

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

**EVALUACIÓN DE RIESGO POTENCIAL DE CROMATÓGRAFOS LÍQUIDOS DE
ALTA EFICIENCIA (HPLC) DECOMISADOS DE UNA FACILIDAD PENICILÍNICA**

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

Por
Eddaliz Ginorio Negrón

7, mayo 2012

DEDICATORIA

*A todas las personas que trabajan para
dejar un mundo sostenible a sus hijos*

AGRADECIMIENTOS

A Solmarie Borrero, quien me dio el “pie forzado” del tema para desarrollarlo en un momento donde no tenía inspiración. A José A. López Fretts quien estuvo en cada etapa de este proyecto como ayuda indispensable y apoyo infinito. Al grupo de microbiología: Axel García; por tu paciencia al explicarme la prueba empleada en ésta investigación, India Vázquez y Víctor Soto, por ser los responsables de darle forma y la fuerza a mi trabajo al tomar y analizar las muestras. A mi mentora la Dra. Beatriz Zayas y al profesor Harry Peña, gracias por guiarme por este camino nuevo para mí y enseñarme a ver las cosas de forma distinta. Al Dr. Osvaldo Cox y a Fernando Cruz, gracias por ser parte de mi comité, por sus sugerencias y ayuda. A mis amigas que siempre han estado ahí para darme ánimo y el empujón cuando aparece el desgano. A todas las personas que de una forma u otra, directa o indirectamente han aportado con sus conocimientos o ideas. A mi esposo, que ha sabido ceder de nuestro tiempo para dedicarme a este trabajo y quien no deja de motivarme. A mi familia por tenerlos y por su inmenso amor. Sin embargo, hay alguien que me ha llevado de la mano a través de toda mi vida sin soltarla, me ha sujetado con más fuerza cuando todo se hace más difícil y me ha llevado hasta donde estoy. A Él le agradezco mi existencia y todo lo que soy porque sin Él no podría...Dios.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	vi
LISTA DE APÉNDICES	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPITULO I:INTRODUCCIÓN.....	1
Trasfondo del problema	1
Problema de estudio	2
Justificación del estudio	3
Preguntas de investigación.....	5
Meta	5
Objetivos.....	5
CAPITULO II: REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
Trasfondo histórico	6
Marco conceptual o teórico.....	8
Estudios de caso.....	15
Marco legal	16
CAPÍTULO III:METODOLOGÍA.....	20
Introducción	20
Área de estudio	20
Objetivos.....	20
Descripción de la población o muestra	20
Periodo del estudio.....	21
Fuente de datos	21
Diseño metodológico	21
Análisis de datos	24
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	30
LITERATURA CITADA	32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Cantidad de penicilina presente en los equipos (HPLC) antes de la limpieza.....	38
Tabla 2. Cantidad de penicilina presente en DI Water Skid después de la limpieza.....	38
Tabla 3. Cantidad de penicilina presente en Isolator antes de la limpieza.....	39
Tabla 4. Cantidad de penicilina presente Isolator después de la limpieza.....	39

LISTA DE APÉNDICES

Puntos de muestreo del equipo.....	40
DI Water Skid.....	42
Isolator.....	43
Forma para Petición de Equipo.....	44
Forma de Relevó de Responsabilidad.....	45
Hoja de Cotejo de Documentos Recibidos.....	46

RESUMEN

Esta investigación está dirigida a la evaluación de riesgo de unos cromatógrafos líquidos de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés) que serán decomisados de una facilidad penicilínica, para buscar acciones alternas a la disposición en vertedero. La solución propuesta dependiendo del resultado es el re-uso. Se analizó cuatro puntos en cuatro equipos antes de una limpieza con cloro que es requerida por la compañía para descontaminar los equipos que se encuentran dentro de este edificio. Las mismas fueron tomadas con los HPLCs todavía ubicados en el edificio “contaminado”. Los resultados mostraron que no había presencia de penicilina en ninguna de las 16 muestras. Con esto, se concluyó que no existe riesgo potencial para cualquier persona que este en contacto con ellos, y por ende son viables para el re-uso. Se propuso un procedimiento para poder transferir estos equipos sin ninguna repercusión legal para la compañía.

ABSTRACT

This research is aimed at assessing risk on high performance liquid chromatographs (HPLC) to be seized at penicillin manufacturing facility to search for alternative actions available to landfill. The proposed solution depending on the result is the re-use. We analyzed four points in four equipments before cleaning with chlorine as required by the company for equipment decontamination that are inside this building. They were taken with the HPLCs still located in the "contaminated" building. The results showed no presence of penicillin in any of the 16 samples. With this it was concluded that there is no potential risk for anyone who is in contact with them, and thus are viable for reuse. Procedure was proposed to transfer the equipments without any legal repercussions for the company.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Trasfondo del problema

La penicilina es uno de los descubrimientos más importantes del siglo XX por su poder bactericida. Esta se puede obtener de *Penicillium glaucum*, del *P. notatum* y *P. chrysogenum*. Utilizando diferentes técnicas en ésta última especie, es que se obtiene en la actualidad las diversas penicilinas semisintéticas (Patiño, 2006). Un ejemplo de penicilina semisintética es la piperacilina (Winston, Murphy, Young & Hewitt, 1980; Patiño, 2006). Este antibiótico de amplio espectro tiene un mayor grado de actividad que otras penicilinas. Se administra por inyección intravenosa e intramuscular. Es ampliamente distribuida a través de los fluidos y tejidos corporales, y excretada por ambos mecanismos: renal y biliar (Fortner, Finley & Schimpff, 1982). Sin embargo, al igual que las otras penicilinas, su potencial de causar respuestas alérgicas en los humanos; que pueden ir desde una simple erupción en la piel hasta un shock anafiláctico que puede causar la muerte, se mantiene (Patiño, 2006).

Por su estructura química está clasificada como beta lactámico. Estos antibióticos son unos de los más conocidos en el mundo por haber contribuido al tratamiento de infecciones bacterianas en animales y personas. Sin embargo, además de la respuesta alérgica que puede causar, pueden provocar cepas de bacterias resistentes a éste medicamento y causar una carga de patógenos cuando se aplica a los humanos. Por esta razón, es que éstos antibióticos son estrictamente regulados por las autoridades en la industria farmacéutica (Takada et. al, 2005).

Según datos de la Compañía de Desarrollo Industrial de Puerto Rico, en la isla operan más de 40 compañías farmacéuticas. Algunas de ellas manufacturan productos penicilínicos. Al

momento de cierre de éstas plantas son muchos los equipos de laboratorio que van a parar a los vertederos después de una limpieza requerida. Se llevan a éste lugar como medida de prevención al evitar el riesgo de reacciones alérgicas en las personas que puedan tener contacto con alguno de ellos. Uno de estos equipos es el cromatógrafo líquido de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés). Este equipo es uno de los instrumentos analíticos más utilizados e indispensables dentro de un laboratorio químico. Con el mantenimiento adecuado, su tiempo de uso es uno de los más prolongados.

Este trabajo pretende evaluar la posibilidad de re-uso de los HPLC decomisados para maximizar la utilización de estos equipos. Los mismos serán limpiados con hipoclorito de sodio después de haber estado en una facilidad penicilínica. El estudio se llevará a cabo dentro de una farmacéutica ubicada en el pueblo de Carolina.

Problema de estudio

La industria farmacéutica donde se estará llevando a cabo el trabajo de investigación, posee protocolos y procedimientos tanto de prevención como de descontaminación y monitoreo de penicilina. Sin embargo, para evitar situaciones legales que sean provocadas por la penicilina presente en los equipos, éstos son descartados en vertederos aun después de una limpieza. El problema es que nunca se ha hecho una evaluación con los resultados obtenidos para explorar otras alternativas diferentes a la disposición como el re-uso.

Justificación del estudio

El cierre de la industria farmacéutica es inminente, y está pautada para este año. En el laboratorio químico hay un total de 23 HPLC, que representa el número más alto de los equipos totales en dicha área. Como se mencionó anteriormente, éste equipo es uno de los más utilizados e importantes para realizar análisis químicos y cuyo tiempo de vida es uno de los más

prolongados con el mantenimiento adecuado. Hacer la evaluación de riesgo después de la limpieza nos abre la puerta a otras opciones; ya sea mejorar el método (si este fuera el caso), o buscar opciones alternas a la disposición en vertederos como el reuso.

El precio promedio por unidad de HPLC según Scientific Inc., es de 60 mil dólares siendo conservadores. Quiere decir que de obtener un resultado favorable, la compañía estaría salvando 1,380,000 dólares al poderlos utilizar en otras de sus facilidades en caso de que no sean donados a universidades, laboratorios u otros lugares que puedan extender su tiempo de uso. A esto se le añade el ahorro en transportación y disposición de los equipos en los vertederos.

El área ambiental es una de las que más se beneficiaría por el impacto positivo del re-uso. Los vertederos en Puerto Rico han ido disminuyendo a medida que alcanzan su capacidad plena o al ser clausurados por violar normas para la protección del medio ambiente. Según la Autoridad de Desperdicios Sólidos (ADS) para el 2015 solo habrá 13 de éstos disponibles para disposición, y en aproximadamente 25 años sólo nos quedaremos con 7 (Báez, 2011; Marin, 2011). Es por esta razón que debemos ir dirigiéndonos a buscar otras opciones para nuestros desperdicios. En nuestro caso, según el manual del fabricante del HPLC, cada unidad pesa 151lb. Como dijimos anteriormente, el laboratorio cuenta con 23 de estos por lo que estamos hablando de 3473lb. (1.7 toneladas) de basura que salvaríamos de llegar al vertedero.

Estas 1.7 toneladas de basura es clasificada como desperdicio electrónico lo que implica que aparte del metal y el plástico contiene cables eléctricos y piezas electrónicas que a su vez están hechas de sustancias que son consideradas como peligrosas y tóxicas. Ejemplo de dichas sustancias son el plomo, cadmio, bifenilos policlorinados y mercurio entre otras (Townsend, 2011). Con esto, nos damos cuenta que nuestro panorama se dificulta porque además de contribuir con materiales que son no-degradables como el metal (Junta de Calidad Ambiental,

2001), también estamos aumentando el riesgo de contaminación al suelo, las personas y los animales que se encuentren cercana al área o tengan algún tipo de contacto con esos desperdicios (Lepawsky & McNabb, 2010). Los plásticos y metales que se usan como soporte estructural primario y como caparazón protector para los componentes del sistema constituyen la masa mayor de estos desperdicios. Estimados del año 2005 en Estados Unidos indican que la generación de desperdicios electrónicos fue entre 8.3 hasta 9.1 millón de toneladas (Townsend, 2011). Los desperdicios electrónicos representan de 2 a 5% de la corriente de los desperdicios sólidos municipales en los Estados Unidos. Este tipo de desperdicio esta aumentando de 2 a 3 veces mas rápido que cualquier otro. Alrededor del 70% de los metales pesados hallados en los vertederos de éste país provienen de equipos electrónicos desechados (ADS, 2011)

Aunque los vertederos es el método menos deseado como sistema de manejo en términos de sostenibilidad ambiental, estos continúan siendo la tecnología predominante de disposición de desperdicios sólidos en muchas partes del mundo por su bajo costo. La ruta de exposición ambiental citada por los lugares donde se disponen estos desperdicios es la contaminación de agua subterráneas (Townsend, 2011).

Es importante mencionar que hacer esta evaluación de riesgo no solo beneficia la compañía o a Puerto Rico, sino que el impacto indirecto es mucho más fuerte y grande de lo que pensamos. Estamos hablando de 1.7 toneladas específicamente en este trabajo, pero son muchas más las que podemos rescatar si este ejercicio se hace extensivo a todos los demás equipos que quedan, o si otras compañías adoptan esta conducta. No solo eso, sino que es basura que no se exporta a otros lugares menos desarrollados (Lepawsky & McNabb, 2010; Townsend, 2011), y es menos CO2 al ambiente proveniente de los procesos de reciclaje; en caso de que se re-usen en

otras facilidades, lo que se traduce en una contribución menos al calentamiento global (Johansson, Björklund, 2010; Lepawsky & McNabb, 2010).

Preguntas de investigación

¿Representan los HPLCs utilizados en una facilidad penicilínica un riesgo potencial luego de haber pasado por una limpieza con hipoclorito de sodio?

Meta

Evaluar el riesgo que presentan los HPLCs de una facilidad penicilínica para maximizar la reutilización de estos equipos.

Objetivos

- 1) Analizar la cantidad de penicilina en los HPLC decomisados para estimar el riesgo potencial y recomendar procesos de limpieza de ser necesarios.
- 2) Establecer procedimientos para el re-uso y transferencia de propiedad de los HPLC.

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

Trasfondo histórico

Puerto Rico ha pasado por 3 fases en su proceso de industrialización: industria liviana (1947- 1964), petroquímicas (1965-1975), y Sección 936/farmacéuticas (1976-1996). Con la eliminación gradual de los incentivos tributarios ha desaparecido gran parte de la atracción de la Isla para estas últimas industrias. Hay poca inversión en nuevos procesos productivos, y a medida que caduquen las patentes de los productos y se establezca la competencia de los fármacos genéricos, el valor de las exportaciones disminuirá aceleradamente. Todo esto, añadido a la disminución de competitividad por el aumento de costos salariales, ha contribuido al cierre y movimiento de estas industrias a otros lugares (Ayala, 2008). Es importante mencionar que son estas industrias las que aportan cerca del 40% del Producto Neto Bruto en la Isla (Aponte, 2005), por lo que el impacto económico será bastante drástico. La manufactura farmacéutica se divide en dos grupos principales: la producción de ingredientes activos (proceso primario), y proceso secundario, que es la conversión de estos activos en productos adecuados para administrarlos. Según el *“Pollution Prevention and Abatement Handbook”* (1998), entre los grupos más grandes manufacturados se encuentran los antibióticos como la penicilina.

La industria farmacéutica donde se estará llevando este trabajo de investigación, fue una de las que se estableció aquí en 1960 para manufacturar antibióticos. En 1992 es que crea un nuevo producto con penicilina como ingrediente activo y en la actualidad se sigue manufacturando. Aunque el termino “contaminante químico” por lo regular se asocia a pesticidas y aguas residuales industriales, desde 1980 las farmacéuticas han sido reconocidas bajo esta

categoría. Según un estudio realizado en Estados Unidos a las diferentes fuentes de agua (aguas residuales, superficiales, subterráneas y potables), los contaminantes con mayores niveles detectados fueron de medicamentos sin recetas, antibióticos y medicamentos recetados en ese mismo orden (Vestara, 2007). El panorama se complica cuando el desperdicio generado es un alergénico que puede causar riesgos ocupacionales al igual que a personas fuera del área que tengan contacto con ellos. Tan temprano como en 1751, ya se habían reportado casos por exposición ocupacional en la industria farmacéutica. No es hasta 1945 que se reportó en la literatura médica el envenenamiento relacionado al trabajo en estas industrias, partiendo de varios casos de toxicidad al arsénico de trabajadores en Abbot Laboratories. Los antibióticos eran las causas mas frecuentes de asma ocupacional y entre estos los más reportados eran de penicilina y compuestos parecidos a penicilina. La piperacilina es un ejemplo de esto, que además de causar asma, también provocaba rinitis y urticaria (Greenberg & Lee, 2003). En la actualidad, para evitar estas situaciones se han tomado medidas más estrictas y controladas tanto dentro de las industrias como en el gobierno.

Los avances dentro del campo de la ciencia, van de la mano con los avances tecnológicos. En los pasados 30 años, un crecimiento rápido en innovaciones tecnológicas ha cambiado la manera en que la sociedad trabaja, se comunica, interactúa y vive. Mucha de esta evolución se centra en el diseño, producción, y uso de equipos electrónicos y eléctricos. Sin embargo, todos estos equipos representan un alza en nuestros desperdicios y un nuevo reto a la hora de categorizar y disponer de ellos. Al darse cuenta de esto, se crea el término desperdicio de equipo eléctrico y electrónico, que se define como equipos dependientes de corriente eléctrica o campos electromagnéticos para trabajar correctamente. Equipos de generación, transferencia y de medidas de dichas corrientes y campos, también caen bajo esa categoría. A su vez, esa categoría

se sub-divide en otras como electrodomésticos, equipo de telecomunicaciones, equipos de iluminación e instrumentos de monitoreo y control entre otros (Townsend, 2011). Es bajo esta última, que nuestros equipos de laboratorio serán clasificados (según la Unión Europea) tan pronto sean descartados de la facilidad. Volvemos a recalcar que para no contribuir al aumento de desperdicios, es fundamental hacer una evaluación de riesgos de los equipos que se vayan a disponer para buscar opciones alternas que beneficien a la compañía, las personas y el ambiente.

Marco conceptual o teórico

La penicilina siempre ha sido foco de atención desde su descubrimiento. Esto se debe a varias razones como su efectividad contra las infecciones, la resistencia que han creado las bacterias por su extenso uso, las reacciones alérgicas que causan en algunas personas, la contaminación de aguas cerca de farmacéuticas donde se produce este antibiótico, la contaminación de la leche de vaca por esta al inyectar el ganado para protegerlo, y hasta estudios para ver que productos son efectivos para limpiar esta sustancia de las superficies.

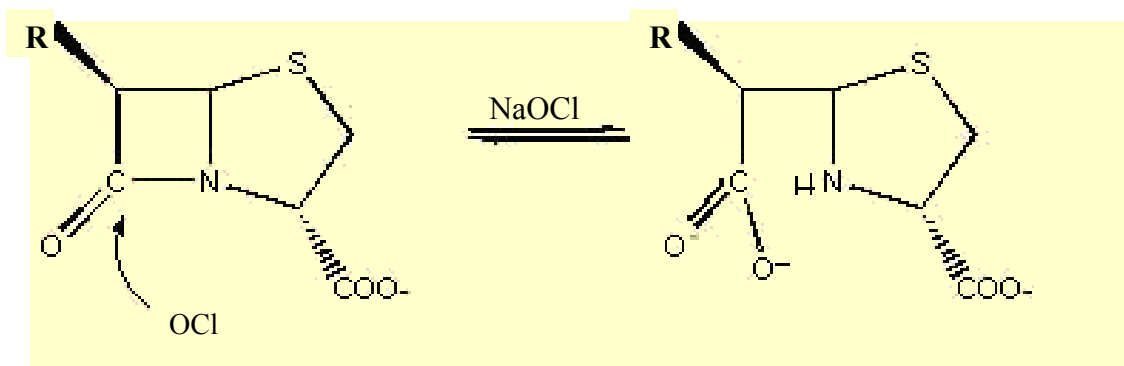
En la actualidad, las facilidades donde se manufacturan este producto tienen controles más estrictos para evitar cualquier situación que ponga en riesgo al ambiente o las personas. Este es el caso de la farmacéutica donde se realizará el estudio. Además de la facilidad donde se produce el antibiótico penicilínico, tiene otra donde el producto final está libre de éste, por lo que tiene que evitar que ocurra contaminación cruzada. Algunos de los controles incluye: usar pares de zapatos diferentes para cada edificio y con diferente color, usar cubre zapatos en el edificio penicilínico, cumplir con una cuarentena de 14 horas después de haber salido de dicho edificio para poder entrar al otro, sistemas de monitoreo de cuarentena, sistemas de alarmas al pasar la identificación en la entrada del edificio no penicilínico, códigos de colores para toda mercancía que vaya a ser entregada al edificio “contaminado”, todo objeto que entra al edificio no sale, por

lo que si se necesita algún documento este debe ser escaneado o fotocopiado en áreas neutrales, limpieza y monitoreo rutinarios de las áreas, etc. (Prevention of Trace Penicillin Contamination at Carolina, 2011).

Es la responsabilidad de proteger y evitar riesgos la que hace que se tome medidas extremas ante algunas situaciones como el cierre de la industria. Como se mencionó anteriormente, para evitar cualquier situación legal que provenga por el contacto de equipos “contaminados” con penicilina, la compañía ha decidido enviar dichos equipos al vertedero. Si bien es una decisión que no es compartida por muchos, las razones pueden ser comprendidas. En especial cuando la prevalencia de alergia a la penicilina en la población general es desconocida (Park & Li, 2005).

Los agentes de limpieza que están permitidos por la compañía para descontaminar las áreas son: hidróxido de amonía 5%, clorox 5% (0.25% hipoclorito de sodio), power kleen (10%) o amonía comercial Parsons: 2% (Penicillin Contamination Monitoring Program, 2011). No es un secreto que la clave de una buena limpieza es conocer la naturaleza del contaminante y su comportamiento para decidir el agente limpiador más adecuado (Wilson, 2005). En nuestro caso, se utilizará el hipoclorito de sodio (clorox) porque además de ser de fácil acceso, es económico, de fácil disposición y sobretodo se han encontrado varios estudios que demuestran su efectividad. En uno de estos estudios se demuestra que a bajas concentraciones es capaz de eliminar la alergenicidad de un agente y de fragmentar la proteína causante del problema. Demás estar decir que este producto es un desinfectante probado que es ampliamente utilizado en el tratamiento de agua potable así como en hospitales por su habilidad de destruir el virus de inmunodeficiencia humana y la hepatitis B no infecciosa (Chen & Eggleston, 2001).

Aunque se utilicen otras técnicas como la ozonación para la descontaminación, siempre recomiendan el uso de oxidantes en el agua para aumentar la efectividad, y nuevamente el agente sugerido es el hipoclorito de sodio. El mecanismo de acción es el siguiente: el ozono rompe la pared bacteriana primero, entrando a la célula e interrumpiendo la actividad de la enzima, actuando en el material nuclear eventualmente. Al mismo tiempo el oxidante en el agua puede atacar la pared rota interrumpiendo la actividad de los microbios, y causar daños a la estructura nuclear incluyendo el ácido nucleico. Esto se conoce como efecto doble golpe (Uhm et.al, 2007). En otro estudio se comparó la efectividad del hipoclorito de sodio con la de productos alternos en prevenir la transferencia de bacterias a y de superficies inanimadas. Estos productos alternos eran: amoníaco, bicarbonato de sodio, bórax, vinagre y líquido de fregar. Una vez más, el hipoclorito de sodio comprobó y confirmó que es la mejor opción. Esto es importante porque al consumidor ignorar la identidad de las bacterias presentes, es más prudente el uso de un desinfectante que ha sido probado ser de amplio espectro contra la actividad microbiana (Parnes, 1997). A continuación se presenta la reacción de hidrólisis del anillo beta lactámico de penicilina con hipoclorito de sodio, dando paso a la inactivación del antibiótico:



Hemos hablado de descontaminar penicilina y del mejor agente para hacerlo, pero también investigadores se han enfocado en cómo detectar y monitorear ésta sustancia en

diferentes fuentes. Esto es importante porque en esos lugares donde está presente se le considera un contaminante convirtiéndolo en un riesgo potencial. Hasta hace unos años atrás, penicilina y otros antibióticos beta lactámicos no habían sido detectados en muestras ambientales debido mayormente a la inestabilidad química de dicho anillo. Este es altamente sensitivo al pH, calor y enzimas beta lactamasas. Depende del ambiente donde se encuentre es que se propicia sus productos de degradación: ácido peniciloico, ácido peniloico, ácido penílico, ácido isopenílico y peniciloaldehído. Se ha reportado que el 3 al 5% de las reacciones alérgicas a la penicilina en los pacientes está atado con estos compuestos en cierta medida; con su influencia ambiental todavía desconocida. China se ha convertido en el mayor productor y consumidor de muchas clases de antibióticos. En el 2004, la salida de penicilina alcanzó los 35.6 mil toneladas. Es por esta razón que se hizo un estudio de éstos productos (penicilina y sus productos de degradación) en una planta de tratamiento de aguas residuales dentro de una facilidad de producción de penicilina y del río que recibe esta agua. Se encontró que la concentración de penicilina disminuye en el río según aumenta la distancia del punto de descarga, hasta no detectarse a 30km del lugar. El producto de degradación predominante fue el ácido peniloico en toda las muestra de agua (Li et.al, 2008).

Como parte del tratamiento de prevención que se le da al ganado para protegerlo; en este caso a las vacas, se utiliza penicilina. El problema es que se ha encontrado que este antibiótico puede estar presente en la leche que sacan de estas y traer consecuencias no deseadas en los consumidores. Para evitar esta situación, en Japón han decidido fijar el límite máximo permitido de residuos de penicilina a $0.004\mu\text{g/mL}$. Con este propósito en mente es que se ha desarrollado un método por HPLC que permita monitorear rutinariamente su contenido de manera fácil, en

tiempo corto, altamente preciso y que requiera el menos uso posible de solventes orgánicos (Furusawa, 2000).

Las industrias farmacéuticas que utilicen una facilidad donde se manufacturaba productos penicilínicos para producir unos no penicilínicos necesitan monitorear sus lotes para certificar que no hay presencia de ésta. En Japón se estableció un método cuantitativo para la determinación de trazas de contaminantes penicilínicos en medicamentos disponibles comercialmente. Se alcanzó un nivel de cuantificación de 0.06ng/ml para tres tipos de penicilina: Amoxilin, Ampicilin y Flucloxacilin. El límite de detección del método indica que éste es capaz de detectar estos contaminantes a niveles menores de 4ppb, lo que hace de este análisis uno de alta selectividad y sensibilidad en comparación con otros reportados en el campo farmacéutico (Takada et.al, 2005). No solo lograron conseguir un método efectivo, sino que también lograron cumplir con los límites y regulaciones exigidas por la Administración de Droga y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés). Según el Código de Regulaciones Federales (CFR, por sus siglas en inglés) que también se encuentra en los reglamentos de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP, por sus siglas en inglés) en algunos países, indica que la tolerancia permitida de penicilina en otros productos es no detectable utilizando un método analítico cuyo límite de detectabilidad sea de 0.006ppm. La cantidad necesaria de detección para infringir esta regla es de 0.03ppm. Sin embargo, estos valores aplican solo a Penicilina G y Ampicilin en un número limitado de productos que están listados en el método. Para otros antibióticos beta lactámicos donde esta metodología no funciona, es responsabilidad de la compañía en desarrollar, validar y usar otro análisis con sensibilidad similar.

Cabe destacar que según la Hoja de Seguridad (MSDS, por sus siglas en inglés), a piperacilina no se le conoce ningún síntoma por exposición ocupacional, ni tiene establecido

limites de exposición bajo OSHA (Occupational Safety and Health Administration) ni ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Este producto está exento bajo la agencia reguladora TSCA (Toxic Substance Control Act), y no esta listado bajo: CERCLA (Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act), SARA (Superfund Amendments and Reauthorization Act) y RCRA (Resource Conservation and Recovery Act).

Apartándonos de los riesgos de la penicilina, estaremos abordando otro problema que para este estudio es igual de importante. Estamos hablando de los desperdicios electrónicos. Debido al aumento tecnológico acelerado que vivimos en la actualidad, se le está dando énfasis a esta situación que ya resulta apremiante. El asunto es que además de que las categorías de clasificación son vagas, este desperdicio está bien medido en términos de masa pero no de contenido. Es esto último lo que cuenta para medir el impacto ambiental. Los vertederos de hoy tienen un exceso de los metales depositados allí como el oro, aluminio níquel, cobre, plomo, zinc, cadmio y mercurio. En muchos casos, estos se encuentran a concentraciones más altas de las que podríamos encontrar en los depósitos minerales naturales. Para sostener nuestra rapidez de consumo actual, el planeta tendría que crecer más de un tercio, y si todas las personas consumieran a la misma rapidez que un americano promedio, se necesitarían 5 planetas para sostenernos (Brahic, 2009). Al pasar tus objetos a otras personas, estas evitando que ellas compren cosas nuevas, reduciendo así los materiales que van a parar a los vertederos y a la vez la demanda total de recursos.

Aunque cualquier desperdicio nuevo y en crecimiento presenta retos con respecto al almacenamiento, recogido, reciclaje, disposición y el ambiente, los electrónicos resultan particularmente problemáticos por el arreglo químico y los componentes usados tan vastos para su manufactura. Estos incluyen toxinas conocidas como el plomo, mercurio y bifenilos

policlorinados. Además poseen componentes de gran valor como los mencionados en el párrafo anterior (oro, platino y cobre entre otros). Estudios de estas toxinas indican que son un peligro a la salud para adultos y niños. Algunos de los efectos son: pérdida de la audición, disfunción neurológica, cáncer pulmonar, daño renal, crecimiento lento, depresión, ansiedad, cambios de personalidad, problemas de sueño y problemas cognitivos entre otros (Prasher, 2009; Chen, Dietrich, Huo, 2011).

No hay una definición que abarque de forma equivalente a todo Estados Unidos debido a la ausencia de una regulación federal integral. Es por esta razón, que muchos estados han desarrollado sus propias reglas concernientes al desperdicio electrónico y de los artículos específicos que están cubiertos bajo esa categoría. Un estudio de la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) estimó que entre los años 2003 al 2005, 44% de estos desperdicios fueron dispuestos (vertederos e incineración), 45% almacenados o re-usados, y 11% reciclados. Esta última operación ha demostrado tener potencial de riesgo para los trabajadores que están expuestos a estos químicos a través de las partículas finas. En China se realizó un estudio en personas que trabajan en estos lugares y de los que están alrededores y se comparó con el resto de la población que no está asociada ni cercana al sitio y se encontró que en el primer grupo los niveles de varios químicos estaban sumamente elevados. Además de esto se encontró en varios lugares del cuerpo además de la sangre, como en la leche materna, la placenta y el cabello. Por su parte, en India, se tomaron muestras de tejido de plantas y animales cercanas a dicha área y se encontró concentraciones elevadas de estos contaminantes. De igual forma, el arroz que crece cerca del lugar tiene mas metales pesados de los permitidos para las personas (Townsend, 2011; Lepawsky & McNabb, 2010).

Los equipos eléctricos y electrónicos tienen un ciclo de vida que comienza con la manufactura del producto y termina con el manejo del desperdicio (fin de vida). Es el diseño el que determina las características del producto y por lo tanto la demanda de materia prima durante la manufactura. El objetivo principal de la última etapa es recobrar esa materia prima de la manera más efectiva posible, y destruir o remover los componentes con mayor potencial de riesgo (Chancerel, Meskers, Hagelüken, Rotter, 2009). El concepto de higiene material se crea para actuar en cada fase de ese ciclo de vida y evitar que materiales valiosos se “pierdan”. Además, tiene como meta el lograr mayor eficiencia en el proceso de reciclaje en términos de consumo de energía, y de emisiones de dióxido de carbono que tanto contribuyen al calentamiento global. Se espera que con estos ajustes y obteniendo una mayor producción de materiales de alta calidad en el reciclaje, se reduzca el consumo total de los recursos. Un estudio demostró que una remoción 20% más baja de cobre resulta en más de 50% de aumento en el potencial de calentamiento global, mientras que un 20% más alto de reducción de este mismo elemento produce un 70% de disminución en el impacto a este (Johansson et.al, 2009). Hay personas que piensan que por razones de intereses económicos y todos los beneficios que suponen estas compañías productoras de equipos tecnológicos, todos los problemas ambientales, de salud y seguridad industrial relacionados a esta actividad son ignorados (Liu & Li, 2010). Esperemos que no sea así, y de serlo que comience un cambio de mentalidad en las grandes empresas y a nivel colectivo para poder garantizar la buena calidad de vida que todos merecemos.

Estudio de caso

En Europa, Allan y Deeks (1996) realizaron una limpieza de descontaminación en instalaciones donde se manufacturaba penicilina y cefalosporina. El objetivo era remover todas

las trazas de esos antibióticos de superficies internas y externa de los equipos y los alrededores incluyendo paredes, pisos y techos hasta llegar a un punto donde no sean detectados. El procedimiento de limpieza adoptado en todos los casos fue basado en la hidrólisis del anillo beta lactámico utilizando soluciones de hidróxido de sodio (NaOH) seguido por enjuagues de agua. La concentraciones del NaOH fueron generalmente bajas (0.1-0.5%) por lo que no se necesitó de ácido fosfórico para neutralizar. La cantidad de enjuagues entre equipos fue variable, pero no entre corridas del mismo equipo. El enjuague fue realizado hasta conseguir que el pH de esa agua alcanzara un rango aceptable.

El método de muestreo preferido para todas las superficies accesibles fue el “swab”. El equipo de monitoreo utilizado fue el HPLC con detector ultra violeta (UV). La sensibilidad del método utilizado fue de 0.01µg/mL para los enjuagues, y de 0.01µg/ swab. Los resultados demostraron que a los 15 minutos con un tratamiento de 0.5% de NaOH, cefalosporina estaba en trazas, y a los 30min ya no era detectado.

Este estudio es una prueba de que es posible descontaminar los equipos, dándonos la oportunidad de buscar alternativas a su disposición en vertederos. Sobretudo hoy, 15 años más tarde, donde la tecnología es más avanzada y contamos con otros recursos que nos sirven de herramienta para este propósito. Aunque en nuestro caso usaremos hipoclorito de sodio, lo importante es que es un agente que ha sido validado por la industria para este fin y que ha dado resultado en otras situaciones.

Marco legal

En términos de la penicilina, no se encontró ningún reglamento, ley o algún otro documento legal estatal ni federal que regule su uso o disposición, ni que establezca límites de exposición. Lo más cercano a esto se encuentra contenido en el Código de Regulaciones

Federales y es concerniente a facilidades y contaminación cruzada. Estas regulaciones a su vez están contenidas en el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura que rigen a las farmacéuticas en algunos países como Puerto Rico.

21 CFR 211.176: Contaminación de Penicilina

Estipula que si existe una posibilidad razonable de que un producto no penicilínico haya estado expuesto a contaminación cruzada con penicilina, este producto debe ser analizado para presencia de penicilina. Dicho producto no debe ser comercializado si se encuentra niveles detectables cuando es analizado usando una metodología específica.

21 CFR 436.104: Actividad de Penicilina

Establece el método analítico estándar actual para determinar presencia de penicilina. Este método está limitado a la detección de Penicilina G y ampicilina en un número limitado de productos que están listados en el método, y no incluye otros antibióticos beta lactámicos. En situaciones donde esta metodología no funcione, es responsabilidad de la compañía el desarrollar, validar y usar otra metodología de igual sensibilidad. El método actual y propuesto bajo esta regulación está establecido con un límite de detección de 0.006ppm. Una cantidad de 0.03ppm detectada se considera en violación.

21 CFR 211.42 (d): Diseño y características de construcción

Requiere separación durante el proceso de productos penicilínicos de los no penicilínicos. Este puede ser alcanzado al sellar las dos operaciones, y no necesariamente significa edificios separados. Una separación adecuada debe incluir barreras físicas y sistemas de manejo de aire aislados. Personal y equipo que se encuentre en el área penicilínica no deben entrar a la no penicilínica. Esto debe operarse con procedimientos escritos y controles bien establecidos. Esta separación debe ser auditada, los procedimientos validados, y cuando sea necesario monitoreado.

Reglamento de Reducción y Reciclaje

Ley# 70 del 18 de septiembre de 1992. Establece como política pública el desarrollo e implantación de estrategias para lograr la disminución del volumen de residuos sólidos que requiere disposición en los sistemas de relleno sanitario (SRS) del país. Como parte de estas estrategias, se utilizarán tecnologías para reducir el uso de los SRS y recuperar materiales con potencial de ser reciclados o reutilizados y devueltos a la economía como productos o materia prima.

Reglamento de Reducción, Reutilización y el Reciclaje de los Desperdicios Sólidos en Puerto Rico

Ley#13 del 20 de enero de 1995. Enmienda la Ley de Reducción y Reciclaje con fines de ampliar el programa, crear nuevos incentivos para promover el reciclaje, especificar las responsabilidades de las agencias y municipios para desarrollar el reciclaje, y promover la reducción de desperdicios sólidos, la reutilización y separación en la fuente de materiales reciclables.

Ley# 411 del año 2000

Creada el 8 de octubre del 2000. Enmienda la Ley para la Reducción y el Reciclaje de 1992 con el fin de extender al año 2006 la meta de reciclar un 35% de los desperdicios sólidos, hacer mandatorio que los municipios recluten un Coordinador de reciclaje a tiempo completo y que asignen presupuesto a la Oficina de Reciclaje Municipal, impone responsabilidad de rendir informes durante la implantación de los Planes de Reciclaje, compeler a los municipios a llevar los materiales reciclables a las facilidades de recuperación de la Autoridad de Desperdicios Sólidos, ampliar el ámbito de entidades obligadas a implantar Planes de Reciclaje y aumentar la meta de compra de papel con fibra reciclada en el gobierno.

Plan Estratégico para el Manejo de los Residuos Sólidos en Puerto Rico

Desarrollado por la Autoridad de Desperdicios Sólidos en el 2004 con el propósito de desarrollar una guía que defina hacia donde debe dirigirse el manejo de los residuos sólidos en Puerto Rico. Para la elaboración de este plan se contó con la participación ciudadana, industriales, acarreadores privados, funcionarios municipales, colegios profesionales y académicos, agencias gubernamentales y organizaciones comunitarias y ambientales. Se identificaron 5 áreas de intervención: Reducción, Reuso y Reciclaje, Infraestructura, Desarrollo de Mercados y Participación. Para cada una de estas áreas se delinearon estrategias y acciones con relación al manejo y disposición adecuado de los residuos sólidos. Cada una de estas, cuenta con su respectivo análisis económico. El plan provee un total de 42 estrategias y 158 acciones específicas que habrán de efectuarse a corto, mediano y largo plazo.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Debido al cierre inminente de una industria farmacéutica que manufactura producto penicilínico, los equipos de laboratorio estarán siendo llevados a un vertedero después de una limpieza con hipoclorito de sodio. Esta compañía tiene procedimientos para la descontaminación y monitoreo de penicilina; sin embargo nunca se han utilizado estos resultados para evaluar opciones alternas a la disposición. Esta decisión fue tomada principalmente para evitar acciones legales contra la compañía por cualquier situación que pueda ser provocada por la penicilina. Por esta razón, se evaluó el potencial de riesgo es de los HPLC decomisados de esta facilidad penicilínica para maximizar la reutilización de estos equipos.

Área de estudio

Este estudio se llevó a cabo en una industria farmacéutica ubicada en el pueblo de Carolina.

Objetivos

- 1. Analizar la cantidad de penicilina en los HPLC decomisados para estimar el riesgo potencial y recomendar procesos de limpieza de ser necesario.**
- 2. Establecer procedimientos para el re-uso y transferencia de propiedad de los HPLC.**

Descripción de la población o muestra

Para los datos primarios, se analizó cuatro HPLCs y cuatro puntos de muestreo por cada equipo. Uno de ellos estuvo en otra facilidad penicilínica antes de estar en esta industria, por lo que representa nuestro peor escenario, y los otros eran los que había disponibles para el

procedimiento. Para los datos secundarios, se buscó la data correspondiente a este año de dos equipos con 97 puntos muestreados en total.

Periodo del estudio

El estudio se realizó durante los días 22 y 23 de marzo.

Fuente de datos

Los datos fueron obtenidos del laboratorio de microbiología de la industria farmacéutica.

Diseño metodológico

Para analizar la cantidad de penicilina presente en el equipo se hizo un pedido de análisis del equipo al laboratorio de microbiología antes de aplicar la limpieza con hipoclorito de sodio. Una vez se tomadas estas muestras y dependiendo de los resultados obtenidos se evaluó si era necesario hacer el pedido de limpieza para el mismo equipo a la compañía de mantenimiento contratada en la industria. Nuevamente, el laboratorio de microbiología sería el encargado de tomar las muestras de los mismos puntos en el equipo después del procedimiento. De ser necesaria la limpieza, esta se realizaría pasando un paño mojado en una solución de cloro al 5% (0.25% hipoclorito de sodio) a todas aquellas superficies que estaban expuestas. Se muestreó 4 puntos por cada HPLC. El análisis microbiológico está detallado en el Procedimiento PPG-00021357 (Penicillin Contamination Monitoring Program) y conlleva los siguientes pasos:

1) Preparación de soluciones

- preparar una solución “madre” de estándar de piperacilina (1000 μ g/mL)
- preparar la solución estándar de trabajo que es la que se va a utilizar para las soluciones siguientes (10 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel A (4 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel B (2 μ g/mL)

- preparar estándar de piperacilina nivel C (1 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel D (0.5 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel E (0.25 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel F (0.125 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel G (0.063 μ g/mL)
- preparar estándar de piperacilina nivel H (0.031 μ g/mL)
- almacenar las soluciones en envases de cristal a un rango de temperatura de 2°C hasta 8°C
- Preparar una solución de Penilinasasa (100,000 IU/mL)

2) Preparación de muestras

- Colocar un “swab” estéril en un tubo de ensayo con 10mL de amortiguador de fosfato 1% pH 6.0
- Tomar una muestra de un área aproximada de 2”x 3” con un aplicador de punta de poliéster estéril, previamente humedecido con 10mL de amortiguador de fosfato 1% pH 6.0
- Agitar por aproximadamente 30segundos los tubos con “swabs” después de tomadas las muestras.
- Separar una alícuota de 5mL de cada muestra y tratarla con 0.2mL de la solución de Penilinasasa. Agitar bien. Esto representara la muestra tratada. Los 5mL restantes serán identificados como las muestras no tratadas.
- Preparar un control positivo tomando una pequeña cantidad de materia prima de Piperacilina (la misma utilizada para las diluciones de los estándares), y tratarla como una muestra regular.

- Usar un tubo con amortiguador de fosfato como control negativo y tratarlo como una muestra regular.
- Encubar las muestras tratadas en un baño de agua a 37°C por una hora antes del ensayo.

3) Preparación de las placas Petri

- Derretir una cantidad suficiente de “Seed Agar” con 1% MgSO₄·7 H₂O, y enfriar hasta aproximadamente 50°C.
- Inocular el Agar con una cantidad previamente determinada de la suspensión de organismos *Micrococcus luteus* (M. luteus).
- Distribuir 8mL del agar inoculado de forma pareja dentro de la placa con una jeringuilla estéril y dejar que se solidifique.
- Colocar los cilindros de acero inoxidable encima de la superficie del agar solidificado usando fórceps.

4) Ensamblaje del ensayo para los estándares

- Usar un cilindro en el centro por placa para los estándares de los niveles desde la A hasta la D.
- Preparar en cuadruplicado (4 placas por cada nivel de estándar).
- Usar cuatro cilindros por placa para los estándares de los niveles desde la E hasta la H (una placa por cada nivel de estándar).

5) Ensamblaje del ensayo para la muestras

- Usar seis cilindros por placa para cada muestra. Preparar en duplicado (2 placas por muestra). Los cilindros son llenados hasta casi el tope con una pipeta automática o un aplicador de pipeta adecuado.

- Encubar las placas por 16 a 18 horas en una temperatura de 26 - 30°C.

Con estos resultados, se evaluó el riesgo potencial del equipo en caso de que una persona tenga contacto con el. Esto se hizo buscando literatura que presente límites de sensibilidad o reacción a una concentración dada. En caso de obtener un resultado detectable, se repetirá la limpieza hasta que la piperacilina no sea detectada, o se cambiará la concentración de clorox según amerite la situación. Esa misma data científica se consideró al momento de establecer el procedimiento para el re-uso y transferencia de propiedad de los HPLC que surgirá como una aportación del investigador. Aparte de los datos primarios obtenidos, se hizo una evaluación de la data obtenida durante este año a dos equipos a los que se les realizó el mismo análisis.

Análisis de datos

Para cuantificar la penicilina presente en la muestra, se midió el diámetro de la zona de cada cilindro usando un caliper. Lecturas menores de 9mm se consideraron insignificantes y fueron descartadas. Lecturas mayores de 9mm se consideraron positivas. La zona fuerte de inhibición para el estándar de referencia se debe obtener entre 14-18 mm. Se consideró un resultado positivo cuando las zonas de inhibición ocurrieron en la muestra no tratada, y no aparecieron en la misma muestra tratada con Penicilinas. Es negativo cuando no se presentó zona de inhibición en ninguna de las preparaciones de la misma muestra tratada o sin tratar con Penicilinas.

Se promedió las lecturas para cada uno de los ocho niveles de estándares, y se dibujó la curva estándar en papel de gráfica semi-logarítmica de 3 ciclos. El diámetro de la zona en mm se localizó en la abscisa (eje horizontal), y en la ordenada (eje vertical) las concentraciones en mcg/mL. A esta gráfica se le conoce como curva francesa. Para los resultados positivos en la muestra, se promediaron por separado las lecturas de la porción tratada y la no tratada. Se

comparó el promedio de las lecturas en los niveles de referencia para cada muestra con los del nivel de referencia del estándar. Se hizo una corrección para cada muestra sin tratar donde fue necesario, añadiendo o restando el valor de corrección de la lectura del promedio de esa muestra en particular. Se leyó el valor de la muestra corregida de la curva para obtener el factor de potencia.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos el riesgo que representan los HPLCs que serán decomisados de la facilidad penicilínica, y explorar otras opciones a la disposición en vertedero, como el re-
uso. Los resultados obtenidos de los objetivos principales fueron los siguientes:

Analizar la cantidad de penicilina en los HPLC decomisados para estimar el riesgo potencial y recomendar procesos de limpieza de ser necesarios.

Se muestrearon cuatro puntos en cada uno de los cuatro equipos. Estos puntos corresponden a las siguientes ubicaciones: tope, abanico ubicado en la parte trasera, área del carrusel y área de mezcla. Se escogieron estos lugares basados en su función, diversidad de materiales de construcción, nivel de exposición y dificultad del área. Estas muestras fueron tomadas con los equipos todavía ubicados dentro de la facilidad penicilínica para representar nuestro peor escenario. El equipo #1 corresponde al HPLC que fue traído de otra facilidad donde se manufacturaba penicilina, y que lleva en la actualidad más de cinco años en la presente industria.

Los resultados indican que en ninguna de las 16 muestras tomadas se detectó trazas de residuos de penicilina (Ver tabla 1). De acuerdo con los resultados del ensayo microbiológico y la sensibilidad de la prueba, un resultado $<$ de 9mm del diámetro del área de inhibición, también conocido como halo, corresponde a $0.00\mu\text{g/mL}$. Sin embargo, en este caso no se observó presencia de algún halo. Como se mencionó anteriormente, la presencia de un halo mayor de 9mm significa presencia de penicilina, y su concentración es proporcional a su diámetro. Mientras mayor diámetro tenga la muestra, mayor concentración de penicilina contiene. En el caso de los controles negativo y positivo, los resultados están de acuerdo a lo esperado. Es

importante recalcar que la manufactura del producto es continua. En la actualidad se realizan en promedio de 28 a 30 lotes mensuales, que equivale a aproximadamente 7 lotes semanales. Con esto se quiere dejar claro que los equipos están dentro de un edificio activo, y en teoría expuestos.

Estos resultados no sorprenden del todo. La ubicación de los equipos no es cercana al área de manufactura por lo que la exposición es mínima en comparación a otras áreas. De haber alguna contaminación con el producto, esta tendría que provenir principalmente del particulado que cargue el aire del edificio y su eventual deposición. Sin embargo, los controles de ingeniería, de construcción y administrativos son bastantes efectivos y estrictos como para poder reducir esta probabilidad. Algunos ejemplos de los controles de ingeniería son: extractores, flujos de aire y “sticky mats” entre otros. En el caso de los de construcción, nos referimos a que el área donde se manufactura queda en la parte posterior del edificio; evitando de esta forma el arrastre de producto por personas o corrientes de aire que pueda entrar al abrir las puertas, el uso de varias puertas antes de llegar al área de interés, y el uso de puertas “inteligentes”; que no son otra cosa que puertas que abren o cierran dependiendo del estado de la puerta siguiente. En otras palabras, una puerta no abre si hay otra de interés que esté abierta. En los controles administrativos podemos encontrar estipulaciones como vestimenta requerida, procedimientos específicos de entrada a las áreas, y rapidez de movimiento permitido dentro del área entre otras.

Al obtener estos resultados antes de la limpieza, no es necesario el muestreo de los equipos después de ella para propósitos de esta investigación. En este punto no tenemos valores de referencia detectados para ser comparados después del proceso. Como consecuencia tampoco tenemos recomendaciones a la limpieza existente de estos equipos.

Al evaluar la data que se ha generado del mismo análisis durante este año en 2 equipos: DI Water Skid y el Isolator, se encontró que ninguna de las áreas muestreadas presentó trazas de penicilina (Ver tablas 2- 4). En el caso del DI Water Skid, se movió el equipo fuera del edificio penicilínico para limpiarlo con hipoclorito de sodio, y después realizar el muestreo de 16 puntos. Con el Isolator se llevó a cabo una validación a pequeña escala para demostrar que aún después de trabajar con producto que contiene penicilina, el equipo es seguro para trabajar otros productos que no contienen dicho antibiótico. Se muestreó 27 puntos antes de realizar la limpieza y 54 después de la limpieza. Lo importante de las muestras que fueron tomadas antes de la limpieza, es que fueron tomadas justo al finalizar un análisis de rutina del producto penicilínico. Además, éste equipo está ubicado todavía dentro de la facilidad penicilínica.

El que se haya obtenido estos resultados es algo favorable ya que no se pudo encontrar un límite mínimo de cantidad de penicilina que provoque reacciones alérgicas. Pero si se encontró que de los pacientes que reportan un historial de alergia a penicilina, el 80 a 90% no presentan evidencia de los anticuerpos responsables de causar la alergia al realizárseles la prueba de piel. Por lo tanto, evitan usar penicilina innecesariamente (Park & Li; 2005).

Según el artículo “Penicillin Allergy” (Mayo Clinic, 2011), muchas personas que reportan tener alergia a la penicilina, no tienen una alergia real; sino que confunden las reacciones de efectos secundarios con éstas. También señalan que aunque se desconoce la razón de porqué algunas personas son alérgicas a este antibiótico y otras no, hay un grupo que ha demostrado estar en más riesgo. Este grupo incluye: personas entre las edades de 20 y 49 años, personas que toman penicilina frecuentemente, personas que tienen HIV/Sida, personas con fibrosis cística, y personas que hayan tenido reacciones alérgicas a este antibiótico u otras drogas en el pasado (Mayo Clinic, 2011; Clínica Subiza, 2011).

Establecer procedimientos para el re-uso y transferencia de propiedad de los HPLC.

Para este propósito, se propone lo siguiente:

- A) Cuando sea un movimiento de equipo entre “sites” de la misma compañía:
 - 1) Peticionario: Hacer la petición verbal, o por email
 - 2) Donador: Realizar limpieza del equipo y entregar copia de los resultados
 - 3) Donador: Mantener record de los resultados por equipo
 - 3) Transferir el equipo

- B) Cuando sea un Peticionario externo:
 - 1) Peticionario: Llenar una hoja de petición del equipo(s) de interés
 - 2) Donador: Realizar Limpieza del equipo
 - 3) Donador: Entregar copia de los resultados
 - 4) Peticionario: Firmar relevo de responsabilidad y hoja de documentos recibidos
 - 5) Donador: Entregar copia de todos los documentos recibidos y firmados
 - 6) Donador: Mantener record de equipos donados con toda la documentación

La alternativa A es la que se hace actualmente en la compañía bajo esa misma condición, excepto por la entrega de la copia de los resultados y el mantenimiento de un record. En este caso no se entiende necesario documentación con tanto detalle ya que es bajo el mismo patrono. En el caso de la situación B, se propone una acción más formal y rigurosa que permita la protección legal de la compañía donante. Las formas de pedido de equipo, relevo de responsabilidad y recibo de documentos que va a ser firmado por el recipiente, no existen en la compañía en la actualidad. Serían hojas que tienen que generarse para ese propósito. Unos “drafts” de estas formas fueron hechas y se presentan en el área de apéndices de este trabajo.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con los resultados obtenidos, podemos decir que nuestra hipótesis pudo ser aceptada y comprobada. Se logró la meta a través de los objetivos que fueron establecidos. Esto quiere decir, que los equipos pueden ser re-usados sin que presenten riesgo a las personas que estén en contacto con ellos, ya que el 100% de las muestras analizadas no presentó trazas de penicilina. Sin embargo, se recomienda continuar con la limpieza de rigor de estos equipos como método de prevención.

El re-uso puede lograrse al transferir estos equipos a otras facilidades de la misma compañía, a otras compañías, o donándolas a instituciones universitarias o de investigación. La situación económica actual ha hecho que las compañías tanto privadas como públicas hayan tenido que hacer ajustes en términos monetario para poder mantenerse en funcionamiento. Esto puede reflejarse en los despidos que han ocurrido en todos los sectores del mercado, y los cierres de varias compañías. Me atrevería decir que a las compañías pequeñas o independientes se les hace más difícil o les impacta más la situación en comparación con compañías multinacionales o multimillonarias.

Con la donación de estos equipos estaríamos beneficiando estas instituciones cuyo poder de adquisición es bajo y dándole una oportunidad de progreso sin afectar su presupuesto. Estaríamos eliminando la barrera económica para adelantar el progreso en términos de conocimiento y crecimiento personal, profesional y económico. A nivel académico se estaría ofreciendo al estudiante una experiencia que lo prepararía para ir competitivo al mundo laboral al poder trabajar con equipos que se utilizan en la actualidad y que son más adelantados

tecnológicamente en muchas ocasiones. Más aún, se podría establecer un precedente para otras compañías que se encuentren en la misma situación. Aquí solo nos enfocamos en los HPLC, pero son muchos más los equipos que estarían disponibles para este propósito, muchas menos toneladas dirigidas al vertedero y muchos granitos de arena para una educación y un futuro mejor sin riesgo.

LITERATURA CITADA

- Allan, W., & Deeks, T. (1996). Rapid liquid chromatographic determination of residual penicillin G in milk. *European Journal of Parenteral Sciences*, 1(4), 107-112.
- Aponte, E. (2005). La Economía de Puerto Rico en la Economía Global y la Educación Superior. *Cuaderno de Investigación en la Educación (Centro de Estudios de la Educación Superior, Universidad de Puerto Rico, Río Piedras)*. Num.20 (dic.).
- Autoridad de Desperdicios Sólidos. (1992). Ley para la Reducción y Reciclaje de Desperdicios Sólidos en Puerto Rico. LPRA 12 § 1320. Extraído de www.ads.gobierno.pr.
- Autoridad de Desperdicios Sólidos. (1995). Reglamento de Reducción, Reutilización y el Reciclaje de los Desperdicios Sólidos en Puerto Rico. Extraído de www.ads.gobierno.pr.
- Autoridad de Desperdicios Sólidos. (2000). *Ley #411 del año 2000: Enmienda de la Ley para la Reducción y Reciclaje de Desperdicios Sólidos en Puerto Rico*. Extraído de www.ads.gobierno.pr.
- Autoridad de Desperdicios Sólidos. (2004). *Plan Estratégico para el Manejo de los Residuos Sólidos en Puerto Rico*. Extraído de www.ads.gobierno.pr.
- Autoridad de Desperdicios Sólidos. (2011). Reciclaje: Información General de Desperdicios Electrónicos o “E-Waste”. Extraído de www.ads.gobierno.pr.
- Ayala, C.J. (2008). La formación de capital local en Puerto Rico, 1947 al presente. *Revista de Ciencias Sociales (Departamento de Sociología Universidad de California en Los Ángeles)*. Num.18.
- Báez, C. (2011). *La conservación del ambiente: un reflejo de nuestra sociedad*. Extraído de www.junteambiental.com.

Brahic, C. (2009). Follow that trash. *New Scientist*, 203(2726), 36-39.

Chancerel, P., Meskers, C. M., Hagelüken, C., & Rotter, V. (2009). Assessment of Precious Metal Flows During Preprocessing of Waste Electrical and Electronic Equipment. *Journal of Industrial Ecology*, 13(5), 791-810. doi:10.1111/j.1530-9290.2009.00171.x

Chen, A., Dietrich, K., Huo, X., & Ho, S. (2011). Developmental neurotoxins in e-waste: an emerging health concern. *Environmental Health Perspectives*, 119(4), 431-438.

Chen, P. P., & Eggleston, P. A. (2001). Allergenic proteins are fragmented in low concentrations of sodium hypochlorite. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(7), 1086-1093. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01127.x

Clinica Subiza. (2011). *Alergia a Betalactámicos*. Extraído de www.clinicasubiza.com

Compañía de Desarrollo Industrial de Puerto Rico. (2007). *Innovación en la biociencias*. Extraído de www.pridco.com

Fortner, C., Finley, R., & Schimpff, S. (1982). Piperacillin sodium: antibacterial spectrum, pharmacokinetics, clinical efficacy, and adverse reactions. *Pharmacotherapy*, 2(6), 287-299.

Furusawa, N. (2000). Rapid liquid chromatographic determination of residual penicillin G in milk. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 368(6), 624-626.

Greenberg, M., & Lee, D. (2003). Pharmaceutical Manufacturing. *Occupational, Industrial, and Environmental Toxicology*, 48, 526-531.

Hospira GEHS. (2010). Piperacillin/Tazobactam Powder for Solution for Injection or Infusion. *Material Safety Data Sheet*.

- Johansson, J. G., & Björklund, A. E. (2010). Reducing Life Cycle Environmental Impacts of Waste Electrical and Electronic Equipment Recycling. *Journal Of Industrial Ecology*, 14(2), 258-269. doi:10.1111/j.1530-9290.2009.00191.x
- Junta de Calidad Ambiental. (2001). *Enmiendas al Reglamento para el Control de la Contaminación Atmosférica de la Junta de Calidad Ambiental para cumplir con los requisitos para Planes Estatales de la Sección 111(d) de la Ley Federal de Aire Limpio para implantar las Guías de Emisiones para sistemas de Relleno Sanitario*. Extraído de www.jca.gobierno.pr.
- Lepawsky, J., & McNabb, C. (2010). Mapping international flows of electronic waste. *Canadian Geographer*, 54(2), 177-195. doi:10.1111/j.1541-0064.2009.00279.x
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H., & Jin, F. (2008). Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Water Research*, 42, 307-317. doi:10.1016/j.watres.2007.07.016
- Liu, W. T., & Li, K. C. (2010). Application of reutilization technology to waste from liquid crystal display (LCD) industry. *Journal of Environmental Science & Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 45(5), 579-586. doi:10.1080/10934521003595589
- Marin, P. (2011). *El impacto del cierre de los cinco vertederos*. Extraído de www.junteambiental.com.
- Mayo Clinic (2011). *Penicillin Allergy*. Extraído de www.mayoclinic.com
- Park, M. A., & Li, J. C. (2005). Diagnosis and Management of Penicillin Allergy. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(3), 405-410.
- Parnes, C. (1997). Efficacy of sodium hypochlorite bleach and "alternative" products in preventing transfer of bacteria to and from inanimate surfaces. *Journal of Environmental Health*, 59(6), 14-19.

- Patiño, N. (2006). Penicilina. (Spanish). *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 49(4), 169-171.
- Penicillin Contamination Monitoring Program. (2010). *Standard Operation Procedures*. PPG-00021357.
- Prasher, D. (2009). Heavy metals and noise exposure: Health effects. *Noise & Health*, 11(44), 141-144. doi:10.4103/1463-1741.53358
- Prevention of Trace Penicillin Contamination at Carolina. (2011). *Standard Operation Procedures*. PPG-00021546.
- Scientific Incorporation. (2011). *High Performance Liquid Chromatography*. Extraído de www.spectralabsci.com
- Takada, W., Adachi, T., Kihara, N., Kitamura, S., Kitagawa, T., Mifune, M., & Saito, Y. (2005). Quantitative determination method for trace amount of penicillin contaminants in commercially available drug product by HPLC coupled with tandem mass spectrometry. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53(2), 172-176.
- Townsend, T. (2011). Environmental issues and management strategies for waste electronic and electrical equipment. *Journal of the Air & Waste Management Association (1995)*, 61(6), 587-610.
- Uhm, H. S., Lee, H. Y., Hong, Y. C., Shin, D. H., Park, Y. H., Hong, Y. F., & Lee, C. K. (2007). A decontamination study of simulated chemical and biological agents. *Journal of Applied Physics*, 102(1), 013303. doi:10.1063/1.2752544
- Vestara. (2007). *Managing Pharmaceutical Waste: a Discussion Guide for Health-System Pharmacists*.
- Waters. (2002). *Waters 2695 Separations Module: Operator's Guide*, 1, 36-54.

Willing, S. H., & Stoker, J. R. (1997). *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control*. CRC Press.

Wilson, D. I. (2005). Challenges in Cleaning: Recent Developments and Future Prospects. *Heat Transfer Engineering*, 26(1), 51-59. doi: 10.1080/01457630590890175

Winston, D.J., Murphy, W., Young, L.S., & Hewitt, W.L. (1980). Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *American Journal of Medicine*, 69(2), 255-261. doi: 10.1016/0002-9343(80)90386-1

World Bank Group. (1998). Pharmaceuticals Manufacturing. *Pollution Prevention and Abatement Handbook*, 382-386.

TABLAS

Tabla 1

Cantidad de penicilina presente en los equipos (HPLC) antes de la limpieza.

Equipo	Tope	Abanico	Carrusel	Area de mezcla
1	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
2	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
3	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
4	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm

<9mm = 0.0µg/mL penicilina

Tabla 2

Cantidad de penicilina presente en DI Water Skid después de la limpieza.

Muestra	Diametro del halo
1	<9mm
2	<9mm
3	<9mm
4	<9mm
5	<9mm
6	<9mm
7	<9mm
8	<9mm
9	<9mm
10	<9mm
11	<9mm
12	<9mm
13	<9mm
14	<9mm
15	<9mm
16	<9mm

<9mm = 0.0µg/mL penicilina

Tabla 3

Cantidad de penicilina presente en el Isolator antes de la limpieza.

# Corrida	#Muestra								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
2	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
3	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm

<9mm = 0.0µg/mL penicilina

Tabla 4

Cantidad de penicilina presente en el Isolator después de la limpieza.

# Corrida	#Muestra								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
2	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
3	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
4	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
5	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm
6	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm	<9mm

<9mm = 0.0µg/mL penicilina

APÉNDICES

Puntos de muestreo del equipo



TOPE



ABANICO



AREA DE MEZCLA



CARRUSEL

DI Water Skid



Isolator



Forma para Petición de Equipo

Compañía/Institución Peticionaria: _____

Equipo: _____

Cantidad: _____

Persona Peticionaria: _____

Teléfono de Contacto: _____

Correo Electrónico: _____

(Firma)

(Fecha)

Para Uso Interno

Número de Identificación del Equipo: _____

Facilidad: _____ **PAR** _____ **PIPE**

Ubicación: _____

Persona Encargada de Aprobación: _____

(Firma)

(Fecha)

Forma de Relevo de Responsabilidad

Yo _____, representante de _____
certifico que he venido voluntariamente para hacer la petición del(los) equipo(s)
_____. Se me ha informado sobre la ubicación previa del(los) equipo(s) en la
facilidad penicilínica. He recibido orientación sobre los riesgos de éste producto y de cómo se
manejó su descontaminación en el(los) equipo(s). Se me ha entregado copia de los resultados
correspondientes a la limpieza, y se me ha explicado lo que implican. Entiendo toda la
información brindada y acepto junto con la Compañía o Institución que represento, toda la
responsabilidad de aquí en adelante de cualquier evento que pueda ser causado por éste (éstos)
equipo(s). Libero a (***nombre de la Compañía***) de cualquier responsabilidad y renuncio a llevar a
cabo cualquier acción legal contra la misma.

(Firma de la Peticionaria)

(Fecha)

(Firma Encargado de Aprobación)

(Fecha)

Hoja de Cotejo de Documentos Recibidos

Certifico que he recibido copia de los siguientes documentos:

- 1) Resultados de la limpieza del (los) equipo (s): _____
- 2) Relevó de Responsabilidad: _____
- 3) Copia de la petición de equipo(s): _____
- 4) Hoja de Cotejo de Documentos Recibidos: _____

(Firma de Peticionaria)

(Fecha)