

134
205



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

ESTUDIO PARA INSTALAR CONTROLES ANALITICOS
EN LINEA EN UN PROCESO QUIMICO
FARMACEUTICO

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

MARIA ALEJANDRA UTRILLA NIETO



México, D. F.

1993

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
CAPITULO I.-	5
Descripción del proceso.....	6
Objetivos.....	9
CAPITULO II.- CONSIDERACIONES TEORICAS	10
Control de calidad	11
Tipos de Control Analítico	13
Selección del tipo de Control Analítico.....	17
Control Analítico "In line".....	18
pH.....	20
Conductividad Eléctrica	25
Automatización en proceso	27
Conceptos de Validación	32
CAPITULO III.- PARTE EXPERIMENTAL	38
Determinación de la cantidad óptima de base necesaria en el proceso de SYNAR II	44
Determinación del pH final de reacción en el proceso de SYNAR III	50
Estudio de pH y Conductividad de los lavados en el proceso de SYNAR II	54
Estudio de pH y Conductividad de los lavados en el proceso de SYNAR III	65
CAPITULO IV.- CONCLUSIONES Y RESULTADOS	75
Apendices	81
BIBLIOGRAFIA	88

INTRODUCCION

La gran meta del hombre, siempre ha sido la búsqueda de la verdad, el logro del bien y la expresión de la belleza; encontrando su total realización cuando ha logrado cumplir con tales atributos propios de la naturaleza humana. Y es que en su busqueda de respuestas a las grandes incognitas con que se encuentra, ha dado a la vez con un sin número de soluciones; pero también, con otros nuevos problemas que le plantean un constante reto y redescubrimiento que van desde lo común empírico, al rigor de la óptica científica que todo lo escudriña y comprueba, para así tener en lo que se puede un marco conceptual y firme del entorno que le rodea.

Una de las incognitas que se le han presentado ha sido la preservación de la salud, por lo que al ir estudiando su entorno ha ido descubriendo los secretos medicinales que se encuentran en el ambito mineral y vegetal de nuestro planeta.

Sorprendente es, la variedad de enfermedades que se pueden curar utilizando tratamientos con plantas medicinales. Siendo México en este aspecto, como en muchos otros, ricamente favorecido por la naturaleza vegetal con que cuenta.

La investigación química que actualmente se hace en plantas con actividad farmacológica permite obtener la estructura química de los compuestos que causan esto. La fabricación y la comercialización de estos compuestos ha dado lugar al desarrollo de la Industria Farmacéutica la cual actualmente prepara estos principios activos y materiales apropiados

que serán usados en el tratamiento y prevención de las enfermedades. Siendo estos productos de gran importancia ya que afectan íntimamente la salud, el bienestar y la felicidad de la gente.

Esto hace imprescindible que los productos sean de calidad confiable la cual es resultado de la cuidadosa aplicación de metodologías técnicamente probadas, que hacen posible que los productos cumplan con las especificaciones establecidas en las principales farmacopeas.

Para lograr esto, los procesos productivos que se llevan a cabo deben estar controlados por las Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Process o GMP's) exigidas por organismos internacionales, como la FDA (Food and Drugs Administration) y por nacionales como la Secretaría de Salud y otros organismos regionales de importancia.

Las Buenas Prácticas de Fabricación especifican la forma correcta de llevar a cabo las operaciones productivas, las condiciones del equipo de manufactura y su instalación, el control de muestras, los márgenes de tolerancia permitidos, las normas de pureza, el control de inventarios, el envase, los rótulos, etc. dando como resultado la fabricación de productos al más alto nivel de calidad.

Otros aspectos importantes en el desempeño de la actividad industrial es la seguridad del personal y la preservación del medio ambiente (atmósfera, agua y suelo). Con respecto a la seguridad del personal existen reglamentaciones que determinan el equipo de

protección que se debe usar en cada área, las características de los equipos productivos y su instalación, los cuales al igual que las operaciones que se llevan a cabo, deben ser intrínsecamente seguros.

En cuanto a la preservación del medio ambiente, la actual importancia que las dependencias gubernamentales le han dado ha originado que las Industrias estén realizando importantes esfuerzos como son en algunos casos la instalación de plantas de tratamiento de aguas residuales, así como la sustitución, eliminación u optimización de reactivos tóxicos que dan lugar a desechos contaminantes los cuales ocasionan serios daños a la ecología.

Un auxiliar de los procesos industriales es la implementación de tecnologías modernas basadas en computadora que los controlan automáticamente, disminuyendo riesgos de operación, errores de tipo operativo y humano, tiempos de operación y como consecuencia costos, obteniéndose productos que cumplen con las especificaciones requeridas de una manera reproducible.

Dentro de los Controles de Proceso se encuentran los de tipo Analítico por medio de los cuales tenemos información específica de la situación de la reacción que se esté efectuando. La forma actual de llevar a cabo el control analítico durante el proceso, es tomando una muestra representativa de la mezcla de reacción y analizándola en el laboratorio de Control de Calidad.

El propósito de este trabajo de tesis es llevar a cabo estudios de los parámetros de pH

y Conductividad de un proceso químico farmacéutico, que para los fines de este trabajo se identificará con el nombre de SYNAR, los cuales serán controlados automáticamente por sensores y medidores que se instalarán en el equipo de proceso (reactores, centrifugas, etc.), metodología que se conoce con el nombre de "CONTROL ANALITICO EN LINEA".

El equipo instalado y su funcionamiento deben ser validados para garantizar que las mediciones sean confiables.

CAPITULO I

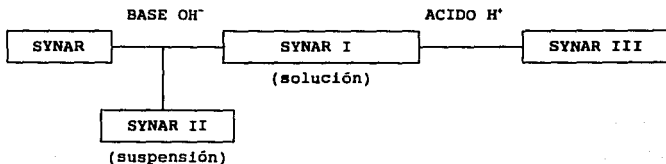
DESCRIPCION DEL PROCESO

DESCRIPCION DEL PROCESO DE SYNAR

El Proceso consiste de dos pasos; en el primero se lleva a cabo la hidrólisis básica de un material llamado Synar, el cual es una sal aminada de un ácido orgánico. Esta hidrólisis dá lugar a dos productos: el "Synar I", que es una sal metálica y que queda disuelta y el "Synar II", que es una amina y que queda suspendida.

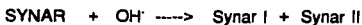
El segundo paso es la liberación del ácido orgánico haciendo reaccionar al Synar I con un ácido inorgánico, obteniéndose el compuesto llamado Synar III.

El diagrama de flujo del proceso es el siguiente:



Proceso de Obtención de SYNAR II

Reacción de Synar II:



Para la reacción se cargan 1.22 equivalentes de base por equivalente de Synar, el exceso de la base se pone para garantizar que la hidrólisis sea completa.

El proceso de Synar II consiste en cargar al reactor agua filtrada y la base, se agita la mezcla hasta disolución completa y en seguida se carga el Synar el cual queda en suspensión.

Se calienta hasta obtener la disolución total del Synar, con lo que se garantiza su hidrólisis. Se verifica que el pH de la solución esté entre 12 y 14 tomando muestras de la superficie y del fondo del reactor.

Se cristaliza agitando y enfriando controladamente para conseguir cristales de forma y tamaño específicos.

Se filtra a través de centrifugas para separar el Synar II del Synar I que queda en solución. El Synar II que queda en la centrifuga se lava con agua para eliminarle totalmente el Synar I, así como residuos de base remanentes.

Proceso de obtención de SYNAR III

El proceso consiste en añadir un ácido inorgánico a la solución acuosa recolectada del paso anterior (Synar I), liberándose la especie ácida conocida con el nombre de Synar III, la cual queda en suspensión.

Reacción de SYNAR III:



Se carga al reactor la solución que contiene al Synar I y se añade ácido hasta conseguir un pH entre 1 y 3. El control de esta reacción ácido-base se hace tomando muestras del fondo y de la superficie del reactor.

Se calienta hasta una temperatura determinada para completar la reacción. Posteriormente se enfría hasta temperatura ambiente verificando que el pH de la suspensión esté entre 1 y 3 de la misma forma anteriormente mencionada.

La suspensión formada se filtra a través de centrífuga separándose el Synar III, el cual se lava con agua con el objeto de eliminar las sales inorgánicas que le hayan quedado.

OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO

- 1.- Estudiar la evolución del pH durante la adición de la base en el proceso de Synar II, para determinar el pH al que la reacción se completa y conocer la cantidad mínima de base necesaria para llevarla a cabo.
- 2.- Estudiar la evolución del pH durante la adición de ácido en el proceso de Synar III, para determinar el pH al que la reacción se completa y conocer la cantidad mínima de ácido necesaria para llevarla a cabo.
- 3.- Establecer los puntos de control ("set points") que deberán tener los controladores automáticos de pH en los procesos de Synar II y Synar III.
- 4.- Estudiar la evolución del pH y de la Conductividad durante los lavados en centrífuga del Synar II y del Synar III.
- 5.- Proponer metodologías más eficientes de lavado en centrífuga para el Synar II y el Synar III, con el objeto de conseguir ahorros de tiempo de proceso y de consumo de agua.
- 6.- Seleccionar el equipo de medición de pH y de conductividad eléctrica que se requiere instalar para efectuar la medición de estos parámetros "en línea", en los procesos de Synar II y de Synar III.

CAPITULO II

CONSIDERACIONES TEORICAS

CONTROL DE CALIDAD

El Control de calidad en una industria química, se lleva a cabo comúnmente en un Laboratorio, en donde personal capacitado realiza una serie de análisis físicos o químicos siguiendo metodologías previamente desarrolladas. Los análisis deben cumplir especificaciones para cada producto. El análisis puede ir desde cosas muy sencillas como una cromatoplaaca ó la determinación de un punto de fusión hasta análisis complejos como una determinación de espectroscopía infrarroja ó una cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) en donde se requiere de equipo sofisticado como medio para llevar a cabo el análisis.

El control de calidad generalmente se lleva a cabo:

- a) En las materias primas que serán utilizadas en los procesos, las cuales deben cumplir con ciertas especificaciones para que no se presenten variaciones en el proceso.
- b) Durante el proceso, con el objeto de monitorear y controlar el progreso de la reacción que se está llevando a cabo, determinando el fin de la misma. Igualmente pueden estarse midiendo algunas variables de control de proceso tales como pH, contenido de agua (KF), etc.
- c) En producto final, verificando que este cumpla con las especificaciones requeridas para ser un producto de calidad según los clientes y según organismos internacionales (FDA), nacionales (SSA) o regionales, según se requiera.

Para los fines prácticos de este trabajo, se considerará en especial el control que se realiza durante el proceso en una industria química.

El control durante el proceso, se lleva a cabo tomando muestras de la mezcla de reacción, para lo cual en caso de hacerse manual es necesario abrir el reactor o en su caso tomar la muestra por la válvula inferior y llevarla al laboratorio de control de calidad en donde se realiza el análisis o la medición correspondiente. Tiempo después se tiene el resultado. Estos análisis se hacen con el objeto de monitorear la reacción, la medición ó la operación, por lo que es necesario repetirlos con cierta frecuencia hasta que se observe el resultado esperado.

Esto implica tiempo de mano de obra para tomar la muestra y llevarla al laboratorio, trabajo del analista, un lapso para tenerse el resultado, en algunos casos tiempo de proceso, gastos administrativos, etc.

Muchos de los análisis que se hacen en el laboratorio es posible llevarlos a cabo en el proceso mismo, por medio de analizadores automáticos que los realizan "en línea". Con ellos se controla y monitorea el proceso determinando algunas mediciones específicas tales como la concentración de un determinado compuesto o la composición de la mezcla de reacción.

TIPOS DE CONTROL ANALÍTICO

La forma como se lleva a cabo el control analítico en proceso ha cambiado notablemente las últimas décadas, debido a los avances en electrónica, así como en química analítica.

Los tipos de control analítico que pueden efectuarse se clasifican de la siguiente manera:

- "Off line"
- "At line"
- "On line" (intermitente ó continuo)
- "In line"
- "No invasivo"

Control Analítico "OFF LINE"

Este control se lleva a cabo tomando las muestras en forma manual de la mezcla de reacción, para posteriormente realizar el o los análisis requeridos en un laboratorio centralizado. Las ventajas de este tipo de control son: lo realizan especialistas, la posibilidad de llevar a cabo análisis cualquier tipo de análisis, aun los sofisticados, la investigación de subproductos; la precisión en los resultados y el poder compararlos con estandares establecidos.

Como desventajas se pueden considerar el tiempo que se requiere para realizar el análisis, el costo administrativo, la mano de obra, etc.

Este tipo de control es el más común en procesos industriales actualmente, es útil en análisis poco frecuentes, ya que en procesos que requieren un control continuo de reacción no es muy práctico.

Control Analítico "AT LINE"

Este control es semejante al anterior, solo que en este caso después de realizar el muestreo, este se analiza en un instrumento automático dedicado que se instala cerca del proceso, en cuartos de control acondicionados; lejos de ambientes explosivos, corrosivos, ruidosos o con vibraciones. Este tipo de control es de los más costosos ya que requiere la construcción de un cuarto de control específico, instalaciones a prueba de explosión, aire acondicionado, etc. Si son varios instrumentos de análisis en un mismo cuarto de control, los costos disminuyen. Es importante considerar la distancia entre la toma de muestra y el controlador, así como el diseño de un sistema de muestreo adecuado, rápido, confiable y seguro.

Algunas de las ventajas de esta manera de análisis son el control del proceso por el personal mismo que lo opera, empleo de instrumentos simples a menor costo, ahorro de tiempo de control, de proceso, de mano de obra, así como de gastos administrativos, etc.

Como desventajas de este se considera el costo, el manejo de muestras inflamables o peligrosas, las posibles fugas en los analizadores, el mantenimiento, etc.

Control Analítico "ON-LINE"

En este tipo de análisis se requiere una instalación especial para tomar la muestra automáticamente y posteriormente analizarla. Los analizadores se encuentran instalados en paneles cercanos de la línea de proceso. Estos deben ser intrínsecamente seguros, para evitar problemas de seguridad.

El muestreo puede realizarse de manera continua o intermitente. Algunos de los análisis que se pueden llevar a cabo son: Cromatografía de líquidos de alta presión, cromatografía de gases, pH, Conductividad, Potencial de Oxido-Reducción, determinación de trazas de oxígeno ó de cloruros, espectroscopía de infrarrojo, etc.

Algunas de las ventajas de este son el control del proceso por el personal que lo opera, ahorro en tiempo de proceso y mano de obra, disminución de gastos administrativos, etc.

Una de las desventajas de este tipo de análisis es que para llevar a cabo el muestreo requiere de la construcción de una línea adicional, con características especiales de flujo, temperatura ó presión para el muestreador, junto con el equipo de análisis que en algunos casos es de dimensiones considerables . Además de que las muestras deben tener las características necesarias para llevar a cabo el análisis de una manera confiable y reproducible.

Control Analítico "IN-LINE"

Este tipo de análisis se lleva a cabo directamente utilizando sensores específicos instalados dentro del equipo de proceso, los cuales mandan la señal a la unidad de control por lo que el tiempo de respuesta es corto. Debido a que el sensor está permanentemente expuesto se dificulta su mantenimiento y esto trae consigo que su tiempo de vida sea corto.

Este sistema de control es el más completo y presenta ventajas tales como ahorro de mano de obra, tiempo de proceso, control de adición de reactivos, ahorro de energía y materiales. Algunos ejemplos de las mediciones que se llevan a cabo son pH, Conductividad, Viscosidad, Potencial de Oxido-Reducción, Oxígeno y Analizadores de gas.

Control Analítico "NO INVASIVO"

Este tipo de control es de los más recientes; en este caso se utilizan técnicas que no afecten a los materiales y que están basadas en el uso de radiaciones tales como rayos X, ultrasonido, rayos láser, espectroscopía de infrarrojo, etc,

El control analítico ha ido evolucionando con el tiempo con el objeto de facilitar el control de calidad durante el proceso. Lo cual es fundamental en la fabricación de productos de calidad a bajo costo. Las técnicas de control están siendo aceptadas por las ventajas que ofrecen; por lo que están siendo optimizadas con el fin de hacerlas más eficientes, de

manejo fácil, seguras, económicas y resistentes al uso industrial. Es común encontrar la misma técnica analítica, realizada en varios tipos de control analítico, por lo que dependiendo de las características del proceso y el factor económico se hará la selección.

SELECCION DEL TIPO DE CONTROL ANALITICO

Al automatizar un proceso químico es importante considerar el control analítico de este, para lo cual se determinan las variables del proceso o las mediciones a partir de las cuales se puede controlar o monitorear la reacción que se está llevando a cabo. Para lo cual es importante considerar:

- Las características del compuesto que se va a monitorear.
- Conocer la reacción química (productos y subproductos) equilibrio químico y fisicoquímica.
- Interferencias.
- El tipo de control analítico.
- Simplicidad con que debe efectuarse.
- La frecuencia de análisis.
- La forma de muestreo.
- Precisión requerida.
- Los puntos de muestreo requeridos para el control del proceso.
- El número mínimo de datos requeridos para controlar el proceso.
- La rapidez con que se requiere el resultado del análisis.
- El costo.

- El mantenimiento.
- Las instalaciones requeridas.
- La operación y la capacitación de personal.

La utilización de este tipo de equipos no es económica por lo que es necesario justificar su costo. La justificación dependerá de la aplicación que se le de, la eficiencia lograda en el proceso, la frecuencia de análisis, el ahorro que se tenga en materiales, energía, tiempo de proceso y mano de obra, así como por la prevención de reprocesos por el monitoreo y control que se lleva a cabo; esto se compara con los costos debidos al sistema, al analizador, al diseño de Ingeniería, a la instalación, al costo de operación del sistema, al mantenimiento y calibración, a la seguridad, etc.

EL CONTROL ANALITICO "IN LINE"

El proceso de estudio continuamente se esta llevando a cabo, por lo que el control analítico "in line" de algunos parámetros es necesario, además de ser costeable. Para los fines de este trabajo se profundizara mas en este tipo de control.

Un aspecto importante del control "in line" es la medición que realiza el sensor, por lo que algunos aspectos que son importantes para considerar son:

- Que el sensor sea el adecuado.
- El rango de medición del controlador.
- El sensor este fabricado con materiales resistentes a la corrosión.
- El sitio de medición debe ser representativo de la solución (diagrama del equipo).

- Mantener un flujo moderado que pase a través del sensor (diagrama de flujo).
- El tipo de muestreo, por lote o continuo.
- La temperatura y presión de la muestra (normal, mínima o máxima).
- El punto de ebullición o de fusión de la muestra.
- La relación sólido-líquido (o vapor) en la muestra.
- El tamaño promedio de las partículas sólidas, si son abrasivas.
- El pH en que la muestra puede corroer al sensor.
- La variación de las propiedades de la muestra con la temperatura y la presión (cambio de fase, polimerización, estratificación)

Es necesario hacer notar que la precisión de la medición no solo depende del sensor, sino también de la adecuada instalación de este, así como de su operación.

Un aspecto importante es la Seguridad en el control mismo, en el equipo y en la instalación de este, el equipo debe ser intrínsecamente seguro así como el mantenimiento que se haga en él. Se debe cuidar de no averiar el sensor.

Otro aspecto es la instalación del equipo en la cual se deben considerar los aspectos físicos, mecánicos y eléctricos que se requieren para el buen funcionamiento de este, especificaciones, características, etc. Debe ser resistente al manejo industrial, a la corrosión, la humedad, la temperatura.

El mantenimiento del equipo lo debe realizar personal instrumentista especializado de

acuerdo a procedimientos previamente establecidos en los que se indique la frecuencia de este, la calibración así como el cambio de partes de equipo.

Se recomienda validar el sistema de control así como el método de análisis y procedimiento, para garantizar la confiabilidad de las mediciones.

pH

La determinación de la concentración de ácidos o bases en solución es una de las aplicaciones más importantes de la medición del potencial en solución, por su impacto y utilidad en el campo de la biología, en la medicina, en la industria alimentaria, en el tratamiento de aguas residuales, así como también en la industria química.

El pH es una medida que describe el grado de acidez o alcalinidad de una solución y se indica en una escala del 0 al 14.

El término pH se deriva de "p", símbolo matemático del logaritmo negativo, y "H", el símbolo químico del Hidrógeno. La definición formal de pH es el logaritmo negativo de ión Hidronio $\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$.

La medición corresponde solamente a la concentración de los iones hidronio que se encuentran disociados en la solución.

La acidez de una solución depende de varios factores:

- a) La naturaleza química del ácido, expresada por el grado de disociación (pK_a).
- b) La concentración relativa del ácido y su base conjugada y la fuerza iónica total de la solución.
- c) La temperatura de la solución.

Los compuestos con características ácidas o básicas se disocian (pK_a) en solución para formar iones hidronio (H^+) o iones hidroxilo (OH^-) respectivamente.

Un ión es una partícula con carga eléctrica (positiva o negativa) que se forma a partir de un átomo o una molécula que ha perdido o ganado electrones. La presencia de iones en solución permite que la energía eléctrica pase a través de la solución como si se tratara de un conductor.

Los iones se forman en diferente proporción, dependiendo de la capacidad de los átomos y las moléculas para disociarse.

Las moléculas que se disocian fácilmente en solución acuosa constituyen los ácidos o bases fuertes. Ejemplos: ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Las moléculas que se disocian en menor proporción constituyen los ácidos y bases débiles. Ejemplo: ácido acético.

Al realizar la medición de pH, es necesario considerar el efecto de la temperatura ya que al incrementarse la temperatura del agua, aumenta la disociación de las especies con carácter ácido o básico modificándose el pH.

Se ha establecido que el pH siempre se mida a una temperatura estándar de 25°C. Cuando la temperatura de la solución no es la estándar debe efectuarse una corrección en la medición.

La variación de la sensibilidad del electrodo con respecto a la temperatura se da en función lineal, por lo tanto la mayoría de los sistemas de medición de pH incorporan elementos de corrección de temperatura en su electrónica para conseguir condiciones estándar de medición. La corrección teórica se hace en base a la pendiente de la ecuación de Nernst. Independientemente de los cambios en el electrodo de referencia o los cambios de potencial en el electrodo de pH o por el cambio de pH de la muestra.

Medición de pH

Un sistema de medición de pH consiste básicamente de tres partes: un electrodo de medición de pH, sensible a la concentración de iones hidronio; un electrodo de referencia, que mide un potencial constante y conocido; y un instrumento de medición de potencial que relaciona los potenciales de ambos electrodos y los traduce a un dato de pH.

Dentro de los electrodos de medición de pH se pueden mencionar el electrodo de vidrio,

el electrodo de quinhidrona, el electrodo de antimonio, los cuales fueron de los primeros que se usaron y el más reciente, el electrodo de vidrio.

Calibración del pH-Metro

Un aspecto importante que se debe considerar en el uso de instrumentación de medición es la calibración del sistema, con el objeto de mantener la eficiencia y calidad en el proceso. La calibración del equipo de medición, esto es, del electrodo y del sistema electrónico es conveniente hacerla por separado.

En el caso del sistema de medición se comprueba su sensibilidad por medio de la medición de voltajes que son inducidos correspondientes a determinados pH, este tipo de calibración se puede hacer durante el mantenimiento del equipo o al cambiar el sensor. Mientras que la calibración del sistema se hace utilizando soluciones buffer las cuales tienen valores de pH constantes. La calibración generalmente se hace primero cerca del punto isopotencial (la señal que produce un electrodo a pH 7 es de 0 mV a 25°C) y después se hace a pH 4 o pH 10. Es muy importante seleccionar el buffer que este más cercano al valor de pH de la muestra a medir.

Las soluciones buffer se encuentran disponibles en un amplio rango de pH, en forma líquida o en cápsulas con polvo para hidratar. Puede haber pequeñas diferencias en la respuesta de un electrodo y otro, por lo tanto, el sistema debe ser calibrado periódicamente.

La mayoría de los pH-metros se calibran a diferentes valores de pH, para así, asegurar la confiabilidad de la medida.

Para la medición del pH en la planta industrial actualmente se cuenta con electrodos que son diseñados específicamente para ciertos rangos de temperatura y para ciertos márgenes de pH, dependiendo de las características del vidrio o del sistema de medición; Por lo que es posible realizar mediciones precisas a pH muy bajos o muy altos, en sistemas presurizados o a determinadas temperaturas, lo cual representa una gran ventaja por la amplia variedad de aplicaciones que se les puede dar. Recientemente se cuenta con electrodos que tienen presurizada la solución electrolítica teniendo ventajas como:

- 1) Evitar la entrada de material extraño al interior de la cámara del electrodo de referencia.
- 2) Limpieza del diafragma por la salida continua del electrólito, obteniéndose mayor precisión.
- 3) Mayor tiempo de servicio por la facilidad con que se cambia el electrólito.

Para un sensor de uso industrial es indispensable contar con un sistema de protección especial para resistir la presión, la temperatura, la corrosión, etc., además de la facilidad de instalación de acuerdo al equipo sin afectar la medición (en los reactores o en la tubería).

CONDUCTIVIDAD ELECTRICA

La conductividad es la medida de la conductancia (entendida esta, como la habilidad de una solución para transportar una corriente eléctrica), y se le representa como el recíproco de la resistividad eléctrica de la solución.

La corriente eléctrica es conducida por iones provenientes de los electrolitos que se disocian. La conductividad de un ión depende de su carga y de la velocidad que le imparte el campo eléctrico, en el caso de un ión di-positivo la contribución a la conductividad total es el doble que la de uno mono-positivo, suponiendo la misma velocidad.

La velocidad de movimiento o migración depende de:

- La magnitud del campo eléctrico aplicado.
- La carga y tamaño de ión solvatado.
- La temperatura de la solución.
- La viscosidad y las propiedades dieléctricas del disolvente.
- Las fuerzas de atracción entre el ión considerado y los otros iones presentes en la solución.

Los electrolitos se dividen en dos grupos: débiles y fuertes según su capacidad de disociación en solución. Los electrolitos fuertes cuando están en solución están totalmente disociados (ácidos y bases fuertes), mientras que los electrolitos débiles solo se disocian

en una porción (sales provenientes de ácidos y bases débiles).

El incremento de la conductividad es lineal dependiendo del tipo de compuesto disuelto (ácido débil, ácido fuerte, sales, etc.), de las propiedades del enlace electroquímicos (valencia, movilidad del ión, disociación, etc) y de la concentración de iones en movilización libre. En el caso de electrólitos fuertes, la movilización del ión disminuye conforme la solución está más concentrada. A esto se debe que no existe una relación proporcional entre la concentración y la conductividad.

Otro factor que afecta la conductividad es la temperatura ya que la conductividad se incrementa al aumentar esta.

Para la medición de la conductividad se utilizan varios tipos de celdas, la más común consta de dos placas de área determinada separadas a cierta distancia a través de las cuales se pasa una corriente alterna conocida. Las celdas están construidas de material aislante, que en los extremos tiene platino, acero inoxidable, titanio, paladio o grafito.

Además del sensor con electrodos, existe el sensor con anillos o toroidal, el cual consta de dos toroides. La toroide "A" induce una corriente alterna en la solución. Esta señal de corriente alterna fluye en un anillo cerrado a través del sensor y alrededor de la solución. La toroide "B" mide la magnitud de la corriente inducida, la cual es proporcional a la conductividad de la solución.

Las ventajas de este de realizar la medición con este tipo de sensor son:

- Disminuye el error de polarización.
- Se puede usar en procesos aceitosos.
- Útiles en suspensiones, no se obstruye con sólidos y el mantenimiento es mínimo.
- Es una prueba no-destructiva.
- Rápida, confiable y económica.
- Las mediciones son precisas y repetibles.

Como desventajas se puede considerar que:

- La medición no es específica ya que no distingue entre los diferentes tipos de iones, dando una lectura instantánea proporcional al efecto combinado de todos los iones presentes.
- No detecta compuestos orgánicos y en algunos casos bloquean el sensor.

Como la medida se ve afectada por la temperatura, para evitar errores se han incorporado en los sistemas de medición circuitos de compensación que proporcionan la lectura a temperatura estándar.

AUTOMATIZACION DE PROCESO

Los productos que se fabrican en la Industria Química se obtienen a partir de procesos que han sido desarrollados y optimizados; estos consisten en una secuencia de operaciones en las que se lleva a cabo una reacción química a gran escala. Las materias

primas son procesados de acuerdo a Instructivos de Fabricación previamente definidos para obtener el o los productos requeridos.

Las variables más comunes en un proceso son la temperatura, la presión y la medición de volumen. Existen otras variables no esenciales para la operación como: la velocidad de agitación, la medición de flujo de algunos materiales, etc.

La parte central de un proceso se lleva a cabo en un reactor el cual puede ser de acero inoxidable ó de vidrio. Las Industrias que fabrican por lotes disponen de los reactores dependiendo de las líneas de productos que trabajen, las cuales pueden ser líneas únicas, líneas en paralelo o líneas en paralelo que compartan equipo.

Además de los reactores, en los procesos se utiliza otro tipo de equipo como filtros, columnas de destilación, secadores, centrifugas, cristalizadores, etc. en los cuales se puede realizar algún tipo de medición y control.

Un proceso que consta de varias etapas y que continuamente está produciéndose, generalmente lleva a cabo operaciones tardadas y rutinarias con el riesgo cometer errores operativos costosos, que pueden ser fatales en caso de tratarse de una reacción peligrosa.

En casos como estos es posible llevar a cabo las operaciones de manera automática con considerables beneficios como:

- 1.- Ejecución más consistente del proceso.

a) Al tener precisión en las cantidades de reactivos cargadas.

b) Al controlar la temperatura y la presión.

c) Al disminuir la formación de subproductos.

2.- Mejor utilización de equipo.

a) Al recortar el ciclo de proceso (disminuir tiempo para llegar a temperatura determinada, cargar los reactivos simultáneamente, etc).

b) Al disminuir errores de operación.

c) Al tener una planeación de uso de equipo.

3.- Reducción del consumo de materias primas y energía.

a) Al disminuir excesos en reacciones estequiométricas.

b) Al controlar los parámetros de reacción.

c) Al disminuir las pérdidas en separaciones físicas (destilación, cristalización, etc).

d) Al ahorrar energía (recortando ciclo de proceso, eliminando reprocesos o material de baja calidad, etc).

4.- Seguridad.

a) Al usar computadoras para supervisar la cantidad e identificación de reactivos.

b) Al controlar las reacciones exotérmicas.

5.- Ahorro en mano de obra.

Para determinar la automatización de un proceso se debe hacer un análisis costo-beneficio considerando:

- Beneficios que se obtendrán.

- Requisitos.

- Factores económicos y técnicos.
- Requerimientos de "hardware" y "software".
- Límites de capacidad de producción.
- Límites de mercado (demanda del producto).
- Determinar costos de producción.
- Mano de obra.

En la actualidad la industria química ya cuenta con cierto grado de automatización en los procesos de fabricación por lote. La automatización varia desde alguna medición de variables en proceso manuales hasta un control computarizado con "software" sofisticado y que utiliza sensores con sus respectivos analizadores.

Todo el Control Automático consta de tres elementos básicos:

- 1.- Sensor o elemento primario.
- 2.- Elemento secundario o controlador.
- 3.- Elemento final de control.

El elemento primario mide la variable controlada (por ejemplo la temperatura) y manda una señal eléctrica al elemento secundario el cual puede ser un indicador, un registrador ó un controlador, este a su vez manda una señal al elemento final de control, el cual ejecuta una acción determinada que modifica el proceso (abrir o cerrar una válvula).

A esto se le conoce como lazo de control cerrado, el cual, por medio de una retroalimentación continua, controla la variable comparándola con un valor previamente

fijado ("set-point") en el elemento secundario de control. El "set-point" es el valor que debe cumplir la variable controlada.

De esta manera es posible llevar a cabo el control de casi todas las variables de proceso.

Según el tipo de variable es el tipo de control que se utiliza, el cual puede ser, dependiendo del grado de precisión de la respuesta, proporcional, integral o derivativo.

Las operaciones semiautomáticas, están basadas en paneles de control local, que realizan el control utilizando Controladores Lógicos Programables ("PLCs"), Computadoras Personales ("PCs"), ó Controladores Digitales de lazo sencillo o múltiple, los cuales están equipados con botones de arranque y paro que llevan a cabo operaciones como agitación, control de válvulas, prendido y apagado de bombas, etc. Este tipo de control se usa en caso de válvulas que se encuentran inaccesibles, a gran distancia o en procesos que emplean sustancias tóxicas o peligrosas. Entre otras cosas los paneles constan de entradas y salidas para sensores y alarmas de seguridad. Estos controladores consisten en microprocesadores que son confiables, intrínsecamente seguros y resistentes al medio ambiente.

Los procesos que están completamente automatizados utilizan el sistema de control distribuido, en el que se combinan las instrucciones de un control secuencial con elementos de control continuo. Al "software" de control se introduce la receta de fabricación la cual consta de una secuencia genérica de operaciones necesarias para

fabricar un producto específico; se determinan las corrientes de materiales que entran, duración de las operaciones, temperaturas a las que se lleva a cabo, etc. El control de las variables se registra por medio de gráfica de tendencias y reportes de datos. Previamente se determina un calendario de producción, en donde se define la cantidad de materias primas requeridas, cantidad de producto final a obtener, equipo que se utilizará, etc. con el objeto de optimizar el uso de equipo y aumentar la producción.

CONCEPTOS DE VALIDACION

Un factor importante para asegurar la calidad de un producto incluye el adecuado diseño y control del proceso de manufactura. Las pruebas que se llevan a cabo en el producto final no son suficientes, debido a que no determinan las variaciones que pueden ocurrir y afectar las propiedades químicas, físicas o microbiológicas del producto durante el proceso.

Por lo que cada paso de un proceso de manufactura debe ser controlado para asegurar que el producto cumplirá con las especificaciones establecidas.

La forma en que se puede controlar un proceso es Validándolo, lo cual consiste en establecer la evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico consistentemente producirá un producto que cumplirá con las especificaciones predeterminadas y sus atributos de calidad.

Dependiendo del tipo de proceso, del rango de especificaciones y otros factores, será el método de validación y la documentación requerida.

En el caso de se utilicen sistemas automáticos para controlar los procesos, es necesario llevar a cabo la validación en dos aspectos:

- Validación del proceso.
- Validación del sistema.

La validación del proceso consiste en asegurarse de que el proceso específico, de manera confiable y reproducible da como resultado un producto con las especificaciones de calidad requeridas. Asegurando características como seguridad, identidad, potencia, calidad, pureza y eficacia del producto que se está manufacturando.

La validación del sistema es una derivación de la validación del proceso y se define como la evidencia documentada de que un sistema ha hecho, esta haciendo y ejecutará confiadamente la función para la cual fue diseñado.

Desde otro punto de vista, dependiendo de la forma en que se hace la validación, esta puede ser de tres tipos:

- 1.- **Validación prospectiva** en la cual por medio de experimentación se generan datos que darán soporte a la misma.

- 2.- **Validación concurrente** que aplica a procesos que demuestren estar bajo control, realizándose pruebas a muestras representativas tomadas en puntos estratégicos a través del proceso. Se realiza en procesos que se efectúan con poca frecuencia a lotes piloto.
- 3.- **Validación retrospectiva** en la cual se utilizan datos históricos que proporcionan evidencia documentada de que un sistema hace lo que debe hacer.

Un programa de validación de sistemas automáticos debe considerar las siguientes fases secuenciales:

- **Precalificación** (especificaciones y diseño)
- **Calificación** (instalación y operación)
- **Validación** (análisis)

Estas fases secuenciales se desarrollan de acuerdo al tipo de validación que se llevará a cabo, como puede ser en un proceso de manufactura, en la limpieza de equipo de uso múltiple, en equipos o instrumentación, en el control de la calidad de aguas o en sistemas computarizados.

Fase de Precalificación

En esta fase se lleva a cabo la justificación, los objetivos y el protocolo de validación del

instrumento de medición, por medio del cual se evidenciará que el sistema hace lo que debe hacer, por lo que es necesario formar equipos de trabajo específicos.

En esta misma fase se definen los requerimientos del instrumento de medición en base al proceso, al "software" y a la instalación que se requiere. Aquí se hace indispensable el especificar si la medición es crítica o no.

Fase de Calificación

En esta fase se verifica que la instalación de los instrumentos está de acuerdo al diseño: conexiones, niveles de señal, puntos de ruido, verificar las condiciones ambientales, etc; también aquí se hace la calificación operacional que consiste en proveer documentación en la cual se asegure que cada una de las unidades individuales ejecutan su función según fueron diseñadas: pruebas a los sensores, rango de velocidad para cada señal, válvulas, verificar el funcionamiento del programa, etc.

Fase de Validación

En esta fase se define un plan en el que se prueba el "software" del sistema de control, para lo cual se lleva a cabo un número de corridas necesarias para demostrar que la reproducibilidad del sistema funciona según lo esperado, la cual es documentada en un reporte. Se especifican los criterios de aceptación para cada parámetro, así como la definición de los límites operacionales dentro de los cuales el sistema se espera que

trabaje.

Se verifica la base de datos con el objeto que corresponda con los datos del proceso. Un aspecto que es importante es la capacitación del personal usuario para la correcta operación del sistema de control.

También en esta fase se define el plan de mantenimiento para asegurar el buen funcionamiento del sistema (pruebas rutinarias y calibración).

Para la protección del sistema es necesario establecer mecanismos que garanticen el acceso restringido al sistema, daño, alteración o pérdida de datos.

Existen una serie de factores que afectan a los sistemas ya validados y que son motivo de una revalidación. Ejemplos de estos factores son:

- **Modificación del diseño del producto.**
- **Cambios en el proceso.**
- **Condiciones del equipo.**
- **Cambios en la metodología analítica y muestreo.**
- **Materias primas.**
- **Modificación de las especificaciones del producto, etc.**

La Validación es un estado y no solo un momento del proceso. Por lo tanto la validación

no solo es antes de arrancar el sistema, sino que continuará a lo largo de su vida.

Un programa de validación requiere creatividad e ingenio para llevarla a cabo, ya que no existe una documentación específica en donde se indique como hacerla en casos muy específicos; para esto se siguen lineamientos generales emitidos por autoridades reconocidas como la FDA (Food Drugs Administration) ó la SSA (Secretaría de Salud).

La validación de un sistema es recomendable que se lleve a cabo por un equipo multidisciplinario de técnicos, que tenga experiencia en proceso, en manejo de computadora y en aseguramiento de la calidad (Ingeniería de procesos, servicios analíticos, investigación y desarrollo, producción, seguridad, etc).

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

La PARTE EXPERIMENTAL comprende los siguientes estudios:

I.- ESTUDIOS DE pH DE REACCION

1.- Determinación de la cantidad óptima de Base necesaria en el proceso de Synar II.

2.- Determinación del pH final de reacción en el proceso de Synar III.

II.-ESTUDIOS DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LAS AGUAS DE LAVADO

1.- Estudio de pH y Conductividad de los lavados del proceso de Synar II.

a) Estudio preliminar

b) Prueba de la Metodología propuesta

2.- Estudio de pH y Conductividad de los lavados del proceso de Synar III.

a) Estudio preliminar

b) Prueba de la Metodología propuesta

LOS ESTUDIOS DE pH DE REACCION SE LLEVARAN A CABO SEGUN EL ESQUEMA DE ACTIVIDADES SIGUIENTE:

A.- Revisión bibliográfica.

B.- Planeación de experimentos.

C.- Elaboración del procedimiento experimental.

D.- Preparación del Material, Equipo y Reactivos. (Apéndice)

E.- Trabajo experimental en el Laboratorio correspondiente al proceso de Synar II.

F.- Trabajo experimental en el Laboratorio correspondiente al proceso de Synar III.

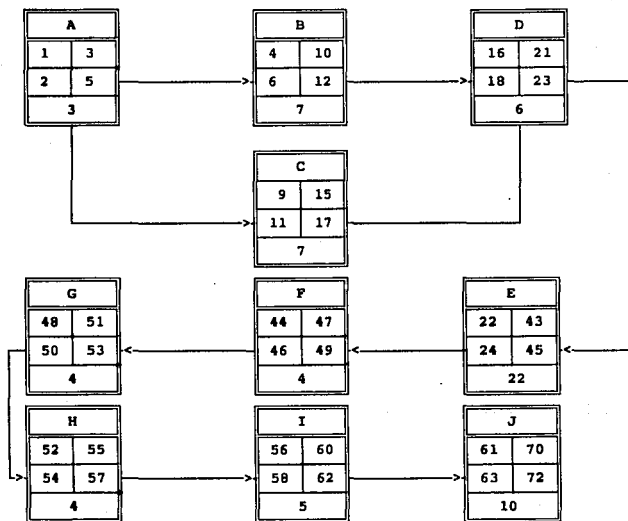
G.- Cálculos.

H.- Tabla de Resultados y Gráficas.

I.- Análisis estadístico de los Resultados.

J.- Análisis de Resultados y Conclusiones.

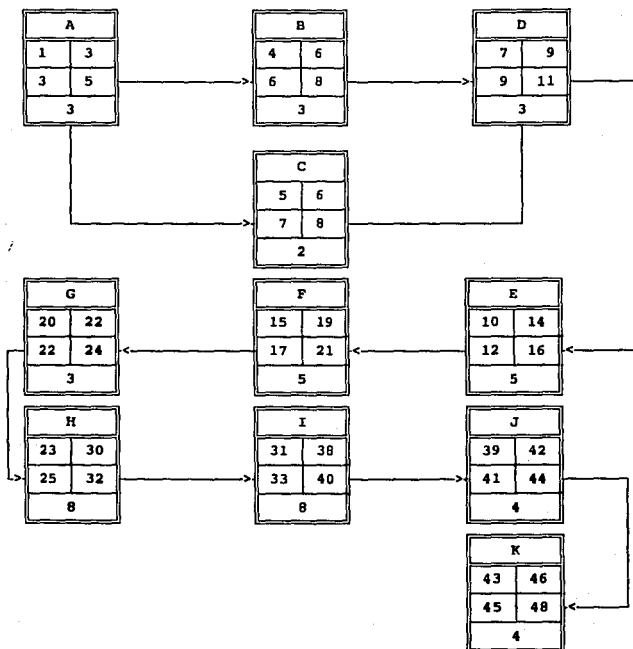
DIAGRAMA DE PERT, DE LAS ACTIVIDADES QUE SE LLEVARON A CABO EN LOS
ESTUDIOS DE pH DE REACCION



LOS ESTUDIOS DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LAS AGUAS DE LAVADO SE LLEVARAN A CABO SEGUN EL SIGUIENTE ESQUEMA DE ACTIVIDADES:

- A.- Revisión bibliográfica.
- B.- Planeación del experimento.
- C.- Elaboración del procedimiento experimental.
- D.- Preparación de equipo y reactivos.
- E.- Medición de pH y Conductividad en las aguas de lavado del proceso de Synar II.
- F.- Medición de pH y Conductividad en las aguas de lavado del proceso de Synar III.
- G.- Análisis de Resultados y Metodología propuesta.
- H.- Prueba de la Metodología de lavado propuesta para el proceso de Synar II.
- I.- Prueba de la Metodología de lavado propuesta para el proceso de Synar III.
- J.- Análisis de Resultados y Conclusiones.
- K.- Tabla de Resultados y Gráficas.

DIAGRAMA DE PERT DE LAS ACTIVIDADES QUE SE LLEVARON A CABO EN LOS ESTUDIOS DE ESTUDIOS DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LAS AGUAS DE LAVADO



I. - ESTUDIOS DE pH DE REACCION

1.- DETERMINACION DE LA CANTIDAD OPTIMA DE BASE NECESARIA EN EL PROCESO DE SYNAR II

Los experimentos se llevarán a cabo partiendo del Synar, el cual se hidrolizará usando una base de Normalidad conocida en varias proporciones (1.05, 1.10, 1.15 y 1.22 equivalentes). El Synar I que se forme será filtrado y luego precipitado con ácido, separándose el Synar III obtenido.

Los criterios para determinar la cantidad óptima de base que se necesita en el proceso serán el rendimiento y la calidad del Synar III que se obtenga.

Descripción del Experimento:

Equipo: Potenciógrafo E 536 Metrohm Herisau.

Pipeta dosificadora Dosimat E 535.

Estufa de vacío Napco mod. 5851.

Aparato de laboratorio integrado por bola de 3 bocas de 1 l, agitador mecánico y baño de agua.

Reactivos: Solución de base valorada (descripción en Apéndice 1).

Solución de ácido valorada (descripción en Apéndice 1)

Soluciones buffer de referencia pH 7 y 10.

Técnica:

- 1.- Se calibra el potenciómetro con soluciones buffer de pH 7 y 10.
- 2.- Se cargan al matraz de bola 300 ml de agua, 100 g de Synar, 10 ml de heptano y la solución básica valorada.

Nota: Dependiendo de los equivalentes de base que se requieran serán los mililitros de solución valorada que se añadan.

Se enjuaga el embudo con 55 ml mas de agua.

- 3.- Se calienta con baño de agua y se agita hasta disolución completa. Se mantiene por 15 min. a esa temperatura.
- 4.- Se quita el baño de agua caliente y se deja enfriar hasta que ocurra la cristalización completamente (unos 40 min). Se suspende la agitación y se deja enfriando hasta el otro día (unas 18-24 h).
- 5.- Se pasa la suspensión a través de un filtro de vidrio poroso y se lava repulmando con 4 lavados de 50 ml de agua cada uno. Los lavados se incorporan a las aguas madres. Se deja escurrir hasta que el sólido pueda sacarse fácilmente (aprox. 1 h).
- 6.- Se seca en estufa de vacío a una temperatura determinada durante 18 h, posteriormente se pesa el producto (Synar II).
- 7.- Se calibra el potenciómetro con soluciones buffer de pH 7 y 4.
- 8.- Se adiciona a las aguas madres del Synar II (paso 5) 5 ml de tolueno y ácido en solución, hasta llegar a pH de 2. Midiéndose potenciométricamente la variación de pH; conociendo el volumen se calculan los miliequivalentes en exceso de base añadida.
- 9.- Se calienta con baño de agua manteniendo esta temperatura por 15 min.
- 10.- Se quita el baño de agua caliente y se deja enfriar, homogeneizando. Se suspende

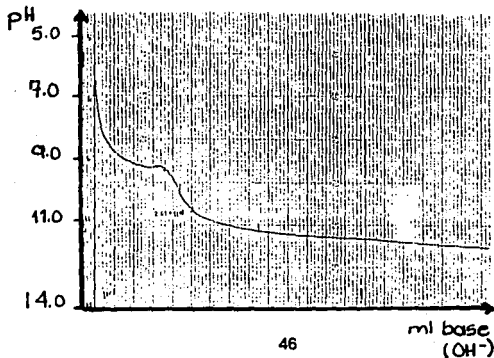
la agitación y se deja enfriando hasta el día siguiente (18-24 h).

- 11.- Se filtra a través de filtro de vidrio poroso y se lava con agua (aprox. 500 ml), la cual se desecha. Se deja escurrir hasta que el producto pueda sacarse del filtro fácilmente (unas 2 h).
- 12.- Se seca en estufa de vacío durante 24 h. Se pesa el producto.
- 13.- Se toman muestras del Synar II y III obtenidos para analizarlas en el laboratorio de Control de Calidad verificando que cumplan con las especificaciones establecidas.

Se repiten las mismas operaciones variando la proporción de base utilizada: 1.05, 1.10, 1.15 y 1.22 equivalentes.

En algunos experimentos se adiciona la base lentamente para graficar la evolución y el comportamiento del pH de reacción (Gráfica 1).

GRAFICA 1. EVOLUCION DEL pH DURANTE LA REACCION DE SYNAR II



Los Resultados de este Estudio se presentan en el Cuadro I.

**CUADRO I. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE OPTIMIZACION DEL CONSUMO DE
BASE EN EL PROCESO DE SYNAR II.**

BASE equiv.	pH	SYNAR II (g)	RENDIMIENTO		SYNAR III (g)	RENDIMIENTO		TOTAL (g)	EXCESO BASE (g)
			% W/W	% T		% W/W	% T		
1.05	12.5	54.695	54.70	97.62	42.281	42.28	96.16	96.976	0.650
1.05	12.5	54.547	54.55	97.36	42.328	42.33	96.27	96.875	0.650
1.05	12.5	55.205	55.21	98.53	42.349	42.35	96.32	97.554	0.768
1.05	12.15	54.970	54.97	98.11	43.146	43.15	98.13	98.116	0.460
1.05	12.15	54.960	54.96	98.09	42.684	42.68	97.08	97.644	0.456
1.1	12.7	55.246	55.25	98.78	42.889	42.89	97.54	98.235	1.105
1.1	12.7	54.948	54.95	98.07	42.616	42.62	96.93	97.564	1.280
1.1	12.8	55.300	55.30	98.70	42.274	42.27	96.14	97.574	0.925
1.1	12.5	55.320	55.32	98.74	42.726	42.73	97.17	98.046	1.075
1.15	13.0	55.870	55.87	99.72	42.820	42.82	97.38	98.690	1.662
1.15	12.95	55.258	55.26	98.63	43.139	43.14	98.11	98.397	1.560
1.15	12.6	55.620	55.62	99.27	42.813	42.81	97.37	98.433	1.408
1.15	12.75	54.773	54.77	97.75	42.330	42.33	96.27	97.103	1.689
1.15	13.0	54.796	54.80	97.81	42.710	42.71	97.13	97.506	1.689
1.15	13.0	55.360	55.36	98.81	43.080	43.08	97.98	98.44	1.661
1.22	13.15	54.502	54.50	97.28	42.437	42.44	96.52	96.939	2.336
1.22	13.15	54.614	54.61	97.48	42.677	42.68	97.07	97.291	2.336
1.22	13.2	55.230	55.23	98.57	42.780	42.78	97.29	98.010	2.410
1.22	13.15	54.640	54.64	97.52	42.964	42.96	97.71	97.604	2.176

Análisis Estadístico de los Resultados obtenidos

El Análisis Estadístico se hará en base a los datos de Rendimiento peso a peso (%w/w) del Synar III, por ser el producto de interés; se utilizó el Rendimiento peso a peso, por ser el que se maneja en producción ya que da una idea más práctica del resultado además de facilitar el control de costos.

Los cálculos estadísticos se presentan en el Apéndice 2.

CUADRO II. RESULTADOS DEL ANALISIS ESTADISTICO

BASE equiv.	RENDIMIENTO SYNAR III	DESV. ESTAND.	COEF. VARIACION (%)	LIMITE DE CONFIANZA
	% W/M PROMEDIO			
1.05	42.56	0.3657	0.8616	42.2104 - 42.9096
1.10	42.63	0.2629	0.6167	42.3207 - 42.9393
1.15	42.82	0.2906	0.6786	42.5810 - 43.059
1.22	42.72	0.2169	0.5077	42.4648 - 42.9752

Considerando que las muestras tienen una distribución normal se realizó el cálculo de algunas medidas de tendencia central para cada uno de los tratamientos.

La tendencia que se observa es que a mayor proporción de base utilizada para la hidrólisis se tiene una menor dispersión en los datos de rendimiento.

Pero también es importante mencionar que aún con sus diferencias, los valores promedio de cada uno de los tratamientos están dentro de sus límites de confianza por lo que se hará el análisis estadístico de Varianza para comprobar que las diferencias que existen entre los tratamientos no se deben al efecto del cambio en la cantidad de base.

Análisis de Varianza para números desiguales de Observaciones

Para demostrar que las medias muestrales son iguales (μ), es decir, que no hay diferencias significativas entre los resultados obtenidos, se aplica el Análisis de Varianza, para lo cual se ensaya la siguiente hipótesis nula:

H_0 = No hay diferencia significativa en los rendimientos obtenidos cambiando la cantidad de base.

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

Se usan las fórmulas del Análisis de Varianza para números desiguales de observaciones. Los cálculos se presentan en el Apéndice 2.

CUADRO III. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA

Variación	Grados de Libertad	Medía de Cuadrados	F
Entre tratamiento 0.1989	3	0.0662	0.7597
En los tratamientos 1.3082	15	0.0872	
Total 1.5070	18	----	

El cálculo de F experimental da el siguiente resultado

$$F_e = 0.7597$$

La F teórica consultada en tablas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$F_t = 3.29$$

Como se observa que F teórica es mayor que F experimental, se acepta H_0 , es decir, que la variación debida al efecto por tratamiento es nula, por lo que las diferencias entre tratamientos no son significativas.

2. - DETERMINACION DEL pH FINAL DE REACCION EN EL PROCESO DE SYNAR III

Para la determinación del pH final de reacción se llevarán a cabo algunas pruebas en el laboratorio simulando las condiciones de proceso, variando el pH final de reacción desde 1.5 hasta 3.0.

Descripción del experimento

Equipo: Potenciógrafo E 536 Metrohm Herisau.

Pipeta dosificadora Dosimat E 535.

Estufa de vacío Napco mod. 5851.

Aparato de laboratorio integrado por bola de 3 bocas de 1 l, agitador mecánico y baño de agua.

Reactivos: Solución de ácido valorada.

Soluciones buffer de referencia pH 4 y 7.

Material: Aguas Madres de Synar II recolectadas de proceso.

Técnica:

- 1.- Se calibra el potenciómetro con soluciones buffer de pH 4 y 7.
- 2.- Se cargan al matraz de bola de tres bocas, 400 ml de aguas madres del Synar II y 4 ml de tolueno.

3.- Se añade lentamente la solución de ácido valorada hasta llegar a un pH final específico medido potenciométricamente, entre 3.0 y 1.5.

Nota: Conforme se añade el ácido va precipitando el Synar III.

4.- Se calienta con baño de agua manteniendo esta temperatura por 15 min.

5.- Se quita el baño de agua caliente y se deja enfriar homogeneizando. Se suspende la agitación y se deja enfriar hasta el día siguiente (18-24 h).

6.- Se filtra a través de filtro de vidrio poroso y se lava con agua (aprox. 500 ml). Se deja escurrir hasta que el producto pueda sacarse del filtro fácilmente (unas 2 h).

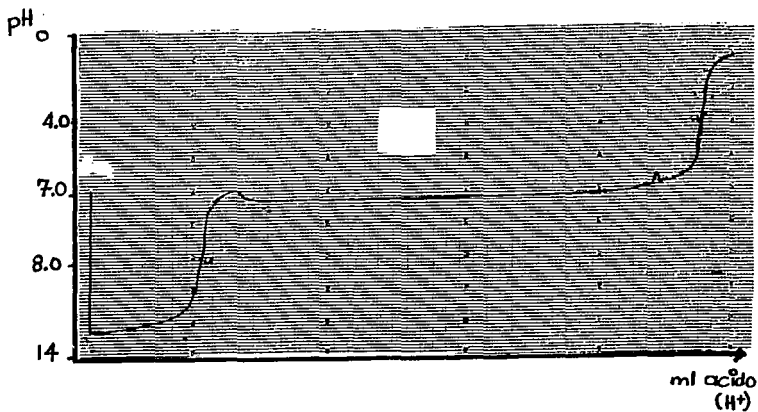
7.- Se seca en estufa de vacío a una temperatura determinada durante 24 h. Se pesa el producto.

8.- A las soluciones colectadas se les determina potenciométricamente el exceso de ácido añadido, titulándolas con una base de normalidad conocida.

A continuación se presentan una curva típica de titulación de Synar III (Gráfica 2), así como los Resultados del Estudio (Cuadro IV).

En la Gráfica se ve la variación potenciométrica del pH al agregar el ácido a la solución alcalina que se tenía. El primer punto de equivalente se encuentra a pH de 8.1 y corresponde al exceso de base; el segundo punto de equivalencia está a pH de 4.3 y corresponde al Synar III.

GRAFICA 2. EVOLUCION DEL pH DURANTE LA REACCION DE SYNAR III



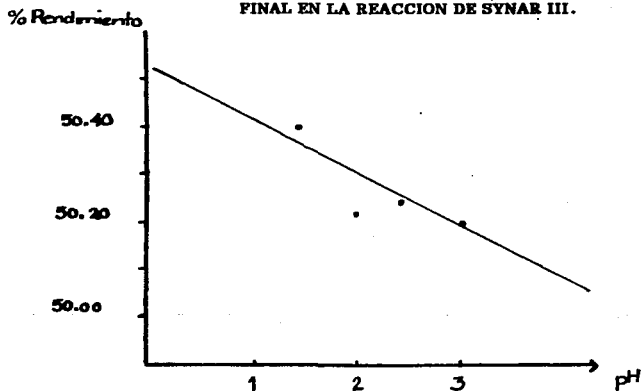
CUADRO IV. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE pH FINAL EN LA REACCION DE SYNAR III

pH FINAL	ACIDO (ml)	RENDIMIENTO (%W/W) SYNAR III (g)	% EXCESO ACIDO
3.0	45.55	50.20	0
2.5	45.58	50.23	0.06
2.0	46.16	50.22	1.34
1.5	47.28	50.39	3.80

El tratamiento que se le aplicará a los resultados será Regresión Lineal y Coeficiente de Relación, considerándolo válido solo en el intervalo de pH de 0 a 3, ya que como se puede ver en la Gráfica de evolución de pH del Synar III en este rango el pH se vuelve asintótico.

A pH mayor de 3 cambia la tendencia debido al punto de equivalencia que se alcanza.

GRAFICA 3. REGRESION LINEAL DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE pH FINAL EN LA REACCION DE SYNAR III.



Regresión Lineal: $Y = 50.512 - 0.112 X$

Coeficiente de Relación = -0.8256

II.- ESTUDIOS DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LAS AGUAS DE LAVADO.

1.- ESTUDIO DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LOS LAVADOS DEL PROCESO DE SYNAR II

A) ESTUDIO PRELIMINAR

Como se mencionó anteriormente el paso de Synar II, consiste en la hidrólisis básica del Synar formándose el Synar I que queda en solución y el Synar II que queda en suspensión. Estos son separados mediante filtración por centrifuga y agotando el sólido por medio de varios lavados con agua, hasta que ya no tenga Synar I. Este paso es importante, ya que el rendimiento dependerá de un buen agotamiento de la torta. La solución que contiene el Synar I es bombeada a tanques recibidores para posteriormente realizar la precipitación (Synar III).

Debido a que el compuesto de interés (Synar I) es una sal, es posible detectar su presencia en la solución midiendo conductividad.

La forma como actualmente se realiza el lavado es la siguiente:

Se filtra la suspensión a través de una centrifuga, hasta llenar la canasta y luego se escurre durante un tiempo. Se le hace un lavado con agua de 160 l y dos lavados de 90 l, dejando escurrir después de cada lavado. Se colectan las agua de lavado junto con los escurridos. Se comprueba que ya no hay Synar I tomando muestras del tercer escurrido y añadiendo ácido, si hay precipitación quiere decir que hay producto todavía y por lo tanto es necesario hacer un cuarto lavado con otros 90 l de agua, hasta conseguir que ya no haya precipitado. Esta agua de lavado se incorpora a la solución principal del Synar. Terminado esto, al producto se le hace un lavado final continuo durante 40 min con el fin

de eliminar sales inorgánicas. Esta agua se desecha.

Los tiempos estimados para cada operación son:

Llenado de centrífuga	40 min
Escurredo	15 min
Lavado con 160 l	10 min
Escurredo	15 min
Lavado con 90 l	5 min
Escurredo	15 min
Lavado con 90 l	5 min
Escurredo	15 min
Lavado	40 min
Escurredo	30 min
Descarga	30 min

Descripción del experimento

Equipo: Conductímetro.

Marca Beckman. Modelo RC-16C

pH-Metro

Corning pH 105 (con termómetro integrado)

Reactivos: Solución buffer de referencia pH 7.0

Marca Sigma de México S.A.

Técnica:

- 1.- Se arma un soporte en el cual se colocan los electrodos de pH y Conductividad así como el sensor de temperatura con el objeto de que las mediciones se lleven a cabo

de la misma forma, sumergiendo los electrodos a la misma profundidad y en la misma posición.

- 2.- Se calibra el potenciómetro con soluciones buffer de pH 7.
- 3.- Se toman muestras de aproximadamente 250 ml en un vaso de precipitados Pyrex de 400 ml a las cuales se les determina pH, conductividad y temperatura.
Se toman muestras de la solución de Synar (aguas madres de Synar II) antes de iniciar los lavados, de los lavados de 160 y 90 l (cada cinco minutos) y del lavado de final.
- 4.- Se llevan a cabo las pruebas en tres lotes distintos.

Los resultados se reportan en los Cuadros V y VI, en el Cuadro V se presentan las mediciones realizadas a un lote, desde que comenzó la filtración, hasta que se completaron los lavados con el objeto de medir el cambio de conductividad y pH durante la filtración. La operación comienza con valores de Conductividad muy altos, debido a la sal orgánica presente así como al exceso de base. Conforme se realizan los lavados va disminuyendo esta hasta que se estabiliza.

En el Cuadro VI se reportan solo los datos del lavado final continuo de cuatro lotes.

Las Gráficas 4 y 5 muestran la evolución del pH y de la Conductividad durante el lavado final continuo.

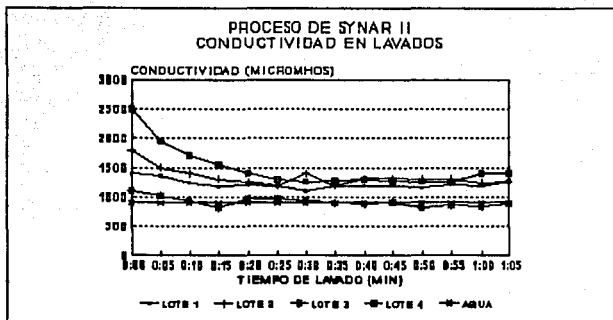
CUADRO V. MEDICIONES DE pH Y CONDUCTIVIDAD EN LAS AGUAS MADRES Y EN LAS AGUAS DE LAVADOS DEL PROCESO DE SYNAR II

Concepto	Conductividad	pH	Temperatura
AGMs de Synar II	4,600.000	11.56	18.4
1er. Lavado 160 l	4,600.000	11.52	18.0
2o. Lavado 80 l	5.100	11.32	19.4
3er. Lavado 40 l	1.100	9.87	22.8
AGUA	820	7.67	18.0

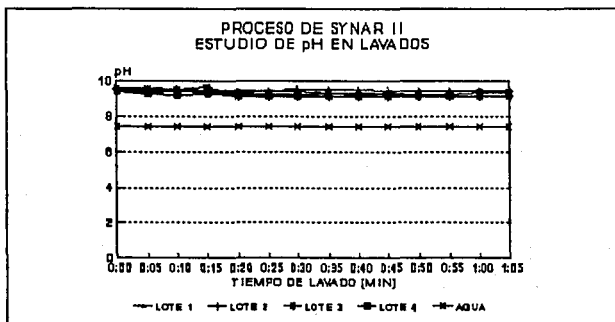
CUADRO VI. MEDICIONES DE pH Y CONDUCTIVIDAD EN LAS AGUAS DEL LAVADO CONTINUO DEL PROCESO DE SYNAR II

Tiempo en min.	Conductividad (microhohms)				pH				Temperatura (°C)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
0	1,400	1,800	1,100	2,900	9.46	9.50	9.56	9.43	18.7	18.6	18.3	18.0
5	1,380	1,500	1,020	1,950	9.46	9.43	9.56	9.28	18.2	18.7	18.3	18.0
10	1,240	1,400	940	1,700	9.45	9.41	9.51	9.18	18.4	18.3	18.3	18.0
15	1,180	1,300	920	1,550	9.43	9.36	9.60	9.24	18.4	18.2	18.2	18.0
20	1,220	1,250	970	1,400	9.40	9.34	9.10	9.22	18.3	18.4	18.2	18.0
25	1,200	1,200	970	1,300	9.38	9.40	9.10	9.20	18.2	18.1	18.4	18.0
30	1,100	1,400	940	1,280	9.38	9.50	9.10	9.20	18.3	18.1	18.3	18.0
35	1,200	1,200	900	1,280	9.30	9.46	9.10	9.25	18.0	18.0	18.4	18.0
40	1,200	1,320	880	1,300	9.30	9.43	9.10	9.23	18.1	18.0	18.3	18.0
45	1,200	1,320	920	1,280	9.30	9.44	9.10	9.26	18.3	18.1	18.4	18.0
50	1,160	1,300	830	1,260	9.15	9.40	9.10	9.22	18.5	17.9	18.3	18.0
55	1,220	1,300	880	1,260	9.10	9.40	9.10	9.20	18.5	18.0	18.4	18.0
60	1,200	1,240	840	1,400	9.10	9.40	9.10	9.33	18.3	18.2	18.2	18.0
65	1,280	1,260	880	1,400	9.10	9.40	9.10	9.33	18.3	18.1	18.3	18.0
Agua	980	980	700	940	7.40	7.40	7.50	7.47	22.0	22.0	18.2	17.0

Nota: 1, 2, 3 y 4 son lotes diferentes.



GRAFICA No. 4



GRAFICA No. 5

Observaciones sobre el lavado de Synar II:

- 1.- Con los lavados que se están haciendo actualmente no se consigue que la conductividad y el pH sean semejantes a los del agua que se usa.
- 2.- Hay variaciones entre las mediciones de cada lonada ocasionadas por pequeñas diferencias durante la operación misma.
- 3.- Los escurridos aumentan la eficacia durante el lavado. Esto se observa en los tres primeros lavados.
- 4.- Como se puede ver en las gráficas, el lavado continuo se vuelve inútil después de 20 min. ya que ni la conductividad ni el pH varían.

Si el lavado se suspende a los 20 min, podría tenerse un ahorro de agua significativo, según los siguientes datos:

flujo de lavado = 20 l/min

ahorro de agua por lonada = 20 l/min X 20 min = 400 l

Cada lote tiene 12 lonadas. 12 X 400 = 4800 l

Tomando en cuenta estas observaciones y después de hacer algunas pruebas se sugiere una modificación a la metodología de lavado, la cual consiste en sustituir el lavado continuo de 40 min. por un cuarto lavado de 90 l y después hacer el escurrido final.

B) PRUEBA DE LA METODOLOGIA PROPUESTA

La modificación sugerida se probará en la planta durante los lavados del Synar II en lotes productivos ordinarios.

El procedimiento de lavado propuesto es:

Llenado de centrífuga	40 min
Escurredo	15 min
Lavado con 160 l	10 min
Escurredo	15 min
Lavado con 90 l	5 min
Escurredo	15 min
Lavado con 90 l	5 min
Escurredo	15 min
Lavado con 90 l	5 min
Escurredo	30 min
Descarga	30 min

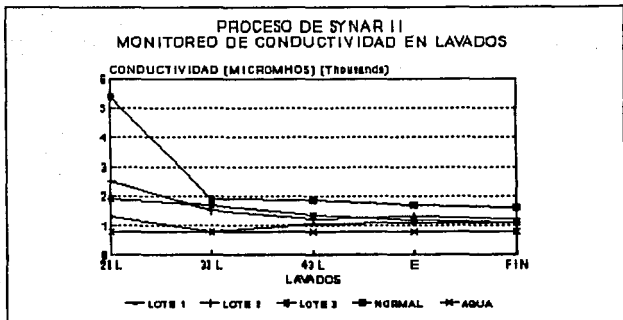
En el Cuadro VII se presentan los resultados obtenidos durante el monitoreo de los lavados con la modificación sugerida.

Las Gráficas 6 y 7 muestran la evolución del pH y de la Conductividad durante los lavados.

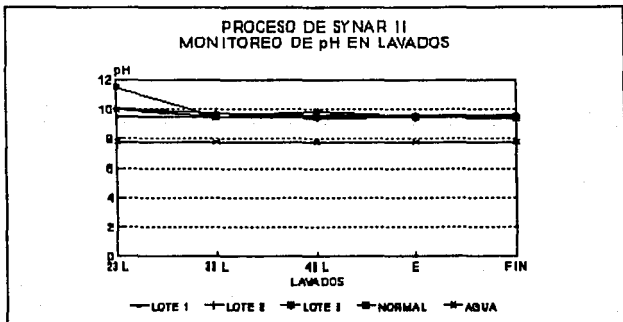
CUADRO VII. MEDICIONES DE pH Y CONDUCTIVIDAD EN LAS AGUAS DE LAVADO DEL PROCESO DE SYNAR II CON LA MODIFICACION SUGERIDA.

LAVADOS	Conductividad (micromhos)				pH				Temperatura (°C)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
160 l	1300	2500	1900	5400	9.48	10.0	9.96	11.5	20.2	17.3	18.6	18.0
90 l	800	1500	1700	1900	9.48	9.75	9.49	9.30	20.1	18.3	19.6	20.0
90 l	1060	1200	1340	1850	9.59	9.41	9.49	9.8	20.1	18.4	19.9	20.0
90 l	1080	1300	1160	1700	9.58	9.47	9.51	9.5	21.0	20.4	19.0	20.0
Escurredo	1080	1200	1100	1600	9.45	9.53	9.36	9.5	21.4	18.2	19.6	20.0
Agua	570	800	800	--	7.91	7.8	7.7	--	22.7	22.5	20.8	--

Nota: 1, 2, 3 y 4 son lotes diferentes.



GRAFICA No. 6



GRAFICA No. 7

Análisis Estadístico de los Resultados obtenidos

La prueba estadística que se utilizará para ver si existen o no diferencias significativas en los resultados obtenidos con los diferentes métodos de lavado será la t-Student ya que se compararan dos series de datos. Los cálculos se presentan en el Apéndice 3.

Análisis de Resultados de Conductividad:

Para comparar los resultados de las dos mediciones se ensayará la siguiente Hipótesis nula:

Ho: La Conductividad de las aguas de lavado usando el Método sugerido es similar a la del método actual.

Los datos que se analizaron fueron los siguientes:

METODOLOGIA DE LAVADO ACTUAL		METODOLOGIA DE LAVADO PROPUESTA	
Conductividad final	pH	Conductividad final	pH
1,280	9.10	1,080	9.45
1,260	9.40	1,200	9.53
880	9.10	1,100	9.36
1,400	9.33	---	---

El análisis estadístico de los datos para la determinación de la t-Student se presenta a continuación en la siguiente tabla.

LAVADO	ACTUAL		PROPUESTO	
VARIABLE	Conductividad	pH	Conductividad	pH
Media	1,205	9.23	1,126.66	9.45
Varianza	50,766.6667	0.0242	4,133.3334	0.0072
Desviación Estándar	225.3146	0.1556	64.2910	0.0851

El cálculo de t experimental da el siguiente resultado:

$$t_{exp} = 0.5724$$

La t teórica consultada en tablas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$t_{teo} = 2.02$$

Como se observa que la t experimental es menor que la t teórica se acepta H_0 , es decir que las diferencias de conductividad final entre uno y otro lavado no son significativas.

Análisis de Resultados de pH:

Para comparar los resultados de las dos mediciones se ensayará la siguiente Hipótesis nula:

H_0 : El pH de las aguas de lavado usando el Método sugerido es similar al del método actual.

El cálculo de t experimental da el siguiente resultado:

$$t_{exp} = 21.63$$

La t teórica consultada en tablas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$t_{180} = 2.02$$

Como se observa que la t experimental es mayor que la t teórica no se acepta H_0 , es decir que las diferencias de pH final entre uno y otro lavado son significativas.

2.- ESTUDIO DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LOS LAVADO DEL PROCESO DE SYNAR III.

A) ESTUDIO PRELIMINAR

Como ya se mencionó anteriormente las Aguas Madres de Synar II se hacen reaccionar con ácido liberándose el Synar III el cual precipita quedando en suspensión, mientras que en solución queda el exceso de ácido añadido así como algunas sales que se forman. La suspensión se filtra a través de centrífuga, y posteriormente es lavado con agua durante una hora con el objeto de eliminar las sales que contenga. El tiempo en que se lleva a cabo esta operación es el siguiente:

Llenado de centrífuga	40 min
Ecurrido	15 min
Lavado	60 min
Ecurrido	30 min
Descarga	30 min

El estudio consiste en medir el pH y la conductividad del agua de lavado, con el objeto de determinar la eficacia de esta operación.

Descripción del experimento

Equipo: Conductímetro.

Marca Beckman

Modelo RC-16C

pH-Metro

Corning pH 105 (con termómetro integrado)

Reactivos: Solución buffer de referencia pH 7.0.

Marca Sigma de México S.A.

Técnica:

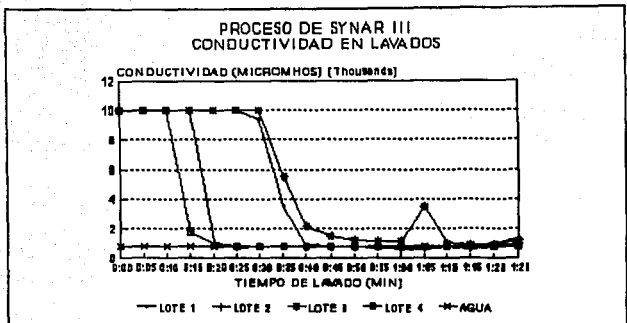
- 1.- Se arma un soporte en el cual se colocan los electrodos de pH y Conductividad así como el sensor de temperatura con el objeto de que las mediciones se lleven a cabo de la misma forma, sumergiendo los electrodos a la misma profundidad y en la misma posición.
- 2.- Se calibra el potenciómetro con buffer pH 7.
- 3.- Se toman muestras de aproximadamente 250 ml en un vaso de precipitados Pyrex de 400 ml a las cuales se les determina pH, conductividad y temperatura. Las muestras se toman desde que se comienza a filtrar y durante el lavado de una hora hasta que termine de escurrir.
- 4.- Se realizan las pruebas en cuatro lotes distintos.

A continuación se presentan en el Cuadro VIII los resultados de las mediciones realizadas durante la filtración continua y el escurrido con el objeto de observar el cambio de conductividad y pH. Además se presentan las gráficas 8 y 9, de evolución de pH y Conductividad durante el lavado continuo.

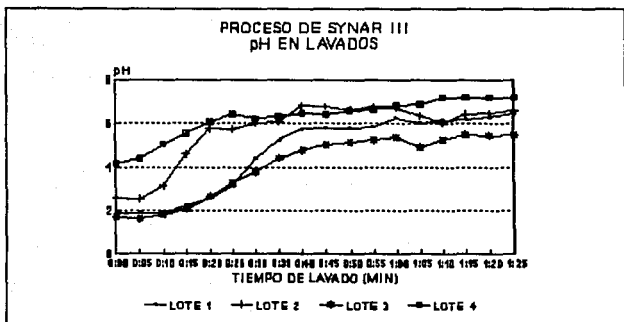
**CUADRO VIII. MEDICIONES DE CONDUCTIVIDAD Y pH EN AGUAS DE LAVADO DEL
PROCESO DE SYNAR III**

Time po min	Conductividad (microhoh)				pH				Temperature (°C)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
0	500000	540000	460000	50,000	1.90	2.56	1.69	4.15	23.5	23.2	23.2	25.3
5	500000	600000	440000	47,000	1.90	2.55	1.63	4.38	23.5	23.2	23.2	25.0
10	500000	140000	460000	16,000	1.90	3.15	1.83	5.03	23.5	20.8	23.4	25.0
15	260000	25000	250000	1,750	2.22	4.60	2.08	5.54	23.8	20.8	23.1	24.6
20	140000	1,080	70,000	940	2.60	5.77	2.65	6.08	23.8	19.5	22.8	24.2
25	40,000	750	25,000	800	3.14	5.75	3.27	6.41	22.0	19.2	22.8	23.4
30	9,400	800	10,800	820	4.40	6.04	3.79	6.22	21.0	19.3	22.7	22.8
35	3,500	800	5,500	800	5.24	6.08	4.41	6.32	20.2	19.4	22.6	22.3
40	900	770	2,200	800	5.78	6.82	4.78	6.46	19.0	18.8	22.9	21.9
45	800	770	1,500	800	5.81	6.77	5.03	6.43	19.4	18.6	22.8	21.7
50	800	770	1,250	800	5.81	6.82	5.14	6.60	19.5	18.8	22.8	21.3
55	720	770	1,160	800	5.88	6.75	5.24	6.54	19.5	18.9	22.7	21.3
60	730	600	1,160	800	6.25	6.73	5.37	6.85	19.3	19.0	22.9	21.4
65	580	650	3,500	760	6.02	6.34	4.92	6.88	19.3	19.4	22.5	20.7
70	800	820	1,020	820	6.15	6.03	5.26	7.20	19.9	20.3	22.4	20.9
75	790	630	820	--	6.20	6.44	5.50	--	20.0	21.4	22.4	--
80	970	820	900	--	6.30	6.47	5.45	--	20.5	21.7	22.5	--
85	1320	980	1,200	--	6.48	6.62	5.48	--	20.9	22.2	22.0	--
	700	800	860	800	7.30	6.70	6.75	6.70	19.0	21.2	21.8	19.0

NOTA: 1, 2, 3 y 4 son lotes diferentes.



GRAFICA No. 8



GRAFICA No. 9

Observaciones sobre el lavado de SYNAR III

- 1.- Con los lavados que se están haciendo actualmente se consigue que la conductividad y el pH sean muy cercanos a los del agua que se usa, por lo que se puede decir que la operación de lavado es aceptable.
- 2.- Hay variaciones entre cada lonada ocasionadas por pequeñas diferencias durante la operación misma.
- 3.- En la gráfica se puede ver que el lavado se vuelve inútil después de aproximadamente 30 min. ya que ni la conductividad ni el pH varían notablemente.
- 4.- Si el lavado se suspende a los 30 min, podría tenerse un ahorro de agua significativo, según los siguientes datos:

flujo de lavado = 20 l/min.

ahorro de agua por lonada = 20 l/min x 30 min = 600 l

12 lonadas por lote = 12 X 600 = 7200 l

Por lo que se sugiere sustituir el lavado continuo de 60 minutos por dos lavados intermitentes de 200 l, probando si el producto queda de calidad similar al que se obtiene actualmente.

B) PRUEBA DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA

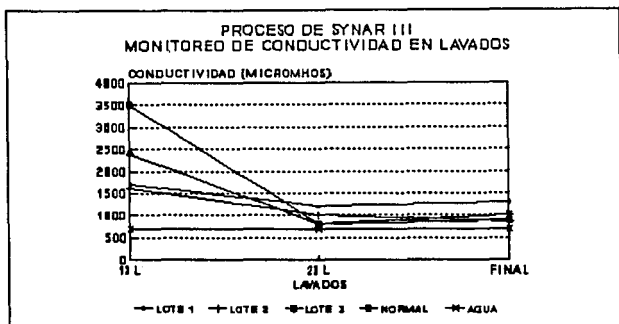
La metodología de lavado sugerida consiste en hacer dos lavados intermitentes de 200 l cada uno seguidos de su escurrido respectivo, quedando de la siguiente manera:

Llenado de centrifuga	40 min
Escurreido	10 min
Agregar 200 l de agua	10 min
Escurreido	10 min
Agregar 200 l de agua	10 min
Escurreido final	20 min
Descarga	30 min

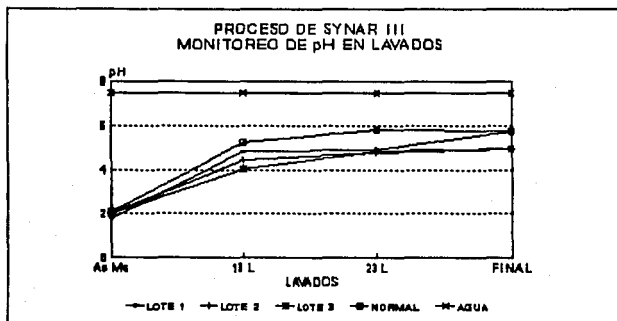
En el Cuadro IX se presentan los resultados de las mediciones de pH y Conductividad en los lavados de tres lotes ordinarios de producción diferentes, con la modificación sugerida. Las Gráficas 10 y 11 que muestran la evolución de estos mismos parámetros durante los lavados.

CUADRO IX. MEDICIONES DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LOS LAVADOS DEL PROCESO DE SYNAR III

LAVADOS	Conductividad (micromhos)				pH				Temperatura (°C)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
200 l	1700	1600	2400	3500	4.01	4.43	4.04	5.25	18.6	19.4	22.0	22.0
200 l	1200	1000	800	800	4.92	4.8	4.86	5.81	18.8	18.8	20.8	19.4
FINAL	1300	860	1000	900	5.76	4.95	4.93	5.76	19.8	20.5	22.1	19.0
Agua	700	530	700	--	6.63	7.55	7.3	--	19.2	17.1	19.0	--



GRAFICA No. 10



GRAFICA No. 11

Análisis Estadístico de los Resultados obtenidos

La prueba estadística que se utilizará para ver si existen o no diferencias significativas en los resultados obtenidos con los diferentes métodos de lavado será la t-Student ya que se trata de comparar dos series de datos. Los cálculos se hicieron de manera similar a como se muestra en el Apéndice 4.

Análisis de Resultados de Conductividad:

Para comparar los resultados de las dos mediciones se ensayara la siguiente Hipótesis nula

Ho: La Conductividad de las aguas de lavado usando el Método sugerido es similar a la del método actual.

METODOLOGIA DE LAVADO ACTUAL		METODOLOGIA DE LAVADO PROPUESTA	
Conductividad final	pH	Conductividad final	pH
1,320	6.48	1,300	5.76
960	6.62	860	4.95
1,200	5.48	1,000	4.93
820	7.2	---	---

El análisis estadístico de los datos para la determinación de la t-Student se presenta a continuación en la siguiente tabla:

LAVADO	ACTUAL		PROPUESTO	
VARIABLE	Conductividad	pH	Conductividad	pH
Media	1,075	6.44	1,053.33	5.21
Varianza	51,300	0.511	50,533.33	0.2242
Desviación Estándar	226.495	0.7148	224.796	0.4735

El cálculo de t experimental da el siguiente resultado:

$$t_{exp} = 0.1256$$

La t teórica consultada en tablas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$t_{teo} = 2.02$$

Como se observa que la t experimental es menor que la t teórica se acepta H_0 , es decir que las diferencias de conductividad final entre uno y otro lavado no son significativas.

Análisis de Resultados de pH:

Para comparar los resultados de las dos mediciones se ensayará la siguiente Hipótesis nula.

H_0 : El pH de las aguas de lavado usando el Método sugerido es similar al del método actual.

El cálculo de t experimental da el siguiente resultado:

$$t_{exp} = 3.4151$$

La t teórica consultada en tablas con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$t_{teo} = 2.02$$

Como se observa que la t experimental es mayor que la t teórica por lo que no se acepta H_0 , es decir que las diferencias de pH final entre uno y otro lavado son significativas.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RESULTADOS

En base a los resultados de los estudios llevados a cabo en el Laboratorio y en la Planta se puede concluir que es posible optimizar algunos pasos del proceso con ahorros importantes de tiempo de proceso y de reactivos.

I. ESTUDIOS DE pH DE REACCION:

En el primer estudio de "Determinación de la cantidad óptima de Base necesaria en el proceso de Synar II" se puede concluir:

- 1.- Se hicieron suficientes experimentos para poder llegar a conclusiones confiables y se sugiere que se pruebe a mayor escala.
- 2.- Hay reproducibilidad experimental al hacer la adición de base lentamente según se comprueba al graficar la evolución del pH durante la de reacción.
- 3.- El Synar II y el Synar III obtenidos en los experimentos cumplen con las especificaciones requeridas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como por Farmacopea Americana (USP).
- 4.- El análisis estadístico de varianza, comprueba que es factible disminuir la cantidad de base que se utiliza para la hidrólisis del Synar hasta 1.05 eq. sin afectar el rendimiento ni la calidad del producto.
- 5.- La optimización planteada representa importantes ahorros de reactivos y por lo tanto, disminución de costos de producción.
- 6.- La instalación de un potenciómetro "en línea" aseguraría que la reacción va a ser completa.

7.- Como resultado de la experimentación y de acuerdo a las características del proceso y de la operación y después de haber estudiado varias marcas y modelos de aparatos se recomienda instalar el siguiente equipo:

- Portaelectrodo tipo retractil, Marca Ingold,

Modelo Intrac 776, montaje lateral, Presurizado.

- Electrodo combinado, Marca Ingold

Tipo HA465-50, Rango de Medición 0-14, Rango de temperatura 0-130°C

- Transmisor indicador de pH, Marca Ingold

Modelo 1120-01, A prueba de explosión, Rango de Medición 0 - 14 pH

La conexión del sistema de pH al Sistema de Control Supervisorio facilitará el control de la operación así como la seguridad en la misma.

Del segundo estudio "Determinación del pH final de reacción en el proceso de Synar III" se puede concluir:

- 1.- Hay reproducibilidad experimental al hacer la adición del ácido lentamente según se comprueba al graficar la evolución del pH durante la reacción.
- 2.- El Synar III obtenido en los experimentos cumple con las especificaciones requeridas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, así como por Farmacopea Americana (USP).
- 3.- Analizando la Regresión Lineal de los resultados así como el Coeficiente de Relación obtenido, es posible afirmar que el Synar III precipita casi totalmente al pH de su punto de equivalencia (aprox. 4.3) ya que los cambios en rendimiento de Synar III a

pH menores son mínimos.

- 4.- En base a la curva de evolución de pH obtenida para Synar III se puede afirmar que es conveniente dejar de adicionar ácido a un pH de 2.5, ya que a partir de éste la curva de valoración se vuelve asintótica.
- 5.- La optimización sugerida en el punto 4, representa ahorros de reactivos y por lo tanto disminución de costos de producción.
- 6.- La instalación de un potenciómetro "en línea", conectado al Sistema de Control Supervisorio controlaría automáticamente la adición del ácido, asegurando la eficacia de la reacción y disminuyendo el desperdicio de reactivos.
- 7.- De acuerdo a las características del proceso y de la operación y después de haber estudiado varias marcas y modelos de aparatos se recomienda la instalación del siguiente equipo:
 - Portaelectrodo de 1.5 mt., Material PVDF.
Marca Ingold, Montaje vertical, Presurizado.
 - Electrodo combinado, Marca Ingold
Tipo HA465-50, Rango de Medición 0-14, Rango de temperatura 0-130°C
 - Transmisor indicador de pH, Marca Ingold
Modelo 1120-01, A prueba de explosión, Rango de Medición 0 - 14 pH.
- 8.- Después de la instalación de los instrumentos de medición, se requiere llevar a cabo la validación tanto del sistema de medición y de control, como del proceso mismo, asegurando que el proceso se llevara a cabo de una manera consistente y segura.

II. -ESTUDIOS DE pH Y CONDUCTIVIDAD DE LAS AGUAS DE LAVADO

De los estudios de pH y Conductividad llevados a cabo para la optimización de lavados en centrífuga en el caso de Synar II, se llegó a los siguientes resultados y conclusiones:

- 1.- Los resultados en tres lotes de producción diferentes fueron satisfactorios al cambiar el lavado continuo de cuarenta y cinco minutos por un cuarto lavado de 90 l.
- 2.- El Synar obtenido de todos los casos en que se probó la metodología nueva cumple con todas las especificaciones de calidad requeridas.
- 3.- El análisis estadístico de los datos de conductividad, indica que la cantidad de sales con la que queda el producto lavándolo con uno u otro método es similar.

El análisis estadístico de los datos de pH muestra que en este caso si hay diferencias significativas.

Debido a que no hay estudios sobre el efecto que puede hacer en el Synar II un pH ligeramente básico la modificación propuesta no puede implementarse sin realizar un estudio de estabilidad.

- 4.- Con la modificación estudiada habría un ahorro de 35 minutos en la filtración, así como de mano de obra y agua de lavado.
- 5.- Puede ser sustituida la prueba de precipitación con ácido que actualmente se hace para indicar el fin del lavado, por la instalación de un conductímetro en línea.
En este caso la medición del pH es insuficiente para detectar la presencia de producto ya que sus variaciones no son notables durante la operación.
- 6.- El conductímetro que se recomienda para hacer la medición en línea es el siguiente:
- marca Rosemount, tipo de sensor toroidal,

modelo 228, instalación "flow through",

- transmisor modelo 1181T, digital y a prueba de explosión.

De los estudios de pH y Conductividad llevados a cabo para la optimización de lavados en centrífuga en el caso de Synar III, se llegó a los siguientes resultados y conclusiones:

- 1.- Los resultados en tres lotes de producción fueron satisfactorios al cambiar el lavado continuo de sesenta minutos por dos lavados intermitentes de 200 l.
- 2.- El Synar obtenido de todos los casos en que se probó la metodología nueva, cumple con todas las especificaciones de calidad requeridas.
- 3.- El análisis estadístico de los datos de conductividad, indica que la cantidad de sales con la que queda el producto lavándolo con uno u otro método es similar.

El análisis estadístico de los datos de pH muestra que en este caso si hay diferencias significativas.

En el caso del Synar III el pH ligeramente ácido no afecta al producto ya que el paso siguiente es una cristalización en medio acuoso misma que ayuda a dejarlo neutro.

- 4.- La modificación propuesta ahorra 30 minutos en la operación de filtración, así como en mano de obra y consumo de agua.
- 5.- La instalación de un conductímetro en línea indicaría el término de la filtración así como el fin del lavado.
- 6.- El conductímetro que se recomienda para hacer la medición en línea es el siguiente:
-marca Rosemount, tipo de sensor toroidal,
modelo 228, instalación "flow through",
- transmisor modelo 1181T, digital y a prueba de explosión.

A P E N D I C E S

Apéndice 1. Preparación de soluciones.

Valoración de la solución básica:

Estándar de solución ácida.	Solución Básica problema
$N_1 = 0.9981$	$N_2 = ?$
$V_1 = 20.075 \text{ ml}$	$V_2 = 5 \text{ ml}$

$$N_2 = N_1 V_1 / V_2 = 0.9981 * 20.075 / 5 = 4.00736$$

Relacionando los pesos moleculares del Syнар y de la base que se utiliza conocemos la cantidad de base necesaria que se requiere para llevar a cabo la hidrólisis básica, la cual se lleva a cabo tomando en cuenta la normalidad que tiene la solución y los equivalentes que se requieran, quedando:

para 1.15 eq. se ponen 54.7996 ml,

para 1.10 eq. se ponen 52.4170 ml,

para 1.05 eq. se ponen 50.0344 ml,

para 1.22 eq. se pesan 14.4 g de base sólida (esta es la proporción actual)

Valoración de la solución ácida

Estándar de solución básica.	Solución ácida problema
$N_1 = 1.0763$	$N_2 = ?$
$V_1 = 16.15$	$V_2 = 3 \text{ ml}$

$$N_2 = N_1 V_1 / V_2 = 1.0763 * 16.15 / 3 = 5.7941$$

**Apéndice 2. Cálculos estadísticos de los resultados del Estudio de Optimización
del consumo de base en el proceso de Synar II.**

a) Cálculo de Desviación Estándar para 1.05 eq.

(x)	$(x - \bar{X})^2$
42.28	0.0784
42.33	0.0529
42.35	0.0441
43.15	0.3481
42.68	0.0144
<hr/> 212.79	<hr/> 0.5379

$\bar{X} = 42.558$

$$S^2 = \Sigma(x - \bar{X})^2 / n - 1$$

$$S^2 = (0.5379) / 4$$

$$S^2 = 0.1344$$

$$S = 0.3667$$

Coefficiente de variación

$$C.V. = 100 S / \bar{X}$$

$$C.V. = 100 * 0.3667 / 42.56$$

$$C.V. = 0.8616 \%$$

Límites de Confianza

$$L.C. = \bar{X} \pm (t * S / \sqrt{n})$$

$$L.C. = 42.56 \pm 2.132 * 0.3667 / \sqrt{5}$$

$$L.C. = 42.56 \pm 0.3496$$

$$L.C. = 42.2104 \sim 42.9096$$

b) Análisis de Varianza

Análisis	Tratamientos				(eq.)
	1	2	3	4	
a	1.05	1.10	1.15	1.22	
b	42.28	42.89	42.82	42.44	
c	42.33	42.62	43.14	42.68	
d	42.35	42.27	42.81	42.78	
e	43.15	42.73	42.33	42.96	
f	42.68	--	42.71	--	
	--	--	43.08	--	
suma (Σ)	212.79	170.51	256.89	170.86	
promedio \bar{x} =	42.558	42.63	42.81	42.71	

Suma total $\Sigma x = 811.05$

Promedio total $\bar{X}_T = \Sigma x / n = 811.05 / 19 = 42.6868$

n = No. de Observaciones

Variación total

$$\bar{V}_T = \Sigma (x - \bar{X}_T)^2$$

Análisis	1	2	3	4
a	0.1655	0.0413	0.0177	0.0609
b	0.1273	0.0045	0.2054	0.0000
c	0.1134	0.1737	0.0152	0.0087
d	0.2145	0.0019	0.1273	0.0746
e	0.0000	--	0.0005	--
f	--	--	0.1546	--
suma (Σ)	0.6207	0.2214	0.5207	0.1442

Variación total $V_T = 1.5070$

Grados de Libertad = n - 1 = 19 - 1 = 18

Variación entre tratamientos

$$V_b = \sum n(\bar{x} - \bar{X}_2)^2$$

$$V_b = 0.0829 + 0.01406 + 0.0986 + 0.0032$$

$$V_b = 0.1988$$

$$\text{Grados de libertad} = a - 1 = 4 - 1 = 3$$

a = No. de Tratamientos

Cálculo de Media de cuadrados

$$S_b^2 = V_b / a - 1$$

$$S_b^2 = 0.1988 / 3$$

$$S_b^2 = 0.0662$$

Variación dentro de tratamientos

$$V_w = V_T - V_b$$

$$V_w = 1.5070 - 0.1988$$

$$V_w = 1.3082$$

$$\text{Grados de libertad} = n - a = 19 - 4 = 15$$

n = No. de observaciones (x)

Cálculo de Media de cuadrados

$$S_w^2 = V_w / n - a$$

$$S_w^2 = 1.3082 / 15$$

$$S_w^2 = 0.0872$$

Cálculo de F experimental

$$F = S_0^2 / S_v^2 = 0.0662 / 0.0872$$

$$F = 0.7591$$

Cálculo de F teórica

La F teórica consultada en tablas para 3 grados de libertad (por los tratamientos) y 15 grados de libertad (por el número de observaciones del total de tratamientos) con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$ es:

$$F = 3.29$$

**Apéndice 3. Cálculo de t de Student de los resultados del Estudio de
Conductividad de los lavados del proceso de Synar II.**

Ho: La Conductividad de las aguas de lavado usando el Método sugerido es similar a la del método actual.

Metodología de lavado

Conductividad final	actual	sugerida
Lote 1	1280	1080
Lote 2	1260	1200
Lote 3	880	1100
Lote 4	1400	--
	-----	-----
	$\bar{x} = 1205$	$\bar{x} = 1126.66$

Cálculo de Varianza

$$S^2 = \frac{\Sigma(x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

Cálculo de $(x - \bar{x})^2$

	actual	sugerida
Lote 1	5,625	2,177.15
Lote 2	3,025	5,378.75
Lote 3	105,625	710.75
Lote 4	38,025	--
	$S^2 = 50,766.66$	$S^2 = 4,133.33$
	$S = 225.31$	$S = 64.29$

Cálculo de t Student

$$t = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{\left[(S_1^2(n_1-1) + S_2^2(n_2-1)) / (n_1 + n_2 - 2) \right]^{1/2}}$$

$$t = \frac{1126.66 - 1205}{(18732.6707)^{1/2}}$$

$$t = 0.5724$$

Determinación de la t teórica:

Grados de libertad:

$$g.l. = n_1 + n_2 - 2$$

$$g.l. = 4 + 3 - 2$$

$$g.l. = 5$$

La t teórica consultada en tablas para 5 grados de libertad y nivel de significación de 0.05

es:

$$t_{0.95} = 2.02$$

BIBLIOGRAFIA

- Bayley, P. L., Analysis with ion-selective electrodes, Hayden, London 1980.
- Brokmann, M. T. y Smith C. L., Computer control of batch process, Controlling batch process, Septiembre 13, 1976.
- Callis B. J., Illman D. L. y Kowalski B. R., Process Analytical Chemistry, Analytical Chemistry Vol. 59 No. 9, 624-637, Mayo 1987.
- Chapman, K. G., The PAR approach to process validation, Pharmaceutical Technology, 22-35, Diciembre 1984.
- Considine M. D., Process Instruments and Controls Handbook, McGRAW- HILL, New York, 1985.
- Flaschka, H. A., Bernard A. J. y Sturrock P. E., Química Analítica Cuantitativa, C.E.C.S.A., 1984 México. Pgs 283 -313 y 427-430.
- Foster, R. A., Guidelines for Selecting Online Process Analyzers, Instrument Analyzers, 311-318, Marzo 17, 1975
- Howard P. R., Batch Process Automation theory and practice, Reinhold, New York, 1987.
- Ishikawa, K., ¿Que es el Control Total de Calidad? La Modalidad Japonesa, Norma, 1986 Colombia.
- Ortiz J, Consideraciones Generales en Validación de Computadoras, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas Vol. 20 No. 6, Febrero- Marzo 1990.
- pH an Redox Electrodes, Catálogo Endress + Hauser. Alemania.
- Procyk, L. M., Batch Process Automation, Chemical Engineering, 110-117, Mayo 1991.
- Systems Validation Workbook, Fisher Controls International, 1987.
- Murray, R. Spiegel, Theory and Problems of Statistics, Schaum Publishing Co., Octubre 1961.

- The pH and Conductivity handbook, Omega Engineering Inc.,1990.
- The Fundamental Principles of Conductivity Measurement, Catálogo Endress + Hauser Conducta. Alemania.
- Tyson, G. y Willis R. S., Successful online chemical analysis, Chemical Engineering, 66-77, Diciembre 1990.
- U.S.P. XXI, Pg. 710, 1985 Rockville Md.
- Willard H. H., Métodos Instrumentales de Análisis, C.E.C.S.A. México, 1976.
- Williams, A. O. y Green P. W., Applying analyzers in the process industries, Hydrocarbon Processing, 77-82, Junio 1980.