

**UNIVERSIDAD CENTRAL “MARTA ABREU” DE LAS VILLAS  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA  
CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS**



**APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA DE NANOFILTRACIÓN Y  
CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS PARA LA RECUPERACIÓN  
DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO G-1**

Tesis presentada en opción al grado Científico de Doctor en Ciencias  
Técnicas

MARLENE BRITO MARTÍNEZ

**Santa Clara  
2013**



**UNIVERSIDAD CENTRAL “MARTA ABREU” DE LAS VILLAS  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA  
CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS**



**APLICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA DE NANOFILTRACIÓN Y  
CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS PARA LA RECUPERACIÓN  
DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO G-1**

Tesis presentada en opción al grado Científico de Doctor en Ciencias  
Técnicas

Autor: MSc. Ing. MARLENE BRITO MARTÍNEZ

Tutores: Prof. Tit., Zenaida Rodríguez Negrín, Dra C

Prof. ir. Bart Van der Bruggen, Dr

Consultante: Prof. ir. Patricia Luis Alconero, Dra

**Santa Clara  
2013**



*Si he conseguido ver más lejos es porque me he aupado en hombros de gigantes.*

*(Isaac Newton, 1642 – 1727)*



## **DEDICATORIA**

A mis Padres, en especial a mi mamá

A mis hijos

A mi hermana y sobrinas

A toda mi familia



## AGRADECIMIENTOS

La presente tesis doctoral se inserta en uno de los retos más importantes de la línea de investigación de desarrollo de fármacos por vía sintética y natural en el Centro de Bioactivos Químicos; es decir, recuperar el ingrediente farmacéutico activo 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano(G-1) del etanol residual de la purificación de G-1 y del agua residual.

Durante la confección del presente trabajo, su autora, Marlene Brito Martínez, ha disfrutado de una beca ERASMUS MUNDUS para la realización de dos estancias de investigación de seis meses en la KULeuven, Belgium, en la Facultad de Ingeniería Química, en la sección Ingeniería de Procesos para Sistemas Sostenibles (ProceESS) y tres meses con el apoyo financiero perteneciente al Programa Belga de Colaboración Inter-Institucional VLIR-UCLV perteneciente al Proyecto # 7: “Educación Ambiental y Tecnologías más Limpias”, en el mismo departamento.

Por todo ello, expresamos nuestro más sincero agradecimiento hacia dichas instituciones.

Considero que una parte importante de la tesis la constituyen los agradecimientos, donde brevemente intentamos reconocer a todas las personas que de una u otra forma colaboraron y permitieron la realización de esta tesis.

Han sido varios años de esfuerzo y dedicación y durante este camino son muchas las personas que han aportado una idea, una palabra de apoyo o lo más valioso, su tiempo, dando un fuerte impulso al trabajo que representa esta tesis. Todo lo que pueda decir no será suficiente para expresar mi gratitud.

En primer lugar, no solo porque así lo requieren las formas sino porque es el lugar que merecen ocupar, agradezco enormemente la labor que han realizado mis tutores de tesis Zenaida Rodríguez Negrín, quien me dio el impulso para comenzar el doctorado, y siempre me ofreció su apoyo, y con su experiencia profesional dirigió esta investigación de la mejor manera, a Bart Van der Bruggen que se mostró dispuesto a asesorar mi tesis, que tanto me ayudó a culminar este proyecto, las oportunidades que me ofreció durante la estancia en el departamento, la ayuda para solucionar todos los obstáculos hacen que me sienta orgullosa de haber formado parte de su grupo de trabajo.

Asimismo, no puedo dejar de mencionar a mi tutora de tesis y amiga Patricia, de quien recibí ayuda desde el primer día de mi llegada al departamento, gracias por su amistad y por estar conmigo en los momentos difíciles, por su constante esfuerzo, por poner a mi alcance todos los medios necesarios para llevar a cabo mi trabajo, creo que sin ella este trabajo no hubiese sido posible.

Me gustaría agradecer a todos mis colegas del laboratorio de la KULeuven, en la sección de Ingeniería de Procesos para Sistemas Sostenibles ProceESS, donde tuve la

oportunidad de compartir durante 15 meses, fue una etapa muy especial en mi vida, en particular la ayuda prestada por Nora, quien siempre estuvo dispuesta a ofrecerme su amistad y colaboración y por sus consejos tan oportunos, a Herman por su paciencia, por su ayuda incondicional, el asesoramiento en el trabajo, su trato siempre amable y cortés, a ese gran especialista que nunca escuche decir “no tengo tiempo” o “es imposible de reparar”, por ser una persona maravillosa y por hacerme sentir tan bien, a Cristhine por su ayuda en los análisis de todas mis muestras, a Michele por poner a mi alcance todos los reactivos, al colectivo entusiasta de diferentes nacionalidades que estuvo a mi lado en el laboratorio, ellos son: Arcadio, Angie, Rodrigo, Ruixin, Johan, Siavash, , Ashak, Priyanka, Anh, Steven, Afsoon, Yang, y finalmente al personal de apoyo que tanto cariño me brindaron Beatriz, Alena, Marie Claude. El apoyo recibido por todos y en todo momento ha sido formidable.

Quiero agradecer sinceramente a todos mis compañeros de trabajo del Centro de Bioactivos Químicos, los que comenzaron conmigo y a los que conocí después, han sido varios años de esfuerzo y dedicación y muchas las personas que han aportado una idea, son tantos que no puedo nombrarlos a todos, pero me gustaría agradecer a Guillermo, Raque, Maria Isabel, Lourdes, Neyda, Heydi, Serra, Luisito, Rosy, Fide, Tania, Arelis, Amalia, Josefa, Mirleida, al colectivo del departamento de economía, por su ayuda, Gracias.

No puedo tampoco dejar de agradecer a mis amigas Cuqui y Zenaida, por su aliento en los momentos duros, a mi amigo el Chini, por soportarme durante mi estancia en Leuven, por escucharme en las buenas y en las malas, por su amistad y por estar conmigo en los momentos difíciles, a Dulce que tanto me acompañó en las largas

caminatas después de terminar los experimentos cuando estábamos en Bélgica, a Mónica que tantos consejos me dio y que está muy lejos, a Marlein que siempre me brindó su ayuda incondicional, y a mi amigo Alexis con quien compartí 6 meses de trabajo en el laboratorio, por su ayuda, Gracias.

No puedo dejar de mencionar a mis profesores de tantos años Agustín y Estupiñán, que con sus conocimientos y experiencia tanto me ayudaron a seguir adelante, también agradecer a los miembros del Departamento de Ingeniería Química.

A Millo me gustaría agradecerle muy sinceramente su ayuda incondicional, su paciencia conmigo y su agilidad para resolverme todos los problemas.

No puedo tampoco dejar de agradecer a Alberto por sus consejos y apoyo para seguir adelante en esta tarea tan larga y difícil, por estar a mi lado cuando lo he necesitado.

Y por último, pero como ya se sabe no menos importante sino todo lo contrario, a mis hijos jimaguas Gaby y Nesty, y a mi hija mayor Claudia, la que con su talento me ha dedicado muchas horas, me ha dado mucho ánimo, a ella que tanta responsabilidad le entregué aun sin finalizar sus estudios en el cuidado de sus hermanos y su abuela, a los tres que con su amor y comprensión fueron el apoyo y la motivación para obtener esta meta en mi vida sin llegar a desfallecer, sin ustedes está claro que no habría podido empezar ni acabar y que a partir de ahora les prometo que estaré más disponible.

No quiero olvidar a alguien que ya no está y tanto me ayudo con mis hijos pequeños y de seguro estaría muy orgullosa, mi tía Mireya nunca te olvidare y te agradezco de corazón.

A mis padres, mi hermana Ana Rosa mi consejera, mi ayuda, a todos que con su incondicional amor estuvieron siempre apoyando este proyecto y pusieron su parte para

que lograra culminarlo, a mi papá que me ha impulsado a seguir adelante y en especial a mi mamá mi mano derecha y mi vida, y a quien debo este trabajo y creo nunca poder llegar a recompensar como se merece, a mis dos sobrinas (Ana Laura y Amanda), mi tía Ita a quien considero mi segunda mamá y mis primos, Dania, Dunia y Denito por ser parte de mi vida también. En fin a todos va dedicado este trabajo.

He puesto especial cuidado en no olvidarme de nadie. Estoy segura que he recibido ayuda de muchas otras personas sin que yo haya sido consciente de ello. A todas mi agradecimiento.

Muchas gracias a todos.



## SÍNTESIS

En este trabajo se realiza la recuperación del ingrediente farmacéutico activo 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (denominado G-1), con el empleo de la tecnología de nanofiltración y cristalización por membranas en el etanol residual del proceso de purificación del G-1 y en una solución acuosa resultante de las etapas de síntesis y purificación de G-1 y Vitrofural®.

Se sintetizaron membranas por el método de inversión de fases a cuatro concentraciones de polímero 25 %, 27 %, 30 % y 32 % en peso, y se evaluaron con cuatro membranas comerciales de nanofiltración NF 90, NF 270, DESAL 51HL y NF 30F, comparándolas a través del potencial de nanofiltración en una configuración de flujo cruzado en términos de retención y permeabilidad. Como resultado se seleccionaron las mejores membranas, así como las vías para lograr mejoras en una unidad de nanofiltración para la recuperación de G-1 del residual.

Se propone, además, un procedimiento tecnológico para la cristalización por membranas en la recuperación del ingrediente farmacéutico activo en una forma cristalina a partir de soluciones acuosas. Se aplicó el modelo de resistencia en serie, lo que permitió obtener teóricamente a través de correlaciones matemáticas los coeficientes individuales de transferencia de masa en la alimentación, la membrana y el permeado.



## **ABSTRACT**

In this work the recovery of the active pharmaceutical ingredient 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinyl)-furan (named G-1) is carried out. To this end, we employ the Nanofiltration and Membrane Crystallization technology, which is applied to residual ethanol produced during the purification process of G-1, and to waste aqueous solutions resultant from the synthesis stages and purification of G-1 and Vitrofur®.

The membranes have been synthesized according to the phase inversion technique at four different polymer concentrations 25%, 27%, 30% and 32% in weight, and they have been compared with four commercial membranes for nanofiltration NF 90, NF 270, DESAL 51HL and NF 30F. The comparison is realized in a nanofiltration system using a cross flow configuration, taking into account retention and permeability. This procedure allows to select the best membranes, as well as the required modifications to improve the nanofiltration unit for the recovery of G-1.

Also, we propose a technological procedure that uses membrane crystallization for recovering the active pharmaceutical ingredient in a crystalline form starting from waste aqueous solutions. Moreover, the individual coefficients of mass transfer are theoretically obtained through mathematical correlations for the feeding, the membrane, and the permeate.



# TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>6</b>
1.1. CONTAMINANTES EMERGENTES.....	6
1.2. LA INDUSTRIA QUÍMICO-FARMACÉUTICA. TECNOLOGÍAS DE TRATAMIENTO DE CONTAMINANTES.....	7
1.3. NANOFILTRACIÓN.....	9
1.3.1. <i>Aplicación de la nanofiltración en la recuperación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA)</i> .....	10
1.4. FACTORES QUE AFECTAN EL RECHAZO DE SOLUTO EN MEMBRANAS DE NANOFILTRACIÓN. ....	13
1.4.1. <i>Influencia de las propiedades físico-químicas de la membrana y del soluto</i> .....	15
1.4.2. <i>Influencia de las condiciones operacionales</i> .....	17
1.5. CARACTERIZACIÓN DE MEMBRANAS DE NANOFILTRACIÓN MEDIANTE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO (SEM). ....	21
1.6. CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS PARA LA OBTENCIÓN DE CRISTALES DE INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS.....	22
1.7. CONTACTORES DE MEMBRANAS.....	25
1.8. PARÁMETROS MÁS IMPORTANTES EN LA CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS:.....	28
1.8.1. <i>Flujo a través de la membrana</i> .....	28
1.8.2. <i>Velocidad de flujo en la alimentación</i> .....	29
1.9. APLICACIONES DE LA CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS.....	30
1.10. IMPORTANCIA DE LA PRODUCCIÓN DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO G-1. ....	31
1.10.1. <i>Descripción tecnológica del proceso de obtención del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2- bromo-2-nitroetano (G-1)</i> .....	31
1.11. CONCLUSIONES PARCIALES.....	32

<b>2. SÍNTESIS Y SELECCIÓN DE MEMBRANAS DE NANOFILTRACIÓN PARA LA RECUPERACIÓN DEL G-1 EN CORRIENTES RESIDUALES .....</b>	<b>34</b>
2.1. DISPOSICIÓN DE LAS CORRIENTES RESIDUALES MEDIANTE TRATAMIENTO FÍSICO-QUÍMICO EN EL CENTRO DE BIOACTIVOS QUÍMICOS.....	34
2.2. CARACTERIZACIÓN DE LAS CORRIENTES RESIDUALES SEGREGADAS.....	39
2.3. CARACTERIZACIÓN DE LAS MEMBRANAS DE NANOFILTRACIÓN.....	43
2.3.1. Selección de membranas de nanofiltración .....	44
2.3.2. Pretratamiento de las membranas.....	49
2.3.3. Parámetros de operación determinados en la caracterización de las membranas...49	
2.4. APLICACIÓN DE LA NANOFILTRACIÓN EN EL MÓDULO DE FLUJO TRANSVERSAL.....	51
2.4.1. Estudio del flujo de permeado y retención del soluto en membranas sintetizadas y membranas comerciales.....	52
2.4.2. Efecto de la piridina en la recuperación de G-1 en las membranas comerciales.....	56
2.4.3. Efectos de otras impurezas: anhídrido acético y bromo.....	59
2.4.4. Caracterización de las membranas mediante la técnica de microscopía electrónica de barrido (SEM).....	60
2.4.5. Limpieza de las membranas.....	61
2.4.6. Estabilidad de las membranas sumergidas en etanol.....	62
2.5. CONCLUSIONES PARCIALES.....	63
<b>3. TECNOLOGÍAS DE MEMBRANAS EMPLEADAS EN LA RECUPERACIÓN DE G-1 .....</b>	<b>65</b>
3.1. APLICACIÓN DE NANOFILTRACIÓN EN FLUJO CRUZADO.....	66
3.1.1. Procedimiento experimental en nanofiltración en flujo cruzado.....	66
3.1.2. Estudio del flujo de permeado y retención del soluto en membranas sintetizadas y membranas comerciales.....	69
3.1.3. Viabilidad técnica de la Nanofiltración para la recuperación de G-1.....	73
3.2. CRISTALIZACIÓN POR MEMBRANAS.....	76
3.2.1. Procedimiento experimental.....	77

3.2.2.	<i>Coefficientes de transferencia de masa.....</i>	80
3.2.3.	<i>Influencia de la concentración de G-1 en la transferencia de masa.....</i>	84
3.2.4.	<i>Influencia del caudal del lado de la carcasa y fibra o lumen. ....</i>	87
3.2.5.	<i>Cristalización de Vitrofur®: Influencia de la concentración de la alimentación en la transferencia de masa. ....</i>	89
3.2.6.	<i>Caracterización de los cristales.....</i>	91
3.3.	ANÁLISIS ECONÓMICO DE LAS TECNOLOGÍAS DE MEMBRANAS PROPUESTAS.....	92
3.3.1.	<i>Evaluación económica de una unidad de NF y dos unidades de NF en serie por métodos dinámicos .....</i>	93
3.3.2.	<i>Evaluación económica de la cristalización por membranas.....</i>	94
3.4.	CONCLUSIONES PARCIALES.....	95
	<b>CONCLUSIONES GENERALES.....</b>	<b>97</b>
	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>99</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>100</b>
	<b>ANEXOS</b>	



## **INTRODUCCIÓN**

La industria farmacéutica, por sus diferentes modalidades en las operaciones, produce residuos de variadas composiciones y concentraciones, lo que genera un gran número de contaminantes cuyos efectos nocivos alcanzan el medio que nos rodea; muchos de estos compuestos sintéticos se encuentran en las aguas residuales, solo en este siglo se contabiliza en más de catorce millones la cifra de compuestos orgánicos sintetizados (Carballa *et al.*, 2004). Cuba no es una excepción al respecto, por lo que se hace necesario eliminar la posibilidad de su impacto al ambiente, así como en la salud de la población y de los trabajadores.

El principal problema que se afronta es la carencia de soluciones tecnológicas nacionales para los residuos líquidos de la producción de diversos medicamentos novedosos y de avanzada, los cuales generan aguas residuales no caracterizadas ni evaluadas anteriormente en procesos de tratamiento. Su disposición produce serios impactos en los recursos hídricos y causan el incumplimiento de regulaciones y normas ambientales vigentes.

El Centro de Bioactivos Químicos (CBQ) de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas trabaja en el desarrollo de varios compuestos bioactivos pertenecientes a la familia de los nitrovinilfuranos obtenidos a partir del furfural, los cuales presentan una gran diversidad de acciones farmacológicas y perspectivas de utilización como ingredientes farmacéuticos activos. Entre los de mayor grado de avance se encuentra el

1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano denominado G-1, inexistente en el mercado internacional, que posee una potente doble acción antifúngica y antibacteriana de amplio espectro y un mecanismo de acción que difiere de los bactericidas y fungicidas actuales. Otro de los compuestos derivados del furfural es el 1-(fur-2-il)-2-nitroetano (G-0) del cual se reportan posibles usos tales como coccidicida y antiinflamatorio (Bravo, 1998), además es reportado como materia prima para la síntesis de otros productos de gran interés como el G-1.

En la producción por síntesis química, del ingrediente farmacéutico activo (IFA) G-1, se generan residuales líquidos con presencia de compuestos altamente tóxicos y causantes de contaminación ambiental; no obstante se puede lograr una mejora sustancial puede ser lograda desde los puntos de vista económico y medioambiental si esos compuestos son recuperados.

Para remover las sustancias contaminantes de estas aguas es necesario el uso de equipos y tecnologías, tradicionales o modernas, para lo cual el centro ha realizado diferentes estudios basados en tratamientos físico-químicos con el objetivo de disminuir el carácter tóxico de los licores concentrados, sin embargo estas actividades no cubren los criterios de sostenibilidad, y tienen que implementarse nuevas estrategias para la recuperación de los compuestos que están presentes en los residuales. La aplicación de las tecnologías de membranas puede ser una solución potencial, en este sentido las modernas membranas de alto rechazo tienen la capacidad de retener contaminantes orgánicos (Ahmad *et al.* 2004). La corriente residual con mayor volumen es el etanol residual de purificación de G-1 y este principio activo presenta interés comercial en relación con los otros

compuestos y un alto valor agregado por ser la base de varias formulaciones empleadas en las tres esferas: agrícola, veterinaria y humana.

Desde el punto de vista científico, el presente trabajo se inserta en uno de los retos más importantes de la línea de investigación de desarrollo de fármacos por vía sintética y natural: recuperar el ingrediente farmacéutico activo 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano(G-1) del etanol residual de la purificación de G-1 y del agua residual con el objetivo de aumentar el rendimiento del proceso de producción de Vitrofur® que se realiza a ciclo completo en el Centro de Bioactivos Químicos.

**Problema de investigación científica:**

En el Centro de Bioactivos Químicos se han detectado pérdidas del principio activo G-1 durante el proceso de síntesis, purificación y a través de las aguas residuales y no existe una tecnología efectiva para la recuperación del mismo, que sea técnica y económicamente factible y que contribuya a la no contaminación del ecosistema.

Para solucionar el problema científico se plantea como **Hipótesis:**

Es posible evaluar soluciones tecnológicas para recuperar el G-1 del etanol residual de su proceso de purificación y de las aguas residuales, al utilizar como tecnología la nanofiltración y cristalización por membranas.

Teniendo en cuenta lo anterior, se propone como **Objetivo general:**

Evaluar soluciones tecnológicas para la recuperación del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1) en el proceso de purificación y en las aguas residuales con el empleo de la nanofiltración y cristalización por membranas.

Como **Objetivos específicos se plantean:**

1. Realizar un estudio del estado del arte acerca de la aplicación de los procesos de membranas para la recuperación de ingredientes farmacéuticos activos.
2. Caracterizar las diferentes corrientes de residuos generadas en la producción del ingrediente farmacéutico activo G-1.
3. Sintetizar membranas de polietersulfona según la técnica de inversión de fases, para separar el G-1 de una corriente residual y comparar sus capacidades técnicas con las membranas comerciales en los módulos de filtración a emplear.
4. Desarrollar una tecnología de nanofiltración en flujo cruzado con el fin de concentrar la solución de etanol en la corriente residual de la etapa de purificación de G-1 con vistas a su posterior recuperación, desde el punto de vista técnico económico y ambiental.
5. Desarrollar una tecnología de cristalización con membranas para la obtención de cristales de G-1 que sea técnica, económica y ambientalmente factible.

**Novedad científica.**

1. Se propone mediante técnicas de membranas, una tecnología para la recuperación del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1), de la corriente de etanol residual de la purificación de G-1 y de una solución acuosa.
2. Se desarrolla una membrana sintética idónea para la recuperación del G-1 del residual.

**Aportes fundamentales**

1. Se propone una tecnología para recuperar el G-1, compuesto de alto valor agregado e interés comercial, de una corriente residual con el empleo de nanofiltración en una configuración de flujo cruzado.

2. Se sintetizan membranas de polietersulfona a diferentes concentraciones de polímeros. De todas ellas, los mejores resultados se obtuvieron con las membranas sintetizadas a escala de laboratorio PES/NMP25, PES/NMP27.
3. Por primera vez se evaluaron y seleccionaron las membranas comerciales más idóneas para la recuperación del G-1 de una corriente residual del proceso.
4. Se propone un procedimiento para realizar la cristalización de G-1 en una solución acuosa de G-1/agua y Vitrofur®/agua en un contactor de membranas con una solución de cloruro de sodio como solución osmótica.



## **1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## **1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1. Contaminantes emergentes.**

Durante décadas la comunidad científica ha centrado sus esfuerzos en el estudio de los contaminantes químicos cuya presencia en el medio ambiente está regulada en distintas legislaciones. Los contaminantes en su mayoría son apolares, tóxicos, persistentes y bioacumulables, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los policlorobifenilos (PCBs) o las dioxinas.

Sin embargo, en los últimos años el desarrollo de nuevos y más sensibles métodos de análisis ha permitido alertar de la presencia de otros contaminantes, potencialmente peligrosos, denominados globalmente como emergentes.

Los contaminantes emergentes, cuyo estudio se encuentra entre las líneas de investigación prioritarias de los principales organismos dedicados a la protección de la salud pública y medioambiental, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia para la Protección del Medio Ambiente (EPA), o la Comisión Europea, se definen como contaminantes previamente desconocidos como tales, cuya presencia en el medio ambiente no es necesariamente nueva pero sí la preocupación por sus posibles consecuencias. Los contaminantes emergentes son compuestos de los cuales se sabe relativamente poco o nada acerca de su presencia e impacto en los distintos compartimentos ambientales, razón por la cual y a su vez consecuencia, de que no hayan sido regulados y de que la disponibilidad de métodos para su análisis sea nula o limitada.

Otra particularidad de estos compuestos, es que debido a su elevada producción y consumo y a la continua introducción de los mismos en el medio ambiente, no necesitan ser persistentes para ocasionar efectos negativos (Petrovic *et al.*, 2003).

## **1.2. La industria químico-farmacéutica. Tecnologías de tratamiento de contaminantes.**

De todos los contaminantes emergentes, los que suscitan mayor preocupación y estudio en los últimos años son los fármacos y, en particular, los antibióticos (Jones *et al.*, 2001).

Entre los fármacos más prescritos en medicina humana se destacan los analgésicos/antiinflamatorios como el ibuprofeno y el diclofenac, los antiepilépticos como la carbamacepina, antibióticos como la amoxicilina y el sulfametoxazol y los  $\beta$ -bloqueantes como el metoprolol. Según las propiedades físico-químicas de los fármacos, productos de degradación y las características de los suelos, estas sustancias pueden llegar a alcanzar las aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o bien quedar retenidas en el suelo y acumularse pudiendo afectar al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica (Hernando *et al.*, 2006).

Las concentraciones a las que se han encontrado en aguas superficiales (como consecuencia de una eliminación incompleta en las plantas de depuración de aguas) o en aguas subterráneas (debido a la escasa atenuación que experimentan algunos compuestos durante la filtración a través de suelos) se sitúan normalmente en el rango de ng/L o  $\mu\text{g/L}$ , mientras que en suelos y sedimentos, en donde pueden persistir durante largos períodos de tiempo (la vida media del ácido clofíbrico, por ejemplo, se estima en 21 años), alcanzan concentraciones de hasta g/kg (Hernando *et al.*, 2006, Díaz Cruz y

Barceló, 2005). (Bedner y Maccreehan, 2006, Fent *et al.*, 2006) refieren el hallazgo de algunos fármacos como el ibuprofeno, el 17 diclofenac, la carbamacepina, o el ácido clofíbrico en aguas potables.

Actualmente en Europa hay más de 3 000 ingredientes activos permitidos para su uso en el cuidado de la salud, es, por tanto, evidente la necesidad de seguir trabajando en esta línea de investigación, en la que se debe incluir el estudio de los productos de transformación (Miao *et al.*, 2005, Bedner y Maccreehan, 2006).

(Díaz Cruz *et al.*, 2003, Díaz Cruz y Barceló, 2005, Hernando *et al.*, 2006) refieren que el número de artículos dedicados al análisis de fármacos en aguas es muy superior al del análisis en matrices sólidas (se han empleado fundamentalmente las técnicas de cromatografía de gases y la de líquidos con espectrometría de masas), por otra parte la tendencia es a emplear, tanto en una como en otra, la espectrometría de masas en tándem para poder diferenciar entre posibles isómeros (Díaz Cruz y Barceló, 2005, Petrovic *et al.*, 2005, Petrovic y Barceló, 2006).

La principal vía de entrada de contaminantes emergentes al medio ambiente acuático son las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDARs). La mayoría de los contaminantes orgánicos conocidos se eliminan en mayor o menor medida mediante los métodos tradicionales de tratamiento de agua (primario o físico-químico y secundario o biológico) y, en mayor grado, mediante los tratamientos terciarios (ozonización, filtración en carbón activo, etc.), cada vez más aplicados. No obstante, hay otros que no resultan eliminados y permanecen en las aguas residuales de salida de las EDARs, como es el caso de algunos fármacos.

La mayoría de las EDARs incluyen tratamiento primario y secundario, con los que se logra reducir en gran medida la contaminación de los efluentes, pero con los cuales normalmente no se cumple con la normativa vigente. La tendencia es hacia la utilización cada vez mayor de tratamientos terciarios, tanto para cumplir la normativa, como para lograr un reciclado cada vez mayor del agua utilizada, que es el gran objetivo del futuro. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el uso de tecnologías avanzadas para el tratamiento de aguas residuales, como los biorreactores de membrana (MBR), la nanofiltración/ultrafiltración y la ósmosis inversa, así como las tecnologías que emplean procesos de oxidación avanzada, entre otras, pueden ser una solución muy eficaz y viable para garantizar una mejor eliminación y depuración de las aguas. Así, por ejemplo, en una planta piloto de MBR (este dispositivo combina procesos biológicos con la tecnología de membranas) instalada en España desde abril de 2004, se ha podido comprobar que la eliminación de detergentes y compuestos farmacéuticos era mayor que la conseguida en la misma planta con los procesos de tratamiento convencionales según refieren (González *et al.*, 2007, Radjenovic *et al.*, 2007).

### **1.3. Nanofiltración.**

La operación de Nanofiltración (NF) consiste en un proceso de filtración por membranas operadas bajo presión en un intervalo entre 5 y 35 bar, en la que solutos de bajo peso molecular son retenidos. Las sales monovalentes, en cambio son débilmente rechazadas a través de la membrana con el filtrado. Esto provee un rango de selectividad entre las membranas de ultrafiltración y ósmosis inversa, lo que permite simultáneamente concentrar y separar solutos orgánicos. En algunas aplicaciones, su selectividad entre moléculas de tamaños similares es la clave del éxito de este tipo de proceso. La

aparición de estas membranas es relativamente reciente, data de la década de los setenta del siglo XX y se obtuvieron a partir de modificaciones de membranas de ósmosis inversa, donde se pretendía conseguir mayores niveles de flujo. La nanofiltración es un proceso que combina una alta permeabilidad al agua ( $1,5 - 15 \text{ L m}^{-2} \text{ h}^{-1} \text{ bar}^{-1}$ ) con una gran retención de solutos orgánicos de peso molecular cercano a los  $200 \text{ g mol}^{-1}$ , lo cual se traduce en un gran ahorro energético. El umbral de corte (*cut off*) de este tipo de membranas se sitúa entre 150 y 1 000 Da; este parámetro se define como la masa molecular de un determinado soluto que es rechazado en un 90 % (Van der Bruggen *et al.*, 1999, See *et al.*, 2007). A manera de resumen, una membrana de nanofiltración retiene solutos que la ultrafiltración pasaría y deja pasar sales que la ósmosis inversa retendría.

Las características definitorias de las membranas de nanofiltración son:

- Baja retención hacia las sales iónicas monovalentes y alta para las multivalentes.
- Baja retención de los compuestos orgánicos de masa molecular inferior a  $200 \text{ g/mol}$  y alta retención para compuestos de masa molecular superior.
- Mecanismos de transferencia intermedios entre los de osmosis inversa y ultrafiltración.

### **1.3.1. Aplicación de la nanofiltración en la recuperación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA).**

Inicialmente, las investigaciones en nanofiltración se enfocaron a las aplicaciones en soluciones acuosas tales como ablandamiento del agua para beber y la remoción de pesticidas de aguas superficiales (Van der Bruggen *et al.*, 1998). Varias plantas de nanofiltración han sido fabricadas por ejemplo en Florida (EE.UU.), en Méry-sur-Oise

(Francia) y en Safron Waldon (Inglaterra). Sin embargo existen referencias de investigadores que han estudiado el potencial de membranas de nanofiltración como una herramienta de la separación en los medios no acuosos (Raman *et al.*, 1996, Schmidt *et al.*, 1999, Zwijnenberg *et al.*, 1999).

La nanofiltración es una tecnología potencial para la recuperación de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) por sus beneficios en términos de economía, medio ambiente y seguridad según refieren (Cuperus y Ebert, 2002, Geens *et al.*, 2007). En la industria farmacéutica, las membranas de nanofiltración se han utilizado en la recuperación de los derivados heterocíclicos de drogas (Tsuru *et al.*, 2000), los derivados antivirales de las corrientes de residuos acuosos y el tratamiento de aguas residuales de plantas farmacéuticas (Yang *et al.*, 2001, Tarleton *et al.*, 2005).

Recientemente han surgido en el mercado las membranas de nanofiltración de disolventes orgánicos, las cuales se fabrican con materiales resistentes a disolventes orgánicos y son varias las aplicaciones estrechamente relacionadas con los procesos farmacéuticos que tienen lugar, tales como intercambio de disolvente (Nair *et al.*, 2001), recuperación de catalizadores en síntesis orgánica (Whu *et al.*, 2000, Boussu *et al.*, 2007), recuperación de disolvente en aceite de lubricación en procesos de desparafinado (Ebert y Cuperus, 1999), recuperación de catalizadores homogéneos en síntesis química (Nair *et al.*, 2001), decoloración de aguas residuales (Desai *et al.*, 2002), purificación de IFA (Whu *et al.*, 2000).

En la última década las membranas de nanofiltración se utilizan cada vez más en la industria farmacéutica, sin embargo, las tasas de recuperación son bajas. Por ejemplo, un informe de la empresa GlaxoSmithKline en Bélgica indicó que el 85 % de la masa total

de productos químicos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos emplean disolventes y la eficiencia de recuperación es típicamente de sólo 50-80% según (Constable *et al.*, 2002). Existen trabajos presentados que refieren dificultades en cuanto a la estabilidad de la membrana (Van der Bruggen *et al.*, 2002), la predicción del flujo para una amplia gama de disolventes orgánicos (Machado *et al.*, 2000, Bhanushali *et al.*, 2001, Van der Bruggen *et al.*, 2002, Tsuru *et al.*, 2000) y, a menudo bajas retenciones de soluto (Whu *et al.*, 2000, Yang *et al.*, 2001, Tarleton *et al.*, 2005). Por otra parte, la purificación con nanofiltración tiene la ventaja de que puede hacerse a temperaturas bajas, pero el desafío principal está relacionado con la resistencia de las membranas hacia los disolventes orgánicos que contienen los ingredientes farmacéuticos activos. Además, los datos de la retención de ingredientes farmacéuticos activos y el flujo de disolvente a través de la membrana con nanofiltración resistente a los disolventes son todavía escasos en la literatura y algunas de las incógnitas podrían impedir una aplicación exitosa.

(Zhao y Yuan, 2006b) mostraron que la retención de las membranas de nanofiltración en disolventes orgánicos no coinciden con las retenciones esperadas, basándose en los valores del umbral de corte de las membranas en soluciones acuosas. En general, las bajas retenciones y valores superiores de umbral de corte se observaron en disolventes orgánicos (Yang *et al.*, 2001, Geens *et al.*, 2007, Zhao y Yuan, 2006b), aunque hay estudios específicos (Zhao y Yuan, 2006b) en los cuales se observó una mayor retención de solutos, por ejemplo, soybean daidzin con una masa molecular de 432 g/mol muestra una retención de 82,7 % en metanol, 86,4 % en etanol y 72,0 % en acetona, utilizando la membrana hidrófoba MPF-50, que es superior a la retención en agua (34,4 %) (Zhao y

Yuan, 2006a). Geens *et al.* (Geens *et al.*, 2007) encontraron retenciones de ingredientes farmacéuticos activos (masa molar 189, 313, 435, 531 y 721 g/mol) inferiores a lo esperado sobre la base de los valores de umbral de corte molecular (200, 220 y 280 g/mol) de la membrana serie Starmem (120, 122 y 228). La retención observada de los ingredientes farmacéuticos activos con masa molecular 313 g/mol en tolueno se reportan entre 50 y 60 % para Starmem 120 y 122 y justo por debajo 40 % para el Starmem 228. También Geens *et al* concluyeron que para alcanzar el 90 % de retención en tolueno con las membranas Starmem se necesitó una masa molecular de 600 g/mol (Geens *et al.*, 2007). Los trabajos de investigación de (Yang *et al.*, 2001, Zhao y Yuan, 2006a) indicaron que la retenciones observadas dependen en gran medida del disolvente orgánico que se utiliza y cuando difieren las mismas membranas, se utilizan para rechazar los mismos solutos en diferentes disolventes orgánicos. Por otra parte, (Yang *et al.*, 2001, Geens *et al.*, 2007, Tsui y Cheryanl, 2004, Silva *et al.*, 2005), plantearon que las retenciones de solutos diferentes con la misma masa molecular parecen variar cuando la membrana y el disolvente orgánico son los mismos.

Por lo tanto, la investigación de este tipo de tecnología es novedosa y su desarrollo puede ser importante en la recuperación de ingredientes farmacéuticos activos con una masa molecular de 296 g/mol.

#### **1.4. Factores que afectan el rechazo de soluto en membranas de nanofiltración.**

El estado del conocimiento actual sobre las particularidades que encierra el rechazo de compuestos orgánicos en el tratamiento de membranas, se caracteriza por un cúmulo tan grande como diverso de datos experimentales, tomados a partir de estudios tanto a escala industrial como de pruebas de laboratorio. Mientras algunos estudios desarrollados a

escala industrial indican un rechazo efectivo (100 %) por parte de membranas de nanofiltración hacia compuestos orgánicos nitrogenados, clorados y patógenos, según (Azrague *et al.*, 2007) existen evidencias sobre determinados compuestos orgánicos que resultan pobremente rechazados por este mismo tipo de membranas.

La fenomenología que encierra la retención o el rechazo de los compuestos orgánicos por membranas de alta presión, como la nanofiltración (Bellona y Drewes, 2005), se representa en la literatura (Bellona *et al.*, 2004) como un complejo de interacciones donde destacan la exclusión estérica, la repulsión electrostática, los efectos de la disolución sobre la membrana y las características propias de la membrana y el soluto. Sobre algunas de estas interacciones se muestra un gran consenso en su definición; por ejemplo, el mecanismo principal del rechazo de soluto por membranas de nanofiltración se esboza como un tamiz físico ante solutos más grandes que el umbral de corte de la membrana. En relación con otros mecanismos de rechazo como son la repulsión electrostática y las interacciones hidrofóbicas entre la membrana y el soluto, aunque se consideran relevantes, se ha avanzado poco en su comprensión. Por otra parte, la influencia de la estructura química de la membrana, así como de las propiedades físico-químicas de las especies moleculares que conforman la disolución, hoy día se consideran básicas en el entendimiento de fenómenos que afectan el rechazo, como la concentración por polarización o el ensuciamiento. Por esta razón, los esfuerzos realizados se han centrado en la fabricación de membranas con bajos consumos energéticos (bajas presiones), altos flujos y elevados niveles de rechazo de solutos (Ozaki, 2002).

Acerca del transporte de masa de solutos orgánicos a través de membranas de alta presión, existe una opinión consensuada entre los fabricantes de este tipo de membranas

de que la meta trazada sobre el desarrollo de membranas puramente semipermeables resulta inalcanzable desde un punto de vista tecnológico y desfavorable económicamente. Por esta razón, los esfuerzos realizados se han centrado en la fabricación de membranas con bajos consumos energéticos (bajas presiones), altos flujos y elevados niveles de rechazo de solutos (Rautenbach y Mellis, 1995). El deseado aumento en la retención se persigue, entre otros procedimientos, mediante modificaciones en la superficie de la membrana que favorecen las interacciones membrana-soluto y en general, aportan nuevas limitaciones al proceso de difusión del soluto (Nollet, 1752, Tsuru *et al.*, 1991).

Actualmente es una realidad, que las membranas comerciales de nanofiltración disponibles en el mercado, rechazan sólo de forma moderada la gran variedad de compuestos orgánicos, de baja masa molecular, reconocidos como contaminantes prioritarios (Drewes *et al.*, 2002, Najm y Trussel, 2001, Kosutic y Kunst, 2002, Tsuru *et al.*, 1991).

#### **1.4.1. Influencia de las propiedades físico-químicas de la membrana y del soluto.**

La composición de las membranas es determinante en el comportamiento de las mismas ante el rechazo. Los polímeros más usados en la fabricación de membranas comerciales son polivinilalcohol (PVA), polietersulfona (PES), acetato de celulosa (AC), poliamida (PA) y polipiperacina amida (PPA).

La capa superior (activa) de la membrana y la capa subyacente están constituidas por diferentes materiales poliméricos y cada capa es optimizada individualmente durante el proceso de síntesis. La optimización del funcionamiento de una membrana se mide a través de su selectividad, grado de permeación y estabilidad (química y térmica).

Entre las diferentes técnicas de preparación de membranas asimétricas, las membranas de polietersulfona normalmente se preparan por la técnica de Inversión de Fases (Zhang *et al.*, 2005, Vankelecom, 2002, McHugh y Miller, 1995, Kim *et al.*, 2002, Kastelan-Kunst *et al.*, 1996, Lin *et al.*, 2002). En este proceso se disuelve una cantidad de polímero apropiado en una cantidad de disolvente y se vierte en un apoyo conveniente; en este proceso, la inversión de la fase es inducida sumergiendo la película de solución de polímero en un baño de un no solvente. La inversión puede obtenerse de varias maneras: precipitación por evaporación, inducida por difusión desde la fase de vapor, inducida por intercambio de difusión con la fase líquida (precipitación por inmersión) y por descenso de temperatura según reportan (Van de Witte *et al.*, 1996, Petersen, 1993, Osmonics, 2000), en la cual la precipitación es muy eficaz.

El espesor de la capa activa es un factor primordial en el funcionamiento de la membrana. Generalmente las membranas compuestas de película fina de Poliamida presentan espesores entre 0,05 y 0,1  $\mu\text{m}$  en su capa activa. Las membranas de acetato de celulosa presentan capas activas de aproximadamente 0,2  $\mu\text{m}$  de espesor.

La composición química del material del que se conforman las membranas determina en el funcionamiento (Mosqueda-Jiminez *et al.*, 2004, Baik *et al.*, 2001) refieren que un incremento de la concentración del polímero conduce a una disminución de la porosidad y por tanto a un menor flujo de agua. Para aumentar la permeabilidad de una membrana es usual añadir a la disolución del polímero inicial los llamados agentes porosos (*pore-forming agents*) como polivinil-pirrolodidona (Park *et al.*, 2006, Marchese *et al.*, 2003, Han y Nam, 2002) y polietilenglicol (Kim *et al.*, 1999). Por otra parte, (Barth *et al.*, 2000) demuestra que cuando un compuesto volátil como la acetona está presente en la

disolución polimérica, se forma una capa activa mucho más densa que conlleva un aumento en el rechazo de soluto.

(Berg *et al.*, 1997, Braghetta y Digiano, 1997) publicaron que para altos valores de pH (8-10) el rechazo de solutos neutros disminuye, mientras que el flujo de permeado aumenta. Este fenómeno estaría asociado a un aumento del tamaño de poro de la membrana, producto de las repulsiones electrostáticas entre los propios grupos funcionales (carboxílicos) presentes en la superficie de la misma.

Otros autores, en cambio, destacan una disminución del flujo del permeado y un aumento del rechazo para altos valores de pH, y señalan como posible causa la contracción de los poros de la membrana (Childress y Elimelech, 2000, Schafer *et al.*, 2002, Teixeira *et al.*, 2005). Lee y col. (Lee *et al.*, 2002) concluyen que la determinación de la distribución de tamaño de poro (DTP) de la membrana era muy sensible a posibles cambios en la composición química de la disolución de aporte (pH, fuerza iónica).

#### **1.4.2. Influencia de las condiciones operacionales.**

Las condiciones hidrodinámicas del sistema de membranas son determinantes en los valores de retención. La velocidad del caudal de alimentación, el caudal de alimentación, el flujo, la recuperación, la presión y la temperatura, juegan un papel primordial en el funcionamiento de las membranas. Dentro de las condiciones operacionales también se incluyen las características de la disolución de aporte: pH, fuerza iónica, concentración, entre otras.

Para realizar el pretratamiento a las membranas comerciales antes de ser usadas, existe en la actualidad una gran variedad de métodos, que en general se dividen en dos etapas.

Una primera etapa, encaminada a retirar de la membrana la capa protectora (con el fin de

evitar el deterioro y oxidación de esta) que cubre a la superficie activa. En este sentido, algunos investigadores recomiendan humedecer la membrana durante las 24 horas previas a su utilización (Tang *et al.*, 2007, Bellona y Drewes, 2005).

(Zhao y Yuan, 2006a) refieren en busca de la estabilidad química de la membrana, en algunos casos el uso de disoluciones acuosas (diferentes proporciones de agua y alcoholes) en el pretratamiento. La segunda etapa del pretratamiento va destinada a la compactación de la membrana. Esto se logra presurizando la membrana, ya sea a bajos valores de presión durante intervalos de tiempos altos (Afonso y Gimbel, 2001), o sometiénola a presiones altas durante un corto período (Van der Bruggen y Vandecasteele, 2001). Se busca que las membranas alcancen valores estacionarios en el flujo antes de ser usadas, así como evitar cualquier variación ulterior en el volumen de las mismas que provoque cambios de flujo no deseados.

Una membrana ideal sería aquella que lograra alcanzar elevados valores de flujo en armonía con altos niveles de selectividad. Lamentablemente, estos dos parámetros (flujo y selectividad) son generalmente contrarios, debido a que un alto grado de la selectividad es normalmente sólo alcanzable mediante la utilización de membranas poco porosas o densas con una resistencia hidráulica intrínsecamente alta (baja permeabilidad).

Además de la deseada compensación entre permeabilidad y selectividad, otro problema severo asociado a las membranas de tratamiento de agua, es el ensuciamiento, tanto abiótico como biológico. Entre las principales formas de ensuciamiento se destacan el bloqueo de los poros, la adsorción y la formación de una capa superficial (torta). Este fenómeno a menudo causa un aumento significativo de la resistencia hidráulica de las

membranas y provoca un mayor requerimiento en la presión aplicada con vistas a conservar las demandas de flujo de permeado. Todo esto contribuye a un aumento del costo de producción, así como a una disminución de la vida útil de las mismas. Es por ello que es necesario que la mayoría de los parámetros que describen las condiciones del experimento se optimicen, con vistas a impedir la posible caída del flujo, asociado al ensuciamiento o a la formación de una capa de concentración por polarización, que es también una de las posibles causas de pérdidas de flujo en el funcionamiento de las membranas.

Durante las operaciones de membranas a alta presión es común observar una acumulación masiva de moléculas retenidas cerca, sobre y en el interior de los poros de la membrana; lo que provoca una concentración de soluto superior a la concentración media del producto. Se han desarrollado diversas teorías que explican las causas y la dinámica de la pérdida de caudal de las membranas, entre las más aceptadas se encuentra la de concentración por polarización. Debido a las diferentes velocidades de transporte de los diferentes solutos se produce un gradiente de concentración en la proximidad de la membrana, el cual se conoce como concentración por polarización, y se le considera como un fenómeno reversible, que puede ser controlado por medio de ajustes en la velocidad del fluido.

Desde el punto de vista operacional (Chellam y Taylor, 2001) publicaron que el rechazo de algunos productos de desinfección por las membranas de nanofiltración disminuye con el aumento de la recuperación. La mayoría de los fabricantes de membrana aconsejan operar con valores de recuperación cercanos al 15 %. Esto se logra si aumenta la velocidad del flujo, ya sea por variación del caudal de alimentación o por

modificaciones en el volumen de la sección transversal por donde fluye la disolución de aporte, lo que varía el grosor de la malla distribuidora. (Stafie *et al.*, 2004, Robinson *et al.*, 2005) han observado que un aumento gradual en la recuperación provoca un aparente comportamiento asintótico en el rechazo. Al parecer esta tendencia se alcanza una vez que en la superficie de la membrana se ha formado la capa límite de concentración por polarización.

La influencia de la presión en el rechazo de solutos orgánicos en membranas de alta presión es generalmente positiva (proporcional). El aumento de la presión provoca una mayor interacción de los solutos con la membrana (aumento del número contactos o choques), lo cual favorece la adsorción de los mismos en la superficie, y provoca un aumento del rechazo.

En cuanto a la influencia de la presión sobre el caudal de permeado, se observa un comportamiento similar al relatado anteriormente. Para presiones bajas la dependencia es casi lineal y a medida que aumenta la presión, abandona la linealidad y experimenta un aparente comportamiento asintótico (Nollet, 1770).

El caudal de permeado varía según la viscosidad de la disolución de aporte. Por tanto, las tasas más favorables de permeación se alcanzan para valores de temperatura más altos. La temperatura de la disolución de aporte afecta la viscosidad y la difusividad de la disolución que atraviesa la membrana, y a su vez provoca variaciones en las dimensiones del poro de la misma. Las membranas poliméricas exhiben una alta sensibilidad en el permeado y el rechazo hacia la temperatura. (Dutrochet, 1827) encontró variaciones en el rechazo del ácido acético de hasta un 10 % mientras la varia sólo 3 °. Asimismo se han reportado variaciones de flujo de un 60 % en un intervalo de

temperaturas de 20 a 40 °C (Mulder, 2000). Un incremento de la temperatura puede provocar un aumento en el valor del umbral de corte y del tamaño medio del poro de la membrana, lo cual se explica a través de un aumento del volumen del material polimérico que conforma la capa activa de la membrana (Reid y Breton, 1959).

### **1.5. Caracterización de membranas de nanofiltración mediante microscopía electrónica de barrido (SEM).**

Esta técnica permite la observación y caracterización superficial de materiales inorgánicos y orgánicos, a la vez que ofrece información morfológica del material analizado. Con la misma se pueden realizar estudios de los aspectos morfológicos de zonas microscópicas de diversos materiales, además del procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas.

El microscopio electrónico de barrido, también conocido como Scanning o SEM (Scanning Electron Microscopy), es un microscopio que usa electrones, también produce imágenes de alta resolución, lo que significa que características espacialmente cercanas en la muestra pueden ser examinadas a una alta magnificación. La preparación de las muestras es relativamente fácil pues la mayoría de los SEM sólo requiere que estas sean conductoras.

Para realizar un análisis en el microscopio electrónico de barrido la muestra es recubierta con una capa de metal delgado y es barrida con electrones enviados desde un cañón. Un detector mide la cantidad de electrones enviados que arroja la intensidad de la zona de muestra y es capaz de mostrar figuras en tres dimensiones, en una imagen de TV. Su resolución está entre 3 y 20 nm en dependencia del microscopio.

(Bowen *et al.*, 1996, Singh *et al.*, 1998, Kim *et al.*, 1999) reportan en el caso de las membranas que la microscopía electrónica de barrido permite determinar la estructura superficial e interna de las mismas, así como estimar la porosidad y la distribución de tamaño de poro.

#### **1.6. Cristalización por membranas para la obtención de cristales de ingredientes farmacéuticos activos.**

Los procesos de cristalización/precipitación son a menudo el paso más crítico en la separación purificación y producción de ingredientes farmacéuticos activos (API) y productos químicos. La cristalización en solución es una operación unitaria utilizada en la producción de productos básicos cristalinos como los productos farmacéuticos, los productos químicos a granel, fertilizantes y otros (Mersmann, 2001, Mullin, 2001, Myerson, 2002). Su amplio uso se basa en el hecho de que la cristalización es un proceso de separación y purificación mediante el cual un producto cristalino sólido puede ser aislado con suficiente pureza y con bajos costos de capital y de operación capital. Más del 90 % de todos los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) son suministrados como material en partículas (Shekunov y York, 2000). El control de los procesos de cristalización ha sido estudiado desde la década de los cuarenta del siglo XX, pero realmente no despegó hasta la década de los noventa (Rawlings *et al.*, 1993).

Recientemente, se investiga el uso de membranas con fines de cristalización (Drioli y Curcio, 2007, Luis *et al.*, 2012). La cristalización por membranas ofrece una oportunidad interesante para generar sobresaturación mediante la eliminación del disolvente en un contactor de membrana, lo cual constituye una alternativa a procesos convencionales de cristalización por evaporación, que tienen altas demandas de energía

en términos de flexibilidad operativa (Lakerveld *et al.*, 2008). Además, el uso de membranas permite la operación a bajas temperaturas y aumenta la flexibilidad para el diseño y la cristalización de los compuestos lábiles térmicamente (Curcio *et al.*, 2003, Curcio *et al.*, 2005).

La una nueva tecnología denominada cristalización por membrana (CM) se puede definir como un proceso mediante el cual se realizan la nucleación y el crecimiento cristalino a través de una vía bien controlada, a partir de una solución sobresaturada, mediante el ajuste de composición de la solución (sobresaturación) por medio de una membrana (Di Profio *et al.*, 2010). Esto significa que un control de la sobresaturación se alcanza a través de la velocidad de evaporación de las moléculas volátiles del disolvente a través de la membrana (Tun *et al.*, 2005, Laganà *et al.*, 2000, Lawson y Lloyd, 1997).

Por tal motivo, membranas hidrófobas deben usarse para cristalizar soluciones hidrófilas (acuosas), mientras que las membranas hidrófilas deben usarse para las soluciones oleófilas (Sourirajan, 1970). En estas condiciones, cuando se genera un gradiente de potencial químico entre las dos interfaces líquido/vapor por una temperatura o una diferencia de presión osmótica, se observa un flujo neto de disolvente en la fase de vapor desde el retenido hasta el lado del permeado, de modo que en la solución que está cristalizando ocurre la sobresaturación. Así, el disolvente se volatiliza, migra a través la membrana porosa y finalmente condensa en el lado de destilado (Ahmad *et al.*, 2004, Drioli *et al.*, 2005). La continua eliminación del disolvente en la solución de alimentación en un cristizador de membrana aumenta la concentración de soluto, de este modo genera la sobresaturación. Además, el papel de la membrana en la cristalización por membranas no es simplemente actuar como una barrera entre ambos

fluidos, sino como un soporte físico en el cual es creado un entorno sobresaturado controlado, lo que conduce a la nucleación heterogénea (Di Profio *et al.*, 2010).

Para conseguir el flujo se necesita una fuerza motriz, causada por un gradiente o una combinación de las siguientes posibilidades:

- Gradiente de presión parcial (Di Profio *et al.*, 2010, Curcio *et al.*, 2003).
- Gradiente de temperatura (Tun *et al.*, 2005, Lawson y Lloyd, 1997).
- Deshidratación osmótica (Lee *et al.*, 1997).
- Campo eléctrico/gradiente de campo magnético (Gryta, 2011).

La cristalización por membranas puede ser clasificada también de acuerdo con el principio de funcionamiento (Di Profio *et al.*, 2010, Curcio *et al.*, 2003): destilación por membrana/destilación osmótica, procesos híbridos, antidisolvente y reacciones químicas.

Las ventajas principales de la tecnología del contactor de membranas son:

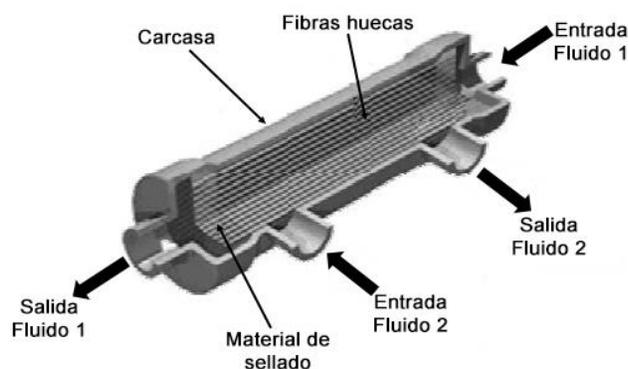
- Se puede operar a una baja presión y temperatura, lo que requiere menos energía que la tecnología de cristalización convencional (Curcio *et al.*, 2001).
- Un buen control de la sobresaturación debido a la transferencia de masa definida sobre la membrana (Charcosset, 2010).
- Puede actuar como un soporte para activar la cristalización heterogénea (Charcosset, 2010).
- Es posible iniciar la cristalización a bajas temperaturas de saturación y mejora de la cinética de cristalización, por tanto, un elevado rendimiento (Curcio *et al.*, 2003).

Las desventajas más importantes son:

- Polarización por concentración (Seader y Henley, 2006).
- Polarización por temperatura debido a que la evaporación y la condensación se producen en la superficie de la membrana (Lawson y Lloyd, 1997).
- Incrustaciones que provocan obstrucción de la membrana y disminuye el flujo transmembranal.

### 1.7. Contactores de membranas.

Los contactores de membrana representan una tecnología con un amplio abanico de aplicaciones (Gabelman y Hwang, 1999; Drioli et al, 2005; Klaassen et al, 2008). La Figura 1.1 muestra una representación esquemática de un contactor de membrana de fibra hueca donde la fase líquida o alimentación circula por el interior de las fibras huecas, mientras que la fase orgánica o solución osmótica circula por la carcasa, produciéndose el contacto con los poros de la membrana (Gabelman y Hwang, 1999).



**Figura 1.1.** Esquema de un módulo de fibras huecas.

El transporte a través de la membrana debe estar en la fase de vapor, lo cual implica que la membrana proporciona una interfaz de líquido-vapor en ambos lados de ella. En la práctica los disolventes podrían mojar la membrana si penetran parcialmente en los poros cuando la diferencia de presión sobre la membrana sea mayor que la diferencia de

presión definida por la ecuación 1.1 de Young-Laplace (Gabelman y Hwang, 1999, Lawson y Lloyd, 1997, Di Profio *et al.*, 2010):

$$\Delta P = -\frac{2\gamma_l}{r_p} \cos \theta \quad 1.1$$

Donde:

$\gamma_l$  es la tensión superficial del líquido,  $r_p$  es el tamaño medio de los poros de la membrana y  $\theta$  el ángulo el contacto entre la membrana y la solución. El mojado parcial hace que la resistencia a la transferencia de materia aumente significativamente (Malek *et al.*, 1997, Lu *et al.*, 2008, Mavroudi *et al.*, 2006, Zhang *et al.*, 2008).

Hay algunas consideraciones importantes en relación con la ecuación 1.1. Debido a que el tamaño de los poros no se distribuye uniformemente, siempre habrá poros lo suficientemente grandes para ser mojados (Wickramasinghe *et al.*, 1993). También  $\Delta P$  solo es positivo cuando  $\theta$  se encuentra entre  $90^\circ$  y  $180^\circ$ . Las consideraciones antes expuestas sugieren que los materiales más apropiados para la membrana son: politetrafluoroetileno (PTFE) o teflón, poliprolileno (PP) y polivinilideno fluorado (PVDF), todas ellas caracterizadas por su carácter hidrófobo (Lawson y Lloyd, 1997, Curcio *et al.*, 2001).

Otra observación importante es la influencia de diferentes parámetros sobre la tensión superficial líquido ( $\gamma_l$ ), una pequeña cantidad de tensoactivo presente en una de las soluciones de contacto puede reducir drásticamente la tensión superficial del líquido. También un valor de pH superior dará como resultado una tensión superficial de líquido inferior. Esto significa que la presión dependerá del pH y la presencia de agentes tensoactivos (Prasad y Sirkar, 1989).

En cuanto a la porosidad y tamaño de poro de la membrana, los poros grandes y una mayor porosidad darán lugar a un aumento en el flujo transmembranal, mientras que también conducen a una disminución de la  $\Delta P$ . Así, el equilibrio entre estos dos efectos determina la correcta porosidad y tamaño de poro. Por lo tanto, varios autores recomiendan una porosidad que oscila de 30 % a 70 % y un tamaño medio de poro de 0,02 a 0,2 micras (Weckesser y König, 2008, Curcio *et al.*, 2005, Di Profio *et al.*, 2010, Lawson y Lloyd, 1997).

Las ventajas que ofrecen los contactores de membrana frente a las columnas y otros equipos convencionales de transferencia de materia para contacto líquido-líquido, son las siguientes (Karoor y Sirkar, 1993, Gabelman y Hwang, 1999, Curcio *et al.*, 2005, Drioli *et al.*, 2006a, Klaassen *et al.*, 2005):

- Las membranas de fibras huecas presentan un área interfacial por unidad de volumen superior a muchos equipos convencionales, lo que se traduce en un aumento de la velocidad de transferencia de materia.
- La eficacia, medida como la altura de la unidad de transferencia, es substancialmente mayor para los contactores de membrana que para los contactores convencionales.
- Sin partes móviles, los métodos clásicos a menudo necesitan agitación mecánica.
- Incorpora el concepto de intensificación de procesos debido al desarrollo de equipos innovadores y diseño de nuevos procesos que van a producir mejoras sustanciales.
- Rechazo total (teóricamente) de iones, coloides, macromoléculas y otros componentes no volátiles (Lawson y Lloyd, 1997).

- Sólo una pequeña caída de presión sobre la membrana se requiere, mientras que en microfiltración, ultrafiltración y ósmosis inversa una gran diferencia de presión se necesita.
- Al tratarse de sistemas modulares el cambio de escala del equipo se realiza fácilmente.

Mientras que las desventajas principales son (Gabelman y Hwang, 1999, Drioli *et al.*, 2005):

- Más resistencia a la transferencia de masa.
- Relativo ciclo de vida corto de la membrana y la introducción de un coste operativo adicional.
- Canalización y desvío por el lado de la carcasa, lo que produce una disminución de la eficiencia.
- Las incrustaciones; aunque cuando se utiliza una diferencia de concentración en lugar de una diferencia de presión sobre la membrana como fuerza motriz, este efecto es más bien limitado.

## **1.8. Parámetros más importantes en la cristalización por membranas:**

### **1.8.1. Flujo a través de la membrana.**

El flujo transmembranal es importante ya que determina el grado de sobresaturación y por lo tanto la tasa de nucleación y crecimiento de los cristales. En el Anexo 1 Figura 1(a) se muestra una evolución típica de flujo transmembranal de agua en condiciones saturadas como una función del tiempo. Según (Curcio *et al.*, 2001) en trabajos de investigación, se reportó la evolución de la concentración de NaCl (solute cristalizado) en función del tiempo, se muestra una disminución en el flujo, debido a que el flujo

transmembranal de agua y la concentración de las soluciones de alimentación aumentan (objetivo de la cristalización por membranas) y se diluye la concentración de la solución en contacto. Cuando aumenta la concentración de NaCl, hay una disminución en la fuerza impulsora (gradiente de concentración) y una disminución en el flujo de agua (Curcio *et al.*, 2001).

En el Anexo 1 Figura 1(b) se muestra el flujo transmembranal en las condiciones sobresaturadas. Se observa una disminución en el flujo, menos dramática que en (a). Debido a que la concentración de solutos en el lado de alimentación ha alcanzado un máximo (sobresaturada), solo la concentración de soluto del lado del permeado influye en el cambio de la actividad. Por lo tanto el cambio en el flujo es menor que en (a).

Sin embargo, el referido estudio no toma en cuenta la influencia del caudal en el lado de la fibra y la carcasa, parámetros que influyen directamente en el flujo transmembranal.

### **1.8.2. Velocidad de flujo en la alimentación.**

Por su parte (Curcio *et al.*, 2005) considera que la velocidad de flujo a través de las fibras es un parámetro importante. Esta velocidad afectará el flujo transmembranal y también el crecimiento de los cristales.

En el Anexo 2 Figura 1 se muestra que un caudal alto mejora el flujo transmembranal y en el Anexo 2 Figura 2 que existe una velocidad óptima para el crecimiento de cristales. Según reportes el sistema estudiado constaba inicialmente de un 3 % en peso de NaCl en la solución de alimentación y una solución de 10 % en peso de MgCl<sub>2</sub> en el lado permeado a 5 °C.

En conclusión, los parámetros referidos permiten determinar la velocidad de extracción del solvente en el sistema y la influencia de los parámetros de operación en el flujo transmembranal y velocidad en el flujo de alimentación.

### **1.9. Aplicaciones de la cristalización por membranas.**

A continuación se muestra una visión limitada y cronológica de las diferentes aplicaciones de la cristalización por membranas; la mayoría de estas aplicaciones están actualmente bajo investigación:

- Absorción de CO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> puro (Luis *et al.*, 2012).
- Sistema híbrido Nanofiltración-Cristalización por membranas para el tratamiento de residuos de sulfato (Curcio *et al.*, 2010).
- Cristalización por membranas de compuestos farmacéuticos (Paracetamol) (Di Profio *et al.*, 2009)
- Estudio de la aplicabilidad de la remoción del producto por cristalización durante la producción fermentativa de L-fenilalanina de L-phenylalanine (Cuellar *et al.*, 2009)
- Estudio de la energía, la exergía y la economía, del proceso de desalinización híbrida, para productos valiosos (Drioli *et al.*, 2006b).
- Estudio de los flujos de solvente en dos sistemas. Uno con una solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y otro con una solución acuosa de NaCl (Curcio *et al.*, 2005).
- Cristalización de una solución de NaCl (Curcio *et al.*, 2001).
- Estudio de la aplicación de la deshidratación osmótica a las cristalizaciones de oligonucleótidos con el fin de investigar las proteínas (Sluys *et al.*, 1996, Lee *et al.*, 1997)

- Eliminación componentes iónicos de corrientes acuosas (Sluys *et al.*, 1996).
- Tratamiento de aguas residuales farmacéuticas para la producción de taurina (Wu *et al.*, 1991).
- La cristalización de un soluto mediante destilación por membrana a una concentración suficientemente alta (Wu y Drioli, 1989).

### **1.10. Importancia de la producción del ingrediente farmacéutico activo G-1.**

El empleo del G-1 como quimioterápico constituye una novedad de la industria farmacéutica cubana. En el país no existen plantas de obtención de medicamentos por síntesis química ni tampoco existe ningún otro nuevo antibiótico, registrado de producción nacional.

El Centro de Bioactivos Químicos ha registrado tres productos en las esferas humana, veterinaria y agrícola a partir del ingrediente farmacéutico activo G-1, cuyas marcas son Queratofural®, ungüento oftálmico veterinario para el tratamiento de queratitis y enfermedades oftálmicas infecciosas, Dermofural® ungüento para el tratamiento de enfermedades dermatológicas y el Vitrofurul® inhibidor de la contaminación microbiana de los medios de cultivo utilizados para la micropropagación de plantas.

#### **1.10.1. Descripción tecnológica del proceso de obtención del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1).**

El producto intermedio 1-(fur-2-il)-2-nitroetano (G-0) se obtiene por síntesis orgánica con un 63,60 % de rendimiento a partir del sistema reaccionante furfural-nitrometano en relación (1:2.31) por catálisis homogénea con isobutilamina en condiciones isotérmicas. Mientras que el 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1) se obtiene por síntesis orgánica a partir del sistema reaccionante 1-(fur-2-il)-2-nitroetano (G-0)- bromo, con el

empleo de disulfuro de carbono como solvente apolar y el carbón activado como catalizador.

El proceso de obtención de G-1 consta de las etapas siguientes: síntesis, neutralización, disolución, bromación, purificación y recristalización (Castañedo *et al.*, 1995, Brito y Suárez, 2003, Gaitán, 2006). El G-1 obtenido alcanza un rendimiento del producto crudo de un 50 % y en los procesos de purificación y recristalización un rendimiento del producto puro de un 30 %, en los licores residuales generados en cada una de las etapas del proceso se obtienen los compuestos químicos que intervienen en el proceso, además de una cantidad apreciable de G-1 considerado un producto con alto valor agregado.

El 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1), tiene la fórmula global  $C_6H_3Br_2NO_3$ , la masa molar es de 296,52 g/mol, y el ingrediente activo un sólido cristalino de color amarillo que presenta una conformación S-trans (Novoa *et al.*, 1996, Estrada *et al.*, 1999). La alta estabilidad del producto en estado sólido se ha demostrado en varios estudios realizados en Cuba (Jorge *et al.*, 2003). El ingrediente farmacéutico activo G-1 es muy soluble en dimetilformamida, éter etílico, dimetilsulfóxido y benceno; soluble en tetracloruro de carbono y polietilenglicol-400; poco soluble en metanol absoluto, etanol absoluto al 90 % y escasamente soluble en etanol al 70 %, éter de petróleo entre 40 y 60 °C, y n-hexano, y prácticamente insoluble en agua (Castañedo *et al.*, 1995).

### 1.11. Conclusiones parciales.

1. La principal vía de entrada de contaminantes emergentes al medio ambiente, en especial los fármacos es a través de las plantas de tratamiento de aguas residuales, las cuales se eliminan en menor medida mediante los métodos

tradicionales de tratamiento de agua y en mayor grado mediante los tratamientos terciarios.

2. El uso de tecnologías avanzadas para el tratamiento de aguas residuales, como la nanofiltración y la cristalización por membranas pueden ser una solución muy eficaz y viable en la depuración de las aguas, por sus beneficios en términos de economía, medio ambiente y seguridad.
3. La recuperación de ingredientes farmacéuticos activos mediante nanofiltración y cristalización por membranas requiere del conocimiento de las condiciones más favorables en que se produce este fenómeno, entre ellas: propiedades físico-químicas de la membrana y el soluto, caudal de alimentación y permeado, flujo transmembranal, permeabilidad, selectividad, presión y temperatura.
4. La recuperación de ingredientes farmacéuticos activos con el empleo de membranas comerciales de nanofiltración y sintetizadas mediante la técnica de inversión de fases, estudiadas por la comunidad científica internacional, se ha centrado en la fabricación de membranas con bajos consumos energéticos, altos flujos y elevados niveles de retención de solutos.
5. La cristalización por membranas constituye un proceso factible para cristalizar un ingrediente farmacéutico activo en una disolución acuosa mediante la eliminación del disolvente en un contactor de membrana.
6. Resulta de interés económico y social desarrollar una investigación para recuperar el ingrediente farmacéutico activo G-1 presente en los licores y aguas residuales.

**2. SÍNTESIS Y SELECCIÓN DE MEMBRANAS DE  
NANOFILTRACIÓN PARA LA RECUPERACIÓN  
DEL G-1 EN CORRIENTES RESIDUALES**



## **2. SÍNTESIS Y SELECCIÓN DE MEMBRANAS DE NANOFILTRACIÓN PARA LA RECUPERACIÓN DEL G-1 EN CORRIENTES RESIDUALES**

En este capítulo se presentan las diferentes corrientes residuales generadas en el Centro de Bioactivos Químicos, así como una descripción de la caracterización de las corrientes residuales segregadas en el proceso de obtención de G-1, los diferentes tipos de membranas seleccionadas (sintetizadas y comerciales) en el estudio de nanofiltración.

De esta manera se presentan las herramientas empleadas en la caracterización de membranas, para conocer su comportamiento en el tiempo con respecto al flujo, la permeabilidad y el por ciento de retención. Para determinar los parámetros antes mencionados se ha empleado un sistema de filtración de flujo transversal idóneo para realizar evaluaciones rápidas y confiables de las diferentes membranas.

### **2.1. Disposición de las corrientes residuales mediante tratamiento físico-químico en el Centro de Bioactivos Químicos.**

En la producción del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1) se manipulan y generan compuestos y desechos tóxicos, causantes de severos impactos ambientales; entre los compuestos agresivos al medio ambiente se encuentran: furfural, disulfuro de carbono, nitrometano, isobutilamina, piridina, bromo, anhídrido acético, etanol, restos de los productos bioactivos G-O, G-1 y productos auxiliares (detergentes e hidróxido de sodio).

En Cuba se han ido adoptando progresivamente medidas legislativas para evitar la contaminación química del agua. Actualmente la legislación ambiental 27/2012: Vertimiento de Aguas Residuales a las Aguas Terrestres y Alcantarillados, regula los límites máximos permisibles promedio para los residuales líquidos. La norma contiene una variedad de compuestos orgánicos, así como otros parámetros, pero no se reportan los compuestos orgánicos que se generan en las plantas de producción de ingredientes farmacéuticos activos.

Debido a la importancia y las particularidades específicas de los contaminantes que se generan en la obtención del IFA G-1, se realizó la búsqueda de normas que regulan el vertimiento de los mismos. La Agencia de Protección Medio Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica (EPA), ha promulgado regulaciones que rigen el vertido de los residuos peligrosos; actualmente se reportan las concentraciones permisibles en mg/L para los contaminantes que se encuentran en las aguas residuales, tales como: anhídrido acético (5 mg/L), disulfuro de carbono (10 mg/L), bromo (5 mg/L), furfural (10 mg/L), nitrometano (10 mg/L), isobutilamina (10 mg/L) etanol (10 mg/L) y piridina (5 mg/L) (EPA, 2000).

Las aguas residuales generadas en la producción del ingrediente farmacéutico activo G-1 se reducen a tres tipos principales:

- Efluentes discontinuos y concentrados (elevadas cargas contaminantes en volúmenes no muy altos) procedentes de la síntesis y purificación del proceso de obtención de G-O, G-1 y licores residuales del taller de materia prima.

- Efluentes continuos y muy diluidos (poca carga contaminante en grandes caudales de agua) empleados en el proceso, para el lavado de equipos y limpieza de talleres.
- Residual sólido (carbón activado impuro empleado en los distintos procesos), la problemática del residual sólido no es objeto de estudio en esta investigación.

En la Figura 2.1 aparece el diagrama de flujo de obtención de G-1 y los licores residuales generados en el proceso, además durante el proceso de fabricación se obtienen en cada una de las etapas aguas de lavados empleadas en la limpieza de equipos y talleres. El proceso global para la fabricación del G-1 se fraccionó en dos subprocesos principales: a) síntesis del producto intermedio 1-(fur-2-il)-2-nitroetano (denominado G-0), el proceso se inicia con el furfural como materia prima y produce una reacción de dos fases, seguida por una etapa de separación y una de purificación; b) producción de G-1, usando G-0, carbón, disulfuro de carbono ( $CS_2$ ), bromo y piridina para obtener el G-1 que se purifica en dos fases.

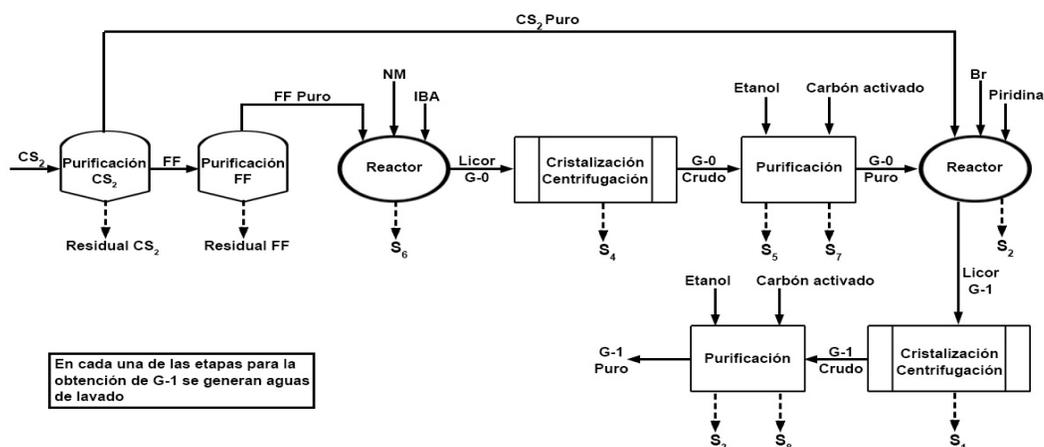


Figura 2.1. Diagrama de flujo del proceso de producción de G-1.

Donde:

S<sub>1</sub>: licor residual de síntesis G-1; S<sub>2</sub>: licor residual trampas de gas de G-1; S<sub>3</sub>: etanol residual de la purificación de G-1; S<sub>4</sub>: licor residual síntesis de G-0; S<sub>5</sub>: etanol residual de la purificación de G-0; S<sub>6</sub>: licor residual trampas de gas de G-0; S<sub>7</sub>: carbón residual de G-0; S<sub>8</sub>: carbón residual de G-1; NM: nitrometano; IBA: isobutilamina; CS<sub>2</sub>: disulfuro de carbono; FF: furfural, Br: bromo.

En la Tabla 2.1 se reportan los volúmenes de las corrientes residuales generadas durante el proceso de producción para una síntesis de G-O y una de G-1.

**Tabla 2.1.** Volúmenes de efluentes obtenidos en el proceso de producción de G-1.

Corrientes residuales	Volumen (litros /lote )
Residual furfural	1,35
Residual disulfuro de carbono	2,97
Licor residual síntesis de G-0	1,93
Etanol residual purificación de G-0	9,18
Licor residual trampas de gas G-0	1,25
Licor residual síntesis de G-1	3,00
Etanol residual purificación de G-1	9,40
Licor residual trampas de gas G-1	4,71
Residual acuoso síntesis y purificación de G-1	128
Residual acuoso síntesis de Vitrofurral	34
Total de aguas de lavado	4 838

El residual mezclado se compone de todas las corrientes residuales que aparecen reportadas en la Tabla 2.1, por su composición es un residual altamente contaminante de carga orgánica alta y la concentración de las diferentes sustancias que intervienen en los procesos productivos es diversa dada por las corrientes residuales que se mezclan, el mismo posee un pH extremadamente ácido que alcanza valores entre 2 y 3,3; el olor es

irritante y penetrante, con coloración amarillo claro y turbidez, la conductividad se mantiene en un valor por debajo de 4000  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , la DQO se obtiene con un valor muy alto en el orden de los 22 000 mg/L. Estos valores corroboran la materia orgánica presente en el residual y el grado de contaminación que presentan las aguas residuales, la  $(\text{DBO})_5$  es elevada en el orden de 11 875 mg/L pues existen compuestos de difícil o lenta biodegradación, como el furfural y la piridina. Las concentraciones de los contaminantes específicos como G-O (59,20 mg/L), G-1 (47,15 mg/L) y disulfuro de carbono (7 mg/L) se encuentran en valores relativamente bajos y la piridina (145 mg/L), nitrometano (99,48mg/L) y furfural (450 mg/L), oscilan en valores elevados.

La alternativa de tratamiento físico-químico actualmente empleada en las aguas residuales generadas en la obtención de G-1 consiste en dos etapas (Gaitán, 2006, Brito y Rodríguez, 2009, Brito y Rodríguez, 2010): Pretratamiento y Tratamiento primario.

**Pretratamiento:** Resulta una etapa necesaria para preparar al residual líquido con vistas al tratamiento primario, en esta etapa se originan cambios y reacciones de degradación de los principales compuestos presentes en la mezcla (G-0 y G-1). El procedimiento consiste en realizar el ajuste diario hasta pH básico (11 unidades) con hidróxido de sodio al 40 % (NaOH) durante 4 días y con agitación, al total de efluentes mezclados en la producción de G-1, sin añadir las aguas de lavado.

Después de concluido el pretratamiento, se han removido el G-1, el G-0, así como el disulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ) y el nitrometano; la remoción de la materia orgánica medida como DQO presentó eficiencias de un 56 %. Este comportamiento se corresponde con la baja estabilidad del G-0 y G-1 en disolución acuosa, lo cual es más marcado en medio básico, mientras que el nitrometano (NM), por la acción de álcalis fuertes se disuelve

lentamente en disolución acuosa, dando lugar a sales solubles que se pueden comportar como sales de ácidos fuertes, las cuales son degradadas con mayor facilidad.

**Tratamiento primario** (coagulación-floculación-sedimentación): El residual pretratado se mezcla con las aguas empleadas en el lavado de equipos y limpieza de talleres y se ajustan las dosis de agentes coagulantes mediante pruebas de jarras. A la mezcla diluida se le realiza el tratamiento primario con la dosis óptima del coagulante (sulfato férrico), el ayudante de la coagulación (óxido de calcio) y el hipoclorito de sodio como agente oxidante. La remoción de la materia orgánica medida como DQO (mg/L) mostró eficiencias de remoción entre 62 % y 76 % con dosis de 40 mg/L y 30 mg/L de  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ , en un rango de pH entre 5 y 11 y con la adición del óxido de calcio.

El tratamiento físico-químico actualmente vigente ofrece buenos resultados con el inconveniente de que las dosis de coagulantes se elevan y el consumo de reactivos químicos aumenta los costos de producción del tratamiento, lo cual es necesario para alcanzar la remoción deseada y cumplir con las legislaciones ambientales vigentes, además como aspecto de vital importancia mediante este tratamiento se degrada el ingrediente farmacéutico G-1, el cual se encuentra en un 50 % en el residual, por lo que es necesario buscar alternativas de tratamiento encaminadas a recuperar dicho ingrediente del licor residual de síntesis de G-1, del etanol residual de purificación de G-1 y de las aguas de lavado.

## **2.2. Caracterización de las corrientes residuales segregadas.**

La caracterización de los licores residuales generados durante la fabricación de G-1 se realizó con el fin de determinar su composición. La concentración de los compuestos empleados se determinó por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS).

El análisis GC-MS se realizó en la KULeuven, Bélgica, en la Facultad de Ingeniería Química, en la sección de Ingeniería de Procesos para Sistemas Sostenibles, para lo cual se empleó un GC Perkin - Elmer Autosystem Cromatógrafo de gases con detector FID, con el uso del helio como gas portador y una presión de 20 psi con una inyección a una temperatura de 200 °C. La columna cromatográfica CP-Sil 8CB, con una longitud de 50 m, diámetro interno de 0,25 mm y espesor de la capa de 39 µm, se utilizó para identificar furfural, piridina, bromo, G-O y G-1, mientras que para identificar el disulfuro de carbono, anhídrido acético e isobutilamina, se hizo con el empleo de la columna Stabilwax, con una longitud de 30 m, diámetro interno 0,32 mm y espesor de la película de 1µm.

En el Anexo 3 Tabla 1 se muestran las propiedades de los compuestos estudiados (masa molecular, fórmula molecular, punto de fusión y punto de ebullición), que constituyen además las materias primas presentes en la reacción para la obtención de G-1.

En la Tabla 2.2 se muestran los resultados obtenidos en la caracterización de los licores residuales de forma segregada para las corrientes de residuos obtenidos en la producción de G-1. Para cada corriente residual se evaluaron los diferentes compuestos y se reportaron sus concentraciones de los mismos en ppm; también se calcularon las cantidades totales de los compuestos en cada corriente. No se evaluaron productos secundarios debido a que la composición de estas sustancias es casi desconocida; sin embargo, se prestó atención a los cromatogramas para descubrir los picos de sustancias no identificadas. En este análisis no se detectaron picos, por lo que se consideró que no hay productos secundarios bajo las condiciones experimentales utilizadas.

Se observó que las corrientes evaluadas tienen diferente composición y presentan un elevado contenido de los compuestos orgánicos empleados en el proceso de obtención de G-1. Las concentraciones elevadas se concentran en el licor residual de la síntesis de G-0, en el licor residual de la síntesis de G-1, en el etanol residual de la purificación de G-0 y el etanol residual de la purificación de G-1.

En la corriente residual de G-1 se detectaron apreciables cantidades del mismo (34,22 g/L), y en el etanol residual de la purificación de G-1, 26,75 g/L, que representan 102,68 g y 251,45 g de G-1 respectivamente. En el proceso global de producción de G-1 la cantidad total del producto final obtenido es de 500 g, por lo que las cantidades detectadas de G-1 en las corrientes residuales son significativamente altas en comparación con el valor total del producto final del proceso global de producción, es decir 20,5 % y 50,29 %.

Se determinaron las concentraciones de otros compuestos que participan como materia prima en el proceso de obtención de G-1, y se detectó que otras impurezas tales como nitrometano y furfural se encuentran en concentraciones elevadas en el licor residual de síntesis de G-0 y en concentraciones bajas en el etanol residual de G-0, mientras que la piridina, disulfuro de carbono y anhídrido acético se encuentran en concentraciones elevadas en el licor residual de G-1 y en concentraciones relativamente bajas en el etanol residual de la purificación.

Se observó que el bioactivo G-0 se encuentra en cantidades apreciables en el licor residual de síntesis, y en menor proporción en el etanol residual de la purificación. Según se aprecia, el G-1 es el compuesto responsable de la mayor pérdida en el etanol residual de la purificación.

Los resultados obtenidos en la Tabla 2.2 muestran que la concentración de G-1 en dos de las corrientes es significativa ( $S_1$  y  $S_3$ ), y su recuperación en efecto podría mejorar la eficiencia de la producción, debido a que este ingrediente farmacéutico activo posee un alto valor agregado y con la actual tecnología de tratamiento físico-químico no es posible su recuperación.

Concretamente, con el uso de membranas es posible evaluar la recuperación de G-1 del etanol residual de la purificación si se concentra esta disolución y se evita su degradación debido a que esta corriente tiene una elevada concentración de G-1 (251 g) y en el proceso de síntesis química se recupera el 50 % de G-1; por tanto hay un 50 % perdido en los residuales, que de recuperarse abarataría el proceso de obtención en general, disminuiría el costo del tratamiento físico químico aplicado y una reducción considerable del impacto ambiental.

Si se tiene en cuenta que en el etanol residual de la purificación de G-1 se genera actualmente un volumen elevado por lote de esta disolución (9,40 L/día) y los contaminantes orgánicos presentes se encuentran en valores muy bajos (según se reporta en la Tabla 2.2), además el etanol residual es un líquido de color amarillo claro, el valor de la masa molecular de G-1 está en el rango del umbral de corte de las membranas de nanofiltración (200 y 1000 Dalton) y diferente en comparación con los demás compuestos, por lo tanto, esta corriente muestra un alto potencial para la recuperación, concentrando la disolución de la alimentación. Sin embargo, la corriente residual del licor de síntesis de G-1 tiene un elevado contenido de contaminantes orgánicos y es un líquido viscoso de color carmelita con olor irritante, penetrante y aspecto grasoso, por lo

tanto, dificultaría la recuperación del G-1, provocaría un ensuciamiento de la membrana y haría más costoso el proceso.

En la Tabla 2.2 se muestran dos corrientes residuales acuosas pertenecientes a las aguas de lavado del producto comercial Vitrofur® y las del proceso de síntesis y purificación de G-1, en las cuales se detectan 0,004 g/L y 0,796 g/L que representan un total de 0,136 g y 101,88 g de G-1 respectivamente, por lo tanto, es posible evaluar la recuperación del ingrediente farmacéutico activo G-1 presente en las aguas residuales con la aplicación de tecnologías de membranas.

Según investigaciones es posible concentrar el retenido de membranas de nanofiltración en cristales, mediante la utilización de un cristizador de membrana; esta es una tecnología muy reciente que produce cristales a partir de una disolución supersaturada (Drioli *et al.*, 2002).

### **2.3. Caracterización de las membranas de Nanofiltración.**

Considerando la masa molecular 296,52 g/mol que caracteriza al G-1, compuesto de interés en esta investigación, se procedió a elegir membranas de nanofiltración, con vistas a estudiar la selectividad de las mismas ante la retención de este compuesto.

En el estudio de caracterización de membranas se utilizó un sistema de filtración de flujo transversal, pues aunque estos distan significativamente de las configuraciones habituales de los módulos de membranas industriales, comúnmente son utilizados en la caracterización de las mismas (See *et al.* 2007).

La caracterización macroscópica se puede realizar mediante la determinación de uno o más parámetros como el flujo de permeado ( $J_p$ ), retención R (%) y permeabilidad (L) (Van der Horst *et al.*, 1995). Dichas características nos permiten establecer las posibles

**Tabla 2.2.** Composición de las diferentes corrientes residuales (para un lote por reactor en el proceso de G-0 y G-1).

Corriente residual	Compuesto	Concentración (g/L)	Cantidad total de compuesto/lote de producción (g)
S <sub>1</sub> (licor residual síntesis de G-1)	Disulfuro de Carbono	8,250	24,75
	Bromo	No detectado	0
	Piridina	78,845	236,53
	Anhídrido Acético	94,266	232,79
	G-1	34,227	102,68
S <sub>2</sub> (licor residual de las trampas de G-1)	Disulfuro de Carbono	152,632	718,89
	Bromo	0,315	1,48
	Piridina	0,005	0,023
	Piridina	5,335	50,14
S <sub>3</sub> (etanol residual de la purificación de G-1)	Disulfuro de Carbono	No detectado	0
	Anhídrido Acético	0,105	0,98
	Bromo	0,149	1,40
	G-1	26,750	251,45
	G-0	161,815	312,30
S <sub>4</sub> (licor residual síntesis de G-0)	Nitrometano	284,843	549,74
	Furfural	94,450	182,38
	Isobutilamina	No detectado	0
S <sub>5</sub> (etanol residual de la purificación de G-0)	Nitrometano	0,723	6,64
	Furfural	0,033	0,31
	Isobutilamina	No detectado	0
	G-0	5,802	53,26
Aguas de lavado Vitrofural®	G-1	0,004	0,136
Aguas de lavado síntesis y purificación de G-1	G-1	0,796	101,88

aplicaciones industriales, mediante el estudio previo de su comportamiento con el empleo de disoluciones modelo y muestras reales.

Para la caracterización de las membranas se partió de una disolución modelo compuesta con etanol puro y G-1 puro, con una concentración de G-1 en la alimentación de  $26 \pm 0,5$  g/L; además se realizaron experimentos con la adición de piridina, anhídrido acético y bromo a la disolución de alimentación con el fin de evaluar su efecto en la retención de G-1. Se empleó una concentración de 5,33 g/L de piridina, 0,149 g/L de bromo y 0,105 g/L de anhídrido acético de acuerdo con los valores típicos de concentración en las muestras reales (Brito *et al.* 2012).

En el Anexo 4 Tabla 1 se agrupan algunas de las especificaciones comerciales de los reactivos orgánicos que se han usado en la caracterización de los licores residuales en el proceso de obtención de G-1 y en las operaciones de los diferentes módulos de membranas, los cuales serán descritos en esta tesis. En el Anexo 5 Tabla 1 se detallan las especificaciones del G-1 y se reporta además el producto intermedio 1-(fur-2-il)-2-nitroeteno (G-0), el cual se utilizó en la caracterización de los licores residuales.

### **2.3.1. Selección de membranas de nanofiltración**

Dentro del intervalo de aplicación de nanofiltración se seleccionaron dos tipos de membranas:

- Membranas comerciales
- Sintetizadas por el método de inversión de fase a escala de laboratorio

#### **Membranas comerciales:**

Se seleccionaron cinco membranas comerciales de nanofiltración NF 90, NF 270, NF30F, DESAL 51HL y Duramem 150. Se eligieron las mismas debido a que retienen

compuestos en el rango del umbral del corte de la masa molar del compuesto G-1, además se conocen las características que los suministradores refieren (Tabla 2.3). Las membranas seleccionadas son de poliamida y se eligen para lograr una estabilidad química a largo plazo. Todas las membranas comerciales empleadas son membranas compuestas de capa delgada (*composite thin layer*).

La membrana NF 270 (*FilmTecDow*) se considera una membrana relativamente abierta con un tamaño de poro medio de  $0,42 \pm 0,14$  nm y tiene una capa superior de poliamida aromática. Básicamente, la membrana NF 270 se formó a partir de piperazina y tricloruro de benzenetricarbonyl, es una membrana de nanofiltración típica en aplicaciones en la producción de agua potable (Gaid *et al.*, 1998).

La membrana Desal 51HL (*Osmonics*) posee una capa superior de poliamida aromática y la membrana NF 30F (*Nadir*) tiene una capa superior de polietersulfona hidrofílica.

La membrana NF 90 (*FilmTecDow*) tiene una capa de material de poliamida, considerada como una membrana relativamente cerrada con  $0,34 \pm 0,13$  nm de tamaño medio de poro y el tricloruro de benzenetricarbonyl es el material de partida para la membrana; en cambio, la piperazina, 1,3 fenileno diamina se utiliza para completar la polimerización interfacial; esta membrana resulta mucho más selectiva al transporte de soluto.

En la Tabla 2.3 se muestran las principales características proporcionadas por los proveedores (Nadir Filtration GmbH, Wiesbaden, Germany; Dow/FilmTec Edina, USA; Osmonics, Vista, CA, USA; Evonik MET Ltd London United Kingdom).

**Tabla 2.3.** Características de las membranas comerciales.

Membranas	Fabricante	Material	<u>MWCO</u> <sup>1</sup>	T <sub>máx</sub> (°C)	Rango pH	Naturaleza
NF 30F	Nadir <sup>2</sup>	PES <sup>6</sup>	400 Da	95	0-14	Hidrófilo
NF 90	FilmTec(Dow) <sup>3</sup>	PA <sup>7</sup>	100Da	35	2-11	Hidrófilo
NF 270	FilmTec(Dow) <sup>3</sup>	PA <sup>7</sup>	200-300Da	45	3-10	Hidrófilo
Desal 51 HL	Osmonics <sup>4</sup>	PA <sup>7</sup>	150-300Da	50	3-9	Hidrófilo
Duramem 150	EVONIK industrias <sup>5</sup>	P84 PI <sup>8</sup>	150Da	45	-	Hidrófoba

<sup>1</sup>Molecular weight cut-off (*MWCO*) = umbral de corte molecular de un componente con una retención de un 90 %.

<sup>2</sup>Nadir Filtration GmbH, Wiesbaden, Germany

<sup>3</sup>Dow/FilmTec, Edina, USA

<sup>4</sup>Osmonics, Vista, CA, USA

<sup>5</sup>Evonik MET Ltd London United Kingdom

<sup>6</sup>Polietersulfona

<sup>7</sup>Poliamida

<sup>8</sup>Poliimida

Las membranas NF 90 y NF 270 se obtuvieron mediante el proceso de polimerización interfacial. La caracterización de la superficie de estas membranas se reporta en la literatura (Boussu *et al.*, 2006).

En cuanto a la membrana Duramem 150 (EVONIK industrias), es una membrana modificada de poliimida mediante el tratamiento con diaminas para obtener cadenas de polímeros cruzadas (*cross-linking*) con vistas a mejorar su estabilidad en disolventes apolares (X-PI) (Darvishmanesh, 2011), y se utilizó porque tiene una estabilidad a largo plazo en la mayoría de disolventes agresivos y una buena retención de las moléculas más pequeñas en el rango de la NF.

### **Membranas sintetizadas:**

La técnica de inversión de fases permite la síntesis de membranas integrales con diferentes morfologías con las cuales se obtienen mejores flujos si se mantiene la selectividad (Loeb y Sourirajan, 1963).

Esta técnica emplea una disolución de polímero-disolvente estable; durante la síntesis, la solución de reparto pasa por una transformación de líquido a sólido de manera controlada para formar una estructura con poros por el método de inmersión-precipitación. Este método se completa cuando se añade una capa fina de la solución de síntesis sobre un soporte poroso y luego se sumerge en un baño que contiene un no-disolvente. La inmersión produce una desmezcla líquido-líquido que resulta en una separación de una fase rica en polímero y otra fase pobre en polímero. La fase rica en el polímero constituirá la estructura matriz de la membrana, y la fase pobre en polímero formará los poros de la membrana. El mecanismo que tiene lugar puede ser visualizado gráficamente en un diagrama de fases de polímero/disolvente/no-disolvente como se muestra en el Anexo 6 Figura1.

La elección del polímero es muy importante en la síntesis de las membranas. En este estudio se seleccionó el polímero polietersulfona, debido a que el mismo presenta una notable estabilidad térmica, buena resistencia química, resistencia a condiciones extremas de pH (entre 1 y 13) y una alta capacidad de arrastre, por lo que adquiere especial importancia para los procesos que operan a altas presiones, como la nanofiltración.

La selección de las composiciones se apoyó en las experiencias previas del laboratorio de tecnologías de membranas de la KULeuven y en base a los resultados de la bibliografía consultada por lo que se usaron concentraciones superiores al 18 % para obtener membranas cerradas aptas para nanofiltración (Boussu *et al.*, 2006).

La concentración del polímero en la solución de síntesis es de suma importancia, por lo que una elevada concentración del polímero puede producir una disminución en

formación de grandes huecos. Como ejemplos de posibles soluciones sintetizadas con masa molar por encima de 150 Da según proponen (Boussu *et al.*, 2006) se encuentran: 20 % PES en NMP (n-metil-pirrolidona), 26 % PES en NMP, 30 % PES en NMP, 32 % PES en NMP, 16 % PES en DMF (dimetilformamida) y 17 % PES en DMF.

En este estudio se sintetizaron membranas de polietersulfona (PES) de acuerdo con la técnica de inversión de fases a escala de laboratorio según el procedimiento descrito en el Grupo de Ingeniería de Procesos para Sistemas Sostenibles en la KULeuven (Barth *et al.*, 2000, Chaturvedi *et al.*, 2001, Osmonics, 2000). Una disolución de polímero Polietersulfona (PES Radel A- 100, Solvay, Bélgica), se disolvió en N-metil-pirrolidona (NMP 99 % extra puro, Across Organics, Nueva Jersey, EE.UU.) el cual tiene una fuerte afinidad con el polímero seleccionado y se mantuvo en agitación durante 24 horas hasta conseguir una disolución homogénea; se utilizó agua destilada como no disolvente. Una película delgada de polímero con un espesor de 250  $\mu\text{m}$  se depositó sobre un soporte de poliéster (FO2471) de buena resistencia física y química, con un filmograph (K4340 aplicador de película automático, Elcometer) a una velocidad de 20 mm/s en una atmósfera con una humedad relativa del aire controlada (40-45 %). La humedad relativa (baja) según se reportó produce una alta reproducibilidad de la membrana (Whu *et al.*, 2000). La película de polímero disuelto se sumergió en un baño de agua destilada para producir la separación de fases y formar la membrana. Posteriormente dicha membrana se lavó repetidas veces con agua destilada y se almacenó bajo condiciones de humedad. Las densidades de PES y NMP son de 1,370  $\text{g/cm}^3$  y 1,028  $\text{g/cm}^3$  respectivamente. Una apreciación global de las composiciones de las soluciones sintetizadas y de las

cantidades de PES y de NMP aplicadas, para preparar 100 mL de solución de polímero, aparecen en la Tabla 2.4.

Se sintetizaron tres hojas de membranas idénticas para cada una de las concentraciones estudiadas: 25, 27, 30 y 32 % en peso en NMP, las que corresponden a las membranas NMP/PES25, NMP/PES27, NMP/PES30 y NMP/PES32 respectivamente.

**Tabla 2.4** Composición de las membranas sintetizadas según la técnica de inversión de fases.

Solución	Peso PES (g)	Volumen PES (mL)	Volumen NMP (mL)	Peso NMP (g)
NMP/PES32	32	23,36	76,64	78,79
NMP/PES30	30	21,90	78,10	80,29
NMP/PES27	27	19,71	80,29	82,54
NMP/PES25	25	18,25	81,75	84,04

### 2.3.2. Pretratamiento de las membranas.

El uso de tecnología de alta presión requiere de un tratamiento de las membranas previo a su utilización. El pretratamiento puede tener efectos significativos en el rendimiento de la membrana (Whu *et al.*, 2000). Por lo tanto, las membranas se cortaron en forma de discos redondos y se conservaron en etanol absoluto (99 % de pureza) durante 24 h antes de los experimentos; no se observó ningún daño visual en las membranas estudiadas. De esta forma se garantizó una hidratación adecuada de las mismas.

### 2.3.3. Parámetros de operación determinados en la caracterización de las membranas.

El flujo de permeado de G-1,  $J_p$ , ( $L m^{-2} h^{-1}$ ), se calculó mediante la ecuación 2.1:

$$J_p = \frac{V_p}{A_m \cdot \Delta t} \quad 2.1$$

Donde:

$A_m$  (cm<sup>2</sup>) es el área efectiva de la membrana y  $V_p$  (L) es el volumen de permeado tomado en un período de tiempo  $\Delta t$  (h).

La concentración de G-1 y piridina en el permeado  $C_p$  y en la alimentación se determinó por cromatografía de gases. Para estos análisis se utiliza la columna usada para estos análisis CP-Sil 8CB, con una longitud de 50 m, diámetro interno de 0,25 mm y espesor de la capa de 0,39  $\mu\text{m}$ .

La concentración de G-1 en el retenido  $C_R$  se consideró como aproximadamente igual a la concentración de G-1 en la alimentación debido al pequeño volumen de permeado obtenido durante los experimentos. El cálculo de la retención se realizó mediante la ecuación 2.2:

$$R(\%) = \left(1 - \frac{C_p}{C_R}\right) \times 100 \quad 2.2$$

La permeabilidad,  $L$  ( $\text{L m}^{-2}\text{h}^{-1} \text{bar}^{-1}$ ) se calculó para conocer el rendimiento de la membrana y para comparar con las diferentes membranas estudiadas a través de la ecuación 2.3.

$$L = \frac{J_p}{\Delta p} \quad 2.3$$

Donde:

$\Delta p$  es el gradiente de presión a través de la membrana.

La presión se varió de acuerdo con el intervalo de presiones que aconseja el fabricante; en este caso se distingue una presión de 10 bar para las membranas sintetizadas, 20 bar para NF 90, DESAL 51HL, NF 30F y 40 bar para NF 270 y Duramem 150.

En los experimentos con piridina el factor de separación se calculó mediante la ecuación 2.4:

$$\alpha_{Pyr/G-1} = \frac{C_{p,Pyr} / C_{f,Pyr}}{C_{p,G-1} / C_{f,G-1}} \quad 2.4$$

Donde:

$C_f$  y  $C_p$  son las concentraciones en la alimentación y permeado de piridina y G-1.

#### **2.4. Aplicación de la nanofiltración en el módulo de flujo transversal.**

Una vez elegidas las disoluciones modelo de partida y las membranas de trabajo, la siguiente etapa fue su caracterización, con el objetivo de conocer el comportamiento del flujo de permeado en el tiempo, el por ciento de retención de G-1, la permeabilidad y el efecto de las impurezas piridina, anhídrido acético y bromo, en el rendimiento del proceso y la recuperación de G-1, las cuales pueden afectar dichos parámetros, y hace que el rendimiento observado sea poco realista para aplicaciones prácticas.

Las disoluciones ensayadas fueron evaluadas en un módulo de filtración de flujo transversal, como se observa en la Figura 2.2, el cual consta de una celda con agitación Sterlitech HP4750 (Anexo 7 Figura 1) de 200 mL de capacidad. En la parte inferior de la celda se colocó un disco de membrana circular de 4,9 cm de diámetro con un disco de soporte poroso para sostener la membrana cuando se aplica la presión. El área activa de la membrana es de 14,6 cm<sup>2</sup>. Una barra de agitación de accionamiento magnético se coloca cerca de la superficie activa de la membrana y la velocidad de agitación durante el experimento se mantuvo en 1000 rpm. La presión transmembranal se aplicó mediante un gas inerte nitrógeno (N<sub>2</sub>) y se varió entre 10 y 40 bar de acuerdo con el tipo de membrana empleada en el módulo. Se tomaron muestras de permeado en el fondo de la celda cada 15 minutos con una probeta de 50 mL, con vistas a determinar el flujo.

La duración de los experimentos fue de 75 minutos debido a que la membrana fue compactada sometiénola, durante 1 h aproximadamente, a una presión de 20 bar con

una disolución de etanol absoluto (99 % de pureza); en el transcurso de este tiempo se realizaron mediciones de flujo de permeado, hasta observar un régimen estacionario en el mismo.

En la Figura 2.3 se muestra un ejemplo en el cual se alcanza el régimen estacionario para tres de las membranas estudiadas; de esta forma se evitan variaciones en la configuración de la membrana (Robinson *et al.*, 2004).

#### **2.4.1. Estudio del flujo de permeado y retención del soluto en membranas sintetizadas y membranas comerciales.**

En la Figura 2.4 se muestra la dependencia del flujo de permeado con el tiempo para las membranas sintetizadas. Las condiciones de operación elegidas se fijaron a una velocidad de agitación de 1000 rpm y temperatura de 25 °C; la presión de trabajo fue adaptada según el tipo de membrana a tratar: 10 bar para las membranas sintetizadas; 20 bar para NF 90, DESAL 51HL, NF 30F y 40 bar para NF 270 y Duramem 150, y la concentración de G-1 en la alimentación a  $26 \pm 0,5$  g/L de G-1 en etanol.

Como puede observarse, la membrana PES/NMP25 mostró un flujo inicial elevado y la membrana PES/NMP27 disminuyó considerablemente el flujo con respecto a la anterior. También se aprecia un descenso significativo del flujo con el tiempo para las membranas con un flujo inicial elevado después de 1 hora de operación PES/NMP25 y PES/NMP27, las cuales mostraron una disminución de aproximadamente 55 % y 57 %, respectivamente.

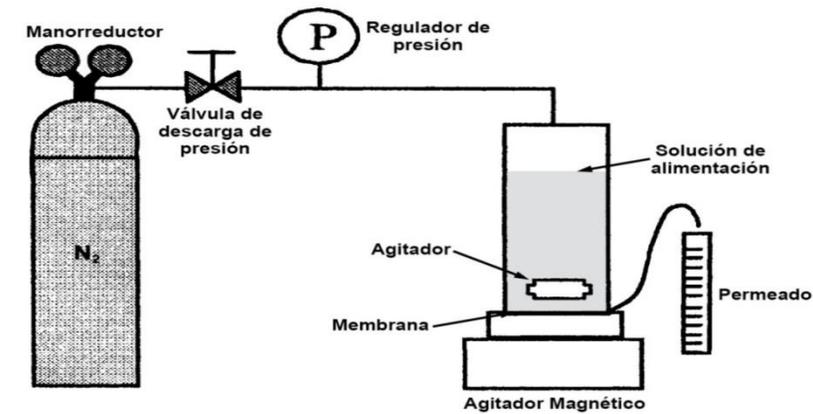
Las membranas PES/NMP30 y PES/NMP32 presentan una disminución inicial mucho menor; estas membranas son muy densas y tienen un flujo menor  $3 \text{ L/h m}^2$  al compararlas con las membranas más porosas.

Todas las membranas sintetizadas alcanzaron el estado estacionario después de 1 hora de funcionamiento. Se logró un flujo estable en el estado estacionario para PES/NMP25 y PES/NMP27 sustancialmente mayor al compararse con las membranas PES/NMP30 y PES/NMP32. En general, en todas las membranas sintetizadas la resistencia de la membrana incrementa con el tiempo debido a que hay un aumento en la concentración de G-1 en la solución de etanol, y por tanto esto provoca una disminución del flujo de permeado.

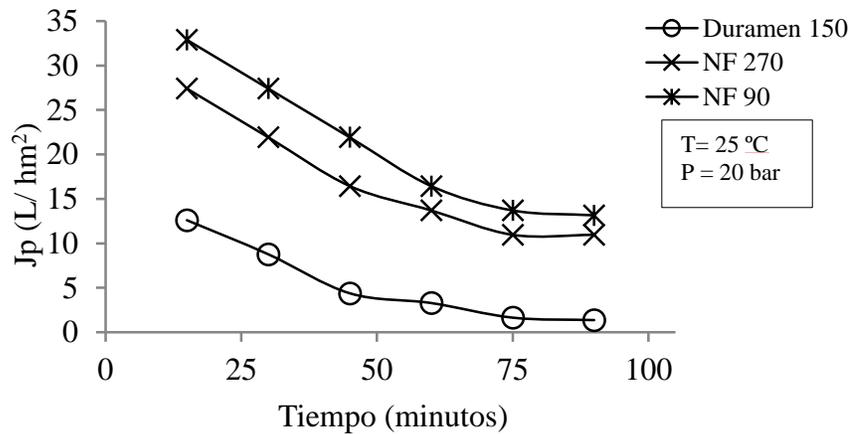
En la Figura 2.5 se muestra la variación del flujo total con el tiempo para las membranas comerciales. Tres membranas mostraron un flujo inicial elevado (NF 90 y NF 270 y NF 30F). En las demás membranas se observa una disminución inicial mucho menor (DESAL 51HL y Duramem 150).

Todas las membranas alcanzaron el estado estacionario después de 1 hora de funcionamiento. Se logró un flujo más estable en el estado estacionario para NF 90, NF 270, DESAL 51HL y Duramem 150.

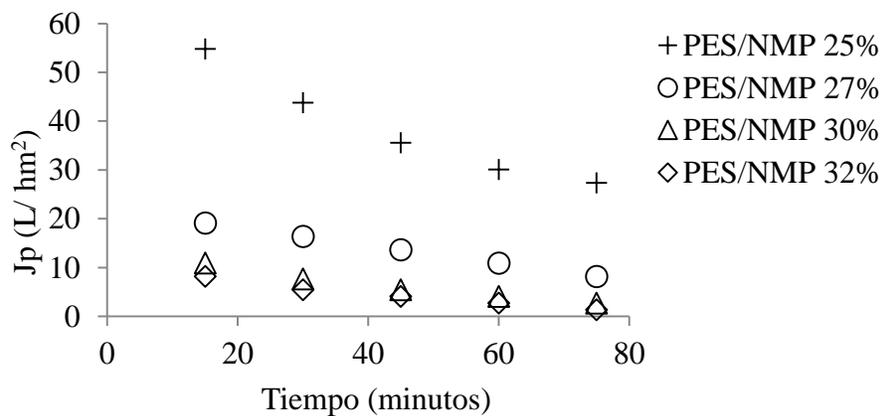
Se observa una reducción drástica del flujo de permeado durante la primera hora de operación en las membranas comerciales. A partir de ese momento las membranas experimentan un suave descenso en la permeación y muestran estabilidad en los valores de flujo. La acción de la presión sobre la estructura de la membrana resulta más significativa en las membranas comerciales, debido a una constricción de los poros de las mismas. Puesto que estas membranas son consideradas como porosas, resultan más sensibles a la acción mecánica de la presión. Cabe apuntar que el espesor de la capa activa oscila entre 50 y 150 nm según se cita en la bibliografía (Wilf, 2007).



**Figura 2.2.** Esquema general del sistema de flujo transversal.



**Figura 2.3.** Compactación de tres membranas hasta alcanzar régimen estacionario.



**Figura 2.4.** Variación del flujo total con el tiempo para las membranas sintetizadas.

Estos resultados están en concordancia con algunas referencias bibliográficas en las que se destaca que la caída de flujo puede estar determinada por un tamaño apropiado de soluto que obstruye los poros de la membrana (Van der Bruggen *et al.*, 2002), además la caída de flujo está asociada también al incremento de la concentración de G-1 en el retenido.

En la Figura 2.6 se muestra la variación en la retención de G-1 en función de la permeabilidad para todas las membranas sintetizadas y comerciales manteniendo la concentración de G-1 a 26 g/L. Una observación importante es que la retención de G-1 es relativamente baja para las membranas sintetizadas PES/NMP25, PES/NMP27, PES/NMP30 y PES/NMP32. Según se muestra en Tabla 2.5 la disminución creciente está asociada a las diferencias en cuanto a porosidad entre estas membranas; en la membrana PES/NMP32 se observa un incremento en la retención de G-1 que alcanza un valor de 12 %, la membrana PES/NMP30 experimenta una retención de 10 % y la membrana PES/NMP27 una retención inferior comparada con las membranas anteriores 9 %.

En la Figura 2.6 se evidencia la menor retención que aporta la membrana PES/NMP25 (7 %) y una elevada permeabilidad comparada con las demás membranas. Esta es la membrana con más baja concentración de polímero, por lo que el tamaño de los poros es mayor y el aumento del flujo que experimenta esta membrana obliga al paso de mayor contenido de G-1 al permeado. De esta manera aumenta la concentración de soluto en el permeado, y disminuye la retención experimentada por la membrana.

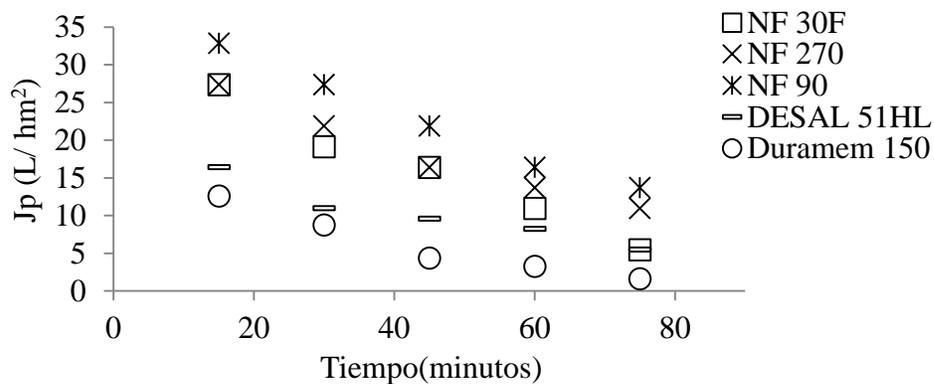
A partir de los resultados obtenidos anteriormente resulta evidente que la concentración de polímero tiene un efecto positivo en los resultados obtenidos en la retención de G-1, cuyo efecto se incrementa ante el aumento de la concentración de polímero.

En la Tabla 2.5 se muestran también los resultados obtenidos para las membranas comerciales; en este caso se observa que la membrana Duramem 150 y NF 90 experimentan los mayores valores de retención de G-1, 62 % y 55 % respectivamente, sobre la base de la masa molar del G-1 (296,52 g/mol) cuando se compara con las condiciones estándares como se indica por los fabricantes según la referencia (Tabla 2.3).

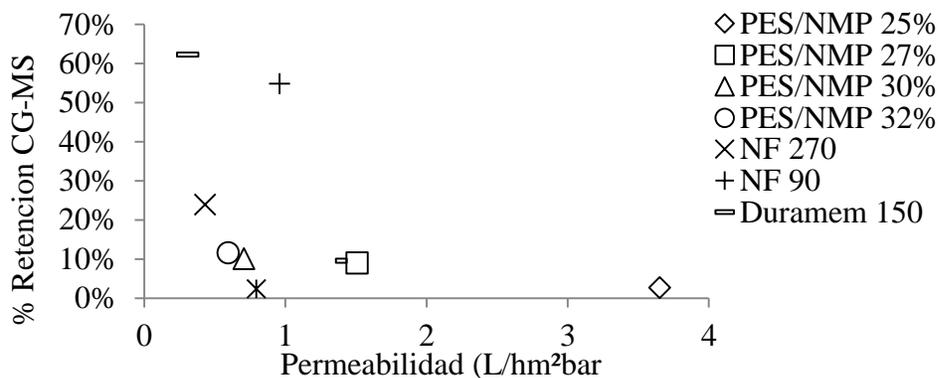
Las membranas NF 30F y la membrana DESAL 51HL si se comparan con las membranas anteriores muestran variaciones similares, pero las retenciones disminuyen considerablemente debido al elevado umbral de corte que exhiben estas membranas.

A partir de los resultados mostrados en Tabla 2.5 se evidencia que sólo dos membranas tienen una retención de G-1 por encima del 50 % (Duramem 150 y NF 90). Comparadas con las membranas sintetizadas, se observó que tienen una baja permeabilidad por debajo de 1 L/h m<sup>2</sup>, lo cual indica que las diferencias en cuanto a porosidad se reflejan nítidamente en la permeabilidad, según se muestra en la Figura 2.6; estas membranas se ubican en la parte superior e izquierda del gráfico y el escenario ideal sería el que combinara una alta permeabilidad con una alta retención de G-1.

Según puede apreciarse, la filtración en flujo transversal, no ofrece resultados satisfactorios en cuanto a la retención de G-1 en las membranas sintetizadas (PES/NMP25, PES/NMP27, PES/NMP30, y PES/NMP32) ni en dos comerciales (DESAL 51 HL y NF 30F), tampoco hay resultados satisfactorios en cuanto a



**Figura 2.5.** Variación del flujo total con el tiempo para las membranas comerciales.



**Figura 2.6.** Retención (%) de G-1 en función de la permeabilidad

**Tabla 2.5.** Retención de G-1 para las membranas sintetizadas y comerciales

Membranas	Retención (%)	Permeabilidad (L/hm <sup>2</sup> )
PES/NMP25	7	3,35
PES/NMP27	9	1,50
PES/NMP30	10	0,70
PES/NMP32	12	0,59
NF 30F	3	0,79
NF 270	24	0,43
NF 90	55	0,95
Desal 51 HL	10	1,35
Duramem 150	62	0,30

permeabilidad. Como se aprecia en la Tabla 2.5 la mayor efectividad en la retención de G-1 es para las membranas Duramem 150, NF 90 y NF 270, los valores obtenidos revelan claras diferencias en la retención respecto a las demás membranas.

Este sistema presenta como inconveniente que durante el proceso de filtración la solución de alimentación (G-1 en etanol) atraviesa la membrana, así quedan partículas sobre la superficie del medio y mientras otras pasa a través de la misma, por lo que se pierde más G-1 en el permeado.

A pesar de los resultados obtenidos en las membranas seleccionadas en flujo transversal, es importante destacar que dichas membranas gozan de la preferencia de la comunidad científica mundial, si se considera el amplio uso de las mismas registrado en la literatura científica más reciente. La elección de las mismas puede considerarse acertada y es recomendable usarlas en el modo de filtración de flujo cruzado (Roh y Khare, 2002, Veríssimo *et al.*, 2006).

#### **2.4.2. Efecto de la piridina en la recuperación de G-1 en las membranas comerciales.**

Con el objetivo de analizar el efecto de la impureza piridina en la retención de G-1, a continuación se muestran los resultados obtenidos con las membranas comerciales que ofrecen mejores por cientos de retención de G-1 (Duramem 150, NF90 y NF 270).

Las condiciones de operación elegidas se fijaron a una temperatura de 25 °C, la presión a 20 bar para NF 90 y 40 bar para Duramem 150 y NF 90, la velocidad de agitación de 1000 rpm, la concentración de G-1 en la alimentación de  $26 \pm 0,5$  g/L de G-1 en etanol, la concentración de piridina se varió a 1,37 g/L, 5,33 g/L y 10 g/L.

En la Figura 2.7 se muestra la variación en la retención de G-1 y piridina en función de la permeabilidad para las membranas comerciales. Una observación importante es que la retención de G-1 es relativamente alta (entre 67 % y 69 %) y la retención de piridina es relativamente baja (entre 9 % y 32 %). Esto constituye un indicador del transporte diferencial para G-1 y piridina, que resulta en la separación. La piridina es un compuesto con masa molar de 79,1 g/mol, cuando se compara con el G-1 que posee una masa molar de 296,52 g/mol. Sobre la base de esta diferencia de masa molar, se comparan con el umbral de corte de las membranas utilizadas, una diferencia mayor es de esperar para NF 90 y Duramem 150 ya que el umbral de corte es mucho mayor, mientras que la masa molar de piridina es mucho más pequeña. Para ambas membranas, el umbral de corte puede ser estimado como aproximadamente dos veces el valor indicado (por lo menos encima de 296,52 g/mol). La membrana NF 270 presenta un mayor valor de masa molecular, y según se aprecia, muestra valores de retenciones por debajo de ese valor.

En la Figura 2.7 (a) se observó la membrana Duramem 150 con retenciones de G-1 superiores al 60 % y a bajas concentraciones de piridina 5,33 g/L y 1,37 g/L se muestra que la retención oscila entre 23 % y 32 % respectivamente. Según este resultado la adición de piridina parece aumentar ligeramente la retención de G-1; en cambio se muestra una tendencia a disminuir la retención cuando aumenta la concentración de piridina (10 g/L). Estas variaciones están relacionadas con la disminución de los flujos que se han observado, especialmente vale destacar que la piridina tiene un efecto negativo sobre el flujo, el cual puede aumentar o disminuir la retención.

La concentración de G-1 fue de  $26 \pm 0,5$  g/L en todos los experimentos y la concentración de piridina se varió como sigue: símbolos rellenos ● 0 g/L (sin piridina); y ♦ 1,37 g/L; ■ 5,33 g/L; ▲ 10 g/L (Piridina + G-1).

Según se aprecia en la Figura 2.7 (b) la membrana NF 90 ofrece una retención similar a la Duramem 150: alcanzan valores de retención de G-1 entre 54 % y 68 %, valores de retención de piridina entre 9 % y 19 %, además ofrece la mayor permeabilidad de las membranas estudiadas. Las mismas tendencias se han observado para la membrana Duramem 150 con respecto a la retención y el flujo.

Para la membrana NF 270 Figura 2.7 (c), al compararse con las membranas anteriores las variaciones son similares, pero las retenciones disminuyen considerablemente debido al elevado umbral de corte (200-300 Da) que exhibe esta membrana.

A partir de los resultados mostrados en la Figura 2.7 se evidencia que sólo dos membranas tienen una retención de G-1 por encima del 50 % (Duramem 150 y NF 90) cuando no se añade piridina.

En conclusión se evidencia que la presencia de piridina, a bajas concentraciones (1,37 g/L y 5,33 g/L) produce un aumento de la retención de G-1, sin embargo, una alta concentración de piridina reduce la permeabilidad y la retención de G-1.

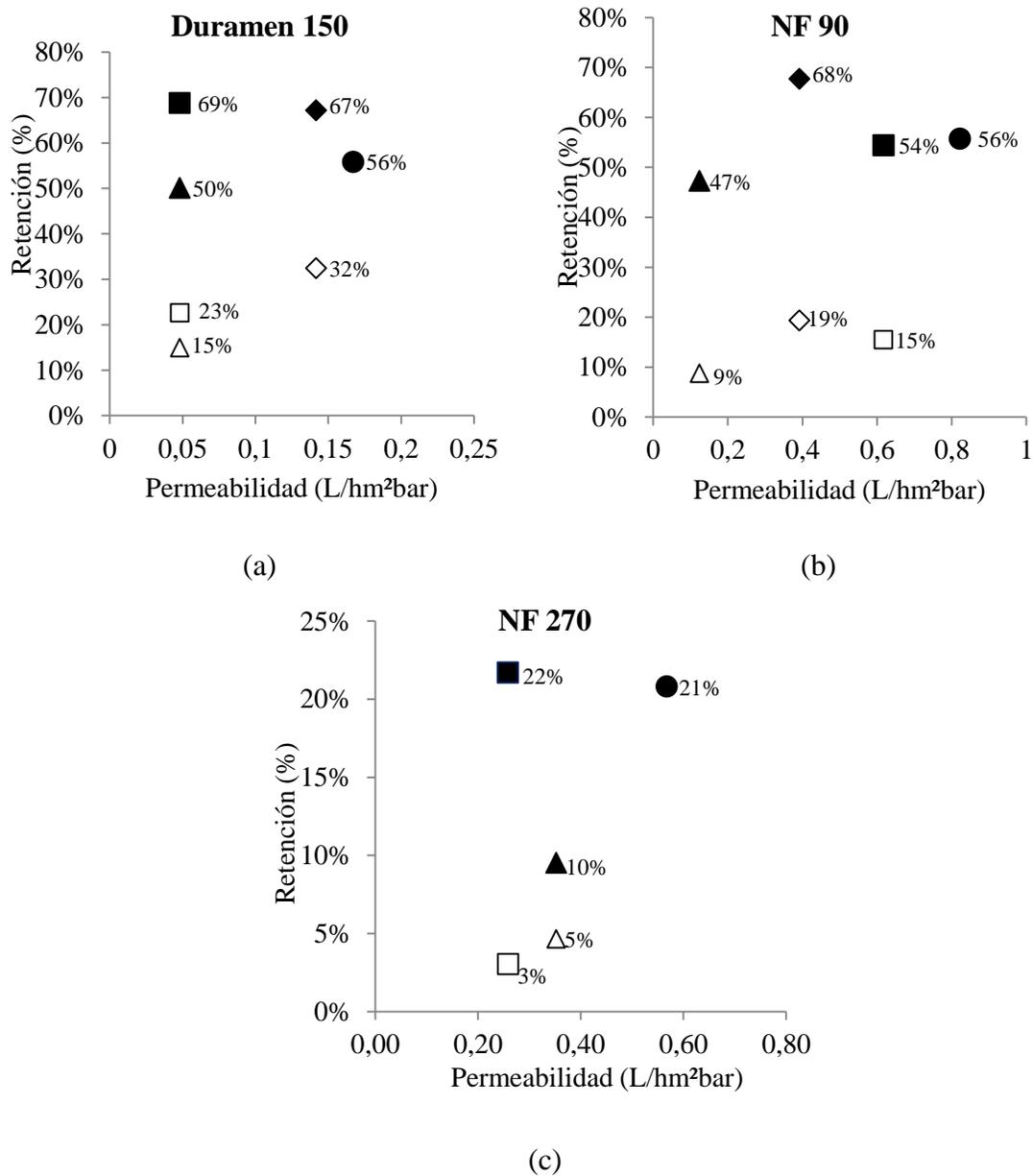
Con el fin de estimar la viabilidad de la nanofiltración en disolventes orgánicos para el fraccionamiento de piridina y G-1, se evaluó la eficiencia de separación entre estos dos compuestos. En este caso el factor de separación, tal como se define por la ecuación 2.4, se muestra en la Figura 2.8 en función de la concentración de piridina para las tres membranas comerciales estudiadas.

En la Figura 2.8 se ilustran los valores del factor de separación para todas las membranas, la concentración de piridina se varió en 1,37 g/L, 5,33 g/L y 10 g/L. De forma general se alcanzan valores bajos del factor de separación. Se observó que al incrementar la concentración de piridina decrece ligeramente el factor de separación y este efecto es más significativo a altas concentraciones de piridina (10 g/L). Al aumentar la cantidad de piridina en la mezcla de alimentación, la difusión de las moléculas de piridina a través de la membrana se hace difícil, por lo tanto el factor de separación disminuye. La mejor separación se obtiene con las membranas NF 90 y Duramem 150, con las cuales se alcanzan valores de alrededor de 2 a baja (1,37 g/L) y moderada (5,33 g/L) concentración de piridina. Sin embargo, esta tendencia evidencia que la separación es suficiente cuando se trabaja con concentraciones reales (5,33 g/L).

#### **2.4.3. Efectos de otras impurezas: anhídrido acético y bromo.**

En la Figura 2.9 se muestra la retención de G-1 y piridina (Duramem 150; NF 90; NF 270, los símbolos rellenos se refieren a la retención de G-1 y símbolos vacíos se refieren a la retención de piridina) en presencia de otros compuestos en la solución de alimentación estudiada (etanol residual de la purificación de G-1). La concentración de estos compuestos se refiere en la Tabla 2.2 y a partir de la misma se preparan las soluciones modelos basadas en las concentraciones reales (5,33 g/L piridina, 0,149 g/L bromo y 0,105 g/L anhídrido acético y 26 g/L de G-1 en etanol).

Se observa que la presencia de estos compuestos no afecta la efectividad en la retención de G-1. Los resultados obtenidos son muy similares a los de la Figura 2.7.



**Figura 2.7.** Retención (%) de G-1 (símbolos rellenos) y piridina (símbolos vacíos) en función de la permeabilidad.

En la Figura 2.9 se muestran los valores de la permeabilidad: el valor obtenido en la membrana Duramen 150 es ligeramente menor 0,045 L/(hm<sup>2</sup>bar) en lugar de 0,047 L/(hm<sup>2</sup>bar) y para NF 90 es 0,452 L/(hm<sup>2</sup>bar) en lugar de 0,61 L/(hm<sup>2</sup>bar), con una retención de G-1 de 68% y 67%, respectivamente. El compuesto bromo tiene una masa molar de 159 g/mol y el anhídrido acético realmente es similar en tamaño a la piridina (masa molar de 102 g/mol).

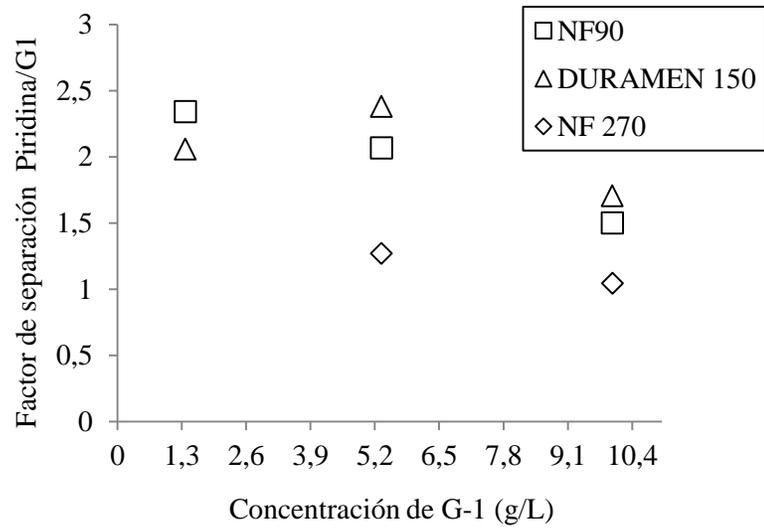
Por lo tanto, se puede concluir que la recuperación de G-1 es posible incluso si las impurezas de piridina, anhídrido acético y bromo están presentes en la solución de etanol residual de la purificación de G-1.

#### **2.4.4. Caracterización de las membranas mediante la técnica de microscopía electrónica de barrido (SEM).**

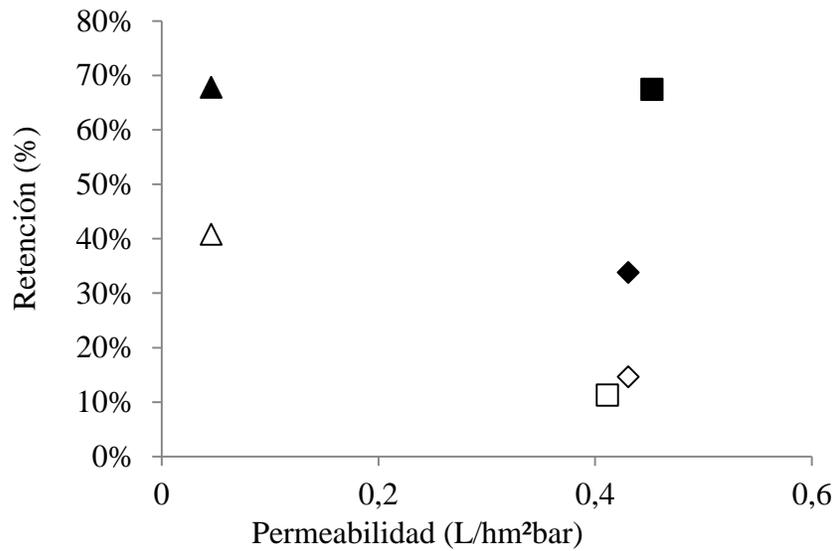
El análisis (SEM) se llevó a cabo para evaluar la morfología de la superficie de las membranas comerciales (Duramen 150, NF 90 y NF 270) antes y después de los experimentos. Para evitar la carga del material de la membrana por el haz de electrones, se aplicó una capa de oro conductora sobre las muestras.

En las Figura 2.10, Figura 2.11 y Figura 2.12 se muestran las imágenes SEM de las secciones transversales de las diferentes membranas comerciales, en este caso las mismas se toman con el objetivo de estudiar visualmente la diferencia en la porosidad antes y después de los experimentos y para observar cualquier cambio producido en la morfología de la membrana (superficie), debido a los experimentos.

Los resultados observados muestran que la adición de piridina, anhídrido acético y bromo en la solución de alimentación afectan la estructura de la membrana produciendo



**Figura 2.8.** Factor de separación con la concentración de G-1 (g/L).



**Figura 2.9.** Retención (%) de G-1 con permeabilidad para todos los compuestos.

una compactación de la misma; la presencia de estas impurezas revela una variación en el rendimiento de la membrana cuando la concentración de piridina varió.

En las Figura 2.10 c-d, Figura 2.11 c-d y Figura 2.12 c-d se observa una clara diferenciación como consecuencia del incremento del contenido de piridina, anhídrido acético y bromo, mientras que para concentraciones más altas se aprecia una amplia gama de tamaño y forma, es decir, la uniformidad disminuye produciendo una estructura más polidispersa. Los resultados obtenidos a través de las imágenes SEM de las diferentes membranas después de la exposición a los compuestos orgánicos confirman que no había cambios en la morfología de la capa superior.

#### **2.4.5. Limpieza de las membranas.**

Durante los procesos de filtración el ensuciamiento de la membrana es un fenómeno inevitable. El tipo y la magnitud del ensuciamiento dependen de muchos factores, tales como: calidad del agua, tipo de membrana, diseño y parámetros de operación (Minh *et al.*, 1998).

Entre los métodos más comunes de limpieza que se utilizan en membranas de alta presión destacan: el contraflujo con agua desionizada, el flujo de aire a alta presión y la limpieza química (Al-Amoudi, y Lovitt, 2007).

Según los requerimientos del sistema experimental empleado el método idóneo es la limpieza química, cuya eficiencia depende fundamentalmente de factores tales como: la temperatura, el tiempo de contacto de la membrana con la disolución de limpieza y la presión.

Se eligió un protocolo de limpieza que consistió en:

- Preparación de la disolución de etanol (3 L) a 25 °C.

- Circulación de un 20 % de la disolución a través de la membrana a una presión de 20 bar y vertido.
- Recirculación y remojo en intervalos de 15 minutos del resto de la disolución durante un total de 90 minutos.
- Vertido de la disolución y lavado de las membranas con etanol.

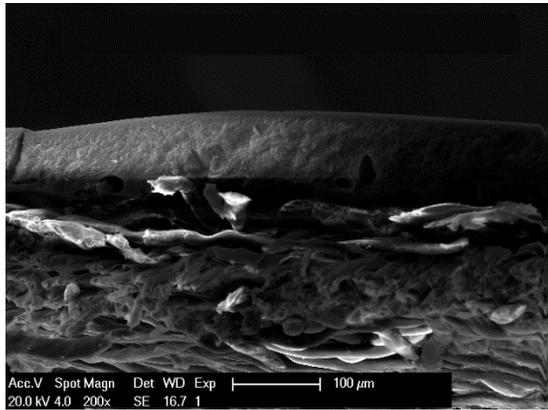
En caso de que la membrana tratada no alcanzase el 90 % de su flujo inicial era reemplazada por una muestra nueva.

#### **2.4.6. Estabilidad de las membranas sumergidas en etanol.**

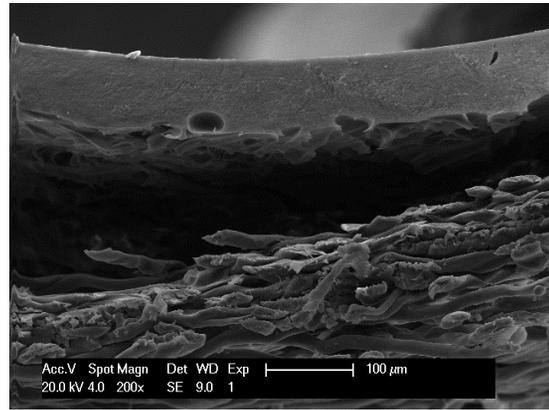
La estabilidad de las membranas a largo plazo en etanol es también un parámetro importante en su evaluación, puesto que estas membranas deben conservarse en la disolución de etanol antes de su empleo. Las observaciones visuales en la etapa de pretratamiento mostraron que las membranas al sumergirse en etanol durante 24 horas son compatibles con el disolvente empleado.

Con el objetivo de investigar si las membranas son estables en etanol a largo plazo se realizaron varios experimentos para las membranas comerciales Duramen 150 y NF 90 para 3, 5, 10 y 30 días. La Figura 2.13 muestra los resultados del por ciento de retención de G-1 en función del tiempo que las membranas están sumergidas en etanol; en las dos membranas estudiadas se observó resultados muy similares y casi constantes, el grado de retención para ambas membranas oscila entre 56 y 59 %.

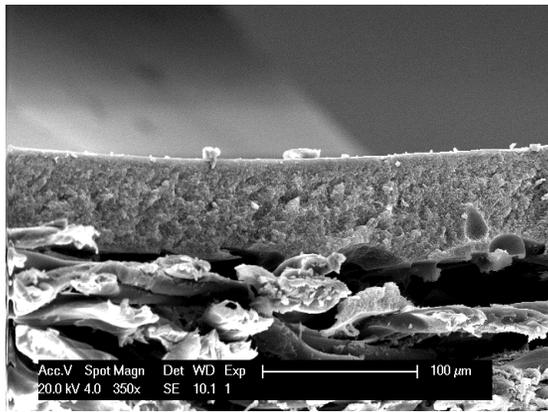
Los resultados anteriores revelan que las membranas sumergidas 30 días en etanol alcanzan elevados valores de retención, por tanto es ventajoso el empleo de estas membranas cuando se encuentran conservadas en etanol por un tiempo largo.



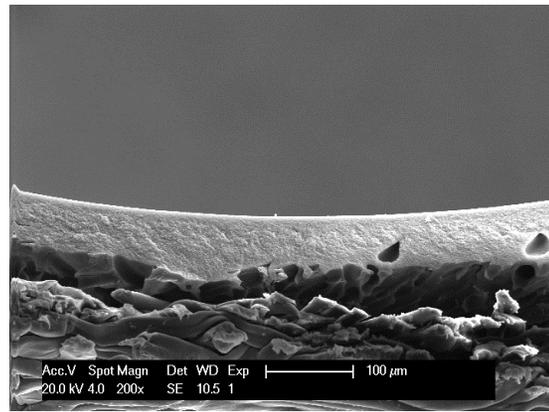
a) Membrana nueva



b) Después de los experimentos(G-1/etanol)

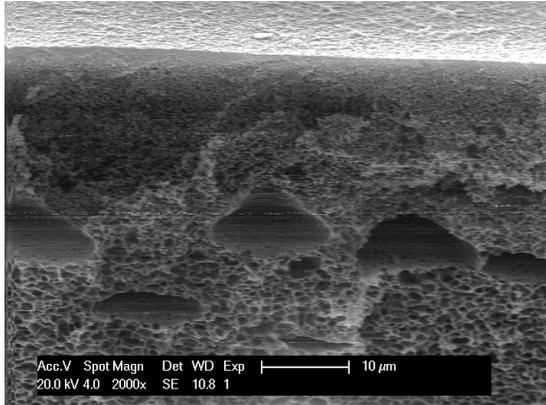


c) Después de los experimentos (piridina)

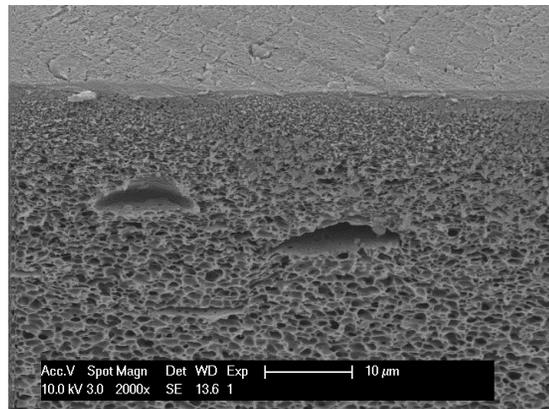


d) Después de los experimentos (G-1/etanol-piridina-bromo-anhídrido acético)

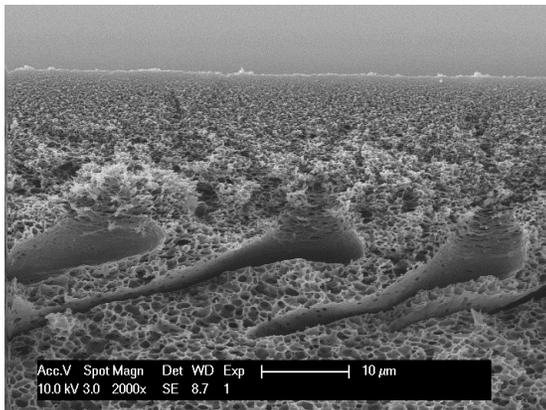
**Figura 2.10.** Imágenes SEM para la membrana Duramem 150.



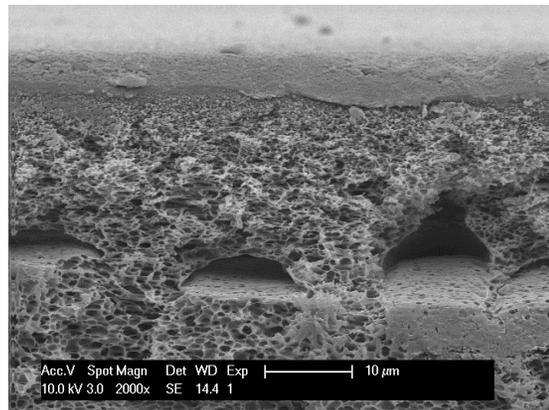
a) Membrana nueva



b) Después de los experimentos (G-1/etanol)

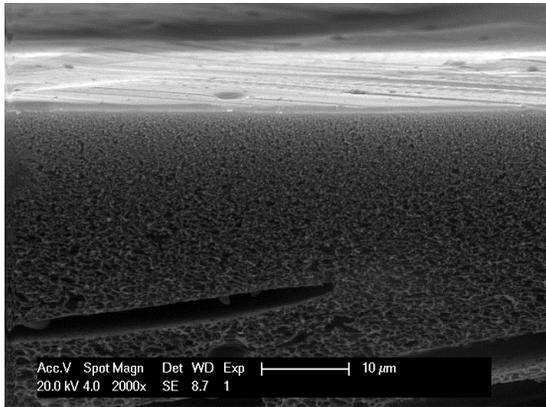


c) Después de los experimentos (piridina)

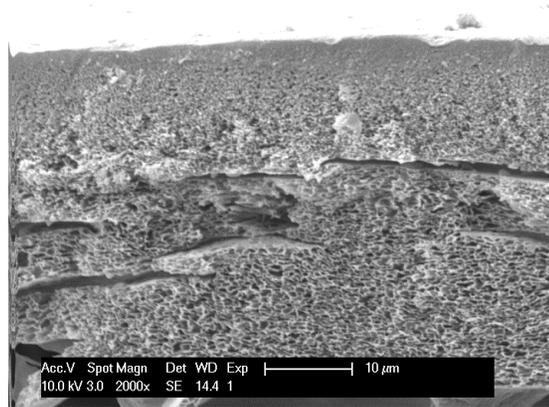


d) Después de los experimentos (G-1/etanol-piridina-bromo-anhídrido acético)

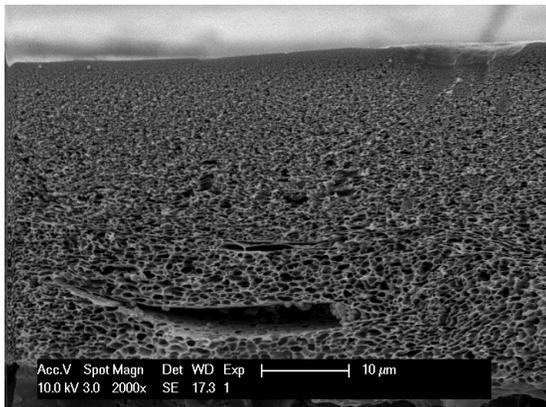
**Figura 2.11.** Imágenes SEM para la membrana NF 90.



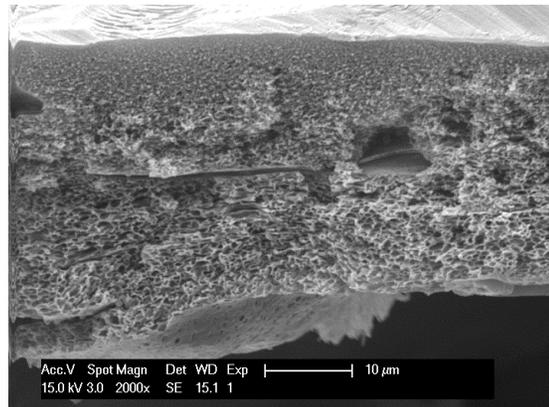
a) Membrana nueva



b) Después de los experimentos (G-1/etanol)

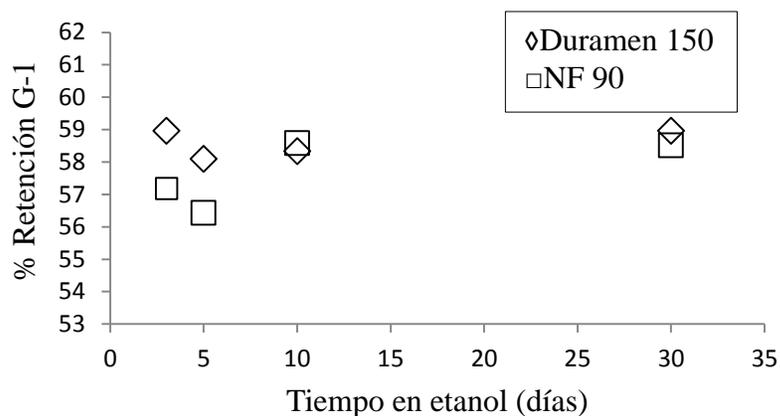


c) Después de los experimentos (piridina)



d) Después de los experimentos (G1/etanol-piridina-bromo-anhídrido acético)

**Figura 2.12.** Imágenes SEM para la membrana NF 270.



**Figura 2.13.** Retención (%) de G-1 en función del tiempo en etanol.

### 2.5. Conclusiones parciales.

1. El tratamiento físico-químico empleado actualmente en el Centro de Bioactivos Químicos elimina los contaminantes específicos presentes en las aguas residuales; sin embargo, presenta elevados consumos de reactivos que encarecen el proceso de tratamiento y se degrada el ingrediente farmacéutico activo G-1 compuesto de alto valor agregado.
2. La caracterización de las corrientes residuales segregadas permite identificar la concentración de los compuestos orgánicos empleados en el proceso de obtención de G-1, lo que permite la evaluación de tecnologías para la recuperación de G-1.
3. El 50,29 % del ingrediente farmacéutico activo G-1 se encuentra en el etanol residual de la purificación; además este compuesto tiene una masa molar de 296,52 g/mol, lo cual permite la recuperación mediante nanofiltración.

4. La caracterización de las membranas mediante una unidad de filtración de flujo transversal constituye una herramienta para caracterizar membranas y obtener parámetros de retención de G-1, flujo, permeabilidad y selectividad.
5. Las membranas comerciales Duramem 150 y NF 90 muestran por cientos de retención por encima del 50 %; los peores resultados son para las membranas sintetizadas PES/NMP25, PES/NMP27, PES/NMP30 y PES/NMP32.
6. La presencia de la impureza piridina a concentraciones en el rango entre 1,37 y 5,33 g/L no afecta la retención de G-1; otras impurezas como anhídrido acético y bromo a concentraciones reales no causan efecto en la separación de G-1.
7. Las membranas utilizadas en el módulo de flujo transversal presentan bajos por cientos de retención de G-1; a pesar de esto es recomendable realizar la evaluación de todas las membranas en una unidad de nanofiltración en flujo cruzado y mejorar sus condiciones hidrodinámicas.



### **3. TECNOLOGÍAS DE MEMBRANAS EMPLEADAS EN LA RECUPERACIÓN DE G-1**



### **3. TECNOLOGÍAS DE MEMBRANAS EMPLEADAS EN LA RECUPERACIÓN DE G-1**

En este capítulo se presenta la recuperación de G-1 en el etanol residual de la purificación con el empleo de un sistema de nanofiltración en flujo cruzado; este proceso se caracteriza porque sus membranas tienen un tamaño de poro equivalente a una masa molecular de 200 Dalton a 1.000 Dalton. Debido a esto, son útiles para concentrar compuestos orgánicos, su presión de trabajo está comprendida entre los 10 bar y los 34 bar, y se caracterizan por separar moléculas orgánicas poco pesadas (Yacubowicz y Yacubowicz, 2005).

Posterior a la etapa de nanofiltración en la cual se concentra la solución, es posible añadir una etapa de cristalización por membranas donde se producen cristales a partir de una disolución supersaturada. La combinación de una etapa de NF consigue elevar la conversión del proceso hasta el 50 %, ya que en la primera etapa se concentra; si además se añade una etapa final de cristalización se eleva la recuperación hasta el 90 % (Drioli *et al.*, 2002).

El contactor de membranas (suministrado por la casa comercial Liqui-Cel MINIMODULE® 1 X 5.5 G543) empleado en este estudio es de fibra hueca y el paquete de fibras que constituyen la membrana se encuentran unidas mediante un adhesivo de sellado, todo ello introducido en una carcasa que permite la configuración modular, sin embargo, un aspecto importante a considerar es la resistencia del equipo al

ataque químico debido a que la membrana, la carcasa y el adhesivo de sellado (epoxi) utilizado para asegurar el haz de fibras al tubo son vulnerables al ataque de algunos disolventes orgánicos.

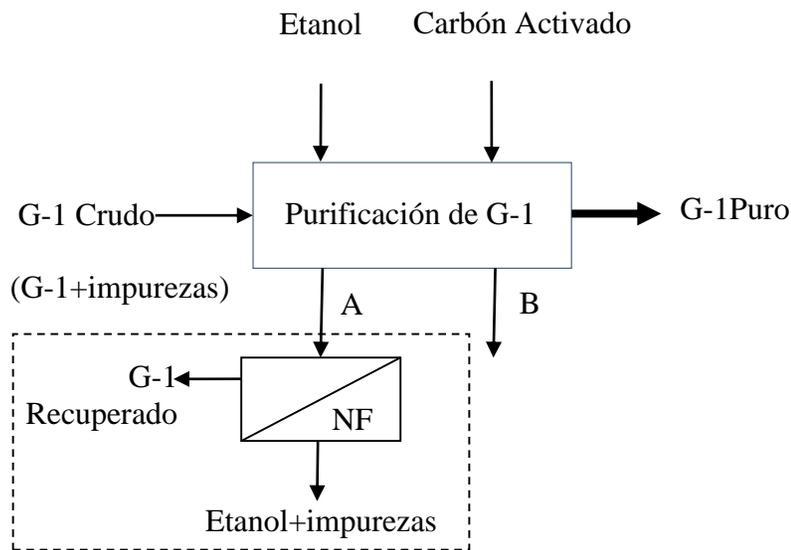
El material de la membrana empleado en el contactor es de polipropileno hidrófobo y el residual empleado en este estudio es una disolución de etanol. Según reporta el fabricante este solvente no es resistente al polipropileno, por lo que no es aconsejable emplear esta disolución para cristalizar G-1.

Con vistas a emplear el contactor de membranas, se reportan en la Tabla 2.2 dos corrientes residuales acuosas pertenecientes a las aguas de lavado del producto comercial Vitrofur® y las del proceso de síntesis y purificación de G-1, en las cuales se puede recuperar el ingrediente farmacéutico activo G-1 y el material es compatible con esta disolución; por lo que decidió emplear la misma para determinar la viabilidad técnica económica y ambiental de esta novedosa tecnología.

### **3.1. Aplicación de nanofiltración en flujo cruzado.**

#### **3.1.1. Procedimiento experimental en nanofiltración en flujo cruzado.**

Se realizó la preparación de las disoluciones simulando la corriente de etanol residual de la purificación obtenida en el proceso de obtención de G-1 (sin considerar las impurezas presentes en la misma), según se muestra en la Figura 3.1. Se empleó una concentración de G-1 de  $26 \pm 0,5$  g/L en etanol. Todas las disoluciones empleadas se prepararon a partir de etanol con las siguientes especificaciones: (*Disinfectol® from Chem-Lab NV*), con un 5 % de éter, masa molar 46,07 g/mol y la densidad de 0,79 g/mL. Debido a la solubilidad de los reactivos usados, en ningún caso fue necesario aplicar, además de la agitación, algún procedimiento adicional en la preparación de las disoluciones.



Esquema propuesto para la recuperación de G-1

**Figura 3.1.** Etapa de Purificación de G-1.

Donde:

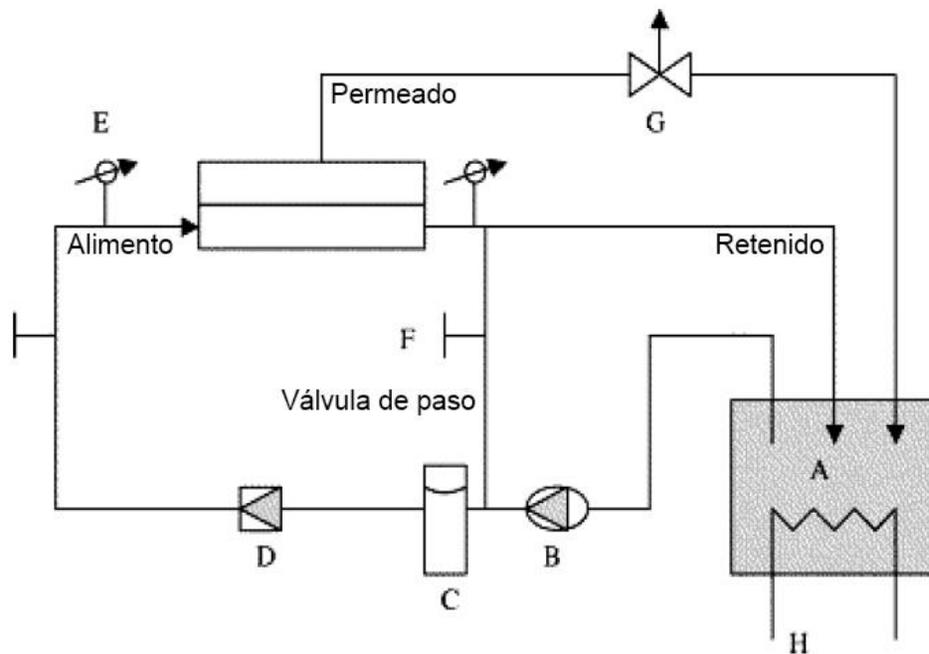
A: etanol residual de la purificación de G-1

B: carbón residual de G-1

Los experimentos de filtración en flujo cruzado, se realizaron en un equipo a escala de laboratorio según se muestra en el Anexo 8 Figura 1; todos los materiales utilizados son resistentes al disolvente empleado (etanol). Las tuberías son de acero inoxidable y se sellaron con teflón.

De un recipiente (3 litros de capacidad) la solución de alimentación líquida se suministró a una celda de la membrana por un bomba de émbolo (Heukelom LN-40), con una capacidad de 420 L/h y una presión máxima de trabajo de 14 bar. La bomba se controló manualmente y la solución de alimentación antes de llegar al módulo de membrana se pasa a un amortiguador de pulsaciones (Flowguard FG-30-215-FPM-SS-A-3/4 "BSP) para crear flujo de alimentación continuo y constante. El sistema de filtración se

completó con un control de flujo (Kobold DF-K) y un control de la presión sobre la unidad de membrana (Kobold SCH-DCM-63). Se utilizaron membranas planas circulares con un diámetro de 2,5 cm y una superficie activa de 4,05 cm<sup>2</sup>. La duración de los experimentos fue de 270 minutos y se tomaron muestras de permeado cada 15 minutos con una probeta de 50 mL a través de la salida situada en la parte superior del módulo de membrana, con el objetivo de determinar el flujo el flujo. Un esquema general del mismo, así como sus componentes fundamentales se muestran en la Figura 3.2.



**Figura 3.2.** Unidad de filtración de flujo cruzado.

Donde:

A = tanque de alimentación; B = bomba; C = amortiguador de pulsaciones; D = medidor de flujo, E = medidor de presión, F = válvula de paso, G = muestra de permeado; H = serpentín de refrigeración.

Después de caracterizadas las membranas en el módulo de flujo transversal el siguiente paso fue probar las membranas comerciales y las sintetizadas a escala de laboratorio. Las características más importantes de las membranas utilizadas se reportan en la Tabla 2.3 y en la Tabla 2.4.

En este estudio se ha decidido no incluir a la membrana de Duramen 150, debido a que es imprescindible considerar el intervalo de presiones que aconsejan los fabricantes para cada membrana, con vistas a alcanzar la mayor productividad del proceso. El rango de operación según reporta el fabricante (Evonik MET Ltd London United Kingdom) oscila entre 20 y 40 bar, y el módulo de filtración en flujo cruzado empleado alcanza una presión máxima de 14 bar.

### **3.1.2. Estudio del flujo de permeado y retención del soluto en membranas sintetizadas y membranas comerciales.**

El rendimiento de los procesos de membrana depende fundamentalmente del caudal de permeado; mientras mayor sea el volumen que se produce por unidad de tiempo, menor será el área de membrana necesaria para suministrar el caudal que se persigue y, por tanto, mayor será el flujo a través de la misma.

Cuando se estudian los rendimientos de las membranas, se precisa tener claras dos ideas relacionadas entre sí: el flujo de permeado a través de la membrana y los niveles de concentración de G-1 según los valores de retenido y permeado, respectivamente.

En la Figura 3.3 se muestra la dependencia del flujo de permeado con el tiempo, para las membranas comerciales y sintetizadas. Los flujos de permeado se calcularon mediante la ecuación 2.1. Las condiciones de operación elegidas fueron fijadas a una temperatura de 25 °C, la concentración inicial de G-1 en la alimentación de  $26 \pm 0,5$  g/L, la presión de

trabajo elegida para todas las membranas empleadas (NMP/PES25, NMP/PES27, NMP/PES30, NMP/PES32, NF 90, DESAL 51HL, NF 30F y NF 270) fue 14 bar, debido a que es la máxima presión alcanzada por el módulo de flujo cruzado empleado.

Se observó que las membranas PES/NMP25, PES/NMP27 y NF 270 mostraron un flujo inicial elevado, dos de estas membranas sintetizadas en el laboratorio y sólo la NF 270 que es una membrana comercial. En las membranas sintetizadas la resistencia de la membrana incrementa con el tiempo debido a que hay un aumento en la concentración de G-1 en la solución de etanol y por tanto esto provoca una disminución del flujo de permeado.

Con el tiempo se observa un descenso significativo del flujo para las membranas con un flujo inicial elevado después de 5 h de operación. PES/NMP25 y PES/NMP27 mostraron una disminución de aproximadamente 78 % y 86 %, respectivamente, y un descenso del flujo de un 88 % en la membrana comercial NF 270.

Para el caso de las membranas sintetizadas PES/NMP30 y PES/NMP32 se observa una drástica caída del flujo con el paso del tiempo, debido al incremento de la concentración de G-1 del lado del retenido y al incremento en la cantidad de polímero en el proceso de síntesis, y por consiguiente una disminución de la porosidad y el flujo de permeado.

En las membranas comerciales se observa una disminución inicial mucho menor (NF 30F, NF 90 y DESAL 51HL); en general las membranas comerciales al considerarse porosas experimentan caídas de flujo durante la primera hora de permeación, y la acción de la presión sobre la estructura de la membrana resulta más significativa, debido a una constricción de los poros.

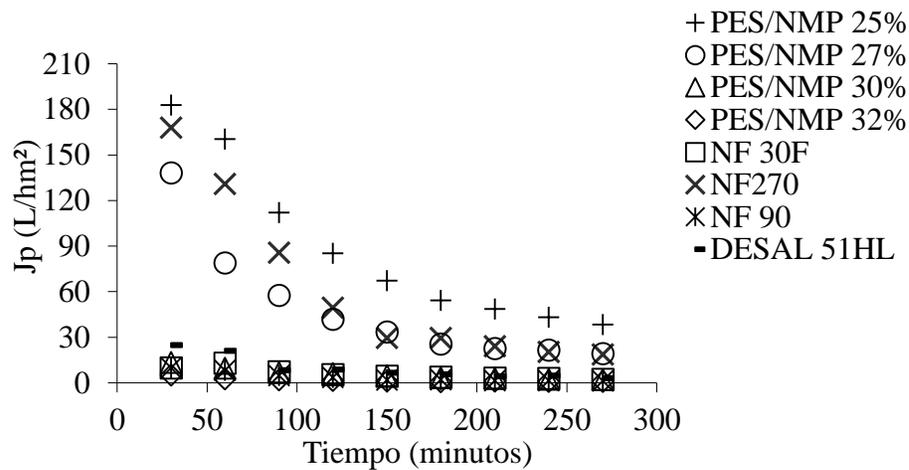
Se logró un flujo estable en el estado estacionario para PES/NMP25, NF270 y PES/NMP27 sustancialmente mayor al compararse con las membranas anteriores.

Todas las membranas alcanzaron el estado estacionario después de 5 horas de funcionamiento.

En la Figura 3.4 se muestran los por cientos de retención de G-1 alcanzados en estado estacionario (calculados a través de la ecuación 2.2). En la Tabla 3.1 se observa que todas las membranas presentan una retención de G-1 por encima de 90 %, con excepción de la membrana PES/NMP32 que ofrece una retención del 81 %.

Los resultados de retención de G-1 en función de la permeabilidad para todas las membranas evaluadas muestran que la separación es físicamente posible con las membranas.

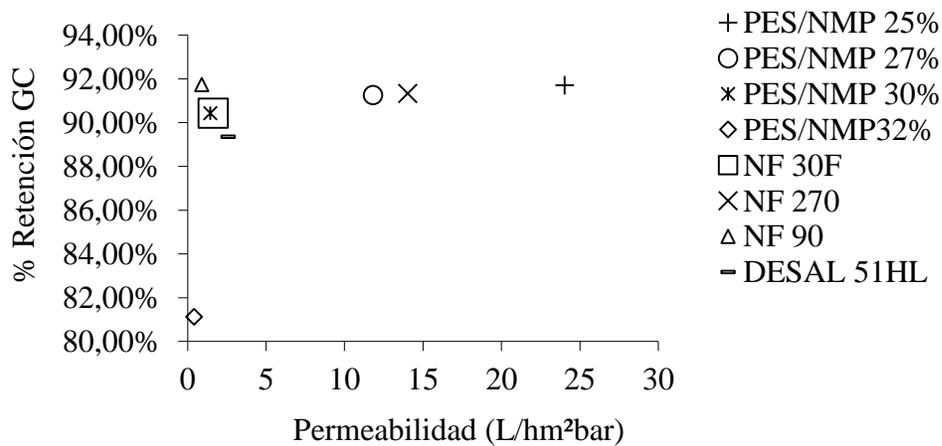
Con el objetivo de evaluar el rendimiento de las membranas en términos de flujo y de retención, se evaluaron las membranas sintetizadas y las comerciales. En la Figura 3.4 se muestra la retención de G-1 en estado estacionario en función de la permeabilidad (es decir, el flujo por unidad de área de superficie dividido por la fuerza impulsora); el ensayo experimental tuvo una duración de 5 h, ya que al cabo de ese tiempo se alcanzaba un régimen estacionario tanto en el flujo como en retención. Se observó que las membranas con permeabilidad elevada presentan también una retención de G-1 similar. Si se tiene en cuenta que la concentración en la corriente de alimentación es aproximadamente 26 g/L y la concentración en el permeado oscila entre 2 y 4 g/L, esto permite concluir que estas membranas muestran un potencial atractivo para esta aplicación, ya que aproximadamente el 90 % de G-1 se puede recuperar al concentrar la solución.



**Figura 3.3.** Variación del flujo total con el tiempo para diferentes tipos de membranas.

**Tabla 3.1.** Retención de G-1 para las membranas estudiadas.

Membranas	Retención (%)
PES/NMP25	91,70
PES/NMP27	91,25
PES/NMP30	90,42
PES/NMP32	81,13
NF 30F	90,42
NF 270	91,32
NF 90	91,73
Desal 51 HL	89,35



**Figura 3.4.** Retención (%) de G-1 con la permeabilidad.

En las membranas sintetizadas en el laboratorio, es notable observar que la retención no muestra una clara tendencia en función de la concentración de polímero, se aprecia una disminución del por ciento de retención de G-1 a medida que se aumenta la concentración. En la membrana con un 25% de PES en NMP se observó que la retención es ligeramente inferior a la concentración de 27 %; sin embargo, se muestra que la retención es aproximadamente la misma que para la membrana al 30 % de PES. No obstante, los flujos son significativamente diferentes y claramente influenciados por la concentración de polímero. Se reporta que un aumento en la concentración inicial de polímero en la solución de síntesis, origina una zona más concentrada en la película de polímero en la interfaz-polímero y no disolvente. Por lo tanto, la difusión del no disolvente reduce la velocidad y retarda la desmezcla, produciendo membranas con capas superficiales más gruesas (Mulder, 2004). Esto produce bajas permeabilidades debido a una mayor resistencia de la capa superficial (See *et al.*, 2007, Boussu *et al.*, 2007, Ismail y Lai, 2004, Kim *et al.*, 2002, Hicke *et al.*, 2002, Dai *et al.*, 2001). La capa superficial también puede ser más densa por este efecto, lo que aumentaría las retenciones. Sin embargo, esto no se observó en los experimentos. A medida que aumenta la viscosidad de la solución sintetizada, como en el caso de soluciones más concentradas de polímeros, se suprime la formación de grandes huecos en la subestructura de las membranas asimétricas de disolventes resistentes a la nanofiltración (SRNF) (Dai *et al.*, 2001), que se produce cuando aumenta la concentración de polímero. En la Figura 3.5 se muestran las imágenes SEM de la sección transversal de las membranas NMP/PES con 25 % y 27 % de concentración de polímero antes y después de hacer los experimentos.

En general, se considera que alrededor de un 10 % de G-1 se pierde en el permeado, por lo tanto es necesario realizar un diseño eficiente del proceso y alcanzar la máxima recuperación de G-1. En la siguiente sección se abordará este estudio.

### **3.1.3. Viabilidad técnica de la nanofiltración para la recuperación de G-1.**

En la producción industrial de un lote de G-1 se generan 7,24 L de la corriente residual estudiada ( $S_3$ ) por lote y por cada reactor, con una concentración de 26,75 g/L de G-1. Con el fin de garantizar un correcto funcionamiento y mantenimiento de la instalación es importante asegurar que la concentración de la alimentación que llega al módulo de membrana siempre tenga estas mismas características; de esta forma se evitan futuras variaciones (no deseadas) en la configuración de la membrana.

El objetivo general se centra en facilitar la cristalización de G-1 en la solución de etanol para una futura reutilización, por lo tanto, el objetivo de la NF es concentrar la solución hasta la concentración de solubilidad de G-1 en etanol (74,32g/L) (Gaitán, 2006). En la Figura 3.6 se muestran esquemáticamente los flujos de masas y la unidad de nanofiltración, tomando como base la Figura 2.1.

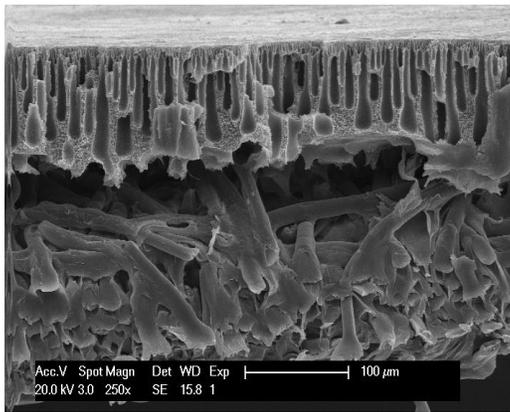
A partir de los balances de masas que a continuación se presentan (ecuación 3.1 y 3.2):

$$V_f = V_P + V_R \quad 3.1$$

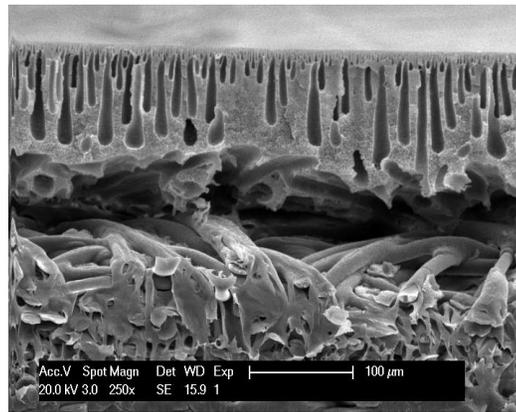
$$V_f \cdot C_f = V_P \cdot C_P + V_R \cdot C_R \quad 3.2$$

$V_f, V_P, V_R$  es el volumen de la solución en la alimentación, en el permeado y en el retenido (L).

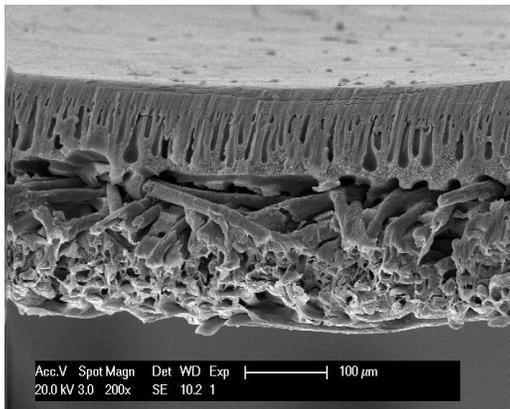
$C_f, C_P, C_R$ , es la concentración de G-1 en la alimentación, en el permeado y en el retenido en g/L, y  $R$  es la retención de G-1 en %.



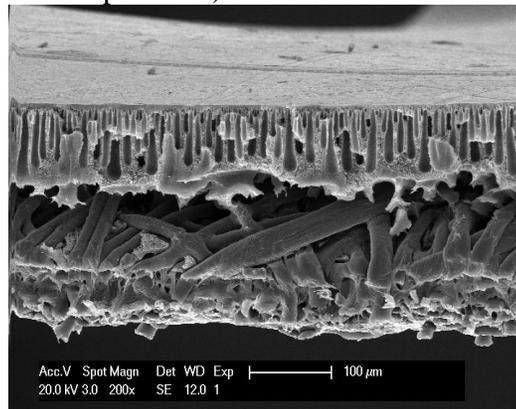
(a) NMP/PES25 (membrana sintetizada)



(b) NMP/PES25 (membrana después de 5h de operación)

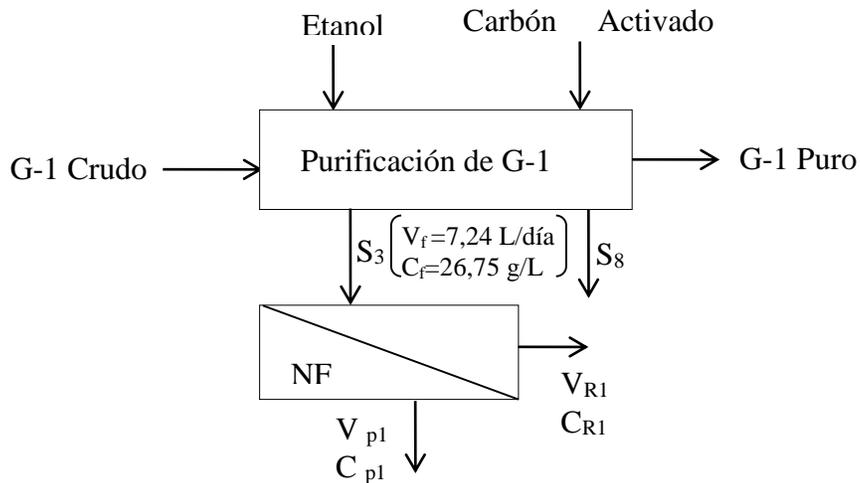


(c) NMP/PES27 (membrana sintetizada)



(d) NMP/PES27 (membrana después de 5h de operación)

**Figura 3.5.** Imágenes SEM de las membranas sintetizadas.



**Figura 3.6.** Etapas de purificación de G-1.

Teniendo en cuenta que el límite de solubilidad alcanzado  $C_R=74,32$  g/L, se determinaron los siguientes parámetros:

$$C_f V_f = 194 \text{ g G-1/día};$$

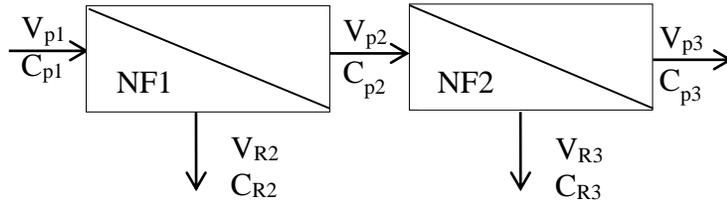
$C_p = (1 - R) \times C_R$  con  $R=91$  %, un volumen de 5,02 L/día de etanol pasan al permeado a través de la membrana. El área de membrana requerida para alcanzar este objetivo se ha calculado de acuerdo con la ecuación 2.1 para las tres membranas que mostraron mejores resultados en este trabajo: PES/NMP25, PES/NMP27 y NF270. En la Tabla 3.2 se muestran los valores calculados referidos a un lote de producción de G-1.

**Tabla 3.2.** Área requerida para las membrana PES/NMP25, PES/NMP27 y NF270.

Membrana	$A_{\text{membrana}} (\text{cm}^2)$	$V_{\text{permeado}} (\text{L/día})$	$V_{\text{retenido}} (\text{L/día})$	Retención (%)
PES/NMP25	54,5	5,02	2,19	91,7
PES/NMP27	108,2	5,08	2,16	91,2
NF 270	113,0	5,06	2,18	91,3

La Tabla 3.2 muestra que los requerimientos del área de membrana permiten la recuperación del 91 % de G-1. Se seleccionó la membrana PES/NMP25, ya que el área de membrana es la más baja, pero aún es necesario determinar el costo de fabricación y llevar a cabo un estudio a largo plazo para determinar la durabilidad de la membrana.

Con el fin de aumentar el por ciento de recuperación de G-1 obtenido por encima del 91 % a través de una unidad simple de nanofiltración, se evalúan diferentes unidades en el proceso. La Figura 3.7 muestra el empleo de dos unidades de NF en serie.



**Figura 3.7.** Sistema de dos unidades de Nanofiltración en serie (NF1 y NF2).

Con el objetivo de conocer la variación del flujo a través de la membrana, el cual puede variar en función de la concentración de la alimentación, y por lo tanto no es el mismo para cada unidad de NF, se determinó la presión osmótica ( $\Delta\Pi$ ) mediante la ecuación 3.3 de Van't Hoff:

$$\Delta\Pi = RT(C_{\text{alimentación}} - C_{\text{permeado}}) \quad 3.3$$

donde  $C$  es la concentración,  $R=0,0821 \text{ L atm K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$  (constante universal de los gases) y  $T=25 \text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del sistema). En este trabajo, el valor obtenido de la presión osmótica es de 1,7 bar.

La diferencia de presión hidráulica ( $\Delta P$ ) a través de las membranas se determinó mediante la ecuación 3.4:

$$\Delta P = (P_{\text{alimentación}} - P_{\text{permeado}}) \quad 3.4$$

El valor obtenido de la presión hidráulica es de 13,9 bar. Se comparó la presión hidráulica con la presión osmótica y se observó que la permeabilidad es afectada ligeramente por la presión osmótica, aunque limitada alrededor de 10 %. En la segunda etapa de filtración, la influencia negativa de la presión osmótica desaparecerá porque las concentraciones son más bajas. Es factible suponer entonces que existe el mismo flujo a través de la membrana.

En la Tabla 3.3 se muestran los balances de masas y el área de membrana requerida para PES/NMP25, PES/NMP27 y NF270. Se observó que el área de membrana mínima para alcanzar el 99 % de recuperación de G-1 con la membrana PES/NMP25 con dos unidades de nanofiltración, es alrededor de 50 cm<sup>2</sup> cada una (un lote) y se evidencia una disminución en la concentración de G-1 en el permeado. En general, los resultados obtenidos ofrecen una aplicación viable de la tecnología, es importante tener en cuenta que el empleo de dos unidades de nanofiltración hace que el proceso sea más costoso que con una sola unidad, a pesar del incremento del por ciento de recuperación de G-1.

**Tabla 3.3.** Resultados de los balances de masas para las membranas seleccionadas.

	PES/NMP25		PES/NMP27		NF 270	
	NF1	NF2	NF1	NF2	NF1	NF2
V <sub>permeado</sub> (L/día)	4,62	4,60	4,64	4,64	4,64	4,62
V <sub>retenido</sub> (L/día)	0,40	0,02	0,44	0,009	0,41	0,02
C <sub>permeado</sub> (g/L)	0,26	0,06	0,26	0,065	0,26	0,06
A <sub>membrana</sub> (cm <sup>2</sup> )	50,13	49,58	100,8	100,7	103,6	103,2
% Retención	91,7	99	91,2	99	91,3	99

### **3.2. Cristalización por membranas.**

La cristalización por membranas se utilizó para cristalizar el ingrediente farmacéutico activo G-1 presente en las aguas residuales producidas durante las etapas de síntesis y purificación de G-1 y Vitrofur® y recuperarlo de la mezcla como una solución integrada del proceso, mediante un contactor de membranas. El sistema experimental consistió en una instalación a escala de laboratorio que se diseñó, construyó y se operó en el Departamento de Ingeniería Química en el Grupo de Ingeniería de Procesos para Sistemas Sostenibles, en la KULeuven.

En este apartado se analizó la influencia de las condiciones de operación (caudal en la alimentación, solución osmótica y concentración de la solución de alimentación) y se

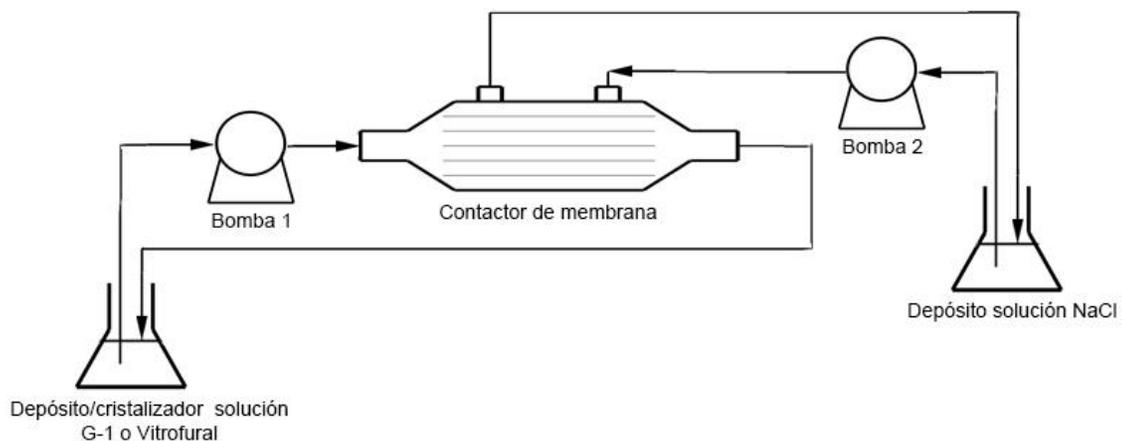
evaluaron estos parámetros para determinar la viabilidad técnica del sistema. También se estimaron los coeficientes de transferencia de masa, según el modelo de resistencias en series.

Resulta conveniente resaltar en este estudio que el G-1 tiene baja estabilidad en agua debido a una rápida degradación, que aumenta en presencia de la luz (Ramírez y González, 2003). Se observó que la concentración de G-1 en agua puede disminuir alrededor de 70 % en cinco días (Rodríguez, 2012). Así, es necesario recuperar el G-1 de las aguas residuales durante el primer día de producción.

### **3.2.1. Procedimiento experimental.**

Como cristizador de membrna se usó un contactor de membrana de fibra hueca (1x5, 5 MiniModule™ Liqui-Cel<sup>R</sup>, Membrana GmbH, Germany). Las características del contactor se muestran en el Anexo 9 Tabla 1.

La Figura 3.8 muestra el esquema del sistema experimental, y el Anexo 9 Figura 1 muestra una fotografía de la instalación en el laboratorio.



**Figura 3.8.** Esquema del sistema experimental del contactor de membranas.

El sistema experimental presenta como núcleo central el contactor de membranas, que consiste en un módulo de fibras huecas poliméricas y es el núcleo central del sistema; la fuerza impulsora principal para lograr la sobresaturación en la solución es un gradiente de presión parcial, provocada por una diferencia de concentración a través de la membrana.

Se realizó la calibración de las bombas peristálticas para establecer las velocidades de flujo en los experimentos que se realizan. La solución del alimento que contiene G-1 o Vitrofur® se bombeó con una bomba peristáltica (503S Watson Marlow, Estados Unidos). Esta bomba admitió caudales entre 0 y 84,25 mL/min. La solución osmótica de NaCl se bombeó por medio de una bomba peristáltica Minipuls II (Gilson, Estados Unidos), capaz de dar un caudal entre 0 y 513,54 mL/min.

Para preparar las disoluciones de alimentación se empleó agua desionizada ( $18,2 \text{ M}\Omega\cdot\text{cm}^{-1}$ ), con G-1 (100 % de pureza) (Brito *et al.*, 2012) y Vitrofur® (30 % de G-1 con 100 % de pureza en polietilenglicol 6000 > 99,9 % pureza) y NaCl (AnalaR NORMAPUR, > 99,7 % de pureza) para la preparación de la solución osmótica.

Las disoluciones de G-1 y Vitrofur® se prepararon a partir de agua desionizada a una concentración en el rango de 1-7 mg/L para G-1 y 5-70 mg/L para Vitrofur®, según la Tabla 2.2 se reportan concentraciones superiores para G-1, no fue posible simular la muestra de acuerdo con la concentración real, debido a que en las aguas de lavado del proceso de obtención de G-1 hay otros contaminantes que aumentan la solubilidad del G-1 (disulfuro de carbono, anhídrido acético) y además se desconoce la concentración de los mismos en la corriente acuosa estudiada. A diferencia del Vitrofur® la presencia del PEG (polietilenglicol) aumenta la solubilidad en agua.

Las disoluciones de NaCl se preparan análogamente, con una concentración de 250 g/L. Los experimentos se realizan a temperatura ambiente ( $20 \pm 1$  °C). Los depósitos para las soluciones de G-1, Vitroful® así como la solución de NaCl son elermeyers de 100 mL y de 200 mL para la solución de NaCl. En la disolución de NaCl se usó un agitador magnético (*Fisher scientific*), se agitó a 300 rpm. En el depósito del lado de la carcasa se utilizó una varilla magnética de 3 cm. La solución del alimento se circuló en el módulo de la membrana a través del interior de las fibras y la solución de NaCl se circuló a través de la carcasa. Se estableció una duración de los experimentos de 270 minutos, y se tomaron muestras cada 30 minutos.

#### **Determinación del flujo transmembranal.**

La variación del peso con el tiempo permitió el cálculo del flujo transmembranal ( $J$ ) que indica la velocidad de extracción del solvente.

El flujo  $J(t_i)$  se calculó como una diferencia central mediante la ecuación 3.5:

$$J(t_i) = -\frac{1}{A} \frac{dV_{f,tot}}{dt} \Big|_{t_i} \approx -\frac{1}{A\rho_{water}} \frac{W_f(t_{i+1}) - W_f(t_{i-1})}{t_{i+1} - t_{i-1}} \quad 3.5$$

Donde:

$W_f(t_i)$  es el peso del depósito que contiene la solución del alimento en el momento  $t_i$ ,  $A$  ( $m^2$ ) es el área de la membrana y  $\rho_{water}$  (g/mL) es la densidad del agua. Si se asume que la densidad de agua es  $1000 \text{ kg/m}^3$ , se calcula el flujo durante el experimento.

Se supone que la pérdida de peso debido a la evaporación de los depósitos se puede despreciar, por tanto sólo el peso de uno de los depósitos debe ser controlado, en este caso el depósito de la solución de G-1 y Vitroful®.

### **3.2.2. Coeficientes de transferencia de masa.**

Al igual que en el resto de los procesos de separación donde tiene lugar una transferencia de materia, en el diseño de contactores de membranas de fibras huecas son útiles las correlaciones matemáticas que permiten estimar el valor de los coeficientes individuales de transferencia de materia.

En el Anexo 10 Figura 1 se muestra una representación esquemática del modelo de resistencia en serie utilizado en este trabajo para describir la transferencia de masa a través de la membrana. La concentración de agua (mejor expresada como presión parcial) disminuye al avanzar desde la fibra hasta el lado del permeado. Las concentraciones y presiones parciales se refieren al agua ya que esta es la componente que se extenderá a través de la membrana. La fuerza impulsora principal para lograr la sobresaturación en la solución de G-1, se basa en un gradiente de presión parcial causado por una diferencia de concentración sobre la membrana.

El objetivo se centra en modelar matemáticamente la transferencia de materia a través de la membrana, en la cual se asumen dos consideraciones: el perfil de concentración es lineal y toda la resistencia se considera en una película adyacente a la membrana.

A continuación se presentan las correlaciones matemáticas necesarias para obtener teóricamente los coeficientes individuales de transferencia de masa en la alimentación ( $k_f$ ), la membrana ( $k_{mp}$ ) y el permeado ( $k_p$ ).

#### **Coefficiente de transferencia de masa en el interior de las fibras $k_f$ y la carcasa $k_p$ .**

Varios autores han propuesto correlaciones aplicables tanto para la fibra y la carcasa (Costello *et al.*, 1993, Dahuron y Cussler, 1988, Johnson *et al.*, 1997, Prasad y Sirkar, 1992, Wickramasinghe *et al.*, 1993).

En el interior de la fibra  $k_f$  se utilizaron las ecuaciones 3.6, 3.7, 3.8 y 3.9 (Gabelman y Hwang, 1999):

$$Re = \frac{\rho_{G-1} V d_i}{\eta_{G-1}} \quad 3.6$$

$$Sc = \frac{\eta_{G-1}}{\rho_{G-1} D_{G-1}} \quad 3.7$$

$$Sh = 0.664 Re^{0.5} Sc^{0.33} \left(\frac{d_i}{l}\right)^{0.33} \quad 3.8$$

$$k_f = \frac{Sh D}{d_i} \quad 3.9$$

En el lado de la carcasa  $k_p$  se utilizan las ecuaciones 3.10, 3.11, 3.12, y 3.13 (Gabelman y Hwang, 1999):

$$Re = \frac{\rho_{NaCl} V d_h}{\eta_{NaCl}} \quad 3.10$$

$$Sc = \frac{\eta_{NaCl}}{\rho_{NaCl} D_{NaCl}} \quad 3.11$$

$$Sh = 5.8 \left(\frac{d_h(1-\phi)}{l}\right) Re^{0.6} Sc^{0.33} \quad 3.12$$

$$k_p = \frac{Sh D}{d_h} \quad 3.13$$

Donde:

$d_i$  es el diámetro interior de las fibras (m),  $d_h$  es el diámetro hidráulico (m),  $\rho$  es la densidad de la solución ( $\text{kg/m}^3$ ),  $\eta$  la viscosidad de la solución (m Pa.s),  $v$  es la velocidad del fluido a través de las fibras ( $\text{m.s}^{-1}$ ),  $l$  es la longitud de las fibras (m),  $D$  es la difusividad ( $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$ ),  $\phi$  es la densidad de empaquetado del módulo y  $Re$ ,  $Sc$ ,  $Sh$  son los números adimensionales Reynolds, Schmidt, y Sherwood.

En el Anexo 11 aparece el cálculo de la velocidad y el área en la fibra y en la carcasa en el contactor de membranas.

La difusividad del G-1  $D_{AB}^0$  en agua se calculó utilizando la ecuación 3.14 de Wilke-Chang (Green y Perry, 2008, Constable *et al.*, 2002, Sluys *et al.*, 1996)

$$D_{AB}^0 = \frac{7.4 \times 10^{-8} (\phi_B M_B)^{1/2} T}{\mu_B V_A^{0.6}} \quad 3.14$$

Donde:

$\phi_B$  es el factor de asociación del disolvente  $B$  (2,26 para agua como solvente),  $M_B$  es la masa molar del disolvente en g.mol<sup>-1</sup>,  $\mu_B$  es la viscosidad de la solución en mPa.s,  $T$  es la temperatura en °K, y  $V_A$  volumen molar del soluto en cm<sup>3</sup>.gmol<sup>-1</sup>, la difusividad se obtiene en m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>. Se asumió que el coeficiente de difusión de NaCl en el agua (25 °C) es 1,6x10<sup>-9</sup> m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>(Treybal, 1988) y la viscosidad de las soluciones independiente de la concentración y la temperatura. Esto se considera razonable ya que las concentraciones a través de los diferentes experimentos permanecieron en el mismo rango y la viscosidad media se utilizó en un intervalo de: 1,15 mPa.s para la solución de NaCL (Kestin *et al.*, 1981) y 1,005 mPa.s para la solución de G-1. En la literatura para disoluciones diluidas se reporta, la viscosidad igual a la del agua (Treybal, 1988).

### **Coefficiente de transferencia de masa a través de la membrana $k_{mp}$ .**

El coeficiente de transferencia de masa se calculó a través de la membrana  $k_{mp}$ , se han utilizado el coeficiente de difusión de Knudsen y el modelo de difusión molecular del gas de Dusty. Se asumió una combinación de Knudsen y difusión molecular y se despreció la difusión de la superficie y la resistencia viscosa. Con este modelo, el flujo a través de la membrana se calculó a través de la ecuación 3.15 (Li *et al.*, 1999, Mansourizadeh *et al.*, 2010, Di Profio *et al.*, 2010, Mason y Malinauskas, 1983).

$$J = \frac{1}{RT_{avg}} \left( \frac{D_w^k D_{w-a}^0}{D_{w-a}^0 + p_a D_w^k} \right) \frac{M}{\delta} (P'_{f,s} - P'_{p,s}) \quad 3.15$$

Donde:

$$D_w^k = \frac{2\epsilon r_p}{3\tau} \sqrt{\frac{8RT_{avg}}{\pi M}} \quad 3.16$$

$$D_{w-a}^0 = -2,775 \cdot 10^{-6} + 4,479 \cdot 10^{-8}T + 1,656 \cdot 10^{-10}T^2 \quad 3.17$$

$D_w^k$  es la difusión Knudsen del agua, y se calculó a través de la ecuación 3.16,  $D_{w-a}^0$  es la difusión del vapor de agua a través del aire calculada mediante la ecuación 3.17,  $T_{avg}$  es la caída de temperatura promedio a través de la membrana,  $p_a$  es la presión parcial del aire en el poro (se asumió 1 bar),  $\tau$  es la tortuosidad de la membrana,  $\epsilon$  es la porosidad de la membrana,  $\delta$  es el espesor de la membrana,  $r_p$  el radio de los poros,  $R$  es la constante de los gases ( $J.kmol^{-1}.K^{-1}$ ),  $M$  es la masa molar del solvente,  $P'_{f,s}$  y  $P'_{p,s}$  son las presiones parciales de agua en la alimentación y en el lado del permeado.

El coeficiente de transferencia de masa a través de la membrana  $k_{mp}$  se calculó mediante la ecuación 3.18:

$$k_{mp} = \frac{1}{RT_{avg}} \left( \frac{D_w^k D_{w-a}^0}{D_{w-a}^0 + p_a D_w^k} \right) \left( \frac{M}{\delta} \right) \quad 3.18$$

#### **Coefficiente total de transferencia de masa $k_{total}$ .**

El coeficiente global de transferencia de masa  $k_{total}$  ( $m.s^{-1}.Pa^{-1}$ ) se calculó a partir de los valores de los coeficientes de transferencia de masa individuales dentro de las fibras (alimento)  $k_f$ , en la membrana  $k_{mp}$  y en la carcasa (permeado)  $k_p$  con el empleo de la ecuación 3.19.

$$K_{total} = \frac{1}{\frac{P_{ws}^{vap}}{k_f} + \frac{1}{k_{mp}} + \frac{P_{wt}^{vap}}{k_p}} \quad 3.19$$

Donde  $P_{ws}^{vap}$ , y  $P_{wt}^{vap}$  son las presiones de vapor de agua para ambos lados de la membrana.

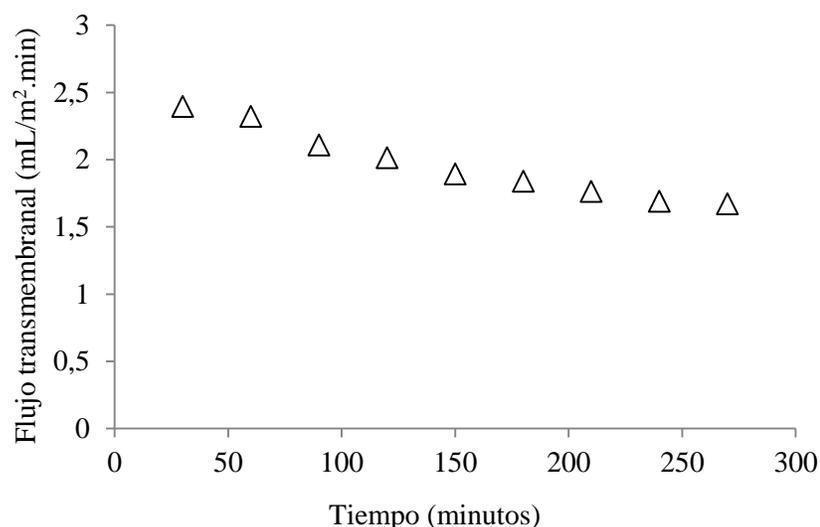
La relación entre la presión de vapor de agua ( $P^{vap}$ ) y la temperatura de la solución se determinó empíricamente por la ecuación 3.20, el resultado se obtuvo en mmHg y la temperatura T en °C:

$$P^{vap}(T) = 10^{8.07131 - \frac{1730.63}{233.426 + T}} \quad 3.20$$

### **3.2.3. Influencia de la concentración de G-1 en la transferencia de masa.**

Se utilizó una solución de alimentación con G-1/agua a concentraciones que oscilaron entre 1 y 7 mg/L en un contactor con una solución de NaCl a 250 g/L. Durante todos los experimentos la velocidad a través de las fibras se mantuvo en 1000  $\mu\text{m/s}$ , que corresponde a un caudal de 5,01 mL/min a través de las fibras y el caudal a través de la carcasa en 157,4 mL/min.

En la Figura 3.9 se observa que durante los experimentos de cristalización se produce una disminución inicial del flujo transmembranal debido a la disminución de la fuerza impulsora, causada por el aumento de la concentración en el lado de la alimentación y la dilución de la solución osmótica. Los valores medios se consideraron después de 3,5 h de experimento con el fin de comparar entre diferentes condiciones experimentales.



**Figura 3.9.** Variación de flujo transmembranal con el tiempo.

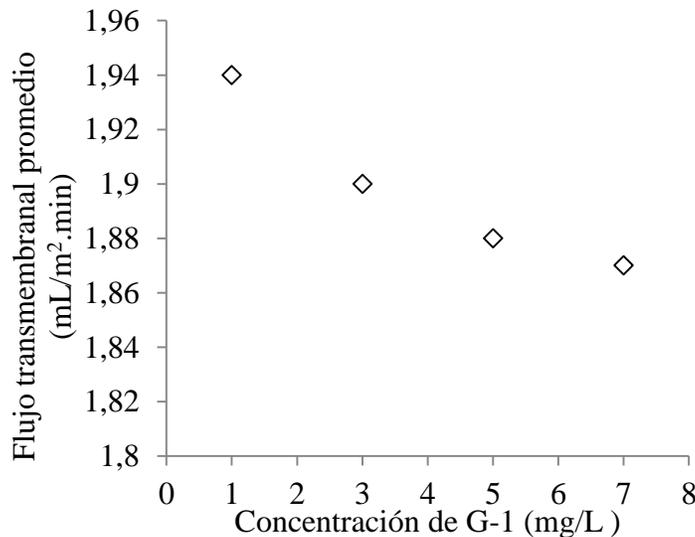
Donde:

La concentración de G-1 = 5 mg/L; concentración NaCl = 250 g/L; caudal del lado de la carcasa = 157,4 mL/min; y caudal en el interior de las fibras = 5,01 mL/min.

En la Figura 3.10 se muestra el efecto de la concentración de G-1 en el flujo transmembranal promedio. Se observa que el flujo transmembranal disminuye drásticamente con un aumento de la concentración de G-1, principalmente a bajas concentraciones. Una disminución más gradual se observó a concentraciones superiores a 5 mg/L. Esta caída se debe a una disminución de la fuerza impulsora a altas concentraciones de G-1 en la solución de alimentación. Como el agua penetra desde la fibra hasta el lado del permeado, la concentración de G-1 en el lado de la fibra incrementa hasta que se alcanza la saturación. Por lo tanto, se espera un valor estable de concentración cuando se logra la saturación ya que tendrá lugar la precipitación.

Bajo estas condiciones de operación, se calcularon los coeficientes de transferencia de masa en el interior de la fibra ( $k_f$ ) y del lado de la carcasa ( $k_p$ ), a partir de las ecuaciones 3.9 y 3.13.

Los valores obtenidos son  $k_f=1,21 \times 10^{-5}$  m/s y  $k_p=3,22 \times 10^{-9}$  m/s. Estos valores son varias órdenes de magnitud mayores que el coeficiente de transferencia de masa obtenido para la membrana (ecuación 3.18), el cual presenta un valor de  $k_{mp}=4,53 \times 10^{-11}$  m.Pa<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. Sin embargo, al calcular el coeficiente total de transferencia de masa el valor obtenido fue de  $K_{total}=1.36 \times 10^{-12}$  m.Pa<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>, y las resistencias individuales a la transferencia de masa según aparecen en la ecuación 3.19. Se observa que la resistencia causada por la solución de alimentación, la membrana y el permeado son 0,025 %, 3 % y 96,97 %, respectivamente. Por tanto, la principal contribución a la resistencia total se encuentra en el lado del permeado.



**Figura 3.10.** Flujo transmembranal en función de la concentración de G-1.

Donde:

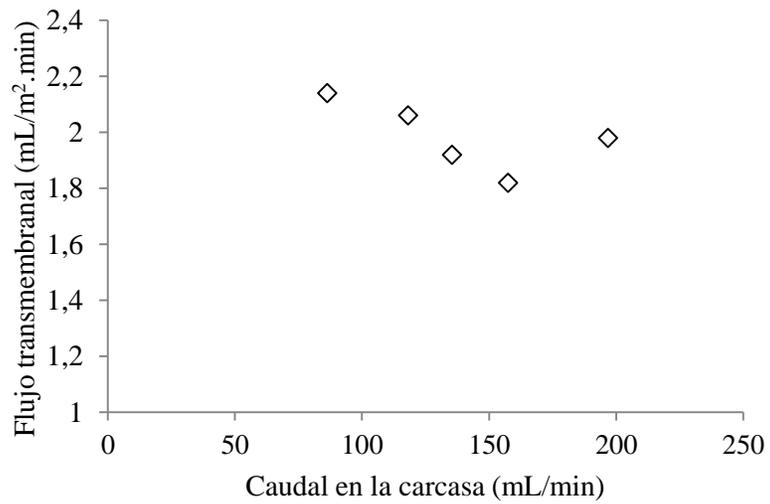
Concentración de NaCl = 250 g/L; caudal a través de la fibra = 5,01 mL/min y caudal a través de la carcasa = 157,4 mL/min.

#### **3.2.4. Influencia del caudal del lado de la carcasa y fibra o lumen.**

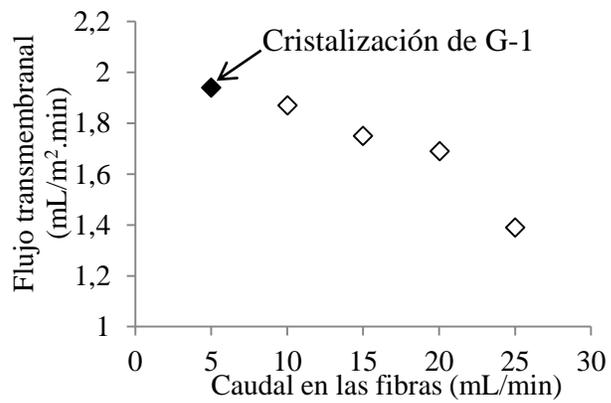
A continuación se muestran los experimentos realizados, en los que se mantuvo constante la concentración inicial de G-1 (5 mg/L) en la solución de alimentación; la concentración de NaCl en la solución osmótica se mantuvo a 250 g/L. En la Figura 3.11 se muestra el flujo transmembranal obtenido cuando el caudal a través de las fibras se mantiene constante a 5,01 mL/min, mientras que el caudal a través de la carcasa (solución osmótica) varía en el intervalo de 86,25 a 196,75 mL/min. Se observó un flujo promedio de  $2 \pm 0,2$  mL/min.m<sup>2</sup>, sin una clara influencia del caudal del lado de la carcasa en la transferencia de masa a través de la membrana.

En la Figura 3.12, se muestra la variación del flujo transmembranal con el caudal a través de las fibras, el cual varía en el intervalo de 5,01 a 25 mL/min y se mantiene constante el caudal a través de la carcasa (157,04 mL/min).

En este caso se observó una reducción drástica del flujo transmembranal cuando el caudal en las fibras aumenta. Este efecto es bastante inesperado ya que un aumento del caudal conseguiría un efecto positivo sobre la transferencia de masa a través de la membrana. Una alta velocidad mejora la mezcla en la interfase de la membrana y evita el retroceso del flujo de agua producido por una fuerza impulsora opuesta, y el efecto causado por la polarización de la concentración podría disminuir. Sin embargo, no se aprecia una tendencia clara de la polarización de la concentración, o al menos, este fenómeno es menos significativo que el fenómeno asociado con el proceso de



**Figura 3.11.** Flujo transmembranal en función del caudal del lado de la carcasa.

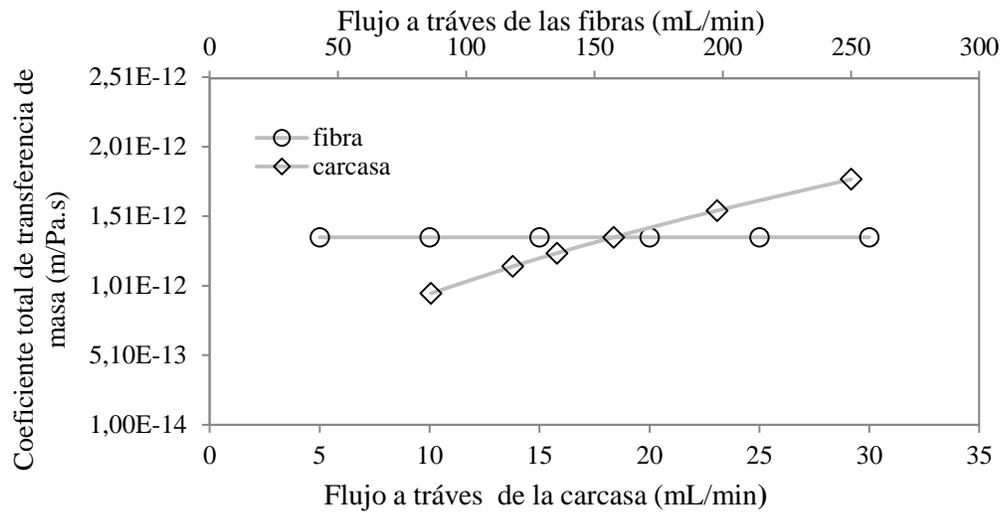


**Figura 3.12.** Flujo transmembranal en función del caudal en la alimentación.

cristalización. En la Figura 3.12 se observa la aparición de cristales de G-1 con una disminución del caudal, siendo en este trabajo de 5,01 mL/min.

Se aprecia que trabajar a elevados caudales en el lado de la alimentación conduce a una nucleación heterogénea menos eficiente dentro del contactor, e impide la cristalización de G-1 debido a una dinámica más agresiva de fluido en el sistema. Así, el sistema parece funcionar en una región metaestable donde se produce un aumento en la concentración de G-1 (que conduce a una disminución en la fuerza impulsora), pero no se producen cristales. Por lo tanto, el caudal de la solución de alimentación a través de las fibras es una variable clave en el proceso de cristalización.

En la Figura 3.13 se presentan las gráficas correspondientes a la influencia de la variación en el caudal a través de las fibras y la carcasa en el coeficiente global de transferencia de masa simulado. Se observó una variación del coeficiente global de transferencia de masa cuando el caudal del lado de la carcasa es modificado, pero es independiente del caudal en el interior de las fibras. Sin embargo, experimentalmente, al aumentar el caudal en el lado de la carcasa no se produjo beneficio perceptible en la transferencia de masa en términos de flujo transmembranal, ya que la variación del coeficiente global de transferencia de masa es demasiado pequeña para producir un efecto macroscópico visible. En cuanto al lado del lumen, se observó una drástica disminución del flujo transmembranal cuando se aumenta la velocidad de flujo en el lado de alimentación. Como se ha explicado antes, esto puede ocurrir porque el sistema está funcionando en condiciones metaestables en las que no se produce la cristalización, lo que lleva a una disminución en la fuerza impulsora.



**Figura 3.13.** Coeficiente total de transferencia de masa en función del caudal a través de las fibras y la carcasa.

(Los círculos se refieren a un caudal constante en la carcasa (157,04 mL/min), y los diamantes a un caudal constante en la fibra (5,01 mL/min).

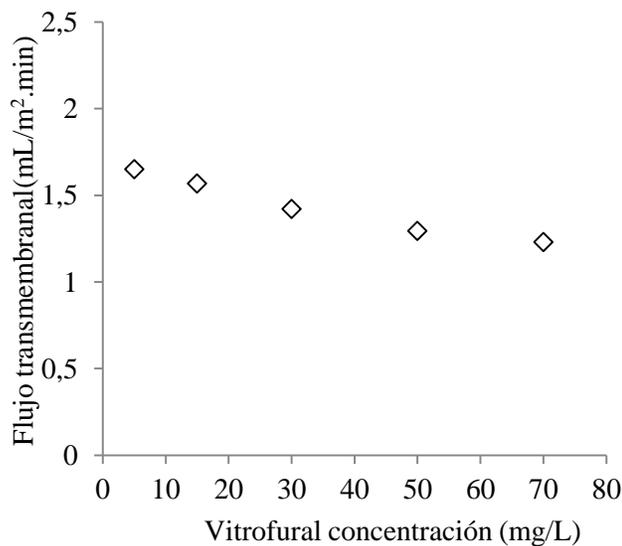
### 3.2.5. Cristalización de Vitrofur®: Influencia de la concentración de la alimentación en la transferencia de masa.

Para abordar el estudio de la influencia de la concentración en la transferencia de masa se emplearon diferentes concentraciones de Vitrofur® (5 a 70 mg/L) en agua en la solución de alimentación, usando como solución osmótica 250 g/L de NaCl en agua, con el fin de determinar la viabilidad del proceso de cristalización cuando el G-1 está en la solución con polietilenglicol.

Durante los experimentos, la velocidad a través de las fibras se mantuvo a 1000  $\mu\text{m/s}$  (5,01 mL/min) y el caudal a través del lado de la carcasa se mantuvo a 157,4 mL/min. En la Figura 3.14 se muestra el flujo transmembranal en función de la concentración de Vitrofur®, los valores oscilaron entre 1, 25 y 1,65 mL/m<sup>2</sup> min. Como era de esperar, se

obtuvo un aumento del flujo para concentraciones más bajas, en este caso utilizar Vitrofural® en la solución de alimentación permitió trabajar con concentraciones más altas debido a un incremento de la solubilidad del producto en agua. Sin embargo, como se ha expresado anteriormente, el Vitrofural® es una mezcla de G-1 y PEG, y el PEG afecta la transferencia de masa, cuyo efecto se manifiesta en una disminución creciente del flujo transmembranal en comparación con el uso de G-1 puro (véase la Figura 3.10). Debido a que 1 mg de Vitrofural® contiene 0,3 mg de G-1, 50 mg de Vitrofural® contienen 15 mg de G-1, lo que corresponde a un flujo inferior a 1,87 mL/m<sup>2</sup> min valor obtenido cuando se utilizó G-1 (Figura 3.10), y se tomó un valor de 1,31 mL/m<sup>2</sup> min para Vitrofural®.

Si se considera los resultados experimentales obtenidos de los ensayos realizados, resulta evidente que la cristalización de Vitrofural® requiere más área de membrana para recuperar la misma cantidad de G-1.



**Figura 3.14.** Flujo transmembranal en función de la concentración de Vitrofural®.

Donde:

La concentración de NaCl = 250 g/L; caudal a través de las fibras = 5,01 mL/min; caudal en la carcasa = 157,4 mL/min.

### **3.2.6. Caracterización de los cristales.**

El análisis SEM se realizó mediante el uso de un microscopio electrónico de barrido Philips XL 30 ESEM FEG (Netherlands) con un voltaje de aceleración de 20 keV. Las imágenes SEM se utilizaron para evaluar la morfología de la superficie del cristal de G-1, tal como se obtienen en la industria, y los cristales obtenidos a partir de la corriente residual acuosa sintética, después del proceso de cristalización.

Las muestras de cristal se examinaron bajo un microscopio Olimpo a ampliaciones (5x). Las imágenes de estas muestras se procesaron con el programa computacional HiPic 8.3.0. Se realizó la calibración para determinar la relación pixel/distancia.

En la Figura 3.15 se presentan las morfologías cristalinas antes (muestra de G-1 comercial puro usado para preparar la solución de alimentación) y después de los experimentos de cristalización, tomadas por SEM para las muestras de cristal. Las imágenes permitieron evaluar visualmente la diferencia en la morfología que puede ocurrir en la superficie debido a la cristalización mediante un contactor de membrana.

En la Figura 3.15 se muestra que los cristales obtenidos (Figura 3.15 b, d y f.) tienen la misma morfología del G-1 puro (Figura 3.15 a, c y e). En la Figura 3.16 se muestran las micrografías de las muestras de cristal con una ampliación de 5x. Estos cristales se recogieron en el seno de la solución de G-1, cuando el experimento se concluyó. Se observa que los cristales suspendidos mostraron la misma morfología desde que empiezan a crecer en la solución.

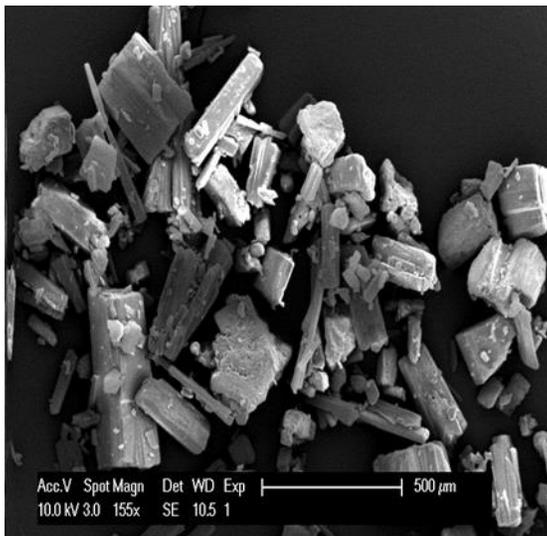
### **3.3. Análisis económico de las tecnologías de membranas propuestas.**

El análisis de rentabilidad de la inversión propuesta se realiza a través de los métodos dinámicos de análisis, es decir por medio del cálculo del Valor Actual Neto (VAN), la Tasa Interna de Rendimiento (TIR) y el PRD (Período de Recuperación de la Inversión). Para esto es necesario el valor de la inversión y el costo de producción para cada año de explotación de la planta, además se necesita conocer el tiempo de vida útil del proyecto, el capital disponible por la empresa, el préstamo que se obtiene del banco y el período en que se paga dicho préstamo, para lo cual se propone una tasa de interés de un 15 %.

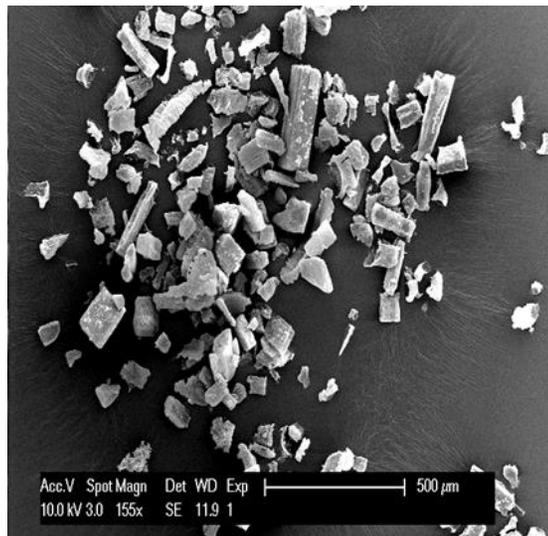
El aspecto técnico económico contiene: los balances de masa, energía, selección de equipos, evaluación de alternativas y costos de producción y otros indicadores económicos como el VAN, la TIR y PRD, los cuales dan una medida objetiva y discreta de las potencialidades de éxito de la tecnología aplicada (Peters y Timmerhaus, 2003).

En el Anexo 12 aparece reportada la metodología de cálculo empleada para la determinación de los indicadores económicos de rentabilidad, y en las Tablas 1 y 2 se muestran los valores obtenidos. Estos cálculos se realizan con programas sobre soporte Excel, lo que permitió obtener en cada caso los resultados más relevantes como costo de producción, ganancia, los indicadores TIR, VAN, PRD, etc.

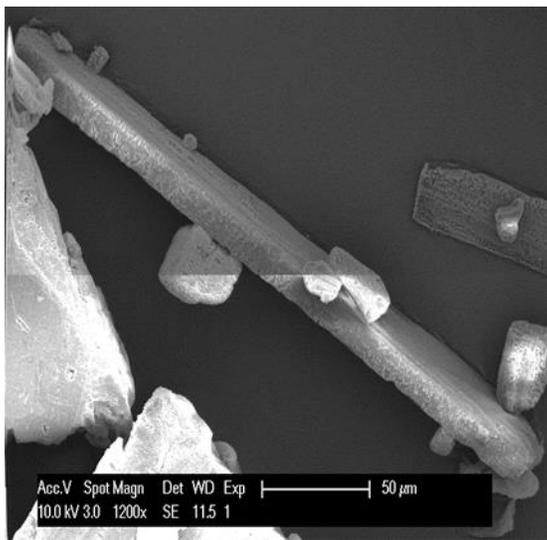
Para realizar el cálculo dinámico se consideró que el G-1 recuperado se obtiene del proceso en el cual se concentra la disolución de G-1 + etanol y el mismo será utilizado en la fabricación del Vitrofural®; este producto es comercializado por la empresa EMIDICT en frascos de 6 g y contiene 1,80 g del principio activo G-1. En el análisis económico se considera el precio de venta en el mercado internacional, el cual oscila entre 32 y 42 USD.



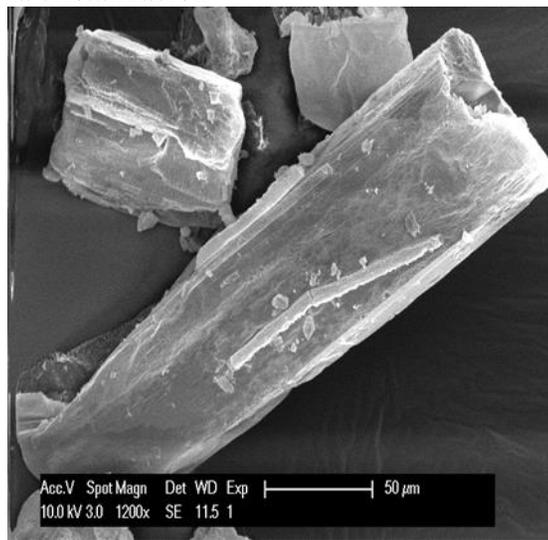
(a) Cristales de G-1 puro (reactivo)



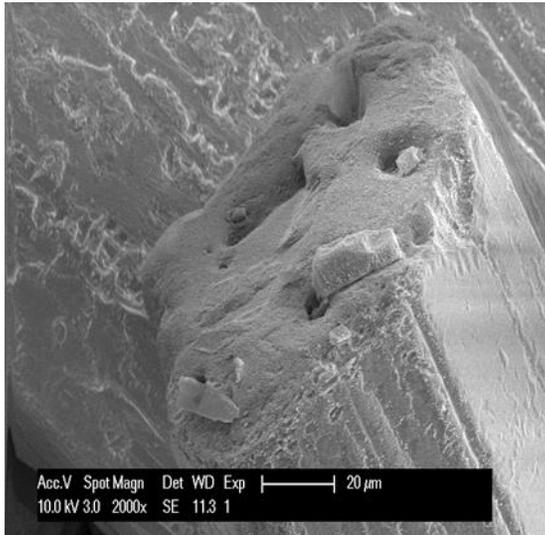
(b) Cristales de G-1 obtenidos después de la cristalización



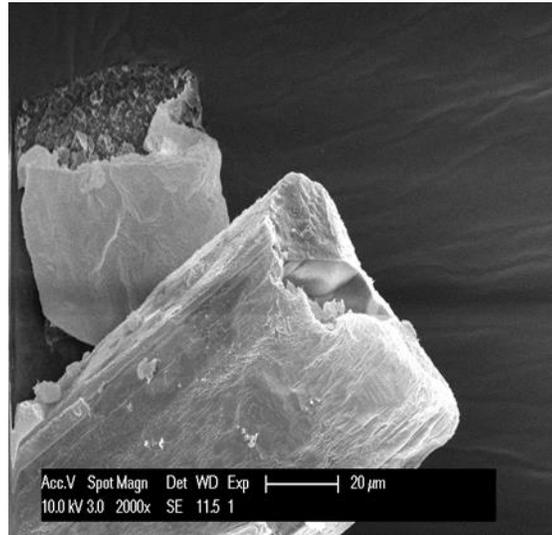
(c) Cristales de G-1 puro (reactivo)



(d) Cristales de G-1 después de la cristalización

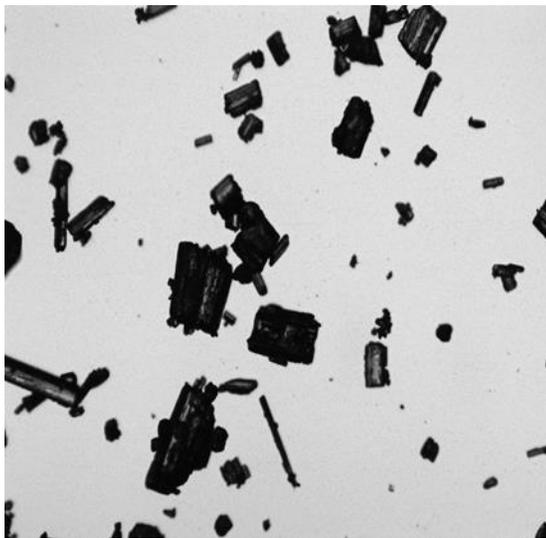


(e) Sección transversal de los cristales de G-1 puro ( reactivo)

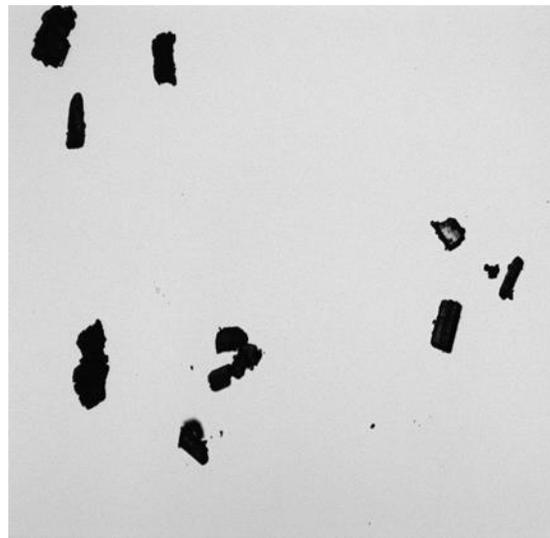


(f) Sección transversal de los cristales de G-1 puro después de la cristalización

**Figura 3.15.** Morfologías del cristal antes y después de la cristalización.



(a) G-1 puro antes de la cristalización



(b) G-1 puro después de la cristalización

**Figura 3.16.** Cristales obtenidos antes y después de la cristalización.

**3.3.1. Evaluación económica de una unidad de NF y dos unidades de NF en serie por métodos dinámicos.**

Unidades de nanofiltración consideradas en la recuperación:

- Una unidad de nanofiltración para un reactor de G-1: Se generan 7,24 L/día de etanol residual en la purificación, con una recuperación en la disolución de G-1 + etanol de un 91 %. Se recuperan 0,166 kg/día\*80 días/año (80 síntesis de G-1) = 13,28 kg/año de G-1.
- Dos unidades de nanofiltración en serie para un reactor de G-1 generan 5.02 L/día de etanol en el permeado, con una recuperación en la disolución de G-1+etano el 99 %. Se recuperan 0,194 kg/día\*80 días/año (80 síntesis de G-1)= 15,52 kg/año de G-1.

**Tabla 3.4.** Indicadores económicos para la recuperación de G-1 con una unidad de NF y dos unidades de NF en serie.

	1 unidad de NF	2 unidades de NF
	Venta Internacional (USD)	Venta Internacional (USD)
Ingresos	236 089	275 911
Inversión (\$)	90 890	109 900
TIR (%)	162	170
VAN (\$)	295 332	453 289
PRD (Años)	0,65	0,62

En la Tabla 3.4 se presentan los resultados del análisis preliminar de las dos unidades propuestas, utilizando una unidad de NF y dos unidades de NF en serie, se observa un VAN y una TIR positivas siendo el PRD pequeño cuando se realizan las ventas en el mercado internacional. Las dos aplicaciones son muy atractivas, se seleccionan dos unidades de nanofiltración como la aplicación más ventajosa debido a que disminuye el PRD y los ingresos aumentan considerablemente.

### **3.3.2. Evaluación económica de la cristalización por membranas.**

Los principales factores que afectan a los costos de una unidad de cristalización por membrana son: unidades de bomba, membranas, capacidad del sistema.

Se propone como objetivo una recuperación de G-1 del 80 % a partir de la solución residual, que representa 81,5 g de G-1 por lote, y 6,52 kg de G-1 recuperado por año. Para lograr este objetivo y teniendo en cuenta los resultados experimentales mostrados en este trabajo, se requiere un contactor de membrana de fibra hueca con un área efectiva de 1,4 m<sup>2</sup>. El costo total de producción para realizar los cálculos es de 59.285,61 dólares y el costo de la membrana es de 1820 USD/m<sup>2</sup>. En la Tabla 3.5 se muestran los valores del Valor Actual Neto (VAN), la Tasa Interna de Rendimiento (TIR) y el Período de Recuperación (PRD), considerando una tasa de descuento del 15 %.

En el Anexo 13 Tabla 1 se reportan los valores de los costos de inversión, los flujos de caja anuales calculados, los costos acumulados y los beneficios. A partir de los resultados alcanzados, se observa que cuando la Vitroful® se comercializa en el mercado internacional, el VAN tiene un valor más alto y la inversión proporciona ingresos. Además, la TIR es del 99 %, lo que indica que el beneficio es suficiente para hacer frente a los costos de inversión y producción, y el período de recuperación es de 1,19 años. Por lo tanto, la cristalización por membrana muestra la viabilidad económica de recuperar el G-1, cuando el producto se comercializa en el mercado internacional.

**Tabla 3.5.** Indicadores dinámicos.

Concepto	Venta Internacional (USD)
TIR (%)	99
VAN(\$)	204 547,70
PRD (Años)	1,19

### **3.4. Conclusiones parciales.**

1. La aplicación de la nanofiltración de flujo cruzado ha mostrado retenciones superiores al 80 % para todas las membranas estudiadas. Tres de ellas: PES/NMP25, PES/NMP27 y la membrana comercial NF 270 mostraron resultados muy prometedores en términos de retención de G-1(91 %) y permeabilidades entre 12 y 25 L/h m<sup>2</sup>.
2. Un sistema de nanofiltración en dos etapas en serie se propone para recuperar el 99% de G-1 concentrando la disolución de G-1+etanol. El análisis técnico económico y ambiental muestra que es una tecnología potencial para la recuperación en el sistema estudiado.
3. La cristalización por membranas permite obtener cristales de G-1 mediante el ajuste de las concentraciones iniciales y los caudales. Las mejores condiciones se encontraron con un caudal de 5,01 mL/min a través de las fibras, con un caudal a través de la carcasa de 157,4 mL/min y una solución osmótica de 250 g/L de NaCl.
4. En la cristalización por membranas se produce una disminución inicial del flujo transmembranal debido a la disminución de la fuerza impulsora, causada por el aumento de la concentración de G-1 en el lado de la alimentación y la dilución de la solución osmótica.
5. El uso de Vitrofural® en la solución de alimentación permite operar con concentraciones más altas debido a la mayor solubilidad del mismo en agua. La presencia de polietilenglicol afecta la transferencia de masa lo que conduce a un flujo de transmembranal menor en comparación con el uso de G-1 puro.

6. Se han calcularon teóricamente los coeficientes individuales de transferencia de masa en la alimentación ( $k_f$ ), la membrana ( $k_{mp}$ ) y el permeado ( $k_p$ ), los valores obtenidos son 0,025 %, 3 % y 96,97 % respectivamente, por lo que la principal contribución a la resistencia total se encuentra en el lado del permeado.
7. La aplicación de la cristalización por membrana puede ser considerada una técnica novedosa desde el punto de vista técnico-económico y ambiental con un alto potencial para recuperar G-1 a partir de residuos acuosos, y el inconveniente de la rápida degradación del G-1.



## CONCLUSIONES GENERALES

1. En el proceso de producción actual del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1) se generan compuestos tóxicos, a los cuales se les realiza un tratamiento físico-químico que provoca un aumento de los costos de producción y no se realiza la recuperación del G-1 que es un compuesto de alto valor agregado.
2. La tecnología de membrana de nanofiltración ofrece excelentes resultados para la recuperación del 50 % del G-1 presente en el etanol residual de la purificación, lo cual resulta una mejora considerable en la eficiencia del proceso de producción.
3. La nanofiltración en flujo cruzado alcanza índices de recuperación de G-1 superiores al 90% para las membranas sintetizadas (PES/NMP25, PES/NMP27) y la membrana comercial NF 270; lo cual muestra en dos etapas un nivel de recuperación de un 99 % en condiciones reales de operación.
4. El contactor de membranas demuestra que la cristalización es una técnica novedosa con resultados satisfactorios para cristalizar el G-1 a partir de una disolución de G-1/agua y Vitrofural®/agua, con el empleo de una disolución de cloruro de sodio como solución osmótica.
5. El modelo de resistencia en serie permitió determinar teóricamente los coeficientes individuales de transferencia de masa en la alimentación, la

membrana y el permeado en el contactor de membranas; lo que evidencia que la principal contribución a la resistencia total se encuentra en el lado del permeado.

6. La tecnología de Nanofiltración en flujo cruzado para la recuperación de G-1 de la corriente residual de la etapa de purificación del proceso es técnica, económica y ambientalmente factible, siendo seleccionada dos unidades de nanofiltración con un PRD de 0.62 años y una TIR de 170 %.
7. La tecnología de cristalización con el empleo de un contactor por membranas para la recuperación de G-1 de las corrientes residuales acuosas, es viable desde el punto de vista técnico-económico tributando a una mejora ambiental con favorables índices dinámicos. Cuando se comercializa en el mercado internacional se obtiene un PRD de 1,19 años y una TIR de 99 %.

## **RECOMENDACIONES**

1. Efectuar estudios de recuperación del 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano (G-1), para la aplicación de la cristalización por membranas en el etanol residual de purificación G-1.
2. Evaluar el sistema de tratamiento físico-químico actualmente implantado en el Centro de Bioactivos Químicos, después de realizar la recuperación del ingrediente farmacéutico activo G-1 mediante las tecnologías de membranas propuestas.
3. Estudiar la aplicación de las tecnologías de nanofiltración y cristalización por membranas en otras corrientes residuales que contengan G-1 y G-0, con el fin de recuperar los mismos.
4. Realizar estudios de impacto ambiental, para demostrar las mejoras en el proceso de obtención de G-1, después de realizar la recuperación del mismo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Afonso, M. D. y Gimbel, R. 2001. Streaming potential measurements to assess the variation of nanofiltration membranes surface charge with the concentration of salt solutions. *Separation and Purification Technology*, 22-23, 529-541.
2. Ahmad, L., Wahab, A. y Choudhury, J. P. 2004. Development of highly nanofiltration membrane for desalination and waste water treatment. *Desalination*, 168, 215-221.
3. Al-Amoudi. y Lovitt, R. W. 2007. Fouling strategies and the cleaning system of NF membranes and factors affecting cleaning efficiency. *Journal of Membrane Science*, 303, 4-28.
4. Azrague, K., Aimar, P., Benoit-Marquié, F. y Maurette, M. T. 2007. A new combination of a membrane and a photocatalytic reactor for the depollution of turbid water. *Applied Catalysis B: Environmental*, 172 (3-4), 197-204.
5. Baik, K. J., Kim, J. Y., Lee, J. S., Kim, S. C. y Lee, H. K. 2001. Morphology of membranes formed from polysulfone/polyethersulfone/N-methyl-2-pyrrolidone/water system by immersion precipitation. *Korea Polymer Journal*, 19 (5), 285-291.
6. Barth, C., Gonçalves, M. C., Pires, A. T. N., Roeder, J. y Wolf, B. A. 2000. Asymmetric polysulfone and polyethersulfone membranes: effects of

- thermodynamic conditions during formation on their performance. *Journal of Membrane Science*, 169, 287-299.
7. Bedner, M. y Maccreehan, W. A. 2006. Characterization of zeolite membranes by temperature programmed permeation and step desorption. *Environ. Sci. Technol.*, 40, 516.
  8. Bellona, C. y Drewes, J. 2005. The role of membrane surface charge and solute physico-chemical properties in the rejection of organic acids by NF membranes. *Journal of Membrane Science* 249 (1-2), 227-234.
  9. Bellona, C., Drewes, J., Xu, P. y Amy, G. 2004. Factors affecting the rejection of organic solutes during NF/RO treatment. *Water Research*, 38, 2795-2809.
  10. Berg, P., Hagemeyer, G. y Gimbel, R. 1997. Removal of pesticides and other micro-pollutants by nanofiltration. *Desalination*, 113, 205-208.
  11. Bhanushali, D., Kloos, S., Kurth, C. y Bhattacharyya, D. 2001. Performance of solvent-resistant membranes for non-aqueous systems: solvent permeation results and modeling. *J., Membr. Sci.*, 1-21, 189.
  12. Boussu, K., De Baerdemaeker, J., Dauwe, C., Depla, D., Aldea, S., Vankelecom, I. F. J., Vandecasteele, C. y Van der Bruggen, B. 2007. Physico-chemical characterization of nanofiltration membranes. *Chem. Phys. Chem*, 8 (3), 370-379.
  13. Boussu, K., Zhang, Y., Cocquyt, J., Van der Meeren, P., Volodin, A., Van Haesendonck, C., Martens, J. A. y Van der Bruggen, B. 2006.

- Characterization of polymeric nanofiltration membranes for systematic analysis of membrane performance. *J.Membrane Sci*, 278, 418-427.
14. Bowen, W. R., Hilal, N., Lovit, t. R. W. y Williams, P. M. 1996. Atomic force microscope studies of membranes: surface pore structures of cyclopore and anopore membranes. *Journal of Membrane Science*, 110 (2), 233-238.
  15. Braghetta, F. y Digiano, F. 1997. Nanofiltration of natural organic matter: pH and ionic strength effects. *Journal of Environmental Engineering* 123 (7), 628-640.
  16. Bravo, S. L. 1998. Detección y determinación del producto intermedio en la síntesis del bioactivo 1-(fur -2-il)-2-nitroeteno. *Afinidad*, Nov-Dic, 443-447.
  17. Brito, M. y Rodríguez, Z. 2009. Alternativa para el tratamiento de los residuales en la producción de un ingrediente farmacéutico activo” .Santa Clara, Cuba.Memorias CD. MAS XXI .ISBN 978-959-250-356-4.
  18. Brito, M. y Rodríguez, Z. 2010. Estudios de Viabilidad de la Depuración de efluentes de una fábrica de ingredientes farmacéutico activo en el CBQ. Memorias Tercer Simposio Internacional de Química. Santa Clara, Cuba 5-8 de Junio ISBN: 978-959-250-166- I.
  19. Brito, M. y Suárez, L. M. P. 2003. *Mathematics model and scale of the reaction system to obtain the compound bioactive G-1*. Tesis de Maestría, UCLV.
  20. Brito, M., Van der Bruggen, B., Rodriguez, Z. y Luis, P. 2012. Separation of a high-value pharmaceutical compound from waste ethanol by nanofiltration. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 18, 1635-1641.

21. Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M., Llombart, M., García-Jares, C., Rodríguez, I., Gómez, M. y Ternes, T. 2004. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plan. *Water Research* 38, 2918-2926.
22. Castañedo, N. R., Goyzueta, R. D. y González, O. 1995. *Procedure for the obtention of 1-(5-bromophur-2-il)-2 bromo-2-nitroethane and its action as microcide*. Cuba patent application.
23. Constable, D. J. C., Curzons, A. D. y Cunningham, V. L. 2002. Metrics to green chemistry-which are the best? *Green Chemistry* 4 (6), 521-527.
24. Costello, M. J., Fane, A. G., Hogan, P. A. y Schofield, R. W. 1993. The effect of shell side hydrodynamics on the performance of axial flow hollow fibre modules. *J. Membr. Sci.*, 80, 1-11.
25. Cuellar, M. C., Herreilers, S. N., Straathof, A. J. J., Heijnen, J. J. y van der Wielen, L. A. M. 2009. Limits of Operation for the integration of Water Removal by Membranes and Crystallization of L-Phenylalaline. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48, 1566-1573.
26. Cuperus, P. y Ebert, K. 2002. Non-aqueous applications of NF, in: *Nanofiltration Principles and Applications*. Oxford, Elsevier Advanced Technology.
27. Curcio, E., Criscuoli, A. y Drioli, E. 2001. Membrane crystallizers. *Ind Eng Chem Res*, 40, 2679-2684.
28. Curcio, E., Di Profio, G. y Drioli, E. 2003. A new membrane-based crystallization technique: tests on lysozyme. *J. Cryst. Growth.*, 247, 166-176.

29. Curcio, E., Drioli, E. y Profio, G. D. 2010. Hybrid nanofiltration-membrane crystallization system for the treatment of sulfate wastes. *Journal of Membrane Science*, 360, 493-498.
30. Curcio, E., Simone, S., Di Profio, G., Drioli, E., Cassetta, A. y Lamba, D. 2005. Membrane crystallization of lysozyme under forced solution flow. *J. Membr. Sci.*, 257, 134-143.
31. Charcosset, C. 2010. Coupling between Membrane Processes and Crystallization Operations. *Ind. Eng. Chem. Res.*, Res. 49, 5489-5495.
32. Chaturvedi, B. K., Ghosh, A. K., Ramachandran, V., Trivedi, M. K., Hanra, M. S. y Misra, B.M. 2001. Preparation, characterization and performance of polyethersulfone ultrafiltration membranes. *Desalination* 133, 31-40.
33. Chellam, S. y Taylor, J. S. 2001. Simplified analysis of contaminant rejection during ground and surface water nanofiltration under the information collection rule. *Water Research*, 35, 2460-2474.
34. Childress, E. y Elimelech, M. 2000. Relating nanofiltration membrane performance to membrane charge (electrokinetic) characteristics. *Environmental Science Technology*, 34 (17), 3710-3716.
35. Dahuron, L. y Cussler, E. L. 1988. Protein extractions with hollow fibers. *AIChE J.*, 34, 130-136.
36. Dai, Y., Jian, X., Zhang, S. y Guiver, M. D. 2001. Thermostable ultrafiltration and nanofiltration membranes from sulfonated poly(phthalazinone ether sulfone ketone). *J. Membr. Sci.*, 188 (2), 195-203.

37. Darvishmanesh, S. 2011. *Solvent resistant nanofiltration: from membrane manufacturing via modeling and simulation to industrial application*. PhD thesis, K.U.Leuven.
38. Desai, M. C., Mehta, M. H., Dave, A. N. y Mehta, J. N. 2002. Degumming of vegetable oil by membrane technology. *Ind. J. Chem. Technol*, 9 (6), 529-534.
39. Di Profio, G., Curcio, E. y Drioli, E. 2010. Supersaturation control and heterogeneous nucleation in membrane crystallizers: facts and perspectives. *Ind Eng Chem Res*, 49, 11878-11889.
40. Di Profio, G., Stabile, C., Caridi, A., Curcio, E. y Drioli, E. 2009. Antisolvent Membrane Crystallization of Pharmaceutical Compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98, 4902-4913.
41. Díaz Cruz, M. S. y Barceló, D. 2005. LC-MS2 trace analysis of antimicrobials in water, sediment and soil. *TRAC-Trend. Anal. Chem*, 24, 645.
42. Díaz Cruz, S., López de Alda, M. J. y Barceló, D. 2003. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *TrAC-Trend. Anal. Chem*, 22, 340.
43. Drewes, J., Amy, G. y Reinhard, M. 2002. Targeting bulk and trace organics during advanced membrane treatment leading to indirect potable reuse. *Proceedings of the AWWA Water Sources Conference, Las Vegas, 2002*.
44. Drioli, E., Criscuoli, A. y Curcio, E. 2002. Integrated membrane operation for seawater desalination. *Desalination*, 147, 77 - 81.

45. Drioli, E. y Curcio, E. 2007. Perspective membrane engineering for process intensification: a perspective. *J. Chem. Technol. Biot*, 82, 223-227.
46. Drioli, E., Curcio, E., Di Profio, G., Macedonio, F. y Criscuoli, A. 2006a. Integrating membrane contactor technology and pressure-driven membrane operations for seawater desalination. *Chemical Engineering Research and Design*, 84(A3), 209-220.
47. Drioli, E., Curcio, E., Di Profio, G., Macedonio, F. y Criscuoli, A. 2006b. Integrating membrane contactor technology and pressure-driven membrane operations for seawater desalination. *Chemical Engineering Research and Design*, 84(A3), 209-220.
48. Drioli, E., Curcio, E. y Profio, F. D. 2005. State of the art and recent progresses in membrane contactors,. *Chemical Engineering Research and Design*, 83(A3), 223-233.
49. Dutochet, R. J. H. 1827. New Observations on Endosmosis and Exosmosis, and on the Cause of this Dual Phenomenon. *Annales de Chimie et de Physique*, 35, 393-400.
50. Ebert, K. y Cuperus, F. P. 1999. Solvent resistant nanofiltration membranes in edible oil processing. *Membr. Technol*, 107.
51. EPA, U. S. 2000. *Ground Water & Drinking Water* [Online]. Washington. Available: [www.epa.gov](http://www.epa.gov). [Accessed 12 septiembre 2011].
52. Estrada, E., Gomez, M., Castañedo, N. y Perez, C. 1999. Theoretical and experimental Study on the structure of 1-(5-X-fur-2yl)-2-nitro-2-Y-ethylenes. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 468, 193-200.

53. Fent, K., Weston, A. A. y Caminada, D. 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals *Aquatic Toxicol*, 76, 122.
54. Gabelman, A. y Hwang, S. T. 1999. Hollow fiber membrane contactors. *J. Membr. Sci*, 159, 61-106.
55. Gaid, A., Bablon, G., Turner, G., Franchet, J. y Protais, J. C. 1998. Performance of 3 years' operation of nanofiltration plants. *Desalination*, 117, 149-158.
56. Gaitán, T. E. 2006. *Desarrollo de la tecnología de producción del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano (G-1)*. Doctorado, UCLV.
57. Geens, J., Witte, B. D. y Bruggen, B. V. d. 2007. Removal of API's from organic solvents by nanofiltration. *Separation Science and Technology*, 42, 2435-2449.
58. González, S., Petrovic, M. y Barcelo, D. 2007. Importancia de los contaminantes orgánicos en el agua potable: una preocupación creciente y tardía reflejada en la legislación. *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, 1, 43-53.
59. Green, D. W. y Perry, R. H. 2008. *Perry's chemical engineers' handbook*, New York, McGraw Hill.
60. Gryta, M. 2011. The influence of magnetic water treatment on CaCO<sub>3</sub> scale formation in membrane distillation process. *Separation and Purification Technology*, 80, 293-299.

61. Han, M. J. y Nam, S. T. 2002. Thermodynamic and rheological variation in polysulfone solution by PVP and its effect in the preparation of phase inversion membrane. *Journal of Membrane Science*, 202, 55-61.
62. Hernando, M. D., Mezcua, M., Fernandez-Alba, A. R. y Barcelo, D. 2006. Comparative Evaluation on the Effects of Pesticide in Acute Toxicity Luminiscense Bioassays. *J Chromatogra..A.*, 69, 334.
63. Hicke, H. G., Lehmann, I., Malsch, G., Ulbricht, M. y Becker, M. 2002. Preparation and characterization of a novel solvent-resistant and autoclavable polymer membrane. *J. Membr. Sci.*, 198(2), 187-196.
64. Ismail, A. F. y Lai, P. Y. 2004. Development of defect-free asymmetric polysulfone membranes for gas separation using response surface methodology. *Sep. Purif. Technol*, 33, 127-143.
65. Johnson, D. W., Semmens, M. J. y Gulliver, J. S. 1997. Diffusive transport across unconfined hollow fiber membranes. *Membr. Sci.*, 128, 67- 81.
66. Jones, O. A., Voulvoulis, N. y Lester, J. N. 2001. Human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Environ. Toxicol*, 22, 1383.
67. Jorge, E., Jiménez, I. y Calvo. A 2003. 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano.Materia Prima. Métodos de control. Santa Clara.Cuba: Centro de Bioactivos Químicos. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas.
68. Karoor, S. y Sirkar, K. 1993. Gas absorption studies in microporous hollow fiber membrane modules. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 32 (4), 674-684.

69. Kastelan-Kunst, L., Dananic, V., Kunst, B. y Kosutic, K. 1996. Preparation and porosity of cellulose triacetate reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*, 109: 223-230.
70. Kestin, J., Khalifa, H. E. y Correia, R. J. 1981. Tables of Dynamic and Kinematic Viscosity of Aqueous NaCl Solutions in the Temperature Range 20-150 °C and the Pressure Range 0.1-35MPa. *J. Phys. Chem.*
71. Kim, I. C., Yoon, H. G. y Lee, K. H. 2002. Formation of integrally skinned asymmetric PEI NF membranes by phase inversion process. *Journal of Applied Polymer Science*, 84 (6), 1300-1307.
72. Kim, J. Y., Lee, H. K. y Kim, S. C. 1999. Surface structure and phase separation mechanism of polysulfone membranes by atomic force microscopy. *Journal of Membrane Science*, 163 (2), 159-166.
73. Klaassen, R., Feron, P. H. M. y Jansen, A. E. 2005. Membrane contactors in industrial applications, *Chemical Engineering Research and Design*, 83(A3), 234-246.
74. Klaassen R., Feron P. H. M, Jansen A. E. 2008. Membrane contactor applications, *Desalination*, 224 (1 – 3) 81 – 87
75. Kosutic, K. y Kunst, B. 2002. Removal of organics from aqueous solutions by commercial RO and NF membranes of characterized porosities. *Desalination* 142, 247-256.
76. Laganà, F., Barbieri, G. y E., D. 2000. Direct contact membrane distillation: modelling and concentration experiments. *Journal of Membrane Science*, 166, 1-11.

77. Lakerveld, R., Kramer, H. J. M., Jansens, P. J. y Grievink, J. 2008. A task based design approach for solution crystallization. *Proc. 17th Int. Symp. Ind. Cryst*, 27-34.
78. Lawson, K. W. y Lloyd, D. R. 1997. Membrane distillation. *J Membr Sci.*, 124, 1-25.
79. Lee, C. Y., Sportiello, M. G., Cape, S. P., Erre, S. y Todd, P. 1997. Characterization and Application of Osmotic Dewatering to the Crystallization of Oligonucleotides. *Biotechnol. Prog*, 13, 77-81.
80. Lee, S., Park, G., Amy, G., Hong, S. K., Moon, S. H., Lee, D. H. y Cho, J. 2002. Determination of membrane pore size distribution using the fractional rejection of nonionic and charged macromolecules. *Journal of Membrane Science*, 201 (1-2), 191-201.
81. Li, K., Kon, J. F., Wang, D. y Teo, W. K. 1999. Tailor-made asymmetric PVDF hollow fibers for soluble gas removal. *AIChE J.*, 45, 1211-1219.
82. Lin, D. J., Chang, C. L., Chen, T. C. y Cheng, L. P. 2002. Microporous PVDF membrane formation by immersion precipitation from water/TEP/PVDF system. *Desalination*, 145: 25-29.
83. Loeb, S. y Sourirajan, S. 1963. Sea Water Demineralization by Means of an Osmotic Membrane. *Advances in Chemistry Series*, 38, 117-132.
84. Lu, J., Zheng, Y. F. y Cheng, M. D. 2008. Wetting mechanism in mass transfer process of hydrophobic membrane gas absorption. *Journal of Membrane Science*, 308 (1- 2), 180-190.

85. Luis, P., Van Gerven, T. y Van der Bruggen, B. 2012. Recent developments in membrane-based technologies for CO<sub>2</sub> capture. *Prog. Energ. Combust.*, 38, 419-448.
86. Machado, D. R., Semiat, R. y Hasson, D. 2000. Effect of solvent properties on permeate flow through nanofiltration membranes. Part II. Transport model. *J. Membr. Sci.*, 166, 63-69.
87. Malek, A., Li, K. y Teo, W. K. 1997. Modeling of microporous hollow fiber membrane modules operated under partially wetted conditions. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 36 (3), 784 - 793.
88. Mansourizadeh, A., Ismail, A. F. y Matsuura, T. 2010. Effect of operating conditions on the physical and chemical CO<sub>2</sub> absorption through the PVDF hollow fiber membrane contactor. *J. Membr. Sci.*, 353, 192-200.
89. Marchese, J., Ponce, M., Ochoa NA, Pradanos, P., Palacio, L. y Hernández, A. 2003. Fouling behaviour of polyethersulfone UF membranes made with different PVP. *Journal of Membrane Science*, 211, 1-11.
90. Mason, I. E. A. y Malinauskas, A. P. 1983. Gas transport in porous media: the Dusty-Gas Model. *Elsevier*.
91. Mavroudi, M., Kaldis, S. P. y Sakellaropoulos, G. P. 2006. A study of mass transfer resistance in membrane gas-liquid contacting processes. *Journal of Membrane Science*, 272 (1 - 2), 103-115.
92. McHugh, A. J. y Miller, D. C. 1995. The dynamics of diffusion and gel growth during nonsolvent-induced phase inversion of polyethersulfone. *Journal of Membrane Science* 105: 121-136.

93. Mersmann, A. 2001. *Crystallization technology*, New York.
94. Miao, X. S., Yang, J. J. y Metcalfe, C. D. 2005. Carbamazepine and its metabolites in wastewater and in biosolids in a municipal wastewater treatment plant. *Environ. Sci. Technol*, 39, 7469.
95. Minh, H., Tran, H. y Wiley, D. E. 1998. The relationship between membrane cleaning efficiency and water quality. *Journal of Membrane Science* 145, 99-110.
96. Mosqueda-Jimenez, D. B., Narbaitz, R. M. y Matsuura, T. 2004. Manufacturing conditions of surface-modified membranes: effects on ultrafiltration performance. *Separation and Purification Technology*, 37, 51-67.
97. Mulder, M. 2000. Basic Principles of Membrane Technology. *London. Kluwer Academic Publishers*.
98. Mulder, M. 2004. Basic Principles of Membrane Technology. *In: Academic, K. (ed.) Second Edition. Dordrecht*.
99. Mullin, J. W. 2001. *Crystallization*, Boston, Butterworth-Heinemann.
100. Myerson, A. S. 2002. *Handbook of industrial crystallization*, Boston, Butterworth-Heinemann.
101. Nair, D., Scarpello, J. T., White, L. S., Freitas dos Santos, L. M., Vankelecom, I. F. J. y Livingston, A. G. 2001. Semi-continuous approach to improve productivity of homogeneous catalysts. *Tetrahedr. Lett*, 42 (46) 8219-8222.

102. Najm, R. y Trussel, R. 2001. NDMA formation in water and wastewater. *Journal of American Water Works Association*, 93 (2), 92-99.
103. Nghiem, L. D., Schafer, A. y Elimilech, M. 2004. Removal of natural hormones by nanofiltration membranes: measurement, modeling, and mechanisms. *Environmental Science Technology*, 38 (6), 1888-1896.
104. Nollet, J. A. 1752. Investigations on the Causes for the Ebullition of Liquids. *Paris. Histoire de l'Academie Royale des Sciences*, 57-104.
105. Nollet, J. A. 1770. L'art des expriences, ou avis aux amateurs de la physique. *Paris. Durand*.
106. Novoa, H., Pomes, R., Duque, J. y Toscano, R. A. 1996. Cristal structure of, 5-bromo-2-(2-nitroethenyl) furan,  $C_6H_3Br_2NO_3$ . *Zeitschrift fur Kristallographie*, 100, 211.
107. Osmonics 2000. Preparation of polyethersulfone membranes. US Patent 6,056,903. 2000-05-02. *Inc*.
108. Ozaki H, L. H. 2002. Rejections of organic compounds by ultralow pressure reverse osmosis membrane. *Water Research*, 36 (1), 123-130.
109. Park, H. B., Lee, C. H., Sohn, J. Y., Lee, Y. M., Freeman, B. D. y Kim, H. J. 2006. Effect of crosslinked chain length in sulfonated polyimide membranes on water sorption, proton conduction, and methanol permeation properties. *J. Membrane Sci*, 285, 432.
110. Peters, M. y Timmerhaus, K. 2003. Plant Design and Economics for Chemical Engineers, 3rd ed., New York: McGraw Hill.

111. Petersen, R. J. 1993. Composite reverse-osmosis and nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science*, 83 (1), 81-150.
112. Petrovic, M. y Barceló, D. 2006. Multi-residue analytical methods using LC-tandem MS for the determination of pharmaceuticals in environmental and waste waters. *Anal. Bioanal. Chem*, 385, 941-952.
113. Petrovic, M., Gonzalez, S. y Barcelo, D. 2003. Advance liquid chromatography-mass spectrometric (LC-MS) methods applied to wastewater removal and fate of surfactants in the environment. *TRAC-Trends Anal. Chem*, 26, 116-124.
114. Petrovic, M., Hernando, M. D., Diaz-Cruz, M. S. y Barcelo, D. 2005. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples. *Journal of Chromatography* 1067(1-2), 1-14.
115. Prasad, R. y Sirkar, K. K. 1989. Hollow fiber solvent extraction of pharmaceutical products: a case study. *Journal of Membrane Science* 47, 235-259.
116. Prasad, R. y Sirkar, K. K. 1992. Membrane-based solvent extraction. *Membrane Handbook*. New York: Chapman & Hall.
117. Radjenovic, J., Petrovic, M. y Barcelo, D. 2007. Advance liquid chromatography-mass spectrometric (LC-MS) methods applied to wastewater removal and fate of surfactants in the environment. *Anal. Bioanal. Chem*, 387, 1365-1377.

118. Raman, L. P., Cheryan, M. y Rajagopalan, N. 1996. Solvent recovery and partial deacidification of vegetable oils by membrane technology. *Fett/Lipid*, 98, 10–14.
119. Ramirez, A. y González, M. 2003. *Cinética de degradación del 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano en medio acuoso*. Métodos de control. Santa Clara. Cuba: Centro de Bioactivos Químicos Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas.
120. Rautenbach, R. y Mellis, R. 1995. Hybrid processes involving membranes for the treatment of highly organic/inorganic contaminated waste water. *Desalination*, 101 (2), 105-113.
121. Rawlings, J. B., Miller, S. M. y Witkowski, W. R. 1993. Model identification and control of solution crystallization processes: a review. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 32, 1275-1296.
122. Reid, C. E. y Breton, E. J. 1959. Water and ion flow across cellulosic membranes. *Journal of Applied Polymer Science* 1 (2), 133-143.
123. Robinson, J. P., Tarlenton, E. S., Ebert, K., Millington, C. R., Mersmann, A. y Nijmeijer, A. 2005. Influence of Cross-linking and process parameters on the separation performance of nanofiltration membranes. *Industrial and Engineering Chemical Research*, 44, 3238-3248.
124. Robinson, J. P., Tarleton, E. S., Millington, C. R. y Nijmeijer, A. 2004. Solvent flux through dense polymeric nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science*, 29-37, 230.

125. Rodríguez, Z. 2012. Centro de Bioactivos Químicos. Villa Clara, Cuba. Comunicación Personal.
126. Roh, J. y Khare, V. P. 2002. Investigation of the specific role of chemical structure on the material and permeation properties of ultrathin aromatic polyamides. *Journal of Material Chemistry*, 12, 2334-2338.
127. Sainbayar, A., Kim, J.S., Jung, W.J., Lee, Y.S., Lee C.H. 2001. Application of Surface Modified Polypropylene Membrane to an Anaerobic Membrane Bioreactor. *Environmental Technology*, 22:9, 1035-142.
128. Schafer, L., Mastrup, M. y Jensen, L. 2002. Particle interactions and removal of trace contaminants from water and wastewaters. *Desalination*, 147, 243-250.
129. Schmidt, M., Mirza, S., Schubert, R., Rodicker, H., Kattaneck, S. y Malisz, J. 1999. Nanofiltration membranes for separation problems in organic solutions. *Chem. Eng. Techn*, 71(3), 199-206.
130. Seader, J. D. y Henley, E. J. 2006. Separation process principles. second ed.: John Wiley & Sons.
131. See, Y. H., Soh, X., Loh, K., Bismarck, A. y Livingston, A. G. 2007. In search of a standard method for the characterization of organic solvent nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science* 291 (1-2), 120-125.
132. Shekunov, B. Y. y York, P. 2000. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. *J Cryst Growth*, 211, 122-136.
133. Silva, z. P., Han, S. y Livingston, A. G. 2005. Solvent transport in organic solvent nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science*, 262, 49-59.

134. Singh, S., Khulbe, K. C., Matsuura, T. y Ramamurth, P. 1998. Membrane characterization by solute transport and atomic force microscopy. *Journal of Membrane Science*, 142 (1), 111-127.
135. Sluys, J. T. M., Verdoes, D. y Hanemaaijer, J. H. 1996. Water treatment in a Membrane-Assisted Crystallizer (MAC). *Desalination*, 104, 135-139.
136. Sourirajan, S. 1970. Separation of some inorganic salts in aqueous solution by flow, under pressure, through porous cellulose acetate membranes. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals*, 3 (3), 206-210.
137. Stafie, N., Stamatialis, D. F. y Wessling, M. 2004. Insight into the transport of hexane-solute systems through tailor-made composite membranes. *Journal of Membrane Science*, 228 (1), 103.
138. Tang, C., Kwon, Y. N. y Leckie, J. O. 2007. Fouling of reverse osmosis and nanofiltration membranes by humic acid. Effects of solution composition and hydrodynamic conditions. *J. Membr. Sci*, 290 (1-2), 86-94.
139. Tarleton, E. S., Robinson, J. P., Millington, C. R. y Nijmeijer, A. 2005. Non aqueous nanofiltration: solute rejection in low-polarity binary systems. *J. Membr. Sci*, 252 (1-2), 123-131.
140. Teixeira, M. R., Rosa, M. J. y Nyström, M. 2005. The role of membrane charge on nanofiltration performance. *Journal of Membrane Science*, 265 (1-2), 160-166.
141. Treybal, R. E. 1988. *Operaciones con Transferencia de Masa*, New York, McGraw-Hill.

142. Tsui, E. M. y Cheryanl, M. 2004. Characteristics of nanofiltration membranes in aqueous ethanol. *Journal of Membrane Science*, 237, 61-69.
143. Tsuru, T., Sudou, T., Kawahara, S., Yoshioka, T. y Asaeda, M. 2000. Permeation of liquids through inorganic membranes. *J. Coll. Int. Sci*, 228, 292-296.
144. Tsuru, T., Urairi, M., Nakao, S. I. y Kimura, S. 1991. Reverse osmosis of single and mixed electrolytes with charged membranes: experiment and analysis. *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 24 (4), 518-524.
145. Tun, C. M., Fane, A. G., Matheickal, J. T. y Sheikholeslami, R. 2005. Membrane distillation crystallization of concentrated salts-flux and crystal formation. *Journal of Membrane Science*, 253(1-2), 144-155.
146. Van de Witte, P., Dijkstra, P. J., Van den Berg, J. W. A., Feijen, J. y Vankelecom, I. F. J. 1996. Phase separation processes in polymer solutions in relation to membrane formation. *Journal of Membrane Science*, 117, 1-31.
147. Van der Bruggen, B., Geens, J. y Vandecasteele, C. 2002. Influence of organic solvents on the performance of polymeric nanofiltration membranes. *Separ. Sci.Technol.*, 37(4), 783-797.
148. Van der Bruggen, B., Schaep, J., W. Maes, Wilms, D. y Vandecasteele, C. 1998. Nanofiltration as a treatment method for the removal of pesticides from ground waters. *Desalination* 117(1-3), 139 -147.
149. Van der Bruggen, B., Schaep, J., Wilms, D. y Vandecasteele, C. 1999. Influence of molecular size, polarity and charge on the retention of organic molecules by nanofiltration. *Journal of Membrane Science*, 156 (1), 29-41.

150. Van der Bruggen, B. y Vandecasteele, C. 2001. Flux decline during nanofiltration of organic components in aqueous solution. *Environmental Science Technology*, 35, 3535-3540.
151. Van der Horst, H. C., Timmer, J. M. K., T., R. y Leenders, J. 1995. Fouling of organic membranes during processing of dairy liquid. *J. Membrane Sci.*, 104, 205-218.
152. Vankelecom, I. F. 2002. Polymeric membranes in catalytic reactors. *Chemical Reviews* 102 (10), 3779-3810.
153. Veríssimo, S., Peinemann, K. V. y Bordado, J. 2006. Influence of the diamine structure on the nanofiltration performance, surface morphology and surface charge of the composite polyamide membranes. *Journal of Membrane Science*, 279 (1-2), 266-275.
154. Weckesser, D. y König, A. 2008. Particle Shape and Purity in Membrane Based Crystallization. *Chem. Eng. Technol*, 31, 157-162.
155. Whu, J. A., Baltzis, B. C. y Sirkar, K. K. 2000. Nanofiltration studies of larger organic microsolute in methanol solutions. *J. Membr. Sci*, 170, 159–172.
156. Wickramasinghe, S. R., Semmens, M. J. y Cussler, E. L. 1993. Mass transfer in various hollow fiber geometries. *J. Membr. Sci.*, 69, 235-250.
157. Wilf, M. (ed.) 2007. *The Guidebook to Membrane Desalination Technology*, Italy.
158. Wu, Y. y Drioli, E. 1989. The behaviour of membrane distillation of concentrated aqueous solution. *Water Treatment*, 65, 399.

159. Wu, Y., Kong, Y., Liu, J., Zhang, J. y J., X. 1991. An experimental study on membrane-distillation crystallization for treating waste water in taurine production. *Desalination*, 80, 235-242.
160. Yacubowicz, H. y Yacubowicz, J. 2005. Nanofiltration: properties and uses *Filtration + Separation.*, 42(7), 16 - 21.
161. Yang, X. J., Livingston, A. G. y Freitas dos Santos, L. 2001. Experimental observations of nanofiltration with organic solvents. *J. Membr. Sci*, 190, 45-55.
162. Zhang, H. Y., Wang, R., Liang, D. T. y Tay, J. H. 2008. Theoretical and experimental studies of membrane wetting in the membrane gas-liquid contacting process for CO<sub>2</sub> absorption. *Journal of Membrane Science*, 308(1 - 2), 162-170.
163. Zhang, S. H., Jian, X. G. y Dai, Y. 2005. Preparation of sulfonated poly(phthalazinone ether sulfone ketone composite nanofiltration membrane. *Journal of Membrane Science*, 246(2), 121-126.
164. Zhao, Y. y Yuan, Q. 2006a. A comparison of nanofiltration with aqueous and organic solvents. *Journal of Membrane Science* 279, 453-458.
165. Zhao, Y. y Yuan, Q. 2006b. Experimental observations of nanofiltration with organic solvents. *J. Membr. Sci.*, 280, 195-201.
166. Zwijnenberg, H. J., Krosse, A., Ebert, K., Peinemann, K. V. y Cuperus, F. P. 1999. Acetone-stable nanofiltration membranes in deacidifying vegetable oil. *J. Am. Oil Chem. Soc*, 76(1), 83-87.



## ANEXOS

### Anexo 1. Evolución del flujo a través de la membrana.

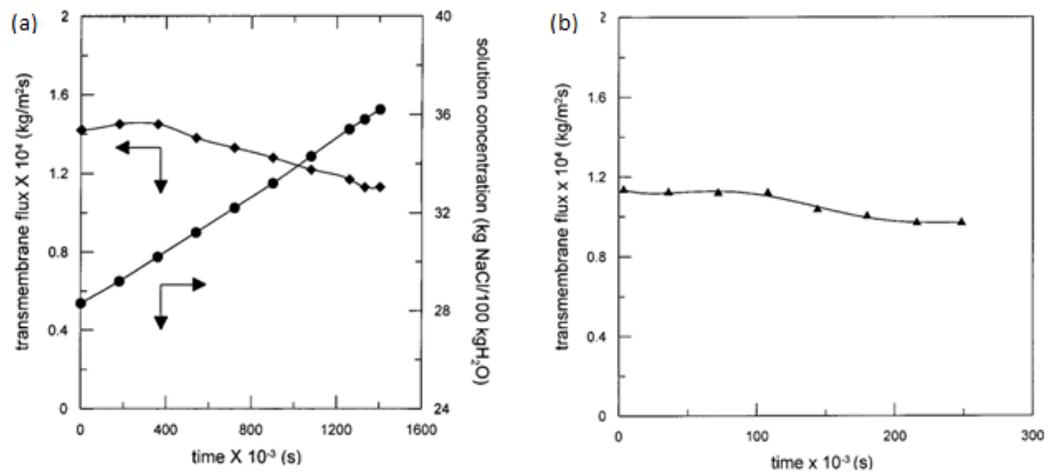
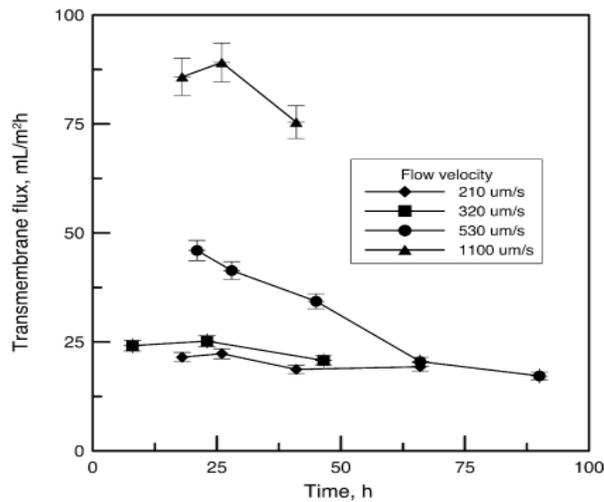
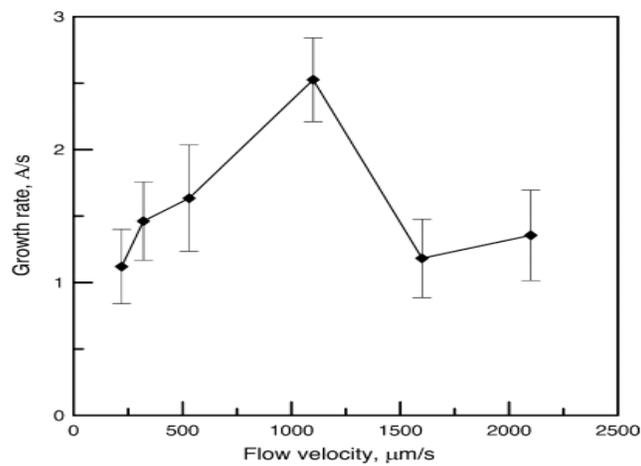


Figura 1. Flujo transmembranal y concentración de NaCl en el alimento en función del tiempo para las condiciones saturadas (a) y sobresaturadas (b) (Curcio *et al.*, 2001).

**Anexo 2. Influencia de la velocidad de flujo a través de las fibras en el flujo transmembranal y el crecimiento del cristal.**



**Figura 1.** Influencia de la velocidad del fluido a través de las fibras huecas en el flujo transmembranal (Curcio *et al.*, 2005a, Curcio *et al.*, 2005b).



**Figura 2.** Influencia de la velocidad de flujo a través de las fibras huecas en el crecimiento del cristal. Existe un óptimo de 1100 μm/s (Curcio *et al.*, 2005a)

**Anexo 3. Propiedades de los compuestos estudiados.****Tabla 1.** Masa molar, fórmula molecular, punto de fusión y punto de ebullición de los compuestos estudiados.

Compuestos	Masa molar (g/mol)	Formula Molecular	Punto de Fusión(°C)	Punto de ebullición(°C)
G-1	296,00	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	89,9-91,7	-
G-0	139,11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>3</sub>	73,3-74,3	-
Furfural	96,08	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	-36,5	161,7
Nitrometano	61,04	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	-29	103
Isobutilamina	73,14	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N	-72	63
Disulfuro de Carbono	76,13	CS <sub>2</sub>	-110,8	46,3
Bromo	159,00	Br	-7,2	58,8
Anhídrido acético	102,09	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	-73,1	139,8
Piridina	79,1	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	-41,6	115,2

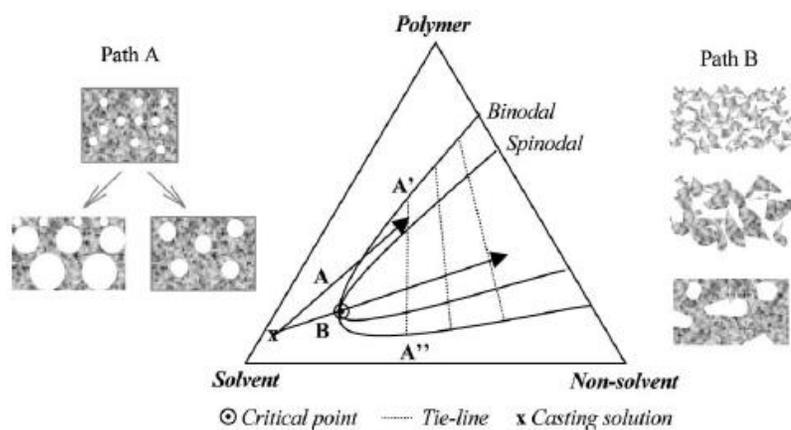
**Anexo 4. Especificaciones comerciales de los reactivos orgánicos empleados.****Tabla 1.** Reactivos orgánicos usados.

Compuesto	Masa Molar (g/mol)	Fórmula Molecular	% Pureza	Casa Comercial
Furfural	96,08	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	> 99	Across Organics
Nitrometano	61,04	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	> 99	Across Organics
Isobutilamina	73,14	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N	> 99	Across Organics
Disulfuro de Carbono	76,13	CS <sub>2</sub>	> 99,9	Across Organics
Bromo	159,00	Br	99,8	Across Organics
Anhídrido acético	102,09	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	> 99	Across Organics
Piridina	79,10	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	> 99	Across Organics
Etanol	46,01	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	> 99	Across Organics

### Anexo 5. Especificaciones de los compuestos G-0 y G-1.

**Tabla 1.** Principales características de los productos empleados.

	Productos empleados	
	1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano(G-1)	1-(fur-2-il)-2-nitroetano (G-O)
Fórmula Molecular	$C_6H_3Br_2NO_2$	$C_6H_5NO_3$
Pureza (%)	100	98,08
MW (g/mol)	296,90	139,11
Rango de fusión(°C)	89,9–91,7	73,3-74,3
Pérdidas por desecación (%)	0,05	-
Residuo de ignición (%)	0,02	0,03
Monobromado(%)	0,16	-
Límite Microbiano	Cumple estándares de droga no estéril	-
Apariencia	Cristalino y color amarillo	Cristalino y color amarillo

**Anexo 6. Mecanismo de separación de fases**

**Figura 1.** Mecanismo de separación de fase durante la formación de la membrana (Schäfer *et al.* 2003).

**Anexo 7. Módulo de Nanofiltración de flujo transversal.**



**Figura 1.** Fotografía de la instalación del módulo de filtración de flujo transversal empleado en la KULeuven.

**Anexo 8. Módulo de filtración de flujo cruzado.**

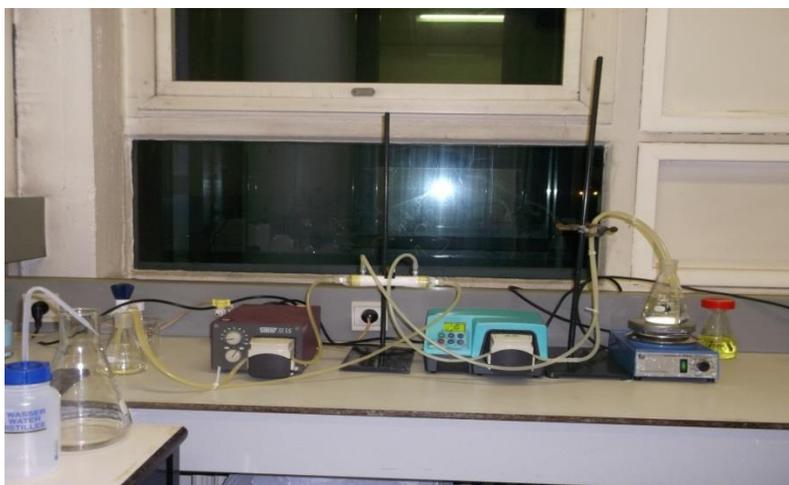


**Figura 1.** Fotografía de la instalación del módulo de filtración de flujo cruzado empleado en la KULeuven.

## Anexo 9. Contactor por membranas de fibra hueca.

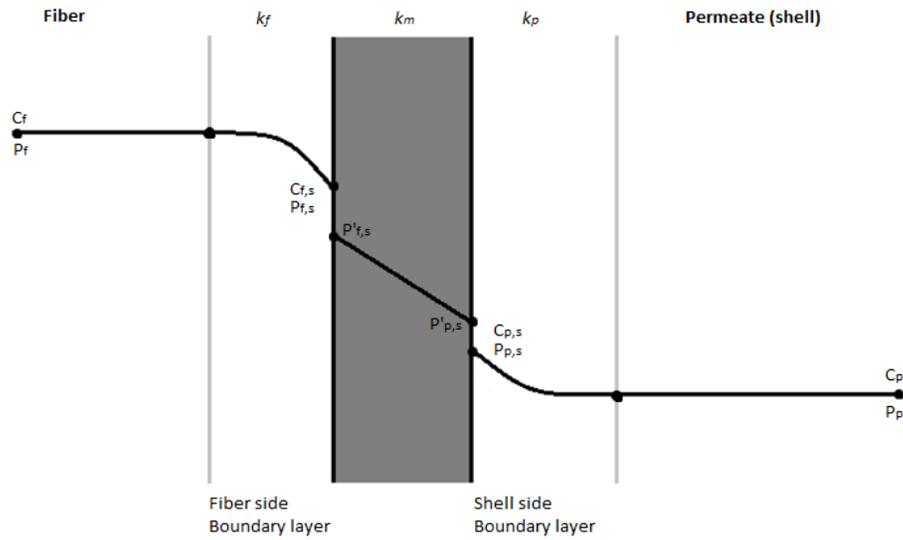
**Tabla 1.** Características del (información proporcionada Liqui-Cel®) por contactor de membrana usado en los experimentos de cristalización.

Tipo de contactor	Liqui-Cel® 1x5.5 Minimódulo™
Configuración del módulo	Fibra Hueca
Carcasa	Policarbonato/Poliuretano
Tipo de Membrana	Celgard® X50-215 Fibra Micro porosa
Material de la membrana	polipropileno (hidrófobo)
Porosidad	40%
Diámetro de poro	0,04µm
Diámetro interno/diámetro externo	300 µm/220 µm
Área efectiva de la membrana	0,18 m <sup>2</sup>
Número de fibras	2 300
Resistencia a la explosión	27 bar
Angulo de contacto	112°(Sainbayar <i>et al.</i> 2001)



**Figura 1.** Fotografía de la instalación del contactor de membranas en el laboratorio de la KULeuven.

## Anexo 10. Transferencia de masa en la membrana



**Figura 1.** Representación esquemática del modelo de película que se utiliza para describir la transferencia de masa en la membrana (Drioli *et al.*, 2005).

**Anexo 11. Cálculo de la velocidad y el área en la fibra y en la carcasa en el contactor de membranas.**

La velocidad ( $v$ ) en m/s en la fibra se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$v = \frac{Q_{total}/N^{\circ} \text{ fibras}}{A_{interior}}$$

$$A = \pi \frac{d_i \text{ fibras}^2}{4}$$

Donde:

$Q$  Caudal en la fibra en  $m^3/s$

Diámetro interior de las fibras = 0,00 022m.

Numero de fibras(N)=2300

*Calculo de la velocidad en la carcasa:*

Área total trasversal=área exterior a las fibras + área de fibras

Área exterior a las fibras = Área total trasversal - área de fibras

$$\text{Area total transversal} = \frac{\pi d_{contactor}^2}{4}$$

$$\text{Area de fibras} = \frac{\pi d_{exterior \text{ fibras}}^2}{4} \times N \text{ fibras}$$

$$\text{Area exterior a las fibras} = \frac{\pi d_{contactor}^2}{4} - \frac{\pi d_{exterior \text{ fibras}}^2}{4} \times N \text{ fibras}$$

$$v = \frac{Q_{total}/N^{\circ} \text{ fibras}}{\text{Area exterior a las fibras}}$$

Donde:

Diámetro exterior de las fibras=0,0003 m

Diámetro interior del contactor =0,025m

*Diámetro hidráulico( dh)*

$$dh = 4 \frac{A_{\text{exterior}}}{Ph}$$

$$Ph = \pi d_{\text{contactor}} + \pi d_{\text{exterior}} \text{ fibras } N^{\circ} \text{ fibras}$$

La densidad de empaquetado del módulo ( $\Phi$ ) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\Phi = \frac{V_{\text{fibras}}}{V_{\text{contactor}}}$$

$$V_{\text{fibras}} = \frac{N \times \pi d_{\text{exterior}}^2}{4} \times l$$

$$V_{\text{contactor}} = \frac{d_{\text{contactor}}^2 \times \pi}{4} \times L$$

Donde:

Longitud de las fibras (l)= 0,08m

Longitud del contactor (L)=0,118m

## Anexo 12. Análisis económico para la unidad de nanofiltración de flujo cruzado.

### Unidades de nanofiltración consideradas en el análisis económico:

1. Cálculo para una unidad de nanofiltración para un reactor de G-1: Se generan 7,24L/día de etanol residual en la purificación, con una recuperación de un 91%. Se recuperan 0,166kg/día\*80 días/año (80 síntesis de G-1) =13,28 kg/año de G-1.

### Determinación del Costo de Inversión:

El G-1 obtenido se utilizara en la producción del producto Vitrofural:

El costo de la membrana 250-400\$/m<sup>2</sup>

### Costos directos (CD).

	%	Costo (\$/a)
Equipamiento	-	2 8917
Instalación	35	10 120,95
Tuberías	10	1 391,7
Instrumentación y control	6	835,02
Instalación Eléctrica	8	1 113,36
Total de costo directo		44 416,51

### Costos indirectos (CI).

	% de C.D	Costo \$/a
Ing. y supervisión	2	888,33
Gastos de construcción	7	3 109,15
Contingencias	5% *CFI	2 428,88
Total		3 997,48

### Capital Fijo invertido (CFI)

$$CFI = CD + CI$$

$$CFI = 888,33 + 3 109,15 + 5\% * CFI$$

$$CFI = 48 577,73\$/a$$

$$\text{Capital de trabajo} = 10\% * CTI$$

### Costo Total Invertido (CTI)

$$CTI = CFI + 10\% * CTI$$

$$CTI = 48 577,73 + 10\% * CTI$$

**CTI= 53975,15 \$/a**

Capital de trabajo = 5397,51\$/a

**Costo de producción de la tecnología con membranas.**

**Costo directo (CD):**

CD=  $\Sigma$  (Costo Materia prima + Costo Total Mano de obra + Costo Supervisión + Costo Utilidades + Costo Mantenimiento y reparación + Costo Suministros+ Costo Laboratorios + Costo Electricidad).

1. Materias primas

	Cantidad	Precio Unitario(\$)	Costo(\$)
Sulfato Férrico	600Kg	186\$/5Kg	223 20
Oxido de Calcio	1,4Tn	112\$/Tn	156,80
Hipoclorito de Sodio	125L	145\$/450L	40,27
Hidróxido de Sodio	220L	0,49\$/L	108,10
Etanol clase A	400L	0,63\$/L	252
<b>Total</b>			<b>24 817,27</b>

Costo total de Materias Primas = 24 817,27\$/a

2. Utilidades

- Electricidad

Costo de Electricidad = 33080 \$/a

3. Mano de Obra (MO)= Costo de mano obra + Salario complementario + Seguridad Social

- 4 Técnicos  $\Rightarrow$  Con 291 \$/mes = 1 164\$/mes = \$4 656 \$/a
- Un técnico de control de calidad = 325\$/mes = 1 300 \$/a
- 1 Jefe de Taller  $\Rightarrow$  345 \$/mes = 1 380 \$/a
- ❖ Mano de Obra = 7 336 \$/a
- ❖ Salario Complementario (9,09 %) = 660,24 \$/a
- ❖ Seguridad Social (14 %) = 1 027,04 \$/a
- ❖ Gasto Total en Mano de Obra = 9 023,28 \$/a

4. Supervisiones =  $10 \% * MO = 180,46 \text{ \$/a}$
5. Mantenimiento y reparación =  $2 \% * CFI = 971,55 \text{ \$/a}$
6. Suministros =  $10 \% * \text{de Mttto y reparación} = 97,15 \text{ \$/a}$
7. Laboratorio =  $10 \% * MO = 733,6 \text{ \$/a}$

**Costo directo = 68 913,22 \\$/a**

**Cargos fijos (CF)**

- Depreciación =  $10 \% * CFI = 4 857,76 \text{ \$/a}$
- Seguros =  $1 \% * CFI = 485,77 \text{ \$/a}$
- Impuesto =  $0,4 \% * CFI = 194,31 \text{ \$/a}$

CF = 5537,85 \\$/a

**Costos Indirectos (CI).**

CI =  $50 \% * (MO + Supervisión + Mttto) = 5 087,64 \text{ \$/a}$

**Gastos generales (GG).**

8. Administración =  $15 \% * CI = 763,14 \text{ \$/a}$
9. Distribución y Venta =  $2 \% * CTP = 1 726,92 \text{ \$/a}$
10. Investigación y desarrollo =  $5 \% * CTP = 4 317,30 \text{ \$/a}$

CTP = CD + CF + CI + GG

Costo total de producción (CTP) = 86 346,09 \\$/a

**Calculo de Ganancia:**

$G = V_p - CTP$

Donde:  $V_p \Rightarrow$  Valor de producción

$V_p =$  Precio de Venta del Producto (G-1) \* Producción

$V_p = 32 \text{ \$/frasco de } 6 \text{ g} * 7 377,7 \text{ frascos}$

$V_p = 236 086,4 \text{ \$/a}$

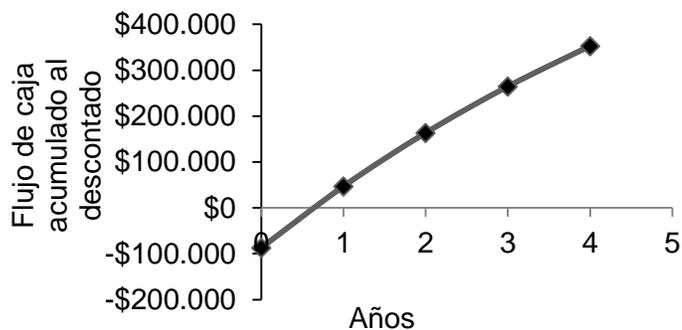
**Para Vitrofural:**

$G = 236 086,4 \text{ \$/a} - 86 346,09 \text{ \$/a} = 149 740,31 \text{ \$/a}$

**Tabla 1.** Perfil del VAN, la TIR y PRD considerando el precio de venta del Vitrofur@ en el mercado internacional de 32 USD.

CONCEPTO	0	1	2	3	4
		\$236	\$236	\$236	\$236
Ingresos		088,89	088,89	088,89	088,89
		\$81	\$81	\$81	\$81
Costos Operacionales		849,55	849,55	849,55	849,55
		\$154	\$154	\$154	\$154
Beneficio Operacionales		239,33	239,33	239,33	239,33
Depreciación		\$4 992,16	\$4 992,16	\$4 992,16	\$4 992,16
Beneficios antes		\$149	\$149	\$149	\$149
Impuestos		247,18	247,18	247,18	247,18
Impuestos		\$199,69	\$199,69	\$199,69	\$199,69
Beneficios después		\$149	\$149	\$149	\$149
Impuestos		047,49	047,49	047,49	047,49
	\$87				
Inversión	041,40	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
Pago de deuda		\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
		-\$87	\$154	\$154	\$154
Flujo de caja	041,40	039,65	039,65	039,65	039,65
		-\$87	\$133	\$116	\$88
Flujo de caja Actualizado	041,40	947,52	476,10	283,57	072,67
Flujo de caja al		-\$87	\$46	\$163	\$352
descontado	041,40	906,12	382,23	665,80	738,46

VAN	\$306 729,10
TIR	174%
PRD (AÑOS)	0,60
Tasa de Actualización	0,15



2. Dos unidades de nanofiltración en serie para un reactor de G-1 generan 5,02L/día de etanol en el permeado, con una recuperación del 99%. Se recuperan 0,194kg/día\*80 días/año (80 síntesis de G-1)=15,52 kg/año de G-1.

### Determinación del Costo de Inversión.

El costo de la membrana 250-400\$/m<sup>2</sup>

#### Costos directos (CD).

	%	Costo (\$/a)
Equipamiento	-	60 807
Instalación	35	21 282,45
Tuberías	10	6 807,7
Instrumentación y control	6	3 648,42
Instalación Eléctrica	8	4 864,56
Total de costo directo		96 683,131

#### Costos indirectos (CI).

	% de C.D	Costo \$/a
Ing. y supervisión	2	1 933,6626
Gastos de construcción	7	6 767,81
Contingencias	5% *CFI	5 287,04
Total		8 701,48

#### Capital Fijo invertido (CFI)

$$CFI = CD + CI$$

$$CFI = 96 683,131 + 5\% * CFI$$

$$CFI = 105 740,813 \$/a$$

$$\text{Capital de trabajo} = 10\% * CTI$$

#### Costo Total Invertido (CTI)

$$CTI = CFI + 10\% * CTI$$

$$CTI = 105 740,813 + 10\% * CTI$$

$$CTI = 117 489,792 \$/a$$

Capital de trabajo = 11 748,9792\$/a

**Costo de producción de la tecnología con membranas.**

**Costo directo (CD):**

CD=  $\Sigma$  (Costo Materia prima + Costo Total Mano de obra + Costo Supervisión + Costo Utilidades + Costo Mantenimiento y reparación + Costo Suministros+ Costo Laboratorios + Costo Electricidad)

1. Materias primas

	Cantidad	Precio Unitario(\$)	Costo(\$)
Sulfato Férrico	600Kg	186\$/5Kg	223 20
Oxido de Calcio	1,4Tn	112\$/Tn	156,80
Hipoclorito de Sodio	125L	145\$/450L	40,27
Hidróxido de Sodio	220L	0,49\$/L	108,10
Etanol clase A	400L	0,63\$/L	252
PEG	19,2Kg	30\$/Kg	570
MP CC			2200
Total			25 602,57

Total de costo de M.P. = 25 602,57\$/a

2. Utilidades

- Electricidad

Costo de Electricidad = 43 080 \$/a

3. Mano de Obra (MO)= Costo de mano obra + Salario complementario + Seguridad Social

- 4 Técnicos  $\Rightarrow$  Con 291 \$/mes = 1 164\$/mes = \$4 656 \$/a
- Un técnico de control de calidad = 325\$/mes = 1 380 \$/a
- 1 Jefe de Taller  $\Rightarrow$  345 \$/mes = 1 380 \$/a
- ❖ Mano de Obra = 8 636 \$/a
- ❖ Salario Complementario (9,09 %) = 777,24 \$/a

- ❖ Seguridad Social (14 %) = 1 209,04 \$/a
- ❖ **Gasto Total en Mano de Obra = 10 622,28 \$/a**
- 4. Supervisiones = 10 %\*MO =212,44 \$/a
- 5. Mantenimiento y reparación = 2 %\*CFI= 2 114,81 \$/a
- 6. Suministros = 10 %\*de Mtto y reparación = 863,6 \$/a
- 7. Laboratorio = 10 %\*MO= 863,6 \$/a

Costo directo = 82 707,19 \$/a

#### **Cargos fijos (CF)**

- Depreciación = 10 %\*CFI= 10 574,08 \$/a
- Seguros = 1 %\*CFI= 1 057,40 \$/a
- Impuesto = 0,4 %\*CFI = 422,96\$/a

CF = 12 054,45 \$/a

#### **Costos Indirectos (CI).**

CI = 50 %\*(MO + Supervisión + Mtto)= 6 474,77 \$/a

#### **Gastos generales (GG).**

- 8. Administración = 15 %\* CI = 971,21 \$/a
- 9. Distribución y Venta = 2 %\*CTP = 2 198,01\$/a

Investigación y desarrollo = 5 %\*CTP = 5 495,034\$/a

**CTP = CD + CF + CI + GG**

**Costo total de producción (CTP) = 109 900,68\$/a**

#### **Calculo de Ganancia:**

$G = V_p - CTP$

Donde:  $V_p \Rightarrow$  Valor de producción

$V_p =$  Precio de Venta del Producto (G-1)\* Producción

$V_p = 32\$/$ frasco de 6 g \* 8 622, 22 frascos

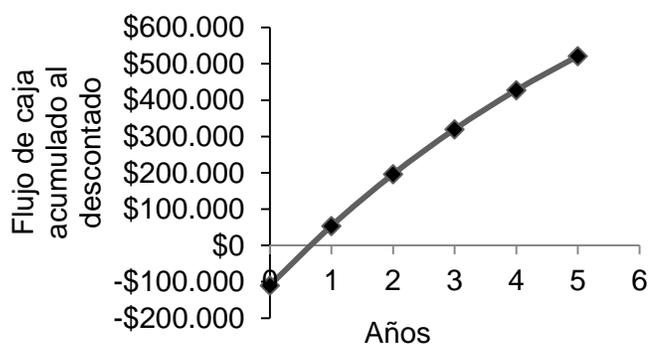
$V_p = 275 911,00$  \$/a

Para Vitrofural:

$G = 275 911,00\$/a - 109 900,68\$/a = 166 010,32$  \$/a

**Tabla 3.** Perfil del VAN, la TIR y PRD considerando el precio de venta del Vitrofulral® en el mercado internacional de 32 USD.

CONCEPTO	0	1	2	3	4	5
		\$275	\$275	\$275	\$275	\$275
Ingresos		911,00	911,00	911,00	911,00	911,00
		\$87	\$87	\$87	\$87	\$87
Costos Operacionales		196,00	196,00	196,00	196,00	196,00
Beneficios Operacionales		\$188	\$188	\$188	\$188	\$188
		715,00	715,00	715,00	715,00	715,00
		\$10	\$10	\$10	\$10	\$10
Depreciación		574,08	574,08	574,08	574,08	574,08
Beneficios antes Impuestos		\$178	\$178	\$178	\$178	\$178
Impuestos		140,92	140,92	140,92	140,92	140,92
Impuestos		\$422,96	\$422,96	\$422,96	\$422,96	\$422,96
Beneficios después Impuestos,		\$177	\$177	\$177	\$177	\$177
		717,96	717,96	717,96	717,96	717,96
	\$109					
Inversión	900,68	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
Pago de deuda		\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
		-\$109	\$188	\$188	\$188	\$188
Flujo de caja	900,68	292,04	292,04	292,04	292,04	292,04
Flujo de caja	-\$109	\$163	\$142	\$123	\$107	\$93
Actualizado	900,68	732,21	375,83	805,07	656,58	614,42
Flujo de caja al descuento	-\$109	\$53	\$196	\$320	\$427	\$521
	900,68	831,53	207,36	012,43	669,01	283,43
<hr/>						
VAN		\$453 289,94				
TIR		170%				
PRD (AÑOS)		0,62				
Tasa de Actualización		0,15				



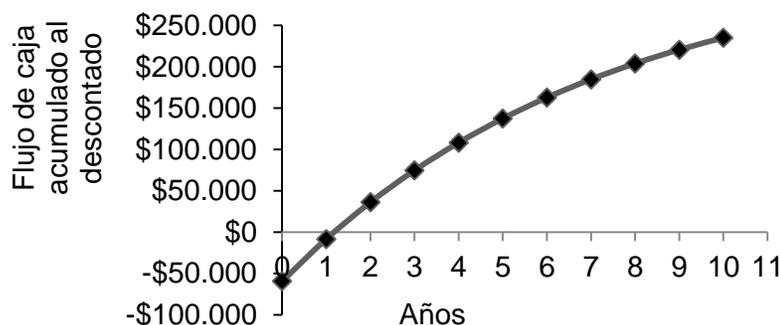
**Anexo 13. Análisis económico en el contactor de membranas.****Tabla 1.** Costos de inversión y de operación

	\$ Costos
equipos	11 400
instalación	3 990
tuberías	1 140
instrumentación y control	68.4
electricidad	912
<b>costos directos</b>	<b>17 510,4</b>
<b>costos indirectos</b>	<b>1 575,33</b>
capital fijo invertido	19 150,93
capital de trabajo	2 127,87
costo total invertido	21 278
<b>COSTOS DE PRODUCCIÓN</b>	
costo total materia prima	24 842,57
gasto total en mano de obra	10 622,28
costo directo de producción	46 502,21
cargos fijos	2 183,19
<b>costos fijos indirectos</b>	<b>5 608,86</b>
gastos generales	2 964,28
<b>costo total producción</b>	<b>59 285,60</b>
<b>costos operacionales</b>	<b>57 293,91</b>

**Tabla 1.** Perfil del VAN, la TIR y PRD para el precio de venta del Vitrofur® en el mercado internacional (32USD).

CONCEPTO	0	1	2	3	4	5
		\$116	\$116	\$116	\$116	\$116
Ingresos		053,33	053,33	053,33	053,33	053,33
		\$57	\$57	\$57	\$57	\$57
Costos Operacionales		293,92	293,92	293,92	293,92	293,92
Beneficios Operacionales		\$58	\$58	\$58	\$58	\$58
		759,42	759,42	759,42	759,42	759,42
		\$1	\$1	\$1	\$1	\$1
Depreciación		915,08	915,08	915,08	915,08	915,08
Beneficios antes Impuestos		\$56	\$56	\$56	\$56	\$56
Impuestos		844,33	844,33	844,33	844,33	844,33
Impuestos		\$76,60	\$76,60	\$76,60	\$76,60	\$76,60
Beneficios después Impuestos,		\$56	\$56	\$56	\$56	\$56
	\$59	767,73	767,73	767,73	767,73	767,73
Inversión	285,61	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
Pago de deuda		\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00	\$0,00
	-\$59	\$58	\$58	\$58	\$58	\$58
Flujo de caja	285,61	682,81	682,81	682,81	682,81	682,81
Flujo de caja Actualizado	-\$59	\$51	\$44	\$38	\$33	\$29
	285,61	028,53	372,64	584,90	552,09	175,73
Flujo de caja al descuento	-\$59	-\$8	\$36	\$74	\$108	\$137
	285,61	257,07	115,56	700,47	252,56	428,29

VAN	\$204 547,70
TIR	99%
PRD (AÑOS)	1,19
Tasa de actualización	0,15



## **PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR.**

### **Publicaciones en formato electrónico.**

1. **Brito, M**, Peralta L M .Escalado de un reactor semicontinuo de obtención de un ingrediente farmacéutico activo. Memorias CD. SIQ 2007 .ISBN 978-959-250-373-3.
2. **Brito, M**; Rodríguez Z. “Alternativa para el tratamiento de los residuales en la producción de un ingrediente farmacéutico activo” .Memorias CD. MAS XXI 2009. ISBN: 978-959-250-356-4.
3. Diaz, MI; **Brito M**; Rodríguez Z. Evaluación de Impacto ambiental y propuesta de producciones más limpias en la obtención del bioactivo en el CBQ. Memorias CD. MAS XXI 2009. ISBN: 978-959-250-356-4.
4. **Brito, M**; Rodríguez Z, Estudios de Viabilidad de la Depuración de efluentes de una fábrica de ingredientes farmacéutico activo en el CBQ. Memorias CD. SIQ 2010 ISBN: 978-959-250-166-1.

### **Publicaciones periódicas.**

1. Diaz, MI; **Brito M**; Rodríguez I; Rodríguez Z, Evaluación del impacto ambiental y propuesta de indicadores ambientales en el taller de obtención del 2-(nitrovinilfurano) del Centro de Bioactivos Químicos. Revista Tecnología Química. XXXI, No. 2 ,12-18. ISSN: 0041-8420.
2. **Brito, M.**, Jullok, N., Rodriguez, Z., Van der Bruggen, B., Luis, P., 2013 Effect of impurities in the recovery of 2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinyl)-furan using

nanofiltration. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 70, 241-249.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255270113000834>

ISSN: 0255-2701

Indexada: Chemical Abstracts, Chemical Engineering Abstracts, Compendex Plus, Current Contents, Engineered Materials Abstracts, Engineering Societies Library, Fluid Abstracts, Fuel and Energy Abstracts, INSPEC, International Pharmaceutical Technology and Product Manufacture Abstracts, International Powder and Bulk Solids Abstracts, International Process Technology Abstracts, Material Business Alerts, Metals Abstracts, PASCAL M (C.D.S.T.), Research Alert, Science Abstracts, Science Citation Index, Scopus, Verahrentechische Berichte, World Aluminum Abstracts.

3. **Brito, M., Van der Bruggen, B., Rodriguez, Z., Luis, P., 2012.** Separation of a high-value pharmaceutical compound from waste ethanol by nanofiltration. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 18, 1635-1641.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226086X12001050>

ISSN: 1226-086X

Indexada: Chemical Abstracts, Chemical Engineering Abstracts, Compendex Plus, Current Contents, Engineered Materials Abstracts, Engineering Societies Library, Fluid Abstracts Fuel and Energy Abstracts, International Pharmaceutical Technology and Product Manufacture Abstracts, International Powder and Bulk Solids Abstracts, International Process Technology Abstracts, Material Business

Alerts, Metals Abstracts, PASCAL M (C.D.S.T.), Research Alert, Science Abstracts, Science Citation Index, Scopus.

4. **Brito, M.**, Jullok, N., Rodriguez, Z., Van der Bruggen, B., Luis, P., Membrane crystallization for the recovery of a pharmaceutical compound from waste streams. Journal Chemical Engineering Research and Design, Reference: CHERD1330, DOI information: 10.1016/j.cherd.2013.07.029, Accepted manuscript (unedited version) available online: 7-Aug-2013.

<http://authors.elsevier.com/sd/article/S0263876213003262>

ISSN: 0263-8762

Indexada: ANTE, CAS, Current Contents Search, Elsevier Engineering Information database, Engineering Information Database EnCompass LIT (Elsevier), Geo Abstracts, INSPECPASCAL/INIST-CNRS, SCISEARCH, Scopus.

#### **Participación en Eventos.**

1. 19 Conferencia de Química. 2008 Oriente. Cuba:  
**Brito M**, Rodriguez Z, Tecnología para el Tratamiento de los Residuales líquidos en el Centro de Bioactivos Químicos.
2. VI Conferencia Científica Internacional Medio Ambiente Siglo XXI (MAS XXI 2009), 3 al 6 de noviembre Cayo Santa María.  
**Brito M**, Rodriguez Z Alternativa para el tratamiento de los residuales en la producción de un ingrediente farmacéutico activo. Participación: Póster
3. VI Conferencia Científica Internacional Medio Ambiente Siglo XXI (MAS XXI 2009), 3 al 6 de noviembre Cayo Santa María

Díaz MI, **Brito M**, Rodriguez Z, Evaluación de Impacto ambiental y propuesta de producciones Más limpias en la obtención del bioactivo en el CBQ.

Participación: Póster

4. IV Simposio Internacional de Química, Santa Clara, Junio 1-4 2010.

Participación: Póster.

**Brito M**, Rodriguez Z, Estudios de Viabilidad de la Depuración de efluentes de una fábrica de ingredientes farmacéutico activo en el CBQ. Participation: Póster

5. International Congress on Membranes and Membrane Processes (ICOM 2011), Amsterdam, 23-29th July 2011.

**Brito M.**, Van der Bruggen B., Rodriguez Z., Luis P., Recovery of API's (Active Pharmaceutical Ingredients) from process streams by using nanofiltration in the Chemical Bioactive Center in Cuba, Participación: Póster.

6. Universidad 2012 8vo Congreso Internacional de Educación Superior. 14 y 15 de febrero de 2012.

**Brito, M.**, Experiencias en el extranjero. Erasmus Mundus External Cooperation Window Lot 19b. Participación: Póster.

7. Simposio Internacional de Química Cayo Santamaría del 4 al 7 de junio del 2013

**Brito, M.**, Van der Bruggen, B., Rodríguez, Z., Luis, P., Nanofiltración aplicada a la recuperación del ingrediente farmacéutico activo 1-(5-bromo-fur-2-il)-2-bromo-2-nitroetano. Participación: Póster.

#### **Tutoría de trabajos.**

1. Tesis de Maestría: Treatment methods for effluents from pharmaceutical production on Cuba, 2011. KULeuven, Belgium.

**Participación en proyectos.**

1. Proyecto Internacional de colaboración con Universidades Flamencas. (VLIR).  
Proyecto # 7: “Educación Ambiental y Tecnologías más Limpias”.
2. Proyecto para intercambio académico entre los países de EU, Chile, Cuba, Ecuador y Venezuela (Ánimo Chévere: Erasmus Mundus) en la KULeuven.