclado de metanol y cloruro de metileno que esta generando la farmacéutica X como parte de su proceso de manufactura están siendo manejados por una compañía externa. Su manejo constante aumenta las probabilidades de riesgo al ambiente y a los humanos. En años recientes se ha hecho evidente como muchos de los solventes de uso común están representando un riesgo a la salud y las legislaciones se están haciendo cada vez más rigurosas para controlar el uso de los solventes (Lambourne & Strivens, 1999). Aunque estos sean de poca o baja toxicidad en

ocasiones el olor pudiera ser inaceptable en el ambiente de trabajo, es por ello que existen controles para las emisiones de solventes a la atmósfera como por ejemplo quemadores en los sistemas de extracción (Lambourne & Strivens, 1999).

La presencia de solventes tóxicos en el ambiente de trabajo presenta un posible problema de salud laboral pero no es el único problema. Se ha establecido que las emisiones de compuestos orgánicos volátiles (VOCs, por sus siglas en inglés) a la atmósfera puede tener implicaciones ambientales serias (Lambourne & Strivens, 1999). Los efectos de las concentraciones de ozono en la estratosfera, resultan en la reducción de ozono particularmente en las regiones polares, lo que ha provocado hoyos en la capa de ozono. Aumentando la radiación ultravioleta que penetra la atmósfera (Wypych, 2001). Como consecuencia de la intensidad de los rayos ultravioletas en la troposfera ha aumentado la incidencia de cáncer de la piel. Además de la formación de smog a distancias sustanciales de la fuente de emisión original. El smog puede causar la irritación de los ojos, problemas respiratorios tanto en los humanos como en animales además de ser dañino para los árboles y las siembras.

El acarreo o disposición de materiales presenta riesgo al ambiente y también un impacto económico. La industria de pintura en los Estados Unidos minimizó el uso de solventes para reducir los costos en el manejo de desperdicios peligrosos además de otras emisiones cuyo límites fueron reducidos de acuerdo al Inventario de Liberación de Tóxicos (TRI, por sus siglas en inglés) publicados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) (Lambourne and Strivens, 1999).

Según los datos documentados por la EPA para el año 2006 se dispuso de alrededor de 687,847 libras (Lb) de cloruro de metileno y 3,999,854 Lb de metanol en los Estados Unidos, según el reporte del Inventario de Liberación de Tóxicos (TRI, por sus siglas en inglés) (EPA, 2008). De esta cantidad, Puerto Rico dispuso 334,856 Lb

de cloruro de metileno y 494,479 de metanol, de las que es Puerto Rico uno de los mayores contribuyentes.

Metanol es un alcohol incoloro, neutral, flamable y altamente volátil (Methanex, 2002, CDC, 2000). Es miscible con el agua, alcoholes, ésteres y otros solventes orgánicos (EPA, 2000a). Es poco soluble en grasas y aceites (Methanex, 2002). Entre varios de sus usos podemos mencionar: como combustible y pintura, para lavado de superficies metálicas y remoción de resinas de la madera así como agente de extracción en la industria química.

En los seres humanos la exposición al metanol puede ocurrir por inhalación, ingestión o absorción. De éstos la que ocurre con mayor frecuencia es la inhalación de vapores (Methanex, 2002). El valor límite umbral (TLV, por sus siglas en inglés) por un promedio de tiempo por peso (TWA, por sus siglas en inglés) es 200 partes por millón (ppm) (Methanex, 2002; Burdick, 2001). Por lo tanto, 200 ppm es la concentración promedio máxima a la cual un trabajador puede estar expuesto por un período de ocho (8) horas continuas. La concentración máxima por quince (15) minutos de exposición en cuatro veces al día es de 250 ppm, procurando al menos tener sesenta (60) minutos entre cada período de exposición. Algunos de los síntomas toxicológicos causados por el metanol son, acidosis sistémica, daños al nervio óptico así como el sistema nervioso central, dermatitis, efectos narcóticos, dolor abdominal, náuseas, dolores de cabeza, vómitos, lasitud, visión borrosa y pudiera hasta causar la muerte (Methanex, 2002).

Cloruro de metileno es un líquido volátil incoloro con un olor suave y/o dulce. Es poco soluble en agua y es miscible con la mayoría de los solventes orgánicos. No ocurre naturalmente en el ambiente y es conocido también como diclorometano (OSHA, 2006). Éste se utiliza como solvente industrial y como removedor de pintura. Se puede encontrar presente en aerosoles, los pesticidas y en la manufactura de películas fotográficas (EPA, 2000b).

El cloruro de metileno se libera al ambiente a través del aire y es considerado en humanos carcinógeno en la categoría del grupo B-2, según la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés). La exposición al cloruro de metileno es mayormente por el aire aumentando el riesgo en lugares con poca ventilación. La exposición al cloruro de metileno no debe exceder de 25ppm en ocho (8) horas de trabajo ó 125ppm en un período de quince (15) minutos (OSHA, 2006; EPA, 2000b).

Algunos de los síntomas toxicológicos causado por el cloruro de metileno son, confusión mental, mareos, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, inconciencia, irritación de los ojos y el tracto respiratorio. Puede causar angina severa y pudiera causar efectos adversos al feto y al sistema reproductivo, coma y hasta la muerte debido a un paro respiratorio (EPA, 2000b).

Problema del estudio

El consumo de solventes, metanol y cloruro de metileno como materia prima en el proceso de revestimiento de los esferoides es dependiente de los requerimientos de producción. Durante este proceso, la farmacéutica X genera una gran cantidad de solvente para disposición, aumentando así la intervención del operador en el manejo de los tanques de recobro. En adición esta situación trae consigo un aumento en el tránsito de materiales peligrosos y en el caso de ocurrir algún accidente representan un daño ambiental al llegar a cuerpos de aguas y al suelo.

Justificación del estudio

El poder reusar el mezclado de solventes resultantes del proceso de revestimiento reduciría la generación de desperdicio peligroso y a su vez podrá reducir el consumo de estos materiales. También se reduciría la exposición tanto del operador

como el personal autorizado y capacitado para su transporte en Puerto Rico y los Estados Unidos, redundando en un menor riesgo en el manejo de dichos compuestos.

En adición la compañía que recoge la mezcla de los solventes, de metanol y de cloruro de metileno, cuenta en su inventario con un alto volumen de los mismos. Esta compañía le ha notificado a la farmacéutica X que en el futuro no podrá adquirir el volumen generado de los solventes. Por lo tanto, cuando llegue ese momento la farmacéutica X tendrá que disponer de la mezcla de solventes como desperdicio peligroso.

Hipótesis

Ambos solventes, metanol y el cloruro de metileno recobrado del mezclado al finalizar el proceso de revestimiento, puede reusarse y ser beneficioso para el ambiente al reducir la generación de desperdicio.

Metas y objetivos

Determinar la viabilidad del reuso del metanol y el cloruro de metileno en el proceso de revestimiento de esferoides.

Objetivo

1. Caracterizar la solución recuperada de los tanque de recobro para determinar la composición del mismo.
2. Evaluar la cantidad de metanol y cloruro de metileno que se puede reusar anualmente para determinar la reducción en riesgo ambiental.

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

Trasfondo histórico

El uso de la técnica de revestimiento en medicamentos es probablemente una adaptación de los métodos para la preservación de alimentos. Publicaciones francesas en los años 1600's describen el revestimiento como un enmascarador de sabor en medicinas (Lieberman, 1986).

Existen varios tipos de revestimiento entre ellos podemos mencionar el revestimiento de azúcar o "sugar coating", revestimiento entérico y el revestimiento de capa o "film coating".

Revestimiento de azúcar

El revestimiento de azúcar de las píldoras se desarrolló en Francia a mitad de los años 1800's. La aceptación del revestimiento de azúcar logró posicionarse en Europa y en los Estados Unidos y muchas compañías en Estados Unidos lo establecieron. Es entonces cuando el proceso de revestimiento se comienza a utilizar en tabletas comprimidas. La primera tableta comprimida aparece a mitad de los 1800's cuando científicos en Inglaterra y Estados Unidos estaban siendo galardonados por la patente de la tableta prensada (Bauer, 1998).

Para el proceso de revestimiento, la industria farmacéutica se concentró en utilizar una cacerola de cobre abierta donde se añadían las tabletas y la solución de revestimiento. A esta cacerola se le aplicaba calor externamente para completar el proceso de revestimiento. La técnica de revestimiento utilizando la carola de cobre permitía la producción de tabletas más brillosas y colores variados ya que el colorante era añadido a las formulaciones de revestimiento (ver Apéndice 1). Aunque el

revestimiento de azúcar producía un producto muy elegante no obstante, podía demorar hasta cinco (5) días. Como consecuencia, esfuerzos fueron dirigidos para disminuir el tiempo del proceso y hubo mucha presión para desarrollar otros métodos alternos (Cole, 1995).

Con el pasar de los años, el proceso fue mejorado y el material de cobre de las cacerolas fue eventualmente reemplazado por el material de acero inoxidable, “stainless steel” para mejorar su manejo y se reemplazó el material de cobre por el acero inoxidable. Este reemplazo incluyó la reestructuración del proceso de secado. Previo a la utilización de la cacerola de acero inoxidable se aplicaba calor en la parte externa de la cacerola y al utilizar el acero inoxidable se mejoró el sistema de secado añadiendo ductos para la aplicación de aire caliente (ver Apéndice 2) y otros para la extracción de humedad y el particulado en el aire vecinal de la cacerola (Lieberman et al., 1990). Tanto la temperatura como el flujo de aire son elementos críticos para obtener una terminación elegante.

Eventualmente estas cacerolas que fueron desarrolladas para mejorar el secado y sufrieron también se cambios en su operación. Éstos permitieron que la cacerola (ver Apéndice 3) tuviera un mejor sistema operativo donde se pudiera comenzar y detener el proceso de revestimiento en el momento que fuera necesario. De esta forma se obtenía un revestimiento más uniforme y unos ciclos más secos (Bauer et al., 1998).

Los principales atributos del revestimiento de azúcar son los siguientes:

1. enmascarar el mal sabor de los medicamentos.
2. Facilitar la ingesta de la tableta.
3. proteger el ingrediente activo del ambiente.
4. controlar el lugar donde la droga es liberada.
5. restringir la interacción del ingrediente activo de los excipientes.
6. obtener un producto completamente estético.

7. Facilitar su identificación.

Revestimiento de capa

Excepto por la sustitución de las tabletas comprimidas por las píldoras, los equipos de revestimiento de azúcar y el proceso no se alteraron por los próximos 75 años. Pero en 1953 hubo un cambio dramático cuando los laboratorios Abbott introdujeron a la farmacéutica el revestimiento de capa en la tableta. Concurrentemente en 1950 el Dr. Dale Wurster, profesor de la universidad de Wisconsin, patentizó el revestimiento por suspensión de aire o “air suspension coating” el cual aplicaba eficientemente la capa de revestimiento. Con la introducción del proceso de suspensión de aire, Wurster comenzó el uso comercial del fluidizador o “Fluid Bed Coater” ya tarde en los 1950's (Bauer et al., 1998). Esto produjo un interés en la tecnología de revestimiento y en los próximos 12 a 15 años, varias patentes e investigaciones fueron publicadas. El invento del Dr. Wurster, mostró los meritos del flujo de aire en el proceso de revestimiento y eventualmente una serie de cacerolas (Accela-Cota, Hi-Coater, Driacoaster) se desarrollaron y remplazaron las existentes (Lachman et al., 1986).

El proceso de revestimiento de capa consiste en la aplicación de un polímero en el sustrato del producto, ya sea como solución o dispersión, donde otros son disueltos o suspendidos (Avis et al., 1999). Un polímero es una molécula con un alto peso molecular que esta compuesta de unidades repetitivas sencillas o de menor peso molecular (Price et al., 1988; Ebbing, 1996). El revestimiento de capa consiste en rociar uniformemente gotitas de la suspensión de revestimiento a la tableta o esferas, conocidas también como esferoides, y lograr secar a un ritmo de evaporación apropiado.

Las gotitas de rocío (ver Apéndice 4) deben de contener un nivel de líquido apropiado para poder adherirse a la superficie de la tableta o de los esferoides. De

haber más líquido de lo requerido puede sobre humedecer el sustrato y dificultar el proceso de atomización del revestimiento evitando que se adhiera el color a el esferoide (Bauer et al., 1998).

Este proceso de revestimiento de capa se puede realizar tanto en una cacerola como en un fluidizador pero su selección va a depender del tamaño del producto. Si el producto tiene un diámetro es igual o menor a $\frac{1}{4}$ de pulgada entonces se utiliza un fluidizador. En este caso utilizar una cacerola no es recomendable ya que el flujo de aire se encuentra en la parte inferior de la cacerola y una partícula con un tamaño de $\frac{1}{4}$ de pulgada reduce el volumen de aire que entra a la cacerola y por consiguiente se reduce la capacidad de evaporación. En cambio partículas de mayor tamaño no se podrían revestir en un fluidizador ya que el movimiento de las partículas dentro del mismo sería menor debido a su peso (Bauer et al., 1998).

Marco conceptual o teórico

La manufactura farmacéutica de los ingredientes activos y de excipientes se lleva a cabo en dos etapas. Durante el inicio de la etapa del proceso primario se mezclan los materiales puros en un recipiente bajo condiciones controladas. El volumen de la droga ("bulk drug") es separado por una reacción de los productos y procesados para producir la forma de la dosis deseada.

El proceso secundario de la droga que será distribuido en forma no líquida como lo son las tabletas, las cápsulas, etc., es llevado a cabo en tres fases:

1. Síntesis de productos intermediarios.
2. Síntesis final de la droga.
3. La manufactura en forma dosificada.

Después de cada etapa los productos son secados. Sin embargo los materiales farmacéuticos tienen características como, grado de solvencia, estabilidad de

temperatura, propiedades de flujo y polimorfismo, las cuales con frecuencia causan problemas durante el proceso de secado. Estas complicaciones en adición a los problemas tradicionales asociados con el secado y la producción a grandes escalas colocan a los secadores en la industria farmacéutica como los equipos más costosos y sofisticados. La selección de estos equipos radica en las propiedades de los materiales (McLoughlin et al., 2003). Estos materiales son los que eventualmente serán los componentes de las tabletas o esferoides a revestirse.

Existen varias formas de revestimiento los cuales tienen funciones especiales. Por ejemplo, podemos mencionar el revestimiento entérico para retardar la liberación del ingrediente activo y permitir que alcance su lugar de absorción sin ser destruido.

Hay varias razones por las cuales se revisten los medicamentos entre ellos podemos mencionar:

1. La tableta contiene alguna sustancia la cual imparte un sabor amargo en la boca.
2. La tableta contiene una sustancia que es inestable en presencia de la luz y esta sujeta a oxidación atmosférica. Por lo tanto, la capa de revestimiento se añade para mejorar la estabilidad del producto.
3. La tableta es farmacéuticamente no elegante.
4. La sustancia activa es coloreada y fácilmente puede manchar las manos y ropa del paciente.
5. Reducir la fricción y aumentar el ritmo de producción ya que la tableta revestida es empacada en una unidad de empaque a alta velocidad.
6. Modificar el perfil de liberación de la droga e.g. revestimiento entérico, revestimiento para sustentar la liberación.
7. Para separar las sustancias incompatibles.

Las tabletas o esferoides no son otra cosa que los materiales puros, ingrediente activo y excipientes, compactados en una serie de equipos que le imparten la morfología que tendrá el medicamento (Lachman et al., 1986). En la industria farmacéutica se le conocen a los esferoides también como “pellets”. El término “pellet” se utiliza para describir la variedad de aglomerados producidos por varios materiales utilizando diferentes equipos de manufactura. Los esferoides se han utilizado desde 1970 con la tecnología de liberación controlada (GhebreSellassie et al., 2007). Los esferoides se obtienen mezclando excipientes e ingrediente activo en un mezclado seco al cual luego se le añade agua. La mezcla húmeda resultante pasa por un proceso conocido como extrusión y esferonización (ver Apéndice 5). Este proceso fue introducido en la industria farmacéutica en 1964 con la invención del “marumerizer” conocido como esferonizador. La masa húmeda obtenida al pasar por el “extruder” sale en forma de hebras. Las hebras son transferidas a otro equipo llamado “spheronizer” donde las hebras se transforman en pequeñas barritas cilíndricas que en contacto con la placa rotativa del equipo son empujadas hacia ambos lados del equipo hasta obtener una morfología esférica (GhebreSellassie et al., 2007).

Una vez manufacturados los esferoides se le añade una capa de revestimiento. La capa de revestimiento es una solución acuosa que contiene sólidos y solventes. La técnica de capa de revestimiento es aplicada a los esferoides en un equipo conocido como “Wurster” (ver Apéndice 6). Esta tecnología tiene como objetivo proveer un proceso automatizado y controlado (Lieberman, et al., 1990). La columna Wurster del proceso de revestimiento, se utiliza en la industria farmacéutica para la precisión del revestimiento de la droga y modificar la liberación del revestimiento de las tabletas y los esferoides (Shelukar et al., 2000).

La técnica Wurster comúnmente conocida como el método de revestimiento de partículas por suspensión de aire, ha sido utilizado por muchos años tanto para la

industria farmacéutica, química, alimentos, agricultura y otras industrias. La rapidez del proceso, la habilidad de controlar variables, la uniformidad del revestimiento producido y la ventaja de revestir partículas de diferentes tamaños, formas y densidades son las principales ventajas de este proceso. El proceso Wurster no limita el uso de materiales para revestimiento, lo que lo hace uno muy versátil y variado.

Al ajustar las condiciones del proceso, es posible controlar la densidad, geometría, friabilidad y otros parámetros físicos de las partículas. El proceso Wurster es una cámara neumática con un movimiento hacia arriba y hacia abajo, con una columna vertical donde se fluidizan las partículas. Según las partículas se mueven al atomizador éstas se humedecen con la suspensión de revestimiento e inmediatamente las condiciones de secado son creadas por el aire caliente en la columna. El ajuste del flujo de aire, temperatura y el ritmo al aplicar la solución de revestimiento son críticos para que el proceso sea exitoso (Lieberman et al., 1990; Turton, 2005). Durante el proceso de revestimiento, los solventes utilizados en la suspensión son removidos cuando las unidades llegan al centro de la cámara del Wurster y desciende a la periferia (Mathiowitz, 1999). Los solventes tienen la función de disolver o dispersar los polímeros y otros aditivos y llevarlos a la superficie del sustrato (Chan et al., 2005). Algunas de las consideraciones para utilizar un solvente son:

1. Poder disolver o dispersar el polímero.
2. Poder dispersar otros componentes de la solución de revestimiento.
3. Mezclarse con los polímeros y no resultar en una solución extremadamente viscosa.
4. Ser incoloro, sin olor, sin sabor, barato, no tóxico, inerte y no flamable.
5. Poseer un ritmo de secado rápido, como para revestir 300 Kilogramos (Kg) en 3 a 5 horas.
6. Ningún impacto ambiental.

Los solventes más utilizados por separado o en combinación lo son; el agua, el etanol, el metanol, el isopropanol, el cloroformo, la acetona, la metil acetona y el cloruro de metileno. El solvente que no presenta problemas al ambiente y es más económico es el agua pero no todos los polímeros se disuelven en ella (Lieberman et al., 1986). Es por razón que se utilizan los otros solventes antes mencionados (Chan et al., 2005; Bauer et al., 1998).

Otros criterios para la selección de los solventes son: la solvencia, la volatilidad, la toxicidad y el control de contaminación (Felton, 2007). De forma simple, el proceso de revestimiento es la exposición repetitiva de las partículas al atomizador que contiene soluto y solventes. Según la partícula pasa a través de la zona del rociador, usualmente por atomización del líquido utilizando aire presurizado, ésta recibe la cantidad de revestimiento dependiendo de las condiciones locales cada vez que pasa por el atomizador. El líquido se esparce hasta penetrar la partícula. Una vez la partícula deja la zona de rocío se mueve a otra región del equipo donde se promueve el calentamiento y evaporación de los solventes (Turton, 2007). Finalmente la suspensión de revestimiento tiene como propósito controlar la liberación de la droga por una reacción química (Lieberman et.al. 1990) para disfrazar el mal sabor de la droga, mejorar la apariencia cosmética (Kuzilati et.al., 2006).

Con la tecnología Wurster se obtiene un proceso automatizado y controlado permitiendo que el aire fluidizado seque más rápido (Lieberman et.al., 1990) los esferoides y se evaporen los solventes utilizados en la solución de revestimiento. Los solventes son removidos de la superficie en forma de vapor dependiendo de las condiciones externas como temperatura, humedad y flujo de aire, exposición a la superficie del área y la presión (McCloughlin et al., 2003; Wypych, 2001).

Los solventes añadidos durante el proceso de revestimiento de este proyecto lo son, metanol y cloruro de metileno. Esta combinación de solventes se utilizo por

muchos años como la combinación perfecta debido a su reducido riesgo en flamabilidad (Bauer et al., 1998)

Características de los solventes utilizados en la manufactura de la farmacéutica X

Metanol

Metanol es un alcohol incoloro, neutral, flamable y altamente volátil. Es miscible con el agua, alcoholes, ésteres y otros solventes orgánicos (Methanex, 2002, EPA, 2000a). Es poco soluble en grasas y aceites. Entre varios de sus usos podemos mencionar: como combustible, pintura, lavado de superficies metálicas, remoción de resinas de la madera y como agente de extracción en la industria química (Methanex, 2002).

En los seres humanos la exposición al metanol puede ocurrir por inhalación, ingestión o absorción. De éstos la que ocurre con mayor frecuencia es la inhalación de vapores de metanol. El valor límite umbral (TLV, por sus siglas en inglés) por un promedio de tiempo por peso (TWA, por sus siglas en inglés) es 200 ppm (Methanex, 2002; Burdick, 2001). Esta es la concentración promedio máxima a la cuál un trabajador puede estar expuesto por un período de ocho (8) horas continuas. La concentración máxima por quince (15) minutos de exposición cuatro veces al día es de 250 ppm, procurando al menos tener sesenta (60) minutos entre cada período de exposición. Algunos de los síntomas toxicológicos causado por el metanol son, acidosis sistemática, daños al nervio óptico así como el sistema nervioso central, dermatitis, efectos narcóticos, dolor abdominal, náuseas, dolores de cabeza, vómitos, lasitud, visión borrosa y pudiera hasta causar la muerte (Chuwars et al., 1995; González, 2002).

Metanol es un solvente industrial y un intermediario químico muy importante, utilizado en muchos procesos industriales y ha recibido mucha atención como una alternativa potencial para aditivos de combustible o como combustible para automóviles en Estado Unidos y Canadá (Chuwars et al., 1995; Ward et al., 1996; Faci et al., 1998;

Vyskocil et al., 2000). Las emisiones de metanol pueden ser liberadas como gases de los automóviles o evaporación del combustible cuando se llena el tanque del auto. La EPA de los Estados Unidos predijo que si el 100% de los automóviles basan su combustible en metanol las concentraciones de éste en las calles, autopistas y garajes podrían aumentar (Vyskocil et al., 2000). La utilización de metanol como combustible podría aumentar el envenenamiento por inhalación, absorción cutánea o por ingestión accidental en niños. La toxicidad en humanos está caracterizada inicialmente por daños al sistema nervioso central seguido por periodos latentes asintomáticos más o menos de 12-14 horas. Seguido del periodo latente llega la acidemia fórmica, la toxicidad visual, coma y en casos extremos la muerte (Faci et al., 1998). Otros efectos del metanol son efectos al tubo neural (incluyendo la encefalitis, la anencefalia y la microcefalia), defectos oculares (incluyendo la exoftalmia, la anoftalmia y la microftalmia) así como disminuir el peso fetal (Ward et al., 1996). Disturbios visuales generalmente son desarrollados entre 18 y 48 horas después de ingerir el metanol y reduce la actividad visual así como la perdida completa de la visión. La susceptibilidad entre los individuos a los efectos de metanol son variables y se considera que la dosis letal varía desde los 300 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 1 gramo por kilogramo (g/kg). La dosis mínima que causa defectos permanentes a la visión se desconocen pero se ha reportado ceguera luego de ingerir 4 mL de metanol (Eells, et al., 1996).

El envenenamiento por metanol esta caracterizado por un aumento en acidosis metabólica secundaria para la acumulación del metabolito tóxico, conocido como ácido fórmico (Paasma et al., 2007). Este metabolito ocasiona distribuidos visuales así como fallos respiratorios y cardiovasculares. Metanol es metabolizado por una enzima llamada dehidrogenasa de alcohol para formaldehído y luego ácido fórmico, el cual es el primer responsable por la toxicidad en el envenenamiento por metanol (Faci et al., 1998;

Paasma et al., 2007). El metabolismo y la eliminación de formato son dependientes de los niveles de folato en el cuerpo. Ya que los niveles de folato en el cuerpo son bajos, el formato se acumula (Vyskocil et al., 2000; Paasma et al., 2007).

Cloruro de Metileno

Cloruro de metileno es un líquido volátil incoloro con un olor suave y/ o dulce. Es poco soluble en agua y es miscible con la mayoría de los solventes orgánicos (OSHA, 2006). No ocurre naturalmente en el ambiente y es conocido también como diclorometano (EPA, 2000b). Este se utiliza como solvente industrial y como removedor de pintura. Se puede encontrar presente en aerosoles, pesticidas y en la manufactura de películas fotográficas (EPA, 2000b).

El cloruro de metileno se libera al ambiente a través del aire y es considerado en el grupo B-2 según la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés). La exposición al cloruro de metileno es mayormente por el aire contaminado en lugares con poca ventilación. La exposición al cloruro de metileno no debe exceder el TLV de 25ppm en ocho (8) horas de trabajo ó 125ppm en un período de quince (15) minutos (OSHA, 2006).

Algunos de los síntomas toxicológicos causado por el cloruro de metileno son, confusión mental, mareos, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, inconciencia, irritación de los ojos y el tracto respiratorio. Puede causar angina severa y pudiera causar efectos adversos al feto y al sistema reproductivo, coma y hasta la muerte debido a un paro respiratorio (OSHA, 2006).

Antes de 1985, la determinación de la exposición aceptable para cloruro de metileno estaba basada en efectos no carcinógenos que éste producía. Específicamente los efectos críticos al sistema nervioso central por inhalación de grandes concentraciones son estrés cardiovascular producido por sus metabolitos, monóxido de carbono y toxicidad al hígado por exposición crónica (Davidson, 1985a).

En 1985, el Programa Nacional de toxicología reportó los resultados finales de estudios en animales indicando que la inhalación de altas concentraciones (2000 y 4000 ppm) de cloruro de metileno significativamente aumentaba las incidencias de tumores del pulmón e hígado en ratones B6C3F1 (Clewel, 1995). Como resultado la EPA clasificó el cloruro de metileno como probable carcinógeno en humanos (categoría B-2) (Singh, 1985b).

La inhalación de altas concentraciones de éste contaminante, no solo se encuentran en ambientes exteriores. La exposición en ambientes interiores es cada vez más frecuente es por ello que en la actualidad se esta estudiando la contaminación del aire interior. Ya que muchas personas permanecen mucho tiempo en ambientes internos, como lo son la casa, trabajo o área de estudio. Dichos estudios han reportado que en muchos de los casos los contaminantes del aire son más altos en el interior de algún lugar que en el exterior (Guo, et al., 2004).

Estudio de casos

Caso 1 - Metanol: Durante el otoño de 2001, en Estonia hubo un total de 190 pacientes involucrados en un envenenamiento por metanol al ingerir una bebida ilegal cuyo contenido de metanol estaba entre 50-100%. Sesenta y ocho (68) personas murieron, 25 en el hospital y 43 fuera del hospital. Los síntomas más comunes fueron los gastrointestinales (49%), disturbios visuales (37%) y dispnea (20%), este último síntoma fue la característica más común entre los pacientes que fallecieron. La causa principal de las muertes fueron fallos de múltiples órganos y las autopsias revelaron edema cerebral y hemorragias cerebrales. (Paasma, et al., 2007).

Caso 2 - Metanol: En enero 11 de 2006, una explosión ocurrió en la ciudad de Daytona Beach, en la planta de tratamiento "Bethune Point Wastewater Treatment Plant",

matando dos empleados y quemando severamente a un tercero. El "U.S. Chemical Safety Hazard Investigation Board" determinó que los trabajadores de mantenimiento utilizaron una antorcha de corte en el techo que se encontraba sobre el tanque de almacenamiento de metanol. Accidentalmente los vapores provenientes del tanque se incendiaron. La llama cayó en el tanque de almacenamiento causando una explosión dentro del tanque que dió a lugar a fallos en la tubería de distribución de metanol permitiendo que 3,000 galones de metanol se quemaran. Resultados de la investigación demostraron que el no tener un programa para manejar la seguridad de tareas no rutinarias, la construcción de las líneas, que eran de cloruro de polivinilo en vez de acero y el no cerrar la abertura del tanque por el cual salen los gases fueron las causas que contribuyeron al accidente (Investigation Report, no. 2006-03-1-FL, March 2007).

Caso 3 - Cloruro de Metileno: Un hombre de 26 de años de edad presentó dolores de cabeza persistentes por un mes. Éste se evaluó en dos ocasiones en la sala de emergencia y luego consultado con un especialista, el cual diagnosticó que los dolores pudiesen estar relacionados con los gases generados en su lugar de trabajo. El hombre trabajaba como carpintero en una compañía donde se manufacturan productos laminados. El área de trabajo era uno que media 50 pies x 200 pies y con poca ventilación. Durante una inspección de la División Ocupacional se encontró que el producto que se utilizaba en el lugar de trabajo contenía 70% de cloruro de metileno y los niveles del mismo en las áreas muestreadas eran de 300-500 ppm (Mahmud et al., 1999).

Caso 4 - Cloruro de Metileno: En 1994, ocurrió un accidente en una compañía que se encargaba de la limpieza, reparación y mantenimiento general de tanques químicos con

una capacidad de 20,000L a 24,000L. Los tanques eran utilizados principalmente para el transporte marítimo de líquidos químicos. Una de los hombres que estaba participando de las limpiezas falleció cuatro días después de haber quedado inconsciente al trabajar en unos de los tanques. Se encontró un recipiente con removedor de pintura y un mapo cerca de su cuerpo casi sin movimiento y la manga de aire no estaba insertada dentro del tanque. El hombre utilizó el removedor de pintura para remover el latex del tanque para facilitar el proceso de limpieza, pero esa práctica no estaba autorizada por procedimiento. La hoja de datos del removedor de pintura indicaba que contenía 75% de cloruro de metileno junto a otros componentes como metanol (8%), ácido hidrofúorico (2%). Se tomaron muestras del removedor de pintura y confirmaron que el contenido de cloruro de metileno era cerca de un 74% w/w. Las muestras de aire reportaron que la concentración de cloruro de metileno eran 100,000 ppm, cuando el límite del valor umbral es 50 ppm (Tay, et al., 1995).

Marco legal

Ley de Aire Limpio

Su objetivo es proteger y mejorar la calidad del aire. Se implantan mediante la reglamentación de las fuentes de emisión y además controla y reduce la emisión atmosférica de algunos contaminantes de forma tal que se logre y se mantenga un nivel mínimo de contaminación en el ambiente. Donde los usuarios de solvente están sujetos a cumplir con el Acta “Emergency Planning and Community Right – to – Know (EPCRA, por sus siglas en inglés). La ley sobre los planes de emergencia y derechos de las comunidades a información se estableció para enfrentar el problema de sustancias extremadamente peligrosas y para establecer un sistema extensivo de recopilación de información para asistir en la acción o en la reacción a cualquier sustancia. El requerimiento para la farmacéutica X es tener un programa de monitoreo periódico

donde se realizan pruebas de escape para compuestos volátiles orgánicos (VOC's, por sus siglas en inglés) a los diferentes equipos que componen el sistema de suministro de los solventes metanol y cloruro de metilo.

Ley de Agua Limpia

El objetivo de la ley es restaurar y mantener química, física y biológicamente íntegras las aguas de la nación. La ley ordena que se desarrolle un plan comprensivo entre las agencias federales y los estados. Requiere dar debida atención para mejorar la calidad del agua, en vista de la necesidad que existe de mantener las aguas en condiciones para proteger la vida acuática, los peces y la vida silvestre, para poder utilizarla como agua potable, para uso agrícola e industrial y otros propósitos. El requerimiento en caso de que algún compuesto químico para descargas es para cloruro de metilo con un límite de 0.75 ppm, este monitoreo se realiza periódicamente.

Ley de Conservación y Recuperación de Recursos (RCRA, por sus siglas en inglés)

La ley reglamenta y controla los desperdicios peligrosos desde su origen hasta su eliminación. Esto es la generación, almacenaje, transportación, tratamiento y eliminación de desechos de sólidos.

La ley define como desperdicios sólidos: la basura, desperdicios de cierto tipo de fango, algunos líquidos, sólidos, semi-sólidos y material gaseoso. También define como sustancia peligrosa, aquellas que exhiben una de las siguientes características:

1. corrosividad
2. reactivada
3. inflamable
4. toxicidad

En ella, se reglamentan los tipos de desperdicios que pueden ser depositados en vertederos y se exige, en algunas ocasiones, pre-tratamiento de los desperdicios peligrosos. También reglamentan a los generadores de desperdicios peligrosos y les requiere:

1. Identificar los desperdicios peligrosos
2. Notificar a la EPA la identificación de dichos desperdicios
3. Implantar un sistema de manifiesto y proveer información sobre la ubicación de dichos desperdicios en todo momento
4. Embalar o envasar los desperdicios de determinada forma. Tienen que poner etiquetas, marcas o cualquier otro rótulo de identificación y hacer reportes anuales sobre estas sustancias.
5. Medidas especiales de contingencia, prevención y adiestramiento de personal en caso de ocurrir cualquier derrame.
6. Obtener permisos y seguir ciertas normas de cumplimiento cuando haya acumulación de desperdicios por más de 90 días en el lugar de generación.

La ley también reglamenta a los transportadores de desperdicios de sustancias peligrosas y exige:

1. Notificar no más tarde de 90 días de haberse identificado el desperdicio con fecha, localidad, nombres para poder saber la ubicación de los desperdicios.
2. Entregar los desperdicios a sitios previamente autorizados para recibirlos, además exige el mantenimiento de registros firmados por los generadores y los que reciben los desperdicios, por el mínimo de tres (3) años.
3. Notificar cualquier derrame y medidas de control llevadas a cabo.

La ley reglamenta estrictamente las instalaciones de tratamiento, almacenamiento o de disposición de sustancias peligrosas. El lugar de

generación puede establecer medidas más restrictivas que lo anteriormente señalado.

Ley de Transporte de Materiales Peligrosos (OOT, por sus siglas en inglés)

Gobierna el transporte de residuos de materiales peligrosos, ya sea por aire, autopistas, vía marítima o ferrocarril. Regula y determina todo lo referente a los rótulos, signos, etiquetas, placas, documentación y licencias de aquellos que cargan y transportan materiales peligrosos. La farmacéutica X exige a la compañía que recoge la mezcla de los solventes, de metanol y cloruro de metilo exige el cumplimiento de esta ley. Ya que la ley es clara y específica en las medidas de seguridad que tienen que tener los camiones para la transportación de éstos solventes.

Ley de Salud y Seguridad Ocupacional

Regula riesgos en el trabajo, incluyendo la exposición del empleado a sustancias peligrosas. Para ello la farmacéutica X provee un ambiente seguro al empleado teniendo establecidos programa de vigilancia para el empleado como: evaluación y protección auditiva, respiratoria, zapatos de seguridad, vigilancia médica y controles de ingeniería.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Durante esta investigación determinamos la viabilidad de reuso del metanol y el cloruro de metileno en el proceso de revestimiento de esferoides. Se tomaron dos muestras de los tanques de recobro y una muestra durante el proceso de preparación de la solución de revestimiento. Como investigadora participé en el proceso como observadora en la recogida de todas las muestras y su posterior análisis. Todas las muestras y análisis fueron realizados por el laboratorio de la farmacéutica X. Esto fue requerido debido a que la metodología debía ser llevada a cabo por un laboratorio certificado y validado por la industria.

1. Caracterización de la solución recuperada del tanque para determinar la composición del mismo.

Inspección visual de la muestra uno y dos de los tanque de recobro

1. Para cada una de las muestras, se colocaron 100 mL en un “Nesler Tube” de 250 mL y visualmente se inspeccionaron para los siguientes parámetros de evaluación:

- Líquida: solución que tiene fluidez, de libre movimiento
- Incolora; no posee color
- Clara; que se puede ver a través de, libre de particulado o sedimento

Identificación y composición de la muestra uno y dos de los tanques de recobro

Preparación de los estándares para la evaluación de metanol y cloruro de metileno

1. Se preparó una solución del estándar interno, mezclando 15 mL de etanol y 485 mL de 1-alcohol propílico en un volumétrico de 500 mL.
2. Se prepararon tres muestras estándar de la mezcla de metanol y cloruro de metileno a tres diferentes concentraciones; 5%-95%, 50%-50% y 95%-5%.
3. Se diluyó 1.0 mL de cada solución estándar en un volumétrico de 25 mL utilizando la solución del estándar interno.

Preparación de las muestras

1. Se pipeteó 1 mL de la muestra uno de los tanques de recobro en un volumétrico de 25 mL y se llevó a volumen utilizando la solución del estándar interno.

Análisis de las muestras

1. Las muestras fueron analizadas utilizando un cromatografía de gas GC HP 6890 Series. La separación fue realizada utilizando las siguientes condiciones:
 - a. Columna capilar de silica de 10 ml largo, 0.32 mm de diámetro interno con una cubierta polímeros porosos Porapak Q.
 - b. Temperatura en grados Celsius (°C):
 - i. Columna 140°C
 - ii. Inyector 200°C
 - iii. Detector 200°C
 - c. Gas Transportador: Helio, presión 0.7 kilogramos por centímetros cuadrados (kg/cm²)
 - d. Volumen de inyección de muestras y estándares: 1microlitros (μL).

e. Detector: ionización por flama (FID)

Condiciones d flujo del detector:

- split 50 centímetros cúbicos por minutos (cm^3/min)
- Hidrógeno 30-50 cm^3/min
- Aire 300-400 cm^3/min

Una vez alcanzadas las condiciones cromatográficas previamente mencionadas se procedió con los siguientes pasos:

1. Se inyectó 1 μL de cada solución de estándar y de cada muestra y se evaluó la respuesta de los picos de interés, metanol y cloruro de metileno.
2. Se calculó los radios de las respuestas de los estándares y las muestras uno y dos dividiendo la respuesta del pico de metanol y el pico de cloruro de metileno entre la respuesta del pico de etanol.
3. Se determinó la concentración de las muestras uno y dos utilizando una regresión lineal $y=mx+b$. Donde “y” es el radio, “x” es la concentración de los estándares y “b” es el intercepto “y” m es la pendiente de la curva de calibración.

Resultados: Se considera una muestra positiva para cloruro de metileno ina concentración entre 48-52%.

Determinación de contenido agua

Se determinó el contenido de agua en la muestra uno y dos de los tanques de recobro y en la muestra tres antes del proceso de revestimiento. Se utilizó el método USP 921 y el equipo Karl Fisher modelo 758 Titrino mediante una titilación potenciométrica. Se utilizó una

buseta calibrada y un electrodo que mide el potencial de cambio hasta llegar al punto final de la titulación.

Análisis de la Muestra

1. Se pesó 1.0496 g de la muestra uno y 1.5467 g de la muestra dos y se depositó en la cámara del equipo.
2. Se tituló con Hydranal composite 5 Reagent hasta obtener el punto final, "end point".
3. Se calculó el contenido de agua en las muestras uno y dos utilizando la siguiente ecuación:

$$4.9626 \text{ mg/mL (factor del estándar Hydranal)} \times \text{volumen consumido del reactivo Hydranal en la titulación} = \text{mg de agua en la muestra}$$

$$\text{mg de agua en la muestra} \div \text{mg de la muestra} \times 100 = \% \text{ de agua en la muestra}$$

Resultados: Una muestra cuyo contenido de agua sea $\leq 1\%$ cumple con los parámetros requeridos de manufactura.

Determinación de sustancias oxidables

Se determinó el contenido de sustancias oxidables en la muestras uno y dos de los tanques de recobro mediante la evaluación de cambio de color entre un control positivo y la muestras.

Análisis de la Muestra

1. Se enfriaron 20 mL de la muestra uno y dos de los tanques de recobro.
2. Se añadió 0.1 N de permanganato de potasio y se mantuvo la solución a una temperatura de 15°C.

3. Se esperaron 5 minutos para obtener los resultados de la muestra.

Resultados: Se considera una muestra libre de sustancia oxidable cuando al añadir el permanganato de potasio a la muestra, ésta se mantiene color rosado.

Evaluación de presencia de halógenos

Una solución de yoduro de potasio se añadió a la muestra uno y dos de los tanques de recobro en presencia de una solución indicadora de almidón.

Análisis de la Muestra

1. Se colocaron 10 mL de la muestra uno y dos individualmente en un cilindro graduado de 50 mL.
2. Se añadieron al cilindro graduado de 50 mL, 10 mL de agua, 5 mL de una solución de yoduro de potasio y 1 mL de solución indicadora de almidón al 1%.
3. Se agitó el cilindro graduado durante 1 min. y se permitió que las capas que se formaron se separaran.
4. Se examinó la capa acuosa, capa superior en el cilindro, para la determinación de la presencia de halógenos libre en la muestra.

Resultados: Se considera una muestra libre de halógenos cuando ésta cambia de su color de incoloro a azul.

Identificación y composición de la muestra tres del proceso de preparación de la solución de revestimiento

Como parte del proceso de manufactura validado, los solventes son analizados para las especificaciones requeridas del proceso. Para esta

muestra solo se realizaron los análisis de identificación, composición y determinación de contenido de agua para conocer el contenido de cada tanque en la etapa de la preparación de la solución de revestimiento.

1. Se realizó el procedimiento descrito en el paso B.

Determinación de contenido agua de la muestra tres del proceso de preparación de la solución de revestimiento

1. Se realizó el procedimiento descrito en el paso C.
 - a. El peso de la muestra para "Purge Tank" fue 1.04374 g, para "Flush Solution Phase I, 1.03998g y para "Flush Solution Phase II" 0.99512.

- 2. Evaluar la cantidad de metanol y cloruro de metileno que se puede reusar anualmente para reducir el riesgo por la implementación de este proceso.**

Evaluación de solventes descartados

Se calculó la cantidad de galones descartados de la mezcla de los solventes, metanol y cloruro de metileno durante los años 2005, 2006 y 2007 utilizando:

1. Los documentos oficiales para la disposición de materiales peligrosos, manifiestos.

Evaluación de solventes utilizados

Se calculó la cantidad de galones de cada solvente utilizado durante el proceso de manufactura durante los años 2005, 2006 y 2007 utilizando:.

1. Los reportes de los lotes manufacturados durante los años 2005, 2006 y 2007.

Evaluación de riesgo ambiental

Se evaluó la reducción de riesgo ambiental por la implantación del proceso durante los años 2005, 2006 y 2007.

1. Se utilizaron las cantidades totales en galones de la mezcla de metanol y cloruro de metileno descartados y las cantidades totales de los solventes consumidos para cada año.
2. El por ciento (%) en reducción de riesgo ambiental anual se cálculo dividiendo la cantidad descartada entre la cantidad consumida anualmente multiplicada por 100.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los solventes metanol y cloruro de metileno son utilizados en el proceso de revestimiento de esferoides en la industria farmacéutica X. Durante el proceso de revestimiento, los solventes son evaporados de la solución a través de un condensador y capturados en tanques. Los mismos son recogidos por una compañía que luego se encarga de su manejo y disposición. Esta compañía le notificó a la farmacéutica X que en el futuro no podrá adquirirlo. Es por ello que este estudio tuvo como propósito demostrar la capacidad que tienen ambos solventes, metanol y cloruro de metileno de rehusarse nuevamente en el proceso de revestimiento y minimizar la generación de desperdicios. A continuación se presentan los resultados de esta investigación.

1. Caracterizar la solución recuperada de los tanques de recobro para determinar la composición del mismo.

A. Inspección visual

Los resultados obtenidos durante la inspección física indican que las dos muestras de los tanques de recobro cumplieron con las especificaciones de proceso requeridas de incolora, líquida y clara. Se encontró que las muestras inspeccionadas estaban en estado líquido, incoloras y claras (ver Tabla 1 y 2).

B. Identificación y caracterización de la solución

La prueba de identificación y caracterización de las muestras uno y dos para los solventes metanol y cloruro de metileno demostró que el contenido de la muestra cumple con las especificaciones de manufactura. Las especificaciones

requeridas por el proceso para cloruro de metileno es de 48%-51% v/v y los resultados obtenidos estuvieron entre 48% y 49%. Metanol obtuvo un valor de 51% (ver Tablas 1 y 2). Estos porcentajes están dentro de los rangos operacionales establecidos en el proceso de manufactura. Por lo tanto los resultados obtenidos de estos solventes nos indican que la composición de la solución en los tanques de recobro es una un 50% de metanol y 50% de cloruro de metileno, cumpliendo con los requerimientos de manufactura de 1:1 v/v.

C. Determinación de contenido de Agua por el Método Karl Fisher

Las dos muestras analizadas, de los tanques de recobro cumplieron con las especificaciones del proceso de manufactura de $\leq 1\%$ (ver Tablas 1 y 2).

Esto demuestra que la solución recobrada pudiera reincorporarse al sistema para su reuso.

D. Determinación de Sustancias Oxidables

Las muestras uno y dos estudiadas que corresponden a los tanques de recobro desarrollaron un color rosado lo que es indicativo de que éstas no poseían sustancias oxidables (ver Tablas 1 y 2).

E. Determinación de Halógenos

Las muestras analizadas no desarrollaron el cambio en color azul durante la adición de la solución titulante, lo cual es indicativo de la ausencia de halógenos libres en la solución (ver Tablas 1 y 2).

F. Identificación y caracterización de la solución

La prueba de identificación y caracterización de la muestra tres para los solventes metanol y cloruro de metileno demostró que el contenido de la muestra cumple con las especificaciones de manufactura. Las especificaciones requeridas por el proceso para cloruro de metileno es de 48%-51% v/v y los resultados obtenidos estuvieron entre 49% y 50%. Metanol obtuvo un valor entre 48%-49% (ver Tabla 3). Estos porcentajes están dentro de los rangos operacionales establecidos en el proceso de manufactura. Por lo tanto los resultados obtenidos de estos solventes nos indican que la composición de la solución en los tanques de recobro es una un 50% de metanol y 50% de cloruro de metileno, cumpliendo con los requerimientos de manufactura de 1:1 v/v.

G. Determinación de contenido de Agua por el Método Karl Fisher

La muestra tres analizada cumplió con las especificaciones del proceso de manufactura de $\leq 1\%$ (ver Tabla 3). Esto demuestra que la solución recobrada pudiera reincorporarse al sistema para su reuso.

2. Evaluar la cantidad de metanol y cloruro de metileno que se puede reusar anualmente para determinar la reducción en riesgo ambiental.

Calculamos la cantidad total en galones de la mezcla de solventes descartados mensualmente durante los años 2005, 2006 y 2007 (ver Tabla 4 y Figura 1). La cantidad de mezcla de los solventes, metanol y cloruro de metileno resultante del proceso de manufactura de los esferoides fue de 97,161 gL para el año 2005, 153,911 gL para el año 2006 y 173,809 gL para el año 2007. Los valores obtenidos constituyen la cantidad de los solventes dispuestos por la farmacéutica X.

Además tabulamos las cantidades utilizadas en el proceso de manufactura de cada solvente y se calcularon las cantidades utilizadas anualmente. El metanol utilizado durante el año 2005 fue de 61,200 gL, para el 2006 fueron 90,400 gL y para el año 2007 fueron 94,100 gL (ver Tabla 5 y Figura 2). Las cantidades de cloruro de metileno utilizadas durante el 2005 fueron 61,700 gL, para el 2006 fueron 91,110 y para el 2007 fueron 94,600 gL (ver Tabla 6 y Figura 3). Estos datos nos demuestran que las cantidades de solventes requeridos por el proceso de manufactura de la farmacéutica X están siendo recobradas prácticamente en su totalidad lo que implica que los solventes utilizados en el proceso de manufactura de los esferoides es recobrado.

El reuso de los solventes implica una reducción en el consumo de materiales y por ende una reducción en costos. La compra de solventes para el año 2005 fue de 154,700 gL, lo que representó un costo de \$636,205.00; en el 2006 se compraron 230,400 gL a un costo de \$1,443,077.00; y en el año 2007 se adquirieron 201,000 gL a un costo de \$1,100,350.00. El haber podido reusar los solventes recuperados durante los años antes mencionados hubiese representado una reducción en costos de \$394, 447.10 para el el año 2005, \$952,430.82 para el año 2006 y \$946,301.00 para el año 2007. Esto sin tomar en consideración los gastos por transportación y disposición que durante el 2007 fueron \$5,017.10 por camión a razón de tres camiones por mes. Lo que representó un gasto de \$180,615.60 para el año 2007. En la actualidad, el costo por transportación y disposición por cada camión es de \$8,160.00, lo que representa un aumento aproximado de 61.5%.

Según los resultados obtenidos, la mezcla de los solventes cumple con las especificaciones requeridas del proceso y esto a su vez demuestra que su reuso permitiría una reducción en la disposición de desperdicios de la

farmacéutica X. Esta reducción a su vez disminuirá el impacto al ambiente que pudiera representar su disposición, así como la posibilidad de un accidente en la carretera, tanto local como en el destino final, al ser transportados para su disposición. La reducción en riesgo ambiental para el año 2005 fue un 86%; para el año 2006 fue un 85% y para el 2007 fue un 92% (ver Tabla 7 y Figuras 4 y 5).

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Durante este estudio se evaluó la posibilidad del reuso de los solventes metanol y cloruro de metilo en el proceso de manufactura de revestimiento de esferoides de la farmacéutica X. Los hallazgos encontrados durante el análisis de las dos muestras de los tanques de recobro y fueron los esperados, las muestras estaban incoloras, líquidas y claras, las concentraciones de los solventes metanol y cloruro de metileno se encontraron entre un 48 y 50 %, el contenido de agua fue menor de 1%, no se encontraron sustancias oxidables ni halógenos libres. Las concentraciones de solventes para la muestra tres también fueron entre 48-50% y el contenido de agua fue menor de 1%. Lo cual cumple con las especificaciones requeridas para el proceso de revestimiento de esferoides.

Durante el estudio los datos de los meses de enero y febrero del año 2005 no estuvieron disponibles para poder calcular la cantidad total de galones consumidos de solventes. En adición a que no se pudo analizar una muestra de un tanque de recobro sin utilizarse previamente en el proceso. Dado que el proceso es uno validado y de operación comercial, los solventes recuperados de cada lote manufacturado van a un tanque de recobro donde son recuperados los solventes de varios lotes hasta llegar a su capacidad permitida para finalmente ser transportados para disposición. De haber podido realizarse estos análisis se podría haber establecido el por ciento de reducción de riesgo por cada lote manufacturado.

Con este estudio demostramos que el contenido de la solución en los tanques de recobro se obtiene dentro de las especificaciones por lo que se recomienda hacer un programa piloto donde se reuse la mezcla de solvente en el proceso de manufactura en un sistema cerrado. Además, se sugiere que este sistema cerrado tenga puntos de

muestreos para poder conocer las concentraciones de ambos solventes antes de ser incorporados nuevamente al proceso de manufactura.

Los solventes orgánicos se evaporan fácilmente y pueden ser removidos por destilación dejando atrás la sustancia disuelta. Los solventes son inertes, no reaccionan químicamente con los compuestos disueltos, lo cual es una ventaja al momento de reusarlos en nuevamente el proceso haciendo del mismo uno más eficiente. Al maximizar la capacidad del uso de los solventes recobrados los requerimientos de volumen de material nuevo o virgen disminuiría prácticamente a un ajuste en el volumen requerido en el caso de que el proceso de manufactura requiera un volumen mayor al recobrado.

La farmacéutica X pudo haber reducido la inversión en la compra de solvente nuevo por la cantidades de \$349,447.10 para el año 2005, \$952,430.82 para el año 2006 y \$946,301.00 para el año 2007. Esto sin tomar en consideración los gastos por transportación y disposición que durante el 2007 fueron \$5,017.10 por camión a razón de tres camiones por mes, lo que representó un gasto de \$180,615.60. En la actualidad, el costo por transportación y disposición por cada camión es de \$8,160.00, lo que representa un aumento aproximado de 61.5% por camión.

Con el reuso de los solventes en el proceso se puede reducir su disposición y por ende la contaminación ambiental. Además, se puede reducir la exposición tanto de empleados en el manejo de los solventes en la farmacéutica como en la transportación y disposición de los mismos. Este estudio demostró que de existir un sistema de reuso en la farmacéutica X, ésta pudo haber reducido en un 87% el posible riesgo ambiental asociado a su disposición.

LITERATURA CITADA

- Avis K.E., Shukla, A.J., Kun & Chang, R. (1999). *Drug Manufacturing Technology Series Volume 3*. Illinois: Interpharm Press Inc. 65pp.
- Bauer, K.H., Lehmann, k., Osterwald, P. & Rothgang. G. (1998). *Coated Pharmaceutical Dosage Forms*. Germany: Medpharm Scientific Publisher. 55-57pp.
- Burdick & Jackson (2001). *Methanol Material Safety Data Sheet*.
- Center of Disease Control and Prevention. (2000). Methanol *international chemical safety cards*. Recuperado marzo 4, 2007 de: <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng0057.html>.
- Chan, L.W., Liu, X. & Wan Sia Heng, P. (2005). Liquid Phase Coating to Produce Controlled - Release Alginate Microspheres. *Journal of Microencapsulation* 22(8): 891-900pp.
- Chewers, P., Osterloh, J., Kelly, T., D'Alessandro, A., Quinlan, P. & Becker, C. (1995). Neurobehavioral Effects of Low-Level Methanol Vapor Exposure in Healthy Human Volunteers. *Environmental Research* (71) 141-150pp.
- Clewell III, H.J. (1995). Incorporating Biological Information in Quantitative Risk Assessment: An Example with Methylene Chloride. *Toxicology* (102) 83-94pp.
- Davidson, I., Eagle, J. Jr., Greenberg, M. & Parker, J. (1985a). *Health Assessment Document for Dichloromethane (Methylene Chloride)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/8-82/004 (NTIS PB86123742). Recuperado marzo 16, 2007 de: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=34299>.
- Ebbing, D.D. (1996). *General Chemistry*. 5th edition. Boston-Toronto: Houghton Mifflin Co.1052pp.
- Eells, J., Salzman, M.M., Lewandowski, M.F. & Murray, T.G. (1996). Formate-Induced Alterations in Retinal Function in Methanol-Intoxicated Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* (140) 58-69pp.
- Faci, A., Plaa, G.L. & Sharkawi, M. (1998). Cloral Hydrate Enhances Etanol-Induced Inhibition of Methanol Oxidation in Mice. *Toxicology* (131)1-7pp.
- Felton, L.A. (2007). Film Coating of Oral Solid Dosage Forms. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 1729-1747pp.
- Ghebre-Sellassie, I. & Knoch, A. (2007). Palletization Techniques. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2651-2663pp.

- González-Quevedo, A., Obregón, F., Urbina, M., Roussó, T. & Lima, L. (2002). Effect of Chronic Methanol Administration on Amino Acids and Monoamines in Retina, Optic Nerve, and Brain of the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* (185). 77-84pp.
- Guo,H.,Lee, S.C., chan, L.Y. & Li, W.M. (2004). Risk Assessment of Exposure to Volatile Organic Compounds in Different Indoor Environments. *Environmental Research* (94) 57-66pp.
- Kushaari, K., Preetanshu, P., Song, Y. & Turton, R. (2006). Monte Carlo Simulations to Determine Coating Uniformity in a Wurster Fluidized Bed Coating Process. *Powder Technology* (166) 81-90pp.
- Lachman, L., Lieberman H.A. & Kaning, J.L.. (1986). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 346pp, 368pp.
- Lambourne, R. & Strivens, T.A. (1999). *Paint and Surface Coatings-Theory and Practice*. 2nd edition. Woodhead Publishing. 181-182pp.
- Lieberman, H.A., Lachman, L. & Schwartz, J.B. (1990). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3*, 2nd Edition. New York: Marcel Dekker Inc. 78pp, 47pp, 163pp, 161pp.
- Mahmud, M., & Kales, S.N. (1999). Methylene Chloride Poisoning in a Cabinet Worker. *Environmental Health Perspectives* (107) 9:769-772pp.
- Mathiowitz. (1999). *Coating*. Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Volumes 1-2. John Wiley & Sons. 299-311pp.
- McLoughlin, C.M., McMinn, W.A.M. & Magee, T.R.A. (2003). Physical and Dielectric Properties of Pharmaceutical Powders. *Powder Technology* (134) 40-51pp.
- Methanex. (2002). *Technical information & safe handling guide for Methanol*. Version 2.0.
- Paasma,R., Hovda, K.E., Tikkerberi, A. & Jacobsen, D. (2007). Methanol Mass Poisoning in Estonia: Outbreak in 154 Patients. *Clinical Toxicology* (45) 152-157pp.
- Price, J., Smoot, R.C. & Smith, R.G. (1988). *Química Un Curso Moderno*. Ohio: Merrill Publishing Co. 652pp.
- Shelukar, S., Ho, J., Zega, J., Roland, E., Yeh, N., Quiram, D., Nole, A., Katdare, A. & Reynolds S. (2000). Identification and Characterization of Factors Controlling Tablet Coating Uniformity in Wurster Coating Process. *Powder Technology* (110) 29-36pp.

- Singh, D., Spitzer, H. & White, P. (1985b). *Health Assessment Document for Dichloromethane (Methylene Chloride) Update Carcinogenicity Assessment of Dichloromethane (Methylene Chloride): Addendum*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/8-82/004FF (NTIS PB86123742). Recuperado marzo 16, 2007 de: <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recorddisplay.cfm?deid=50818>.
- Tay, P. Tan, K.T. & Sam, C.T. (1995). Fatal Gassing due to Methylene Chloride- A Case Report. *Singapur Medical Journal* Vol 36: 444-445 pp.
- Turton, R. (2008). Challenges in the Modeling and Prediction of Coating of Pharmaceutical Dosage Forms. *Powder Technology* (181) 186-194pp.
- Turton, R. & Cheng, X.X. (2005). The Scale-up of Spray Coating Processes for Granular Solids and Tablets. *Powder Technology* (150) 78-85pp.
- US Chemical Safety and Hazard Investigation Board. (2007). *Investigation report methanol tank explosion and fire*. Report No.2006-03I-FL. Bethune Point Wastewater Treatment Plant City of Daytona Beach, Florida. Recuperado diciembre 13, 2007 de: http://www.csb.gov/completed_investigations/docs/CSBBBethuneFinal Report.pdf.
- US Department of Labor Occupational Safety & Health Administration. (2006). *Substance Safety Data Sheet and Technical Guidelines for Methylene Chloride.- 1910.1052 App A*. Recuperado septiembre 20, 2006 de: http://osha.gov/pls/oshaweb/owadis.show_document?p_table=STANDARSs&p_id=10095.
- US Environmental Protection Agency. (2000a). *Methanol hazard summary-created in April 1992; revised in January 2000*. Recuperado octubre 11, 2007 de: www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/methanol.html.
- US Environmental Protection Agency. (2000b). *Methylene Chloride (Dichloromethane) Hazard Summary-Created in April 1992; Revised in January 2000*. Recuperado octubre 11, 2007 de: www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/methylen.html.
- Ward, K.W. & Pollack, G.M. (1996). Use of Intrauterine Microdialysis to Investigate Methanol-Induced Alterations in Uteroplacental Blood Flow. *Toxicology and Applied Pharmacology* (140) 230-210pp.
- Wypych, G. (2001). *Handbook of Solvents*. Toronto-New York: ChemTec Publishing 1199pp.
- Vyskocil, A. & Viau, C. (2000). Proposal for Reference Concentrations (RfC) for Inhalation Exposure to Methanol. *Environmental Toxicology and Pharmacology* (9) 9-18pp.

TABLAS

Tabla 1.

Resultados de la caracterización de la muestra uno del tanque de recobro de la Farmacéutica X.

Prueba	Especificación	Resultado
Inspección Visual	Clara, líquido incoloro	Clara, Líquido incoloro
Identificación (ID)	Positivo a Cloruro de Metileno y Metanol	Positivo
Composición	Cloruro de Metileno 48-52% v/v	49% v/v
Composición	Metanol (Para Información)	51% v/v
Agua (KF)	≤ 1%	0.75%
Sustancias Oxidables	Pasar	Pasó
Libre de Halógenos	Pasar	Pasó

Tabla 2.

Resultados de la caracterización de la muestra dos del tanque de recobro de la Farmacéutica X.

Prueba	Especificación	Resultado
Inspección Visual	Clara, líquido incoloro	Clara, Líquido incoloro
Identificación (ID)	Positivo a Cloruro de Metileno y Metanol	Positivo
Composición	Cloruro de Metileno 48-52% v/v	48% v/v
Composición	Metanol (Para Información)	51% v/v
Agua (KF)	≤ 1%	0.65%
Sustancias Oxidables	Pasar	Pasó
Libre de Halógenos	Pasar	Pasó

Tabla 3.

Resultados de la caracterización de la muestra antes del proceso de preparación de solución de revestimiento de la Farmacéutica X.

Muestra	Prueba	Especificación	Resultado
Purge Tank	Composición	Cloruro de Metileno 48-52% v/v	50% v/v
	Composición Metanol	Para Información	48% v/v
	Agua (KF)	No más de 1%	0.05%
Solución de "Flush Solution Phase I,	Composición	Cloruro de Metileno 48-52% v/v	50% v/v
	Composición Metanol	Para Información	49% v/v
	Agua (KF)	≤ 1%	0.53%
Flush Solution Phase II	Composición	Cloruro de Metileno 48-52% v/v	49% v/v
	Composición Metanol	Para Información	48% v/v
	Agua (KF)	≤ 1%	0.22%

Tabla 4.

Cantidad en galones (gL) generada mensualmente durante los años 2005, 2006 y 2007 de metanol y cloruro de metileno de los tanques de recobro durante el proceso de preparación de solución de revestimiento de la Farmacéutica X.

Cantidad de Metanol y Cloruro de Metileno de los Tanques de Recobro			
(gL)			
Mes	Año		
	2005	2006	2007
enero	-	7856	9000
febrero	-	4500	18000
marzo	13844	9000	18000
abril	4300	18000	13150
mayo	8711	13500	13500
junio	13306	13400	16800
julio	17800	18000	18130
agosto	13680	9000	13295
septiembre	4450	8900	9000
octubre	7570	13400	17934
noviembre	9000	18000	13500
diciembre	4500	20355	13500
Anual	97,161*	153,911	173,809

* Este dato no incluye las cantidades de los datos de enero y febrero.

Tabla 5.

Cantidad en galones (gL) de metanol utilizado mensualmente en los años 2005, 2006 y 2007 durante el proceso de preparación de solución de revestimiento de la Farmacéutica X.

Cantidad de Metanol Utilizado			
(gL)			
Mes	Año		
	2005	2006	2007
enero	2640	7020	8890
febrero	2410	7190	8890
marzo	4950	8100	9520
abril	5180	7480	8690
mayo	6850	7880	8850
junio	8390	8380	8800
julio	6300	5570	6990
agosto	5790	6620	7950
septiembre	4710	6310	6770
octubre	5170	8110	7220
noviembre	5220	10500	7100
diciembre	3540	7200	4410
Anual	61,200	90,400	94,100

Tabla 6.

Cantidad en galones (gL) cloruro de metileno utilizado mensualmente en los años 2005, 2006 y 2007 durante el proceso de preparación de solución de revestimiento de la Farmacéutica X.

Cantidad de Cloruro de Metileno Utilizado			
(gL)			
Mes	Año		
	2005	2006	2007
enero	2660	7090	8960
febrero	2430	7270	8960
marzo	4990	8180	9590
abril	5220	7550	8900
mayo	6910	7950	8720
junio	8460	8460	8850
julio	6360	5630	7030
agosto	5850	7120	7990
septiembre	4760	6350	6800
octubre	5220	8180	7260
noviembre	5270	10060	7130
diciembre	3570	7270	4420
Anual	61,700	91,100	94,600

Tabla 7.

Cantidad en galones (gL) de metanol y cloruro de metileno utilizado y descartado en el proceso de preparación de solución de revestimiento de la Farmacéutica X y por ciento (%) de reducción en riesgo ambiental.

Solvente	Cantidad		
	Año		
	2005	2006	2007
Volumen (gL) Consumido de Solventes	122,900 Real	181,470	188,690
Volumen (gL) de Solventes Descartado	97,161*	153,911	173,809
Por ciento (%) en Reducción de Riesgo	86**	85	92

* Este dato no incluye las cantidades de los datos de enero y febrero.

** Para este cálculo se restaron las cantidades de solvente consumido de metanol y cloruro de metileno de los meses de enero y febrero $122,900 - 10140 = 112,760$.

FIGURAS

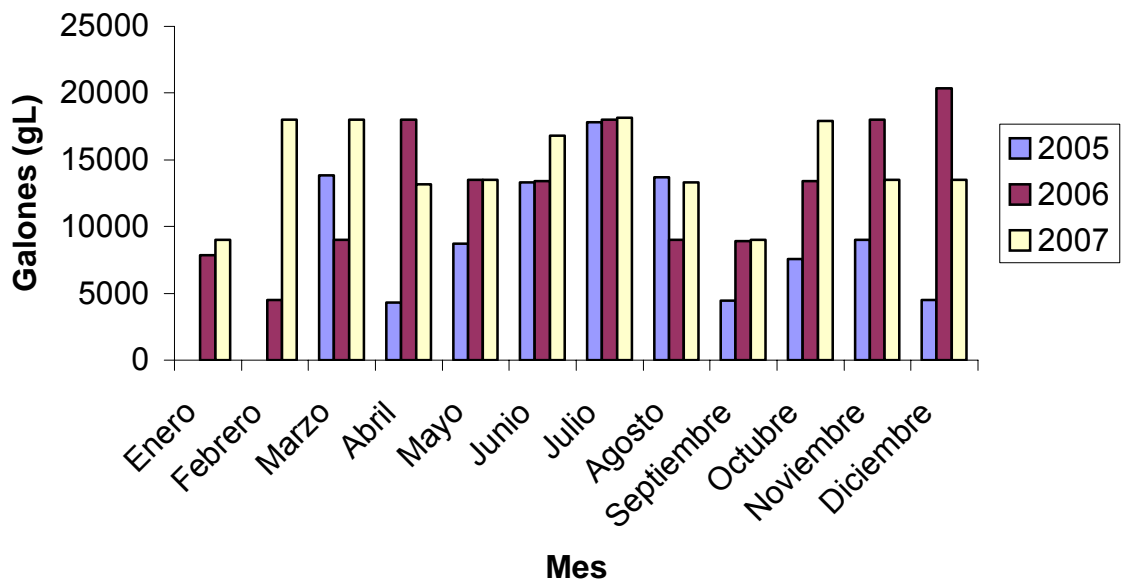


Figura 1. Cantidad de metanol y cloruro de metileno descartado durante los años 2005, 2006 y 2007

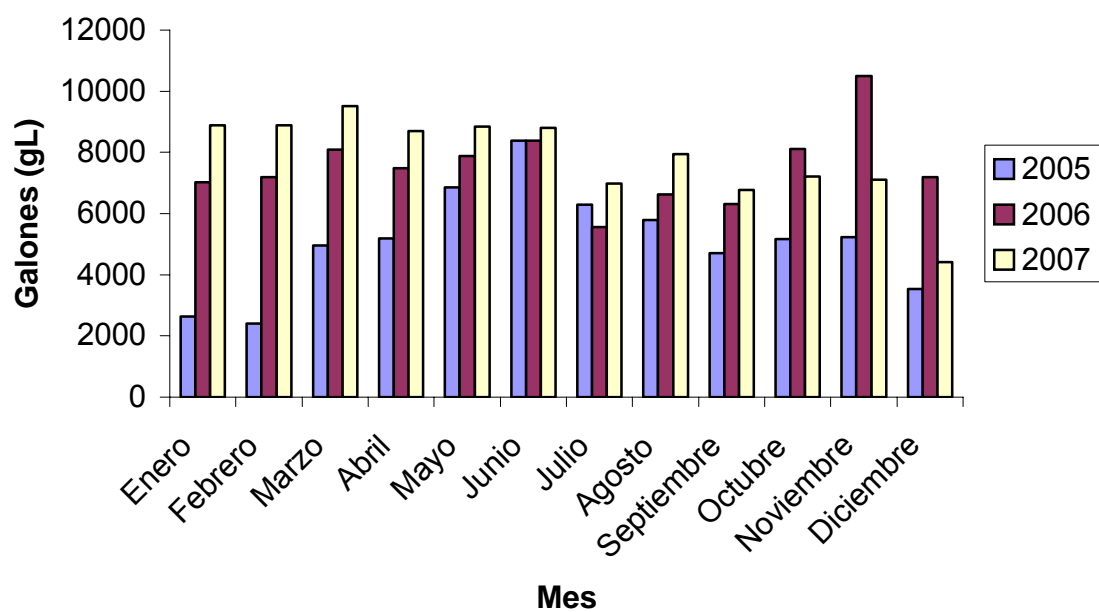


Figura 2. Metanol utilizado para el de los Esferoides durante los Años 2005, 2006 y 2007

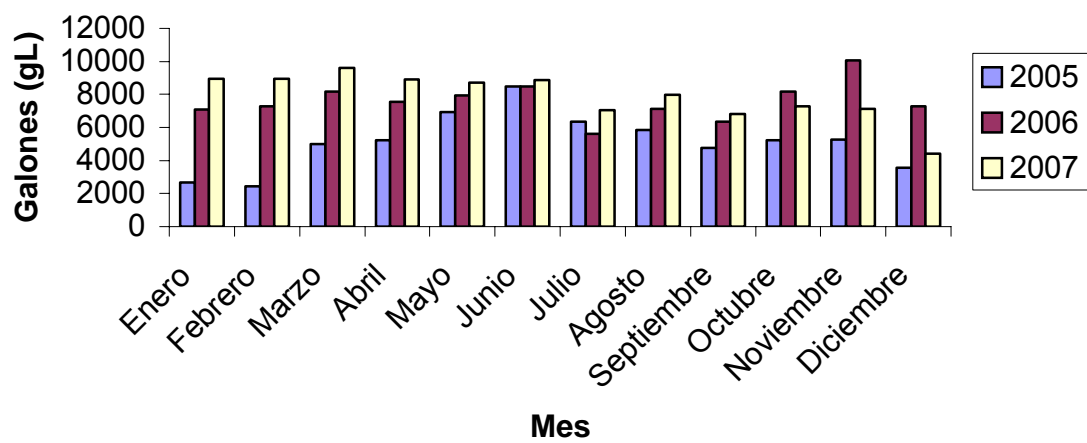


Figura 3. Cloruro de metileno utilizado para el proceso de preparación de solución de revestimiento de los esferoides durante los años 2005, 2006 y 2007

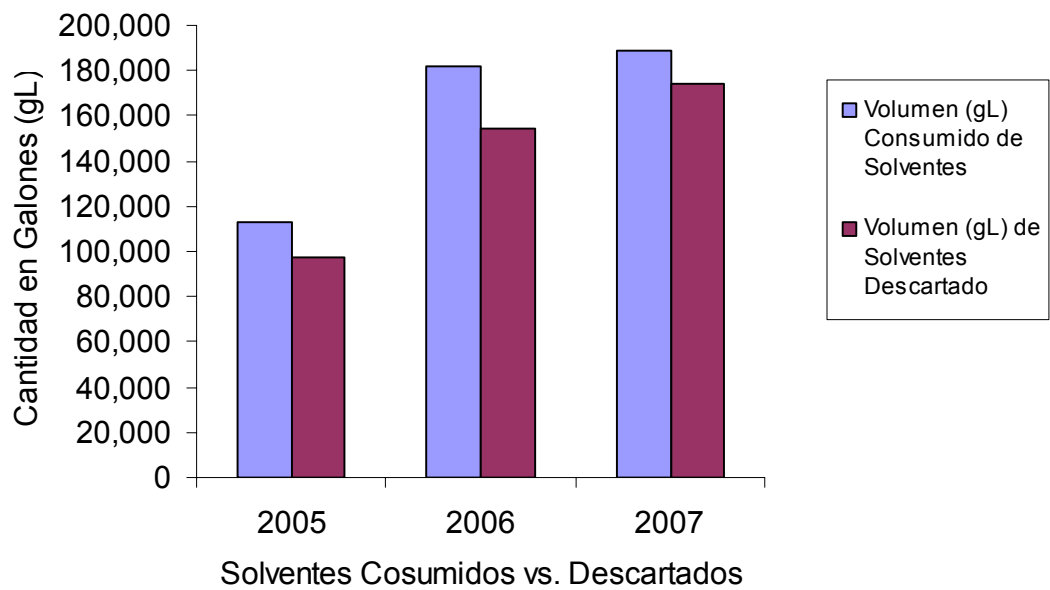


Figura 4. Comparación de Volúmenes de Solución de Solventes Utilizados vs. Descartados durante el Años 2005, 2006 y 2007.

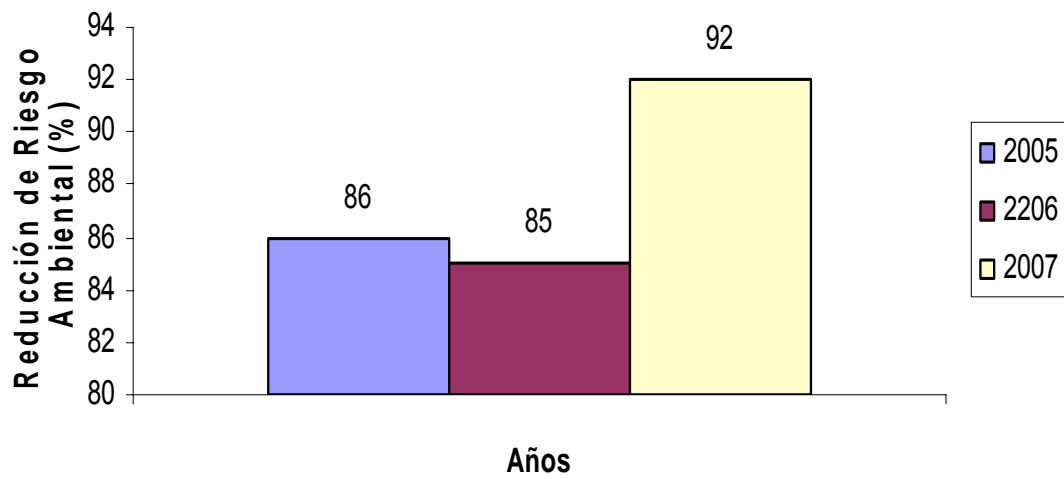
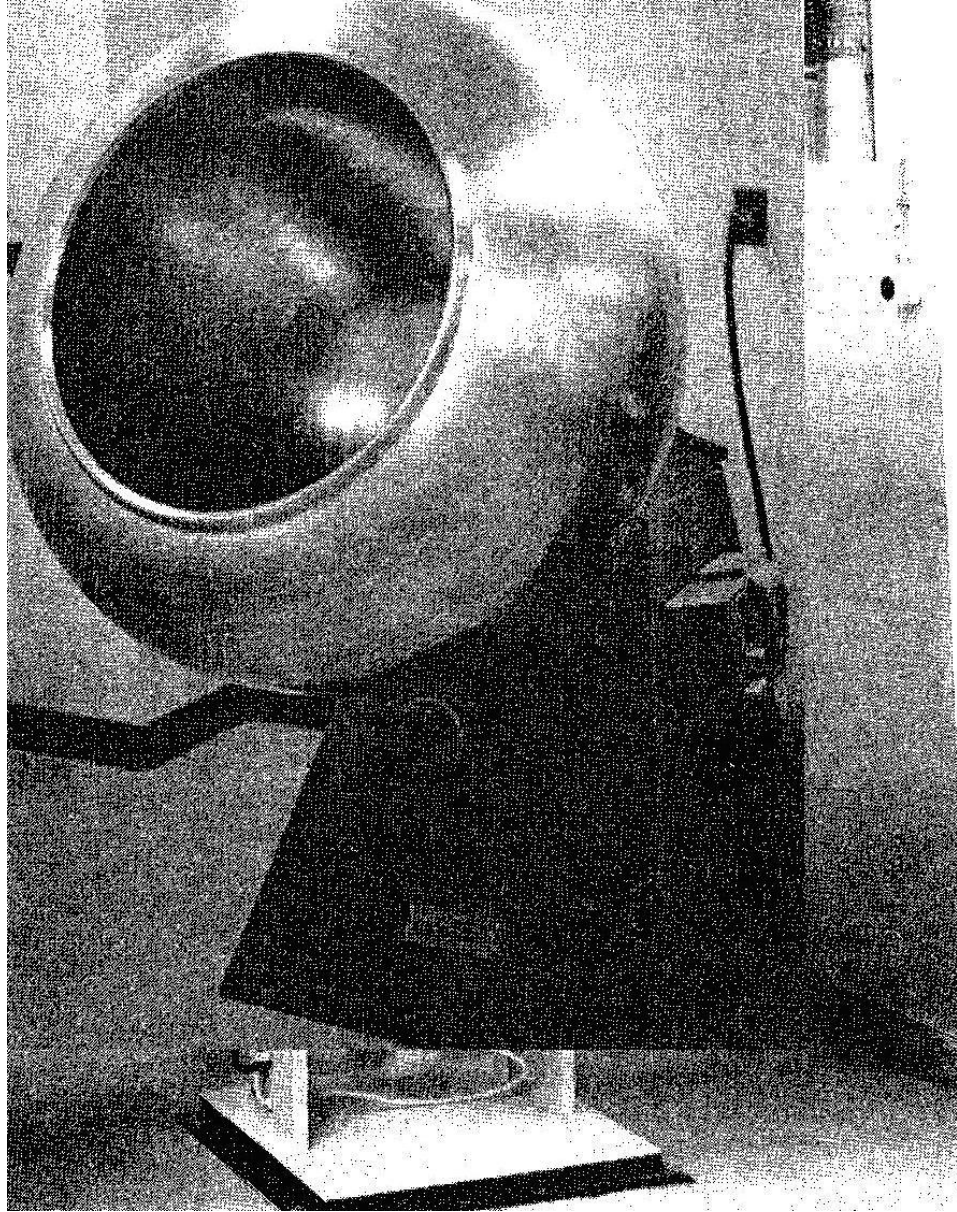
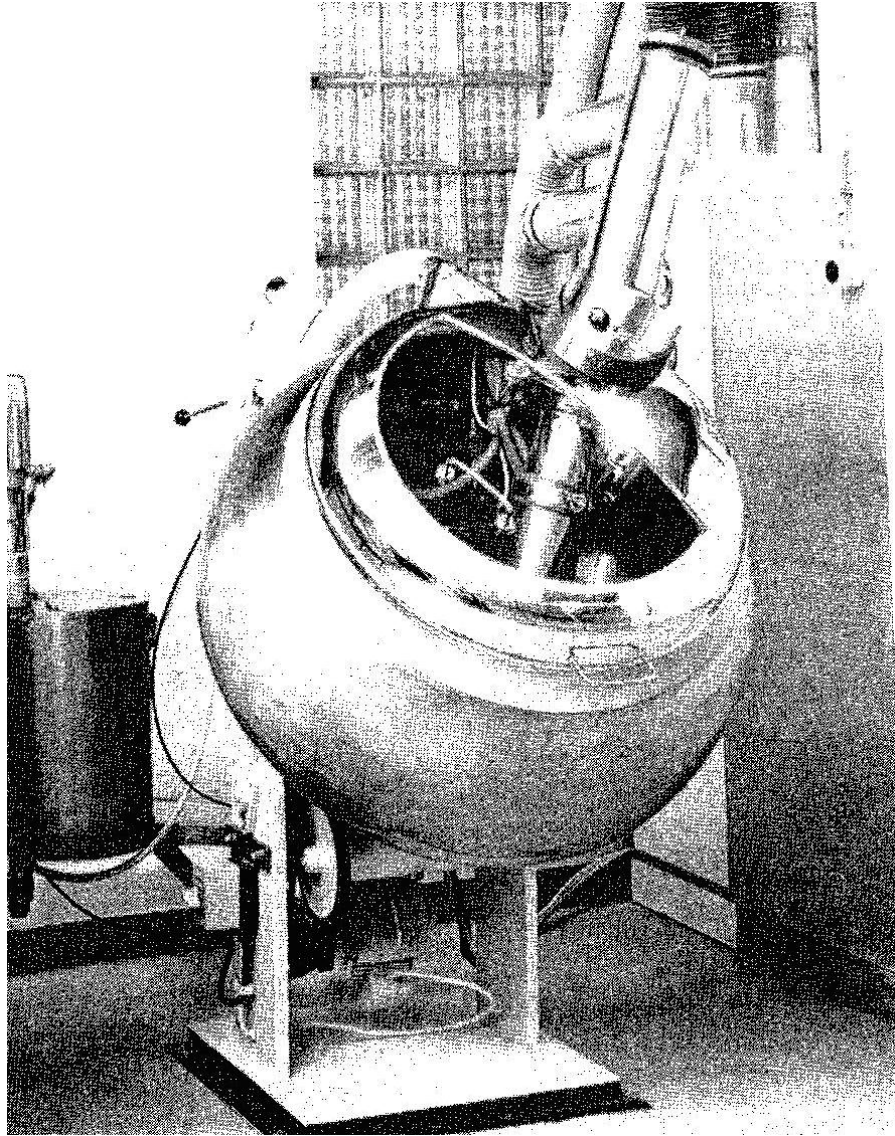


Figura 5. Por ciento (%) de reducción en riesgo ambiental durante el años 2005, 2006 y 2007.

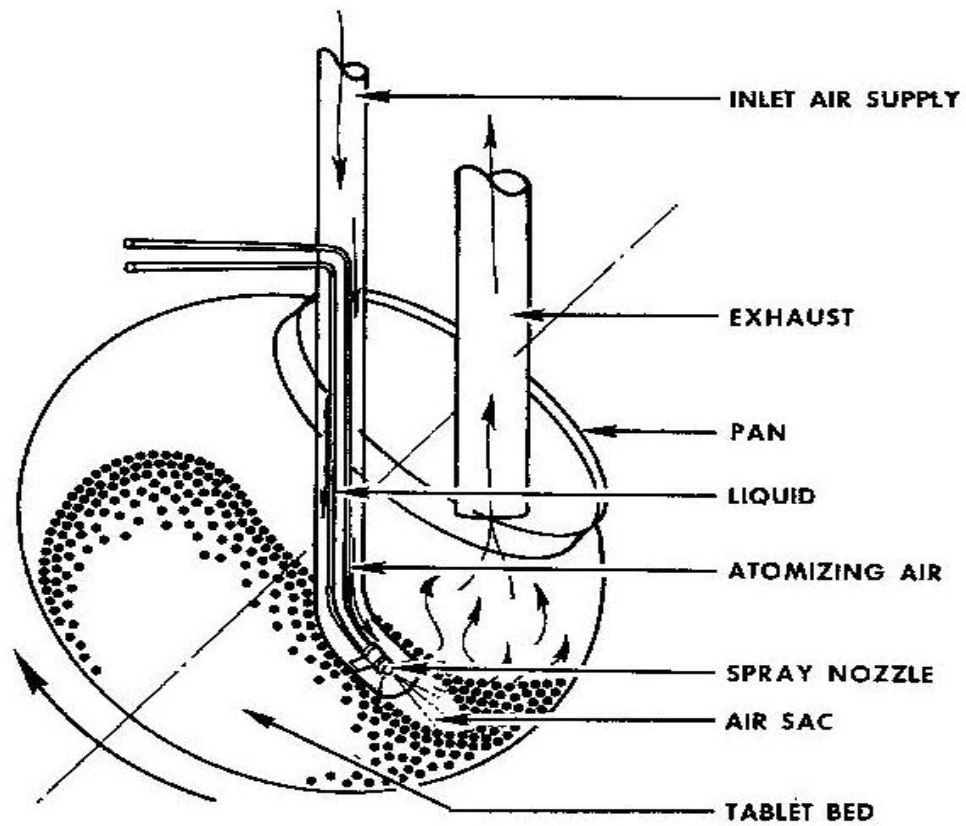
APÉNDICES



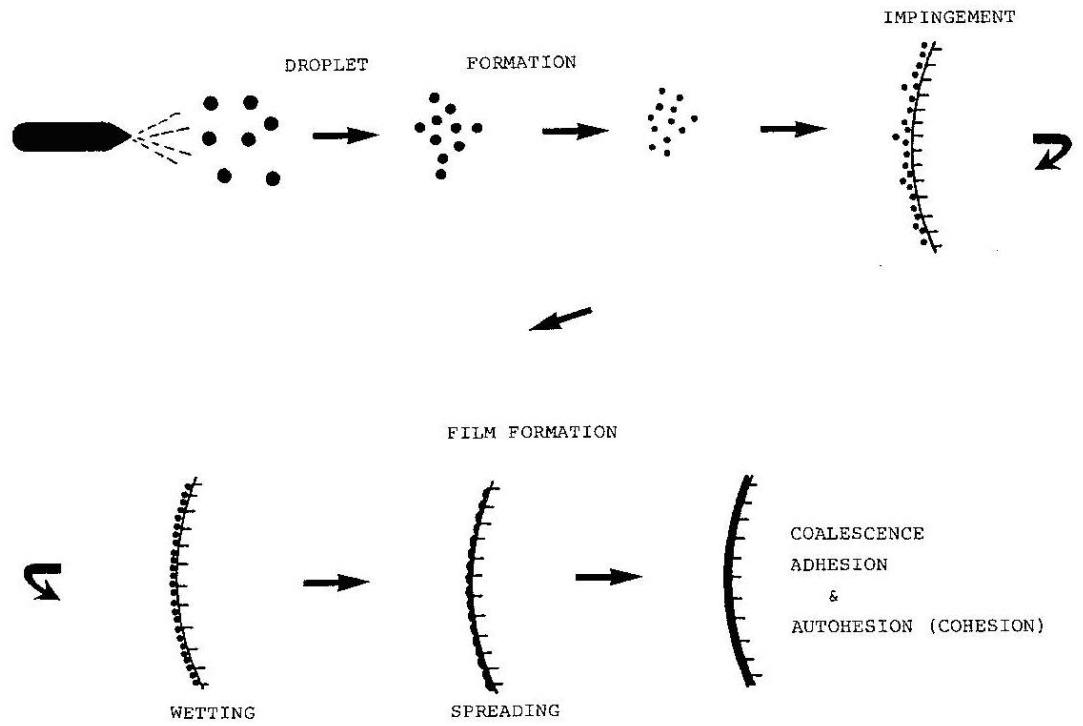
Apéndice 1. Cacerola convencional. Tomada de Lieberman 1990 página 126.



Apéndice 2. Cacerola convencional con la entrada y salida de aire instalada. Tomada de Lieberman, 1990 página 128.

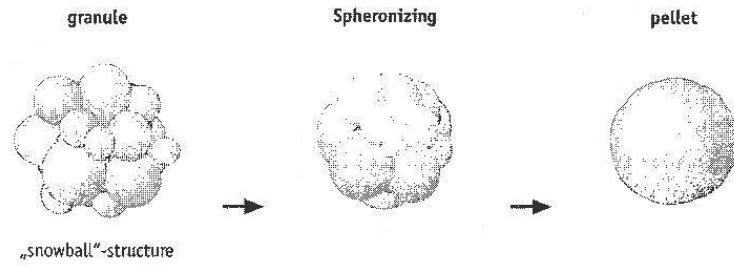


Apéndice 3. Diagrama de la cacerola con entrada y salida de aire, Lieberman, 1986 página 350.

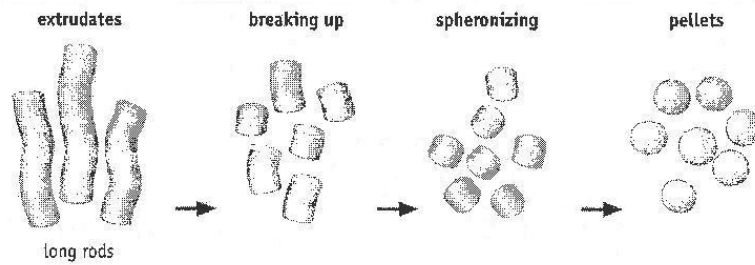


Apéndice 4. Representación esquemática del proceso de revestimiento, Liberman, 1990 página 94.

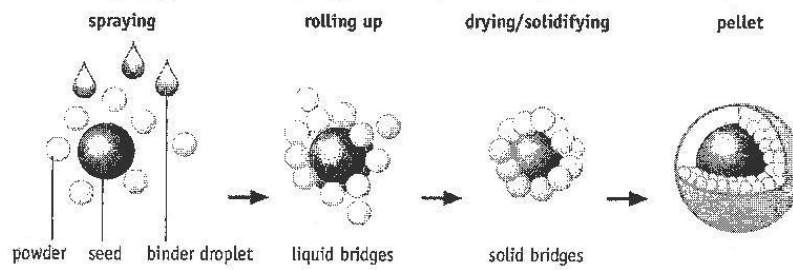
Spheronizing of wet granules



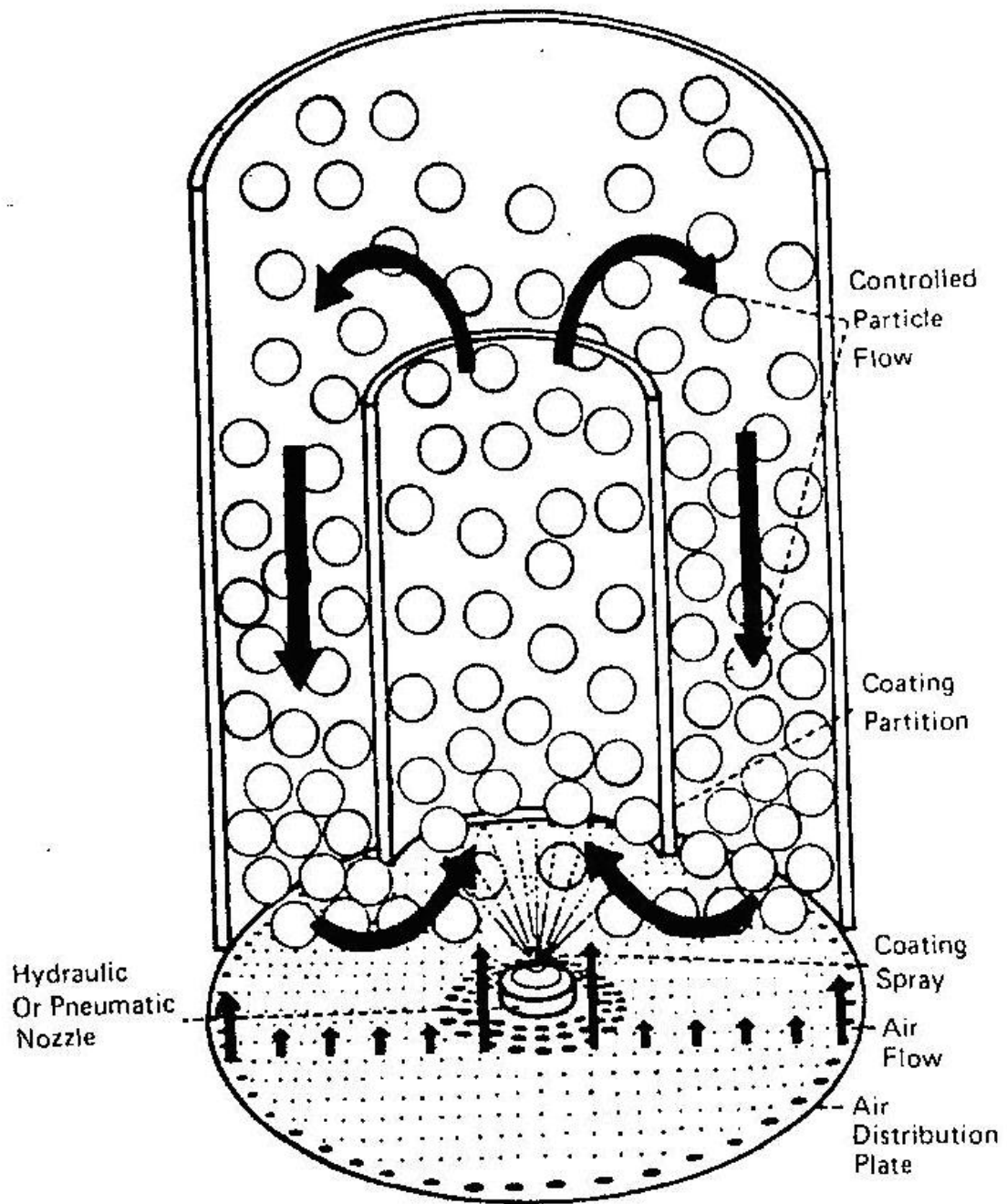
Spheronizing of extrudates



Powder layering



Apéndice 5. Proceso de la formación de los esferoides.



Apéndice 6. Diagrama de la cámara de revestimiento Wurster, Lieberman 1990, página 47.