

70
2 es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DIACETATO DE BENZATINA; DESARROLLO Y
OPTIMACION DE PROCESO.

M E M O R I A
DE DESEMPEÑO PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EMILIANO JUAN CARLOS SANCHEZ PEREZ

ASESOR DE TESIS: M. EN C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR

262735

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Jaime de Anda Montaño
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S.-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Memoria de Desempeño Profesional

Diacetato de benzatína; desarrollo y optimación de proceso.

que presenta el pasante: Familiano Juan Carlos Sánchez Pérez
con número de cuenta: 8958803-9 para obtener el TÍTULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 25 de Febrero de 1998

PRESIDENTE	..	M. en C. Vicente Alonso Pérez	
VOCAL	..	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
SECRETARIO	..	M. en C. Efrén Hernández Baltazar	
RIMER SUPLENTE	..	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SEGUNDO SUPLENTE	..	Q.F.B. José A. Carduño Rosas	

Dedicatoria:

Para mis padres, Juanita Pérez y David Sánchez;
Por dos cosas principalmente les estaré agradecido por siempre:
Por haberme dado la vida y,
Por haber sido su hijo.
Los quiero.
Sinceramente, Carlos.

El concepto de unirse a una persona no es firmar ni tener una obligación; es una manera de vivir y compartir un proyecto donde somos accionistas por partes iguales de una empresa divertida: la vida.

Rosy, es un espacio para decirte lo mucho que te agradezco. Tu apoyo ha sido piedra angular para mi desarrollo; espero contar siempre contigo.
Te amo.

A mis abuelitas Mary y Lina.
Por su tiempo, enseñanzas, anécdotas y agradable plática.

Gracias a mis amigos:

Rosy Cabrera; mis hermanos Miguel y Martín Sánchez; Martha, Adriana y Jessica; mis tios; Leonardo Arellano; Francisco Gatica - Paty - bebe; Javier Cabrera; Raúl Gómez; Efrén Hernández; Francisco Escorcía; Horacio Alvarez; Eduardo García; Julio y Martha; Fernando Pérez; Juventino Rubio; Octavio Chavez; Joel y Olga; José Baxín; Carlos Ramírez; Jaime Pérez; Gustavo Espino; Pascual Meza.

Efrén Hernández.

Te agradezco tu apoyo, soporte y paciencia. Como Maestro eres respetable pero como persona eres más valioso.

Gracias a la compañía Gist Brocades IPM, S.A. de C.V. por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo, en especial al Ing Miguel Melgarejo y Q Gustavo Espino.

Vamos caminando como en sueños,
navegando sobre aguas turbulentas,
vamos dibujando nuestra historia
y perdiendo la memoria.
¡Oh es la vida!
Como las ruedas que dando vueltas van,
me caigo, me arrastro, me levanto...

Pascual Meza.

Índice.

0.	Índice de tablas y figuras.	3
1.	Introducción.	4
2.	Generalidades.	5
2.1	Hidrogenación catalítica.	7
2.1.1	Catalizadores.	8
2.1.2	Soportes.	10
2.1.3	Solventes.	10
2.1.4	Elección del catalizador.	11
2.2	Reacciones catalíticas.	12
2.2.1	Catálisis en lechos estáticos.	14
2.2.2	Catálisis homogénea.	14
2.2.3	Inhibidores o venenos.	15
2.3	Reingeniería.	16
2.4	Control total de la calidad.	18
2.4.1	Elección del tipo de gráfica de control.	20
2.4.2	Diseños experimentales.	22
3.	Planteamiento del problema.	24
4.	Objetivos.	25
4.1	General.	
4.2	Particulares.	
5.	Características de las materias primas.	26
5.1	Propiedades fisicoquímicas y disposición.	
6.	Métodos de análisis y especificaciones.	29
6.1	Métodos de análisis.	29
6.2	Especificaciones para el Diacetato de benzatina.	30
7.	Parte práctica.	31
7.1	Lista de materiales y equipo básico.	31
7.2	Descripción del trabajo de investigación.	31
7.3	Transferencia de tecnología.	33
7.3.1	Balance estequiométrico.	34
7.4	Diseños experimentales.	35
7.4.1	Diseño experimental uno.	35
7.4.2	Diseño experimental dos.	37
7.5	Análisis estadístico.	38
8.	Descripción del proceso.	39
9.	Recuperación de solvente.	41
9.1	Eficiencia.	42
9.2	Reutilización.	44
10.	Costos.	45
11.	Discusión de resultados.	46
11.1	Diseños experimentales y superficies de respuesta.	46

11.2	Análisis estadístico.	55
11.2.1	Análisis de regresión.	55
11.2.2	Cartas de control.	59
11.2.2.1	Cartas de control de datos individuales y rango móvil.	59
11.2.2.2	Cartas de control de promedios y rangos.	66
12.	Conclusiones.	73
13.	Referencias bibliográficas.	74
14.	Anexos.	76
A.1	Descripción del proceso de síntesis, diagrama de equipo.	
A.2	Descripción del proceso de síntesis, diagrama de bloques.	
A.3	Descripción del proceso de recuperación de solvente, diagrama de bloques.	

0. Índice de tablas y figuras.

Tabla No. 1. Variables que afectan la velocidad de reacción en función del fenómeno de transporte en presencia de un catalizador.	13
Tabla No. 2. Métodos de análisis para el Diacetato de benzatina.	29
Tabla No. 3. Especificaciones para el Diacetato de benzatina.	30
Tabla No. 4. Cantidades en el proceso de Diacetato de benzatina.	33
Tabla No. 5. Resultados del diseño experimental uno.	36
Tabla No. 6. Resultados del diseño experimental dos.	37
Tabla No. 7. Costo de Diacetato de benzatina.	45
Tabla No. 8. ANOVA para el diseño experimental uno.	48
Tabla No. 9. ANOVA para el diseño experimental dos.	53
Tabla No.10. Resultados del análisis de regresión.	55
Tabla No. 11. Resultados de las cartas de control de datos individuales y rango móvil.	59
Tabla No. 12. Resultados de las cartas de control de promedios y rangos.	66
Figura No. 1. Curva de energía de activación en una reacción al usar catalizador y sin catalizador.	7
Figura No. 2. Etapas del desarrollo del proceso de fabricación de Diacetato de benzatina.	32
Figura No. 3. Superficie de respuesta para el diseño experimental uno.	49
Figura No. 4. Superficie de respuesta para el diseño experimental dos.	54

1. INTRODUCCIÓN.

El termino antibiótico como tal, es una sustancia producida por microorganismos, la cual es capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos e incluso destruirlos. Aproximadamente 3000 sustancias se incluyen en esta clasificación pero solo alrededor de 70 reúnen las características de seguridad, acción antimicrobiana y estabilidad. Las penicilinas, eritromicinas, tetraciclinas y cefalosporinas son las más comúnmente utilizadas. La penicilina es prácticamente no tóxica y es uno de los agentes antibacterianos conocidos mas activos. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren alrededor del 10% de los pacientes. Es también usada en el alimento del ganado, como promotor del crecimiento. Es considerado como un tributo a la industria farmacéutica que el precio de la penicilina haya disminuido del precio inicial de USD 25 000 por gramo, a USD 35 por kilogramo de penicilina procaínica; con una producción mundial en 1981 de 2950 toneladas.

Las modificaciones sintéticas a los fármacos han creado compuestos que tienen propiedades clínicas superiores. Actualmente muchos compuestos se producen industrialmente aunque siempre han presentado muchos problemas fisicoquímicos ya que estos compuestos son inestables al calor, en solución, a rangos amplios de pH y acción enzimática. Aunado a la sensibilidad, la producción de antibióticos en algunas ocasiones presenta inconvenientes tales como utilizar grandes volúmenes de solvente y mezclas de ellos, que son difíciles de separar, purificar y reutilizar, lo cuál hace que el proceso sea incosteable y con grandes problemas de disposición de los licores madres.

La pureza de un producto es de suma importancia en la industria química, el desarrollo de laboratorio y las pruebas en planta son dirigidas a obtener las condiciones óptimas para reducir subproductos, disminuir costos y asegurar la uniformidad del producto. Los compuestos químicos usualmente se encuentran contaminados con pequeñas cantidades de impurezas, las cuáles se producen a lo largo de la síntesis. La manera mas común de eliminar dichas impurezas, en los sólidos cristalinos, es la cristalización con un solvente o mezcla de solventes adecuados.

La purificación de sólidos por cristalización se basa en la diferencia entre la solubilidad del compuesto en el (los) solvente(s); en general consiste en disolver la sustancia en un solvente y calentarlo cerca del punto de ebullición, siempre y cuando el producto lo permita; filtrar la solución e inducir la cristalización enfriando o cambiando de solvente . El producto obtenido se seca y para ello depende de la cantidad de producto, la naturaleza del solvente a remover, la sensibilidad del producto al calor y al medio ambiente.

En este trabajo se muestra de manera práctica el uso de herramientas estadísticas como diseños experimentales y control estadístico para desarrollar y optimar el proceso de manufactura del producto químico Diacetato de benzatina, que es usado para la fabricación de sales de penicilina.

2. GENERALIDADES.

La aplicación de penicilina en un tratamiento antibacteriano solo será exitosa si los niveles séricos son suficientes para mantener concentraciones terapéuticas efectivas en el tejido afectado. La mayoría de las penicilinas son excretadas relativamente rápido, el tiempo promedio de eliminación es entre 30 y 60 minutos. La administración de penicilina con excreción retardada y suficiente estabilidad en los fluidos gástricos puede ser administrada oralmente o parenteralmente. Un compuesto de este tipo es la penicilina G benzatínica, la cuál consiste de dos moléculas de penicilina y una molécula de N, N-Dibenziletildiamina, (DB o diacetato de benzatina).

En la manufactura de penicilina benzatínica, sin embargo, la N, N-Dibenziletildiamina no debe utilizarse debido a que serían necesarios grandes volúmenes de solvente orgánico, lo cuál encarece el proceso. En vez de eso se usa la sal del diacetato como materia prima ya que es especialmente conveniente por sus propiedades; el diacetato de benzatina es soluble en agua a temperatura ambiente en una relativamente alta concentración haciendo que la manipulación de grandes cantidades de solvente sean innecesarias.

En la fabricación de la penicilina G benzatínica las sales que se emplean con mayor frecuencia son la sal potásica o sódica de la penicilina G. La penicilina G benzatínica se fabrica al reaccionar la sal de penicilina G con una solución de diacetato de N, N-Dibenziletildiamina. El precipitado se filtra, lava, y se preseca a presión reducida.

Puesto que la penicilina G benzatínica es escasamente soluble, luego de la administración intramuscular, la duración y efectividad de la penicilina en el cuerpo se prolonga considerablemente, haciendo así que las concentraciones séricas se mantengan y disminuya la frecuencia en las subsecuentes administraciones.

La penicilina G benzatínica es indicada en medicina humana y veterinaria, es efectiva contra: cocos gram positivos, especialmente estreptococos, estafilococos y pneumococos; cocos gram negativos como gonococos y meningococos; microbios anaerobios, tetanígenos, gangrenígenos, Espiroqueta pálida, bacteria de la difteria y hongos actinomicetos. Por esto es indicada en varias afecciones, entre las que se mencionan las más importantes:

Otitis, faringitis, tonsilitis, linfaadenitis, estafilodermias, carbunco y furúnculos, neumonía neumococcica, gonorrea y enfermedades causadas por microbios anaerobios (1, 2).

El diacetato de benzatina es un intermediario en la manufactura, de sales de penicilina a las que les confiere una importante insolubilidad en agua y fluidos celulares, excelente estabilidad y baja toxicidad. Se ha encontrado que las sales de N,N- dibenziletildiamina después de la inyección o de la administración oral, se mantienen niveles sanguíneos efectivos de penicilina por periodos prolongados de tiempo lo cuál es casi imposible con otras sales. Los antibióticos fabricados con estas sales tienen un efecto prolongado, lo cuál reduce mucho el número de aplicaciones requeridas para mantener la concentración adecuada en plasma.

En la preparación de estas sales de penicilina, se hace reaccionar la penicilina cruda con las sales de diamina que son generalmente disueltas en medio acuoso. Una vez terminada la reacción, las penicilinas en forma de sal son insolubles en agua lo que facilita su aislamiento y purificación.

Para la síntesis de sales de diamina hay diferentes maneras de hacerlo. De manera general, es necesario fabricar un intermedio denominado imina, (que puede fabricarse en presencia de catalizadores); el siguiente paso es la reducción catalítica de la imina para formar la amina correspondiente y, por último, la reacción de adición para formar la monosal o disal deseada (4).

Las iminas son intermediarios en las reacciones de alquilación, que generalmente no son aisladas. Con ciertas combinaciones la amina y compuestos carbonílicos, interaccionan para formar un compuesto de adición o imina, pero en algunas ocasiones la alquilación reductiva falla. Las reacciones de condensación pueden catalizarse; una variedad de catalizadores y reactivos pueden usarse para este

propósito. La lista incluye materiales como la trietilamina o guanidina, ácidos como ácido clorhídrico, ácido acético (5); carbón acidificado; agentes secantes como el óxido de calcio, sulfato de magnesio anhidro (6). Los ácidos también tienen la función de neutralizar o inhibir el efecto de aminas saturadas formadas en la hidrogenación de iminas (7).

Una vez que la imina, N, N-Dibenzaletilendiamina, se ha formado, el siguiente paso es la reducción para formar la amina correspondiente.

Los derivados de etilendiamina y sus homólogos, especialmente las sales mono y polisustituidas amino-alquildiamínicas, tienen efecto broncodilatador y antihistamínico. Las diaminas sustituidas alquílicas son útiles como intermediarios en la preparación de antibióticos substancialmente insolubles en medio acuoso.

Las diaminas utilizadas para estos efectos siguen la siguiente fórmula general:



donde R, pueden representar radicales alifáticos, aromáticos, alicíclicos o heterocíclicos con o sin sustituyentes en el anillo. En la porción alquílica de la molécula, n representa un número mayor que 1, y preferentemente entre 2 a 12.

Una amina alquílica no sustituida muy importante, empleada para fabricar sales de penicilina es la N,N-dibenziletildiamina, la cual se prepara por la reducción de la N,N-dibenzaletildiamina. Existen muchas maneras de hacer esta reducción, una de ellas es que la solución metanólica de N,N-dibenzaletildiamina (que es una imina), se hidrogena catalíticamente a 300 Lb/pulgada² de presión en presencia de óxido de platino. Sin embargo además de la N,N-dibenziletildiamina se forma un subproducto identificado como 1,3-dibenzil-2-fenil-tetrahidroimidazol. Para poder aislar y purificar la N,N-dibenziletildiamina de la mezcla de reacción es necesario purificarla, lo cual incrementa el número de pasos en el proceso con la subsecuente baja en el rendimiento (8, 9, 10).

En otro ejemplo donde se reduce la N,N-dibenzaletildiamina a N,N-dibenziletildiamina, en un medio de sodio alcohólico, se crea también la 1,3-dibenzil-2-fenilimidazolina como subproducto.

El último paso es la formación de la sal. Las sales sustituidas de etilendiamina más comunes son clorhidrato, dihidrobromuro, dinitrato y diacetato. Estas sales pueden fabricarse disolviendo la base libre en un solvente o mezcla de solventes (como éter) y adicionándola al ácido adecuado, dependiendo del tipo particular de sal que se desee. La sal formada de esta manera puede ser de dos tipos, monosal y disal dependiendo de las cantidades de base y ácido empleadas. Esto es, si se usa una mol, equivalente del ácido y la base, la monosal puede formarse. Por otro lado, si se utilizan dos moles equivalentes, o un exceso del ácido con una mol de la diamina, se forma la disal.

Para formar las sales de la base libre sustituida alquil diamínica pueden utilizarse ácidos inorgánicos y orgánicos. Como ejemplo de ácidos inorgánicos utilizados tenemos el ya mencionado ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico o bromhídrico. Ácidos orgánicos que pueden emplearse son ácido láctico, succínico, acético, málico, acónítico, aminoacético y tartárico. Estos compuestos orgánicos pueden formar sales altamente solubles en agua que exceden el 5% en peso por unidad de volumen a 30°C. Para fabricar sales de penicilina con diaminas, generalmente se prefiere utilizar la doble sal que la monosal, ya que dos moléculas de penicilina reaccionan con la disal y una molécula de penicilina reacciona con la monosal (11).

2.1 HIDROGENACIÓN CATALÍTICA.

La hidrogenación catalítica es uno de los métodos más socorridos y versátiles en la industria química. Muchos grupos funcionales pueden reducirse, frecuentemente con altos rendimientos; pueden obtenerse moléculas multifuncionales al reducirse selectivamente con un alto grado de control estereoquímico e incluso con considerable predictibilidad; sin embargo, el escalamiento de laboratorio a un proceso industrial presenta pequeñas dificultades.

La mayor desventaja de una hidrogenación catalítica es su complejidad. Esto es porque las opciones de catalizadores y condiciones pueden ser extremadamente grandes, sin embargo, las condiciones óptimas y el catalizador son rara vez publicadas en la literatura.

La hidrogenación es una reacción exotérmica: los dos enlaces σ (C - H) que se forman son más firmes que los enlaces σ (H - H) y π que se rompen. La cantidad de calor desprendido al hidrogenar una mol de un compuesto se llama calor de hidrogenación; lo cuál es simplemente el ΔH de la reacción.

Una reacción de hidrogenación procede a una velocidad despreciable en ausencia de un catalizador, aún a temperaturas elevadas, a pesar de ser exotérmica, por lo que el proceso no catalizado debe tener una energía de activación muy alta. La función del catalizador es reducir la energía de activación (E_{act}), de modo que la reacción pueda proceder rápidamente a temperatura ambiente. De cualquier manera, el catalizador no afecta al cambio neto de energía del proceso total: solo disminuye la colina energética entre los reactivos y los productos. Un catalizador rebaja la energía de activación E_{act} , permitiendo que la reacción proceda por medio de un mecanismo diferente. En este caso los reactivos se adsorben en la enorme superficie del metal sólido dividido finamente, o se unen temporalmente a un ión metálico soluble. El catalizador rompe el enlace π del alqueno antes de la reacción con el hidrógeno. Del mismo modo, al disminuir la colina energética también se reduce la energía de activación de la reacción inversa, aumentando la velocidad de deshidrogenación (12). Ver la figura No. 1.

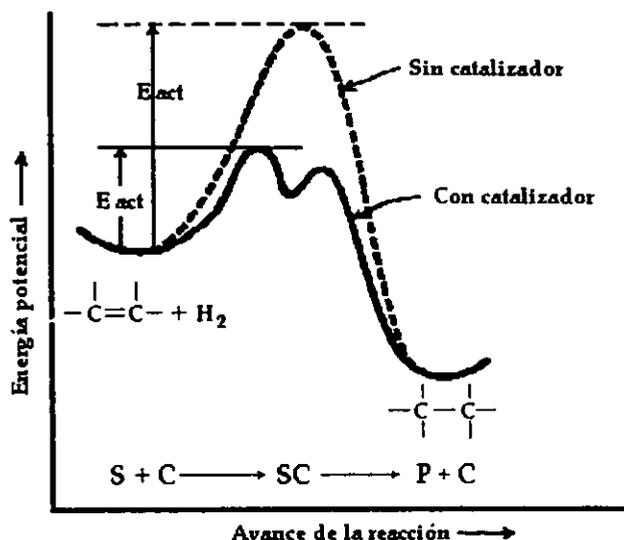


Figura No. 1. Curva de energía de activación en una reacción al usar catalizador y sin catalizador (12).

Donde:
 S= Sustrato.
 SC= Complejo sustrato-catalizador.
 P= Producto.

2.1.1 CATALIZADORES.

Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción y que puede recuperarse al final sin sufrir modificación. Si una sustancia disminuye la velocidad de una reacción, se denomina inhibidor. Es obvio que la velocidad de una reacción es determinada por las velocidades de las diversas reacciones que componen el mecanismo. La función general de un catalizador consiste simplemente en suministrar un mecanismo adicional por medio del cual los reactivos puedan transformarse en productos. Este mecanismo alterno tiene una energía de activación menor que la energía de activación del mecanismo en ausencia del catalizador, de manera que la reacción catalizada es más rápida. Si consideramos a los reactivos como A , transformándose en los productos B por medio de un mecanismo no catalizado a una velocidad V_0 . Si suministramos un mecanismo adicional por medio de un catalizador de modo que B se forma a una velocidad V_c mediante el mecanismo catalítico, entonces la velocidad total de formación de B es la suma de las velocidades de formación en cada trayectoria.

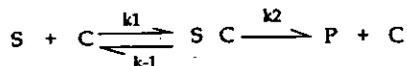
Para una reacción catalizada, tenemos

$$V = V_0 + V_c$$

A menudo sucede que, en ausencia de un catalizador, la reacción es tan lenta que no se puede medir, $V_0=0$; por tanto, $V=V_c$. La velocidad V_c suele ser proporcional a la concentración del catalizador.

Para que un catalizador funcione como tal, debe entrar en combinación con uno o más de los reactivos o al menos con una de las especies intermedias implicadas. Como después de una serie de reacciones tiene que regenerarse, el catalizador puede actuar indefinidamente. Como resultado, una pequeña porción del catalizador produce un gran aumento de reacción, al igual que una concentración mínima de radicales en una reacción en cadena origina una gran cantidad de producto.

El mecanismo más simple por medio del cual actúa un catalizador, esta dado por las reacciones



El reactivo S se llama sustrato; C es el catalizador, P el producto, y SC un compuesto intermediario. La velocidad de reacción por unidad de volumen V , es igual a la velocidad de formación del producto por unidad de volumen:

$$V = (1/V)(dn_{\xi_2}/dt) = d[P]/dt$$

Como el producto se forma en la segunda reacción, la expresión para la velocidad es

$$V = k_2[SC]$$

La condición para el estado estacionario para el intermediario es

$$d[SC]/dt = 0 = k_1[S][C] - k_{-1}[SC] - k_2[SC]$$

La siguiente expresión muestra la proporcionalidad común entre la velocidad y la concentración del catalizador.

$$V = k_2[S][C] / k_m$$

Donde k_m es una constante compuesta

$$k_m = k_1 + k_2 / k_1$$

La concentración de SC está limitada por cual de las dos (S o C), está presente en menor cantidad. Siempre se arreglan las condiciones para que [S] o [C] se encuentre presente en una concentración mucho más baja que la otra; por lo tanto la ecuación para [SC] es

$$[SC] = [S]_0 [C]_0 / [S]_0 + [C]_0 + k_m$$

Sustituyendo en la ecuación de velocidad, obtenemos para la velocidad inicial, V_0

$$V_0 = k_2 [S]_0 [C]_0 / [S]_0 + [C]_0 + k_m$$

Para esta ecuación existen dos casos que la limitan.

Primer caso. Cuando $[C]_0 < [S]_0$.

En este caso, $[C]_0$ se elimina del denominador y tenemos una ecuación donde la velocidad es proporcional a la concentración del catalizador.

$$V_0 = k_2 [S]_0 [C]_0 / [S]_0 + k_m$$

Si a toda la ecuación la invertimos, una gráfica de $1/V_0$ en función de $1/[S]_0$ es lineal y permite calcular $k_2[C]_0$ y k_m a partir de la ordenada al origen y la pendiente.

$$1 / V_0 = 1 / k_2 [C]_0 + (k_m / k_2 [C]_0) (1 / [S]_0)$$

La dependencia de la velocidad sobre $[S]_0$ es interesante. Si $[S]_0 < k_m$ entonces

$$[S]_0 + k_m \approx k_m$$

y la velocidad es de primer orden en $[S]_0$.

$$V_0 = k_2 [S]_0 [C]_0 / k_m = k_{cat} [S]_0$$

$$k_{cat} = k_2 [C]_0 / k_m = k_c [C]_0$$

La constante k_c se denomina coeficiente catalítico del catalizador C. Sin embargo, si $[S]_0 > k_m$ entonces

$$[S]_0 + k_m \approx [S]_0$$

y la velocidad es de orden cero en $[S]_0$.

$$V_0 = k_2 [C]_0$$

La velocidad inicial V_0 como una función de $[S]_0$ puede graficarse en el eje de las y y de las x respectivamente. El valor límite de la velocidad es el resultado de la cantidad limitada de catalizador presente. El catalizador se necesita para producir un compuesto reactivo SC. Tan pronto como la concentración de S alcanza un punto donde esencialmente todo el catalizador se encuentra en el complejo SC, un aumento adicional de [S] no produce cambio en la velocidad inicial.

Segundo caso. Cuando $[C]_0 > [S]_0$.

En este caso la ecuación de velocidad queda así

$$V_0 = k_2 [S]_0 [C]_0 / [C]_0 + k_m$$

La reacción en este caso siempre es de primer orden en $[S]_0$, pero puede ser de primer orden o de orden cero en $[C]_0$, dependiendo del valor de $[C]_0$. Este caso no suele ser útil experimentalmente como el primer caso (13).

2.1.2 SOPORTES.

Existen varios tipos de catalizadores, sin embargo los metales del platino son ampliamente reconocidos por la facilidad con la que catalizan la hidrogenación bajo condiciones suaves de reacción. Todos los seis metales del grupo del platino -platino, paladio, rodio, rutenio, osmio e iridio-, muestran actividad catalítica, pero solo los primeros cuatro favorecen las reacciones de hidrogenación.

Los metales del platino no necesitan ser soportados, sin embargo el uso de un soporte es altamente recomendado para obtener la máxima eficiencia del metal. Un metal soportado apropiadamente muestra, invariablemente, una alta actividad y una gran resistencia al envenenamiento. Los soportes más utilizados son la alúmina y el carbón de alta superficie. Además, frecuentemente son un poco más activos que el correspondiente catalizador seco.

Los catalizadores de metales nobles vírgenes son generalmente no pirofóricos y pueden manejarse de manera segura. Algunos catalizadores como el níquel-Raney se incendia cuando entra en contacto con el aire y por tanto deben tomarse las precauciones necesarias.

Todos los catalizadores después de usarse tienen hidrógeno absorbido y pueden incendiarse en seco, por eso los catalizadores después de filtrarse deben mojarse y alejarlos del contacto con líquidos orgánicos o vapores combustibles en presencia de oxígeno. Alcoholes pequeños y compuestos como el ciclohexano, que pueden dehidrogenarse, son particularmente propensos a la ignición (9). Otros solventes también pueden prenderse pero con dificultad. Las posibilidades de fuego pueden disminuirse mucho enfriando el catalizador y el solvente antes de mezclarse y puede eliminarse completamente removiendo el oxígeno del sistema.

Los catalizadores comerciales de metales nobles pueden adquirirse al 50% mojados de agua, la posibilidad de fuego así como de explosión son muy disminuidos al usarlos.

Los catalizadores de metales nobles (tipo lote o cualquier presentación comercial), generalmente contienen entre el 1 y el 10 % de metal; los catalizadores del tipo lechos estáticos (*fixed-bed*), contienen mucho menos metal, entre el 0.1 y 1.0 %.

La actividad del catalizador es lineal con la concentración del metal solo en un intervalo limitado. A medida que la concentración del metal se incrementa, el metal tiende a aglomerarse y un gran porcentaje se hace inservible.

De manera general, la mayor dilución del metal hace más eficiente la catálisis, pero la cantidad de catalizador (metal más soporte), necesita mantener un peso constante del metal que se incrementa directamente a medida que la concentración del metal decrece (14).

2.1.3 SOLVENTES.

Los solventes son frecuentemente usados en la hidrogenación catalítica. Cualquier líquido que sea estable bajo condiciones de hidrogenación y que no inactive al catalizador puede utilizarse como solvente. Los solventes obviamente sirven como medio o vehículo en una reacción química, pero además sirven para facilitar la manipulación del catalizador, facilitan la hidrogenación de materiales sólidos; los solventes son utilizados en reacciones moderadamente exotérmicas, pueden incrementar la velocidad de una reacción y en algunas ocasiones puede provocar marcados cambios en la selectividad de la reacción. Algunos solventes comúnmente usados son el metanol, etanol y ácido acético (14, 15).

2.1.4 ELECCIÓN DEL CATALIZADOR.

Para una elección adecuada del catalizador, muchos grupos funcionales pueden reducirse eligiendo correctamente el catalizador. En la práctica industrial, variables como tiempo de reacción, resistencia al envenenamiento, reuso del catalizador y otras, son de considerarse con el propósito de elegir el catalizador y las condiciones de reacción.

La elección de un catalizador es de suma importancia ya que la hidrogenación catalítica es extensa y difiere grandemente en actividad y selectividad. Las características del catalizador son determinadas principalmente por el componente mayor de la mezcla de los metales. Para la hidrogenación de cada grupo funcional, los metales pueden ordenarse en orden descendente de actividad en categorías de bueno, apropiado y malo. La división de los catalizadores por su actividad sobre los grupos funcionales es la más común. La elección es complicada a veces cuando la molécula tiene dos o más grupos reducibles ya que se entabla una competencia por los sitios adsorbibles de la molécula y el catalizador (15, 32).

2.2 REACCIONES CATALÍTICAS.

En una catálisis, tres pasos o fenómenos de transporte son absolutamente necesarios para una reacción que involucre un gas y un líquido, (como la hidrogenación).

- 1) Transporte del gas de la fase gaseosa dentro de la fase líquida,
- 2) Transporte de la fase líquida a una superficie externa, (geométrica), de las partículas del catalizador.
- 3) Difusión de gas dentro de la estructura porosa del catalizador.

Los primeros dos pasos de transporte de masa gas/líquido y líquido/sólido, son en serie con la reacción química por sí sola. Cada molécula de gas que reacciona debe primero ser transportada del gas al líquido y desde el líquido a la superficie externa del catalizador antes de que la reacción ocurra. El tercer paso, difusión hacia los poros, ocurre paralelamente con la reacción química.

El caso para un reactivo no gaseoso es similar para un gas, pero más simple. El reactivo es disponible en la fase líquida, no es necesario el paso de transporte gas/líquido. Los únicos pasos de transporte son,

- 1) Transporte de la fase líquida a la superficie externa del catalizador, y
- 2) Difusión al interior del catalizador.

Si el producto de reacción es confinado inicialmente a la fase líquida, pueden darse procesos de transporte los cuales son exactamente en reversa de los reactivos no gaseosos, es decir, del catalizador a la fase líquida. Después de que el producto se forma puede difundir desde el interior del catalizador a la superficie externa para ser transportado por el líquido.

De manera general las reacciones catalíticas son de dos tipos, catálisis heterogénea y catálisis homogénea. La catálisis heterogénea es de dos tipos, soportada y no soportada, donde el grupo formado se obtiene por procesos de agitación y por lechos estáticos (*fixed-bed*). Los catalizadores usados en procesos de agitación (*slurry proceses*), son generalmente polvos finos, en cambio los catalizadores de lechos estáticos (*fixed-bed*), son usualmente en forma de cilindros, esferas o gránulos con tamaño de partícula de aproximadamente 0.031 o 0.25 pulgadas, (por ejemplo los convertidores catalíticos instalados en los automóviles), (14).

En la página siguiente, la tabla No. 1 indica las variables que afectan la velocidad de una reacción en función del fenómeno de transporte.

Paso	Mayor influencia	Menor influencia	Insignificante influencia
Transporte de masa Gas/líquido.	Velocidad de agitación. Diseño del reactor. Concentración de reactivos en la fase gas.	Temperatura.	Concentración de los reactivos en la fase líquida. Cantidad de catalizador. Tamaño de partícula del catalizador. Concentración de componente (s) activos en el catalizador.
Transporte de masa Líquido/sólido (Reactivos gaseosos).	Cantidad del catalizador. Tamaño de partícula del catalizador. Concentración de reactivos en la fase gas.	Temperatura. Velocidad de agitación. Diseño del reactor. Viscosidad. Densidades relativas.	Concentración de los reactivos en la fase líquida. Concentración de componente(s) activos en el catalizador.
Transporte de masa Líquido/sólido (líquidos).	Cantidad del catalizador. Tamaño de partícula del catalizador. Concentración de reactivos en la fase líquida.	Temperatura. Velocidad de agitación. Diseño del reactor. Viscosidad. Densidades relativas.	Concentración de los reactivos en la fase gas. Concentración de componente(s) activos en el catalizador.
Reacción química (Resistencia de difusión porosa insignificante).	Temperatura. Cantidad de catalizador. Concentración de los reactivos. Concentración de componente (s) activos en el catalizador.		Velocidad de agitación. Diseño del reactor. Tamaño de partícula del catalizador.
Reacción química (Resistencia de difusión porosa significativa).	Cantidad de catalizador. Concentración de los reactivos. Temperatura. § Tamaño de partícula del catalizador. Concentración de componente (s) activos en el catalizador. § Estructura porosa.		Velocidad de agitación. Diseño del reactor.

Tabla No. 1. Variables que afectan la velocidad de reacción en función del fenómeno de transporte en presencia de un catalizador (14).

§ Estas variables no están exentas de una fuerte influencia cuando la resistencia a la difusión porosa es mínima.

2.2.1 CATÁLISIS EN LECHOS ESTÁTICOS.

La catálisis en lechos estáticos o *fixed-bed*, con reactivos gaseosos es difícil de estimar la verdadera eficiencia de un catalizador de metal noble; ya que la velocidad de reacción es influenciada por la actividad química y por procesos de transferencia de masa. Sin embargo, la situación es simple como en los sistemas gas/líquido. La velocidad de reacción depende solo de dos pasos de transporte.

- 1) Transporte de los reactivos desde el gas a través de la película a la superficie geométrica del catalizador.
- 2) Difusión del reactivo en los poros del catalizador. Entonces la reacción puede tener lugar en los sitios activos del metal; después los productos de reacción pueden difundir de regreso al gas.

La variable más importante que influye en la resistencia a la difusión a través del poro es el tamaño de partícula (14, 15).

2.2.2 CATÁLISIS HOMOGÉNEA.

La catálisis homogénea consiste en usar compuestos metálicos que son solubles en el medio de reacción. La catálisis homogénea, mucho más moderna, ofrece una flexibilidad imposible de alcanzar con los catalizadores antiguos. Mediante modificaciones en los catalizadores puede llevarse a cabo la hidrogenación con una selectividad sin precedente. Los catalizadores son complejos orgánicos de metales de transición, como rodio o iridio. Como ya se dijo, son solubles en disolventes orgánicos y la hidrogenación se efectúa en una sola fase. Lo inconveniente del método está en la dificultad de separación del catalizador y el producto una vez terminada la reacción. Sin embargo, se han desarrollado catalizadores que se unen químicamente a un polímero sólido insoluble, lo que permite separarlo al final de la reacción. De esta manera, la hidrogenación pasa de homogénea a heterogénea, pero el modo de acción permanece igual. En la hidrogenación catalítica homogénea, el complejo del ion metálico rompe el enlace hidrógeno - hidrógeno y transfiere estos átomos, de uno en uno, al doble enlace (15, 16).

En los últimos años, se ha despertado un gran interés en desarrollar catalizadores de metales nobles para este tipo de catálisis. En principio, la alta eficiencia puede ser porque el modo de operación para cada átomo de metal es un sitio de reacción comparado con el bajo porcentaje de centros activos que hay en una catálisis heterogénea.

2.2.3 INHIBIDORES O VENENOS.

La acción de los inhibidores no es fácil de describir, ya que pueden actuar de diferentes maneras. Un inhibidor puede desacelerar una reacción en cadena de radicales combinándose con los radicales. En otros casos el inhibidor se consume al combinarse con uno de los reactivos y solo retrasa la reacción hasta agotarse. Algunos inhibidores pueden simplemente envenenar al catalizador. El envenenamiento de los catalizadores es considerada como una de las causas principales de una parcial o completa pérdida de su actividad. No es fácil enumerar los venenos de los catalizadores, ellos pueden variar de reacción en reacción. Además, pequeñas cantidades de algunas sustancias pueden ser benéficas para la funcionalidad del catalizador, pero en mayor cantidad pueden resultar venenosas.

Entre los venenos se incluyen cationes de metales pesados, haluros, compuestos divalentes sulfurosos, monóxido de carbono, aminas, fosfinas (17); así como en algunas ocasiones el mismo sustrato (18). Un veneno común, sin embargo usualmente desconocido, es el mismo producto de reacción.

La presencia de un veneno en un sistema puede sospecharse cuando la reacción no transcurre como lo marca la experiencia o como lo sugiere la literatura. Deben verificarse el catalizador, la limpieza del reactor, hidrógeno, la pureza del solvente puede provocar que se reduzcan las posibles impurezas. Una manera de medir cuantitativamente el veneno en un catalizador es hacer la misma hidrogenación con diferentes cantidades de catalizador. Si la velocidad se incrementa rápidamente al incrementar la cantidad de catalizador, se confirma la presencia de un veneno (19).

2.3 REINGENIERÍA.

Diversas son las herramientas que se pueden aplicar para lograr una completa modificación de los procesos industriales. Una de estas herramientas es la reingeniería, que involucra un cambio en la forma de ejecutar sus procesos, esto no es cambiar al personal por una sofisticada red de computadoras, la adquisición de maquinaria y tecnología moderna. Tampoco consiste en abatir únicamente inventarios, integrar una cadena de proveedores, vender una división o formar parte de otra firma. La reingeniería incluye todo lo anterior pero considerando las condiciones actuales de la compañía y hacia donde quiere ir a través de cambios radicales en los procesos.

Ante los cambios registrados a nivel mundial, después de la segunda guerra mundial, los países buscaron mejores formas de producir, de impulsar el crecimiento de sus unidades productivas y, por tanto, de su economía. La forma tradicional de sus procesos industriales ya no era adecuada para una sociedad que resultaba cada vez más dinámica y cambiante. La reingeniería partió de la base de que la empresa ya no podía mejorar más de lo que actualmente estaba, pero también se dio cuenta que lo que venía haciendo no era lo correcto. Algunos especialistas señalan que el diseño actual de los procesos da por sentado que las condiciones se modificarán sólo dentro de límites estrechos y previsibles.

Con el fin de enfocar la reingeniería, se tiene que partir de los clientes, de los cuales hay tres tipos: con necesidades percibidas, con necesidades no percibidas y con necesidades futuras. En el primer caso se elabora una encuesta de consulta con punto focal, en el segundo se estudian los hábitos del consumidor y en el tercero se tratan de detectar las tendencias. La reingeniería de procesos trata de como reinventar la estrategia y el trabajo mismo en las empresas. La reingeniería de los procesos implica el rediseño de toda una organización con el fin de incrementar su capacidad competitiva para que pueda servir mejor y dar un valor superior a sus clientes. Ello se obtiene de optimar sensiblemente la calidad y la productividad de los procesos prioritarios de la institución. Es, por lo tanto, un concepto de cambio radical, que parte de entender y escuchar con mucho más cuidado a los clientes.

Los objetivos que motivan a la reingeniería de procesos son de tres tipos:

- 1) Mejora de procesos y, por lo tanto, reducción de costos.
- 2) Llegar a ser el mejor en su clase (enfoque competitivo).
- 3) Innovación radical (reescribir las reglas).

En cualquier caso, lo que se busca es:

Reestructurar procesos completos al eliminar las barreras funcionales que impiden servir mejor al mercado.

Integrar más velozmente procesos rutinarios o adormecidos de calidad total.

Aligerar la estructura obsoleta de una organización.

Reducir los ciclos de tiempo en la manufactura, el diseño o los servicios.

Desarrollar nuevas formas de trabajo notablemente más productivas.

Crear grupos multidisciplinarios que analicen y resuelvan de una forma integral, no departamental, los problemas u oportunidades de la empresa.

Los nuevos empresarios consideran que la calidad de los productos o servicios es imperativa; consecuentemente, el control de calidad es primordial en muchas corporaciones. La calidad de un producto es determinada por como el producto cumple con las necesidades del consumidor y así como el producto esté libre de defectos de manufactura y cumpla con los estándares de productividad.

Desde la segunda guerra mundial los fabricantes han aplicado métodos de control estadístico para fabricar y concebir procesos que se traduzcan en productos de mejor calidad y menor costo de producción. El control estadístico se considera como "los métodos estadísticos son usados para medir, controlar e implementar calidad".

Los métodos de control de calidad miden la variación de un proceso; estudian la dispersión de los datos ayudando a analizar el proceso, evalúan su eficiencia para producir alta calidad, bajo costo, y ajustan el proceso para obtener mejores resultados (20, 21).

Para implementar un proceso de manufactura se necesita determinar la variación entre las unidades, la cuál es inherente a cualquier proceso de manufactura. Cuando un proceso incluye sólo variaciones inherentes o aleatorias, el proceso está estadísticamente en control. Un proceso puede estar fuera de control cuando la variación es mayor, por un desajuste de la maquinaria o equipo, por un error del operador o materias primas deficientes o malos métodos de medición; en todos estos casos la variación es debida a causas asignables (22).

Sea cuál sea el caso, en primer lugar, para implementar el control estadístico de proceso es necesario recopilar la información necesaria, seleccionando las variables para su tratamiento. En la producción se reúnen muchos datos, y el procedimiento de fabricación sólo resultará correcto si se realiza una evaluación adecuada; y para que la evaluación sea adecuada, los datos recogidos en el lugar de trabajo son esenciales puesto que servirán de base para tomar medidas y decisiones. Los datos que se deben recoger de las operaciones de producción, dependerán del proceso industrial de que se trate.

Los datos, según su uso, pueden ser de cinco tipos:

Datos para ayudar a comprender la situación real.

Datos para el análisis.

Datos para el control de proceso.

Datos de regulación.

Datos para aceptación o rechazo.

En general, la recopilación de datos puede dividirse en los siguientes grupos:

A. Datos de medición: datos continuos.

B. Datos sobre cantidades: datos de recuento. Unidades defectivas.

Una vez reunidos los datos, se les analiza y extrae la información mediante métodos estadísticos. Desafortunadamente en la industria se utilizan muchas cifras falsas; cuando se cometen errores, entre el 65 y 80% de las veces la culpa es imputable al superior. Sólo del 20 al 35% de la responsabilidad corresponde a los subalternos, pero éstos últimos suelen ser los que reciben los regaños, de manera que optan por pasar cifras falsas. Muchas veces, cuando se obtienen cifras equivocadas se debe a que las personas destinadas a ese oficio no conocen los métodos adecuados, los métodos de producción o los métodos de análisis estadístico (23).

2.4 CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD.

El control de calidad se considera como una rama tecnológica especializada en ciertos métodos de trabajo, aplicados a las diversas actividades industriales, para programar y coordinar las actividades, para mantener y mejorar la calidad a un nivel más económico y que satisfaga al consumidor.

El control de calidad como función industrial, surgió en un ambiente de problemas derivados de la guerra y, en ese mismo periodo se concibió al ingeniero de calidad como un especialista industrial, los dirigentes del gobierno y la industria, conscientes de la situación, tomaron medidas para que el control de calidad ingresara rápidamente en el ámbito industrial.

Los métodos estadísticos básicos del control de calidad son la aceptación por muestreo sobre los productos que entran y salen en una industria, el control de proceso de las actividades reales de transformación y el diseño de experimentos. Los métodos de aceptación por muestreo descansan en la estimación de niveles de unidades defectivas antes o después de que el proceso haya sido terminado. El control de proceso de las actividades de transformación. El control de proceso es más útil durante un proceso para asegurar que la producción no está fuera de los límites aceptables y la manera más común es hacerlo con las cartas de control.

Se consideran siete herramientas básicas para el control estadístico del proceso que son:

Hoja de verificación.

Histogramas.

Diagramas de Pareto.

Diagramas causa - efecto.

Estratificación.

Diagramas de dispersión.

Cartas o gráficas de control.

Las cartas de control son herramientas estadísticas que permiten obtener un mejor conocimiento del proceso a través del tiempo, ya que en ellas se transcriben tanto la tendencia central del proceso como la amplitud de su variación. los límites de control de estas gráficas para un mismo proceso no pueden ser los mismos para dos máquinas o equipos distintos, ya que estos son el resultado de las mediciones hechas para cada una de las maquinas o equipos en estudio (23, 24).

Las gráficas o cartas de control que se usan con mayor frecuencia para el control estadístico del proceso son:

Gráficas de control por variables.

Gráfica de promedios y rangos ($\bar{X} - R$),

Gráfica de datos individuales y rango móvil ($\bar{x} - R$).

Gráfica de promedios y desviación estándar.

Gráficas de control por atributos.

Gráficos de porcentaje de unidades defectivas (p).

Gráficas de cantidades de unidades defectivas (np).

Gráficas de número de defectos por lote (c).

Gráficas de cantidad de defectos por unidad de inspección (u).

Las razones por las cuáles es importante emplear las cartas de control son:

- a) Permiten mejorar la productividad.
- b) Evitan los productos o procesos disconformes.
- c) Evitan ajustes innecesarios en un proceso.
- d) Generan información útil para el análisis de procesos.
- e) Permiten determinar la capacidad de un proceso en términos de fracción defectiva.

Casi cualquier proceso puede mejorar con un programa de diagramas de control. Se sugieren las siguientes etapas generales para implementar el programa. Las directrices anteriores se pueden aplicar tanto a diagramas por variables como por atributos.

- 1) Capacitación.
- 2) Elegir el tipo adecuado de diagrama de control.
- 3) Determinar cuál característica debe controlarse.
- 4) Definir la etapa del proceso.

Los diagramas de control no solamente se usan para vigilar procesos sino además para reducir la variabilidad del proceso. Algo que no puede dejarse de lado, además de conocer las técnicas de control estadístico, es el conocimiento de cada proceso en particular por parte de un especialista o de las personas que intervienen directamente en el proceso de manufactura (25).

2.4.1 ELECCIÓN DEL TIPO DE GRÁFICA DE CONTROL.

A) Diagramas de promedios (X) y rangos (R) o de promedios (X) y desviación estándar (S).
Se considera el uso de diagramas o gráficas de control por variables en los casos siguientes:

- ◆ Se introduce un nuevo proceso o se fabrica un nuevo producto mediante un proceso ya existente.
- ◆ El proceso ha estado funcionando durante algún tiempo, pero tiene problemas crónicos o no puede cumplir con las tolerancias o límites especificados.
- ◆ El proceso tiene problemas y el diagrama de control puede ser útil para fines de diagnóstico (para localización de fallas).
- ◆ Se necesitan pruebas destructivas u otros procedimientos de prueba costosos.
- ◆ Es conveniente reducir al mínimo la aceptación por muestreo u otras pruebas empleadas en etapas posteriores al proceso.
- ◆ Se han utilizado diagramas de control por atributos, pero el proceso está fuera de control, o bajo control, pero con producción inaceptable.
- ◆ Procesos con especificaciones muy estrechas, tolerancias de montaje traslapadas u otros problemas de manufactura difíciles.
- ◆ Situaciones donde el operador debe decidir si ajusta o no el proceso.
- ◆ Se debe demostrar continuamente la estabilidad y la capacidad del proceso.

B) Diagramas por atributos:

Gráficas de porcentaje de unidades defectivas (p),

Gráficas de número de defectos por lote (c), y

Gráficas de cantidad de defectos por unidad de inspección (u).

Debe considerarse el uso de diagramas de control por atributos cuando:

- ◆ Se necesita un control de proceso, pero no pueden obtenerse variables.
- ◆ Los operadores controlan las causas atribuibles y es necesario reducir el rechazo del proceso.
- ◆ El proceso se trata de un operación complicada y la calidad del producto se mide en términos de la ocurrencia de disconformes, del funcionamiento fallido del producto, etc.
- ◆ Casos en los que se necesita un resumen histórico del funcionamiento del proceso. Los diagramas de control por atributos como los de p, c y u son muy eficaces para resumir información del proceso desde el punto de vista administrativo.

C) Diagramas individuales de control.

Es necesario considerar el uso de diagramas de control para elementos individuales con un diagrama de rango móvil en las situaciones siguientes:

- ◆ Procesos en los que es inconveniente o imposible obtener más de una medición por muestreo o cuando mediciones repetidas difieren por errores de laboratorio o análisis. Esto ocurre frecuentemente en los procesos químicos.
- ◆ Procesos en los que la tecnología de pruebas e inspección automatizadas permiten medir toda unidad fabricada.
- ◆ Situaciones en las que los datos se obtienen con baja frecuencia y no es práctico esperar una muestra más grande.

Al inicio de un programa de diagramas de control, suele ser difícil determinar las características del producto o proceso a controlar y las etapas del proceso en que habrán de aplicarse los diagramas. Podemos considerar varias sugerencias.

- ♣ Al inicio de un programa de diagramas de control, es necesario aplicar estos medios a cualquier característica del producto u operaciones de manufactura que se considere importante. Los diagramas proporcionan una retroalimentación inmediata en cuanto a su necesidad.
- ♣ Se eliminan los diagramas de control innecesarios y se adicionan otros que juzguen necesarios por los ingenieros y operadores. Normalmente se utilizan más diagramas de este tipo al principio que después de la estabilidad del proceso.
- ♣ Se conserva información actual con respecto al número y tipos de diagramas de control en el proceso. Es mejor llevar registros preparados para los diagramas de variables y los de atributos. Frecuentemente, después de la implantación inicial de los diagramas de control, se encuentra que su número tiende a aumentar constantemente, para después disminuir casi siempre. Cuando se estabiliza el proceso, suele observarse que el número de diagramas permanece constante de un año a otro. Sin embargo, no son necesariamente los mismos diagramas.
- ♣ Si los diagramas de control se usan de manera eficaz y se obtiene un nuevo conocimiento acerca de las variables críticas del proceso, el total de diagramas X - R aumenta y disminuyen los diagramas de control por atributos.
- ♣ Al inicio de un programa de diagramas de control, habrá normalmente más diagramas por atributos, que se aplican a unidades semiterminadas o terminadas cerca del final del proceso de fabricación. Al aprender más acerca del proceso, de los parámetros y operaciones críticas, los diagramas de control por variables se aplican en las primeras etapas del proceso con la consiguiente disminución en las disconformidades en el producto terminado.
- ♣ En general, cuando los diagramas de control se aplican lo más pronto posible a los procesos, más rápido es el control, y es conveniente incluirlos a nivel de los insumos.

Los diagramas de control son un procedimiento de control en línea de los procesos. Se deben implementar y mantener lo más cerca posible del centro de trabajo para tener una retroalimentación rápida. Además, los operadores del proceso y los ingenieros de producción deben ser los responsables directos de obtener los datos del proceso, mantener los diagramas e interpretar los resultados. Los operadores e ingenieros tienen el conocimiento del proceso y de que se necesita, con el fin de corregir los trastornos en el proceso para mejorar su funcionamiento mediante el uso de las computadoras, las cuales pueden acelerar la retroalimentación y es deseable que formen parte de cualquier sistema moderno de control de procesos en línea (22,23, 24, 25).

2.4.2 DISEÑOS EXPERIMENTALES.

Los diseños de experimentos son una herramienta del control estadístico de procesos que ayudan al experimentador a entender de que manera afectan las variables en proceso. Un proceso es definido como la combinación de materiales, métodos, gente, medioambiente y mediciones, que en conjunto forman servicio, producen un producto o completan un procedimiento (26, 27).

Las variables independientes que influyen en un proceso pueden ser de dos tipos,

- a) Inherentes al proceso. Se incluyen equipo, temperatura, presión, pH, concentración de los reactivos, todo tipo de operaciones unitarias; es decir, las condiciones de operación en un proceso de manufactura.
- b) Inherentes a las materias primas. Todos aquellos insumos que intervienen en el proceso de manufactura de un producto se consideran materias primas.

Al concebir un experimento o una serie de ellos en los cuales se inducen cambios planeados en las variables independientes de un proceso, se puede cuantificar el efecto de cada uno de las variables sobre la variable de respuesta. Los diseños experimentales tienen la ventaja de explorar la relación entre las variables en toda la región experimental y no solamente en las fronteras.

Los objetivos de un diseño experimental son, determinar cuáles variables tienen influencia en la variable dependiente (Y); encontrar valores de la variable independiente (X) que disminuya al máximo la variabilidad de la variable dependiente (Y); predecir el efecto de la variable independiente (X) sobre la variable dependiente (Y); y encontrar la zona óptima (superficie de respuesta), de la variable independiente numéricamente hablando, que proporcione el valor predefinido de la variable dependiente (Y).

La superficie de respuesta es la opción más acertada en los diseños experimentales que tiene como objetivo establecer la relación entre los factores (variable independiente, X) y la variable dependiente (Y), dentro de una región experimental.

Las etapas que comprende la metodología de modelos de superficie de respuesta son:

- 1) Diseño de experimento.
- 2) Recopilación de datos experimentales que se usan para la determinación de una ecuación general que se empleará para predicciones.
- 3) Utilizar un análisis de regresión lineal para seleccionar la ecuación que represente el comportamiento de datos. Esta ecuación puede ser de tres tipos generalmente, lineal, cuadrático y cúbico.
- 4) Análisis de la superficie ajustada mediante gráficas de contorno o superficie.

En la mayoría de los problemas de modelos de superficie de respuesta, se desconoce la forma de la relación entre la respuesta y las variables independientes, por ello, el primer paso consiste en determinar una aproximación en la relación real entre la variable dependiente (Y), y las variables independientes. Por lo general se emplea un polinomio de orden bajo si la respuesta es descrita por una función lineal de las variables independientes; la función de aproximación en el modelo de primer orden es:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n$$

De donde:

Y : Variable de respuesta.

β_0 : Ordenada al origen.

β_1 : Constante experimental que tiene influencia sobre la variable independiente uno.

X_1 : Variable independiente uno.

β_n : Constante experimental que tiene influencia sobre la variable independiente n.

X_n : Variable independiente n.

Cuando existen curvaturas en el sistema debe utilizarse un polinomio de mayor grado. En el modelo cuadrático, la ecuación que lo rige es,

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i + \sum_{i=1}^n \beta_{ii} X_i^2 + \sum_{i,j} \beta_{ij} X_i X_j$$

Cuando $i < j$

De donde:

Y : Variable de respuesta.

β_0 : Ordenada al origen.

β_i : Constante experimental que tiene influencia sobre la variable independiente uno.

X_i : Variable independiente uno.

β_{ij} : Constante experimental de la interacción de las variables i y j .

El problema básico del diseño de experimentos es decidir qué configuración de puntos característicos revelará mejor los aspectos de interés del problema. La cuestión de dónde situar los puntos es, en cierto modo un círculo vicioso. Si supiéramos cómo es la función de respuesta, podríamos decidir donde situar los puntos, pero saber cómo es la función de respuesta es precisamente el objeto de la investigación. Afortunadamente, este círculo vicioso no es insalvable, especialmente cuando los experimentos se pueden realizar secuencialmente, de modo que la información obtenida de un grupo de experimentos puede ser directamente utilizada en la elección de los siguientes.

El experimentador que trata de descifrar un problema se basa en los conocimientos que adquiere de diferentes fuentes. Si existe una teoría sobre la naturaleza del fenómeno estudiado, soportada quizá en consideraciones físicas, químicas, matemáticas o cuales fueran, ésta puede permitir al experimentador trabajar con un modelo teórico definido en el que las únicas incógnitas fuesen los valores de algunos parámetros. Sin embargo, la estrategia adecuada podría ser muy diferentes sin no hubiese una teoría desarrollada, en este caso hay que seguir un enfoque empírico.

En ocasiones se dice que un enfoque empírico es adecuado cuando no se conoce nada sobre el sistema a estudiar. En la práctica siempre se conoce algo. Concretamente, en general se sabrá con cierta seguridad el grado de continuidad en la relación estudiada (28, 29).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La compañía Gist Brocades IPM se divide en dos áreas productivas, en una de ellas se fabrican antibióticos beta lactámicos estériles. A la otra área productiva se fabrican intermedios químicos que sirven como materia prima para la fabricación de algunos antibióticos.

El producto de interés para este trabajo es el Diacetato de benzatina, (DB). Este es un producto que se utiliza para fabricar la sal correspondiente con Penicilina G. Es un producto que en el pasado se fabricó en la misma empresa pero dejó de sintetizarse por variaciones financieras en el mercado y porque el producto fabricado en ese entonces tenía problemas de calidad.

La compañía después de suspender la fabricación compró Diacetato de benzatina a compañías como Bulk Medicines & Pharmaceuticals (Merck) y Omnicem NV, hasta que el precio de compra era muy elevado, (30 a 35 USD). Esto afectaba directamente en el costo de producción de la sal correspondiente de penicilina y disminuía la utilidad. Ante este panorama, se hizo necesario el regresar a fabricar Diacetato de benzatina en las instalaciones de la empresa; esto no resultaría tan sencillo dado que el proceso no era el mejor. Sin embargo, el trabajo me fue asignado e inicialmente consistió en hacer una revisión teórica y experimental en laboratorio. Se hizo necesario preparar el equipo necesario de laboratorio para probar la hidrogenación catalítica, cosa que resultó sumamente difícil, sin embargo, se fabricó Diacetato de benzatina siguiendo el procedimiento existente para luego explorar condiciones experimentales y seleccionar el solvente para el medio de reacción. El tipo de catalizador a usar lo determinaron dos cosas principalmente, la primera de ellas fue la existencia en almacén y el costo.

El principal problema a que nos enfrentamos en el laboratorio fue la hidrogenación, reacción muy lenta y que siempre tuvimos presente que no sería representativa para el escalamiento a nivel de planta.

Se trabajó en el laboratorio hasta que se definieron las condiciones y los lotes fabricados eran repetitivos en sus resultados analíticos, cumpliendo con las especificaciones de calidad vigentes.

La síntesis del Diacetato de benzatina consiste en tres reacciones consecutivas sin algún proceso de separación entre ellas; la primera es la formación de la imina, después la formación de la amina por reducción catalítica y, por último, la formación de la sal. La manera como se siguió la reacción durante el desarrollo del proceso en el laboratorio en un principio fue por cromatografía en capa fina.

Simultáneamente, el laboratorio de control de calidad se encargó de desarrollar un método por cromatografía de líquidos para monitorear la reacción y también un método para determinar la pureza del producto, mientras tanto esta última se determinaba con un método volumétrico.

Después de tener producto sintetizado en laboratorio que cumpla con los requisitos de calidad, se abordó el punto de la recuperación de solvente de los licores madres del proceso. Se desarrolló el método de laboratorio y el procedimiento para hacerlo en la torre de destilación del área química cuando se iniciara la fabricación.

Se prepararon e impartieron cursos de capacitación dirigidos al área de producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad.

Se inició la fabricación en planta con los lotes de ingeniería de procesos y comenzó la optimización del proceso directamente. La primera parte de la optimización consistió en un diseño experimental de dos niveles y dos variables por triplicado, lo cual se denominó diseño experimental uno. Posteriormente se llevó a cabo el segundo diseño experimental factorial completo sin bloques, con dos variables y dos niveles.

Así mismo, sobre la marcha se corrigieron errores inherentes a la fabricación, orillados por el mismo proceso de aprendizaje. Por último, se hizo una exploración diagnóstica estadística al proceso, utilizando análisis de regresión y algunas cartas de control.

El objetivo inicial de desarrollar un proceso para fabricar un producto que cumpliera ciertas especificaciones de calidad, había sido cumplido. Pero, durante la última parte del presente trabajo, las especificaciones del producto cambiaron. Lo cual provocó que el producto ya no cumpliera con un requisito de calidad.

4. OBJETIVOS.

4.1 GENERAL

Desarrollar un proceso de síntesis para Diacetato de benzatina que permita obtener un producto que cumpla con las especificaciones de calidad internas de la empresa.

4.2 PARTICULARES.

Utilizar diseños experimentales para optimar el proceso de fabricación de Diacetato de benzatina.

Reducir costos de producción, para disminuir el costo del producto final.

Recuperar el solvente de los licores madres con una eficiencia superior al 85%.

Reutilizar el solvente recuperado

5. CARACTERÍSTICAS DE LAS MATERIAS PRIMAS.

5.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y DISPOSICIÓN.

BENZALDEHIDO. Aldehído benzoico. C_7H_6O .

Líquido fuertemente refractivo. Se oxida con el aire a ácido benzoico. Volátil.

Sensible a la luz y al aire.

pm 106.12

$d_{4,15}$ 1.05

d_{25} 1.043

peb 179°

pf -56.5°

Soluble en 350 partes de agua

Miscible con alcohol, éter y aceites.

LD50 oral en ratas y puercos de guinea 1000 - 1300 mg/Kg.

Recomendaciones de seguridad.

Peligroso si se inhala. Este producto es narcótico en altas concentraciones.

Evite el contacto con la piel. Puede causar dermatitis por contacto.

Manténgase protegido de la luz y en ausencia de aire.

Disposición.

Tratar al aldehído con un exceso de solución de bisulfito de sodio. La solución tratada puede arrojarse al drenaje con un exceso de agua.

ETILENDIAMINA. 1,2-diaminoetano. $C_2H_4N_2$.

pm 60.10

Líquido volátil con vapores.

d 0.898

peb 116 - 117°

pf 8.5°

Libremente soluble en agua y alcohol, formando un hidrato.

Líquido fuertemente alcalino que absorbe rápidamente CO_2 del aire para formar un carbonato insoluble.

Protejase de la atmósfera. LD₅₀ oral en ratas 1.16 g/Kg

pf del monohidrato 10°

peb 118°

Recomendaciones de seguridad.

Flamable.

Manejese con cuidado por su naturaleza corrosiva e irritante.

Peligroso por inhalación y por contacto con la piel.

Causa quemaduras.

Puede causar sensibilización por contacto con la piel.

Los contenedores deben almacenarse en un lugar con buena ventilación.

En caso de contacto con los ojos, lave inmediatamente con abundante agua y busque atención médica.

Para su manejo utilice ropa apropiada, guantes y protección facial.

Disposición.

Incineración.

En caso de derrame, debe usarse bermiculita o algún otro absorbente y confinarlo para su incineración.

ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL. $C_2H_4O_2$.

pm 60.05

d₂₀ 1.049

peb 117 - 118°

pf 16 - 16.5°

Higroscópico. Incoloro. Miscible con agua, alcohol, glicerina, éter y tetracloruro de carbono.

LD₅₀ oral en ratas 3.53 g/Kg

Incompatible con carbonatos, hidróxidos, muchos óxidos y fosfatos.

Recomendaciones de seguridad.

No se inhale.

Causa severas quemaduras a la piel, irritante, flamable.

En caso de contacto con los ojos, lave inmediatamente con abundante agua y busque atención médica. Su ingestión puede causar severa corrosión en la boca y tracto gastrointestinal con vomito, ematemesis, diarrea, colapso circulatorio, uremia y muerte. La exposición crónica produce erosión del enamel dental, bronquitis e irritación ocular.

Disposición.

Incineración.

En caso de derrame, debe usarse bermiculita o algún otro absorbente y confinarlo para su incineración.

ÉTER ACÉTICO. $C_4H_8O_2$.

pm 88.1

Líquido altamente flamable, volátil. Absorbe agua hasta un 3.3% p/p.

d₂₀ 0.898

peb 77°

pf -83°

Explosividad (% vol en aire) 2.2 a 11.5

Soluble 1mL/10mL de agua a 25°. Mas soluble a bajas temperaturas que a altas.

Mezcla azeotrópica con agua 6.1% p/p con por favor 70.4°

LD₅₀ oral en ratas 11.3mL/Kg

Recomendaciones de seguridad.

Mantengase alejado de fuentes de ignición.

No fumar.

No se inhale el vapor o gas.

No se arroje al drenaje.

Tomense medidas preventivas contra las descargas causadas por estática.

Disposición.

Incineración.

En caso de derrame, debe usarse bermiculita o algún otro absorbente y confinarlo para su incineración.

CLORURO DE SODIO. Sal común. NaCl.

pm 58.45

Cristales cúbicos y blancos. La sal comercial contiene cloruros de magnesio y calcio.

pf 804°

Soluble 1g/2.8 mL de agua a 25°

LD₅₀ oral en ratas 3.75 g/Kg

Disposición.

Diluyase con agua para arrojarlo al drenaje.

SULFATO DE SODIO ANHIDRO. Na₂O₄S.

pm 142.06

Cristales blancos ortorrómbicos bipiramidales.

pf 884°

peb >1700°

d 2.68

Soluble en 3.6 partes de agua. Máxima solubilidad 1:2, 33°.

Insoluble en alcohol.

Disposición.

Secar en las fosas de lodos de la planta de tratamiento de aguas residuales y disponerlo para relleno sanitario.

CATALIZADOR DE PLATINO-PALADIO.

4% Pd - 1% Pt/C (metálico).

Tipo K-0235

Área superficial 1000 m²/g catalizador.

Tamaño de partícula > 80 μm máx 10%

Disposición.

El catalizador húmedo se coloca en doble bolsa de polietileno, y se almacena en cuñetes (32).

(Todos ref. 30, 31).

6. MÉTODOS DE ANÁLISIS Y ESPECIFICACIONES.

6.1 MÉTODOS DE ANÁLISIS.

EQUIPO.

Potenciómetro Beckman modelo Φ 45 pH meter.

Cromatógrafo de líquidos Hewlett Packard HP 1050. Software HP Vectra VL2 4/66.

Cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP 5890 PLUS.

Equipo de infrarrojo FT - IR, NICOLET 250.

Espectrómetro UV/VIS Perkin Elmer Lambda 20. Software UV Winlab.

Aparato para determinar punto de fusión Mettler FP 61.

Nota. Todos los equipos están calibrados y calificados; los métodos analíticos están validados.

Referencias.

Métodos de análisis y especificaciones: Gist Brocades.

PARÁMETRO	MÉTODO
ASPECTO	Visual - directo.
ABSORBANCIA	Espectrofotométrico. Solución al 10% en agua. Celda de 1 cm de paso de luz. Lectura a 420 nm.
CONTENIDO DE FIERRO	Colorimétrico - visual; 2 g en 20 mL de agua.
IDENTIFICACIÓN POR I.R.	Dispersión a \pm 250 % en bromuro de potasio.
PUNTO DE FUSIÓN	Capilar.
PUREZA POR TITULACIÓN	Titulación volumétrica ácido - base. Titulante, ácido perclórico 0.1 N, indicador cristal violeta; muestra \pm 250 mg.
PUREZA POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS.	HPLC fase reversa; la muestra se disuelve en búffer de fosfatos pH 7.5, y se lee a 215 nm.
pH	Potenciométrico, solución al 5% en agua.
IMPUREZAS POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA	CCF; se preparan estándares de DB, etilendiamina y diacetato de monobenziletildiamina.
SOLUBILIDAD	Soluble al 17.45 % en agua. Al 33.0 % en metanol, y al 9.4 % en agua - metanol.

Tabla No. 2. Métodos de análisis para Diacetato de benzatina.

6.2 ESPECIFICACIONES.

Durante 1995 las especificaciones fueron similares a excepción de la pureza por cromatografía de líquidos y el diacetato de monobenziletildiamina. Estos dos parámetros entraron en vigencia en 1996 y aplican hasta la fecha.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN
ASPECTO	Polvo blanco libre de materiales extraños.
ABSORBANCIA	No mayor de 0.04
CONTENIDO DE FIERRO	No mayor de 10 ppm.
IDENTIFICACIÓN POR I.R.	Positiva.
PUNTO DE FUSIÓN	113 - 118 °C.
PUREZA POR TITULACIÓN	98 - 101 %.
PUREZA POR CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS.	99 - 101 %
pH	5.0 - 6.0
DIACETATO DE MONOBENZILETILENDIAMINA	≤ 0.1 %.
SOLUBILIDAD	Pasa la prueba.

Tabla No. 3. Especificaciones para Diacetato de benzatina.

7. PARTE PRÁCTICA.

7.1 LISTA DE MATERIALES Y EQUIPO BÁSICOS.

Reactor de acero inoxidable de capacidad de 1 L.
Barras magnéticas.
Material de cristalería. (Vasos de precipitados, pipetas, etc).
Cámara de elusión.

Hidrógeno con pureza mínima 99.99 %. LINDE, Praxair Inc.
Nitrógeno con pureza mínima 99.99 %. LINDE, Praxair Inc.
Etilendiamina grado industrial, pureza 99.0 %. BASF Corporation.
Benzaldehído grado industrial, pureza mínima 99.0 %. QUEST.
Solvente grado industrial, pureza mínima de 99.0 %.
Cromatofólios de sílica gel 60 F254, E. MERCK.
Agua destilada.
Estándar de Diacetato de benzatina. E. Merck.
Cristales de yodo. E. Merck.
Ácido acético grado industrial, pureza de 99.0 - 101.0 %.
Sulfato de sodio, humedad no mayor a 0.2 %.

7.2 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

Las etapas que comprende la investigación fueron las siguientes:

1. Documentación bibliográfica y hemerográfica.
2. Pruebas iniciales de reproducibilidad y sensibilidad al proceso existente, (etapa inductiva).
Las primeras pruebas sirvieron para descartar el proceso anterior de fabricación del diacetato de benzatina. por tener problemas de calidad, por resultar inoperante por su complejidad, y por utilizar mezcla de solventes no recuperables.
3. Cambio de proceso. Manipulación de variables para establecer las condiciones del nuevo proceso.
4. Pruebas de recuperación del solvente.
Este desarrollo fue paralelo al desarrollo del proceso de fabricación. La transferencia de tecnología y las pruebas de funcionalidad resultaron satisfactorias.
5. Reutilización del solvente destilado.
Las pruebas de uso del solvente recuperado se hicieron en laboratorio y directamente en la planta química.
6. Transferencia de tecnología.
Los ajustes a proceso se hicieron directamente en la planta química.
7. Después de algunos ajustes al proceso, se hicieron dos diseños experimentales para optimizarlo.

Antes de iniciar la producción se impartió capacitación al personal operativo, supervisores y jefes de producción, así como al personal del departamento de control de calidad y aseguramiento de calidad.

En la hoja siguiente se muestra un diagrama de bloques (figura No.2), con las etapas del trabajo de investigación para desarrollar el proceso de fabricación.

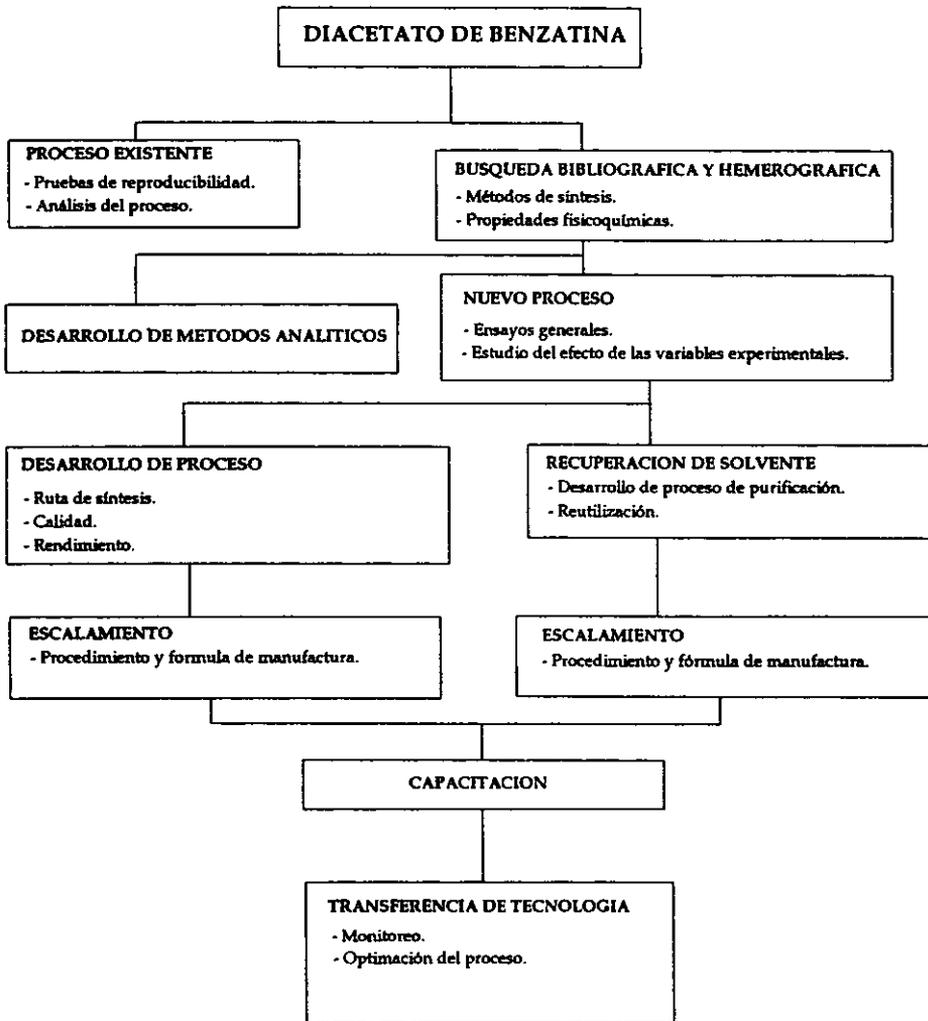


Figura No. 2. Etapas del desarrollo del proceso de fabricación de Diacetato de benzatina.

7.3 TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA.

La transferencia de tecnología consiste en hacer reproducible un proceso o fórmula de fabricación de escala laboratorio a escala mayor; con la finalidad de garantizar la adecuada estabilidad física y química del producto y que a su vez cumpla con los requisitos de calidad y productividad.

El tamaño intermedio entre el laboratorio y la planta productiva se llama planta piloto. En nuestro caso no contamos con una planta piloto, así que la transferencia del proceso se hizo directamente a la planta química.

En la planta, se divide la solución de amina en dos partes iguales para cristalizar con ácido acético.

La siguiente tabla muestra las cantidades de materias primas para fabricar DB.

MATERIALES	mmoles Laboratorio	Cantidad Laboratorio	mmoles Planta	Cantidad Planta
N,N-Dibenziletildiamina.	0.516	122.938 g	1.032	245.967 Kg
Etilendiamina	0.516	31.000 g	1.032	62.000 Kg
Solvente para etilendiamina		100.000 ml		200.000 l
Benzaldehido	1.032	109.500 g	2.064	219.000 Kg
Agua para lavado		100.000 ml		200.000 l
NaCl		20.000 g		40.000 Kg
Fase acuosa removida		110 - 115 ml		220 - 225 l
N, N-Dibenziletildiamina	0.510	124.015 g	1.030 g	248.031 Kg
Carbón activado		1.200 g		1.000 Kg
Catalizador		4.000 g		1.000 Kg
Agua para lavado		160.000 ml		320.000 l
NaCl		30.000 g		60.000 Kg
Agua removida		160.000 ml		320 - 325 l
Sulfato de sodio anhidro		30.000 g		60.000 Kg
Diacetato de benzatina	0.516	185.936 g	0.516	185.936 Kg
Acido acético	0.930	62.000 g	0.930	62.000 Kg

Tabla No. 4. Cantidades en el proceso de Diacetato de benzatina.

7.3.1 BALANCE ESTEQUIOMETRICO.

SINTESIS DE LA IMINA

INICIO	ETILENDIAMINA		2 BENZALDEHIDO	
	Kg	62.000		219.000
	mol	1.032		2.064
REACCIONAN	mol	1.032		2.064
EQUILIBRIO		g		g
	Kg			N,N - DIBENZALETILENDIAMINA
	mol			AGUA
				245.967
				37.200
				1.032
				2.067

SINTESIS DE LA AMINA

INICIO	N,N - DIBENZALETILENDIAMINA		2 HIDROGENO	
	Kg	245.967		4.200
	mol	1.032		exceso
REACCIONAN	mol	1.032		
EQUILIBRIO		g		g
	Kg			N,N - DIBENZILETILENDIAMINA
	mol			
				248.031
				1.032

SINTESIS DEL DIACETATO

INICIO	N,N - DIBENZILETILENDIAMINA		2 ACIDO ACETICO	
	Kg	248.031		124.000
	mol	1.032		2.064
REACCIONAN	mol	1.032		2.064
EQUILIBRIO		g		g
	Kg			DIACETATO DE BENZATINA
	mol			
				371.872
				1.032

7.4 DISEÑOS EXPERIMENTALES.

Los diseños experimentales son una herramienta estadística que en este caso sirvió para cuantificar el efecto de cada una de las variables independientes modificadas intencionalmente, sobre las variables de respuesta. Los dos diseños experimentales que se realizaron en esta optimización de proceso son de superficie de respuesta.

7.4.1 DISEÑO EXPERIMENTAL UNO.

Luego de ensayar en el laboratorio hasta el lote DB-32, y debido a que la necesidad de fabricar el producto era apremiante, se fabricaron 10 lotes de ajuste en planta; posteriormente se concibió un diseño experimental factorial con dos variables y dos niveles. Dicho diseño experimental se realizó fabricando los lotes correspondientes en la planta bajo vigilancia y monitoreo cercanos.

Los lotes de diacetato de benzatina DB-67240 al DB-68251 abarcan la primera fase de la optimización del proceso, la cuál comprende 12 lotes fabricados en julio y agosto de 1995, tres lotes por variable, fabricados en el área química. En la tabla se muestran las corridas y resultados.

Es necesario mencionar que el orden de las corridas en la fabricación del producto se modificó intencionalmente debido a que por tratarse de un nuevo proceso, la experiencia del personal de producción era limitada.

Diseño experimental. Factorial con dos variables y dos niveles.
Tipo. Superficie de respuesta.
Experimentos. 4; por triplicado.
Bloques. NA.
Modelo seleccionado. Lineal.

Variables independientes.	Unidades	Nivel -1	Nivel +1
X1 Temperatura de hidrogenación.	(°C)	27.5	32.5
X2 Exceso de Etilendiamina.	(%)	8	10

Variables de respuesta:

Rendimiento %
 Punto de fusión °C
 Pureza volumétrica %
 Pureza por HPLC %
 Solubilidad Pasa o no pasa, (0 - 1, respectivamente).

En la tabla No. 5, se muestra el orden de las corridas, condiciones y resultados analíticos del diseño experimental uno.

Lote	Orden	T Hid	Exc EDA	Rend	P HPLC	P Vol	PF	Solubilidad
67,243	1	-1	-1	81.68	98.50	99.90	114.50	Pasa
67,244	2	-1	-1	82.97	99.20	99.70	114.10	Pasa
67,245	3	-1	-1	79.48	98.50	98.74	114.40	Pasa
68,246	4	1	1	80.74	97.60	98.36	114.30	Pasa
68,247	5	1	1	82.24	98.10	97.64	113.50	Pasa
68,248	6	1	1	80.12	98.80	98.80	112.30	No pasa
67,240	7	-1	1	82.90	98.90	99.09	114.00	Pasa
67,241	8	-1	1	80.60	99.20	99.72	113.30	Pasa
67,242	9	-1	1	82.92	98.30	99.70	113.70	Pasa
68,249	10	1	-1	83.14	98.00	99.00	113.70	No pasa
68,250	11	1	-1	75.47	99.28	99.50	114.10	Pasa
68,251	12	1	-1	80.02	99.16	99.50	113.30	Pasa

Tabla No. 5. Resultados del diseño experimental uno.

7.4.2 DISEÑO EXPERIMENTAL DOS.

Desde el inicio de la fabricación de Diacetato de benzatina con el nuevo proceso el 30 de mayo de 1995, se ajustaron algunas variables con el objeto de optimar el proceso:

Temperatura de hidrogenación. (Estudiada en el diseño experimental uno).

Cantidad de catalizador. (Para disminuir costos).

Exceso de etilendiamina. (Estudiada en el diseño experimental uno).

Cantidad de ácido acético. (Para mejorar el rendimiento).

Hasta ese momento solo faltaba eliminar una impureza que se presume se trata del Diacetato de monobenziletildiamina; para eliminar esa impureza, y para terminar de estudiar el efecto de la temperatura de hidrogenación y del exceso de EDA; se propuso el siguiente diseño experimental:

Diseño experimental. Factorial completo sin bloques con dos variables y dos niveles.

Tipo. Superficie de respuesta.

Experimentos. 7

Bloques. NA.

Modelo seleccionado. Lineal.

Variables independientes.	Unidades	Nivel -1	Nivel +1
X1 Temperatura de hidrogenación.	(°C)	7.5	17.5
X2 Exceso de Etilendiamina.	(%)	0	4

Variables de respuesta:

Rendimiento %

Punto de fusión °C

Pureza volumétrica %

Pureza por HPLC %

Solubilidad Pasa o no pasa, (0 - 1, respectivamente).

Esta fase se llevo a cabo en el laboratorio, y obviamente se hicieron varias consideraciones para plantear siguientes cambios en el proceso de manufactura en la planta química.

Lote	Orden	T Hid	Exc EDA	Rend	P HPLC	P Vol	PF	pH	Abs	Solub
DB48	1	-1	-1	56.90	99.61	99.25	114.80	5.25	0.011	Pasa
DB49	2	1	-1	68.89	99.78	99.18	115.80	5.35	0.014	Pasa
DB50	3	-1	1	70.19	99.72	99.00	115.20	5.43	0.009	Pasa
DB51	4	1	1	71.96	97.94	99.27	114.80	5.23	0.004	Pasa
DB52	5	-1	-1	63.73	98.64	99.41	114.90	5.44	0.019	No
DB53-54	6	1	1	78.84	97.92	99.50	114.10	5.44	0.007	Pasa
DB55	7	-1	-1	68.63	ND	99.30	115.10	5.54	0.020	No

Tabla No. 6. Resultados del diseño experimental dos.

7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se estudió el efecto de 16 variables sobre el proceso de síntesis de diacetato de benzatina. Para este efecto se analizaron los resultados de 50 lotes, (65230 al 80281).

Las variables se enlistan a continuación.

Exceso de etilendiamina.
Temperatura de condensación.
Tiempo de adición de benzaldehído.
Cantidad de catalizador.
Consumo de hidrógeno.
Temperatura inicial de hidrogenación.
Temperatura máxima de hidrogenación.
Presión de hidrogenación.
Tiempo de hidrogenación.
Volumen de acetato de etilo adicionado a la solución de amina partes A y B.
Temperatura de cristalización partes A y B.
Tiempo de adición de ácido acético, partes A y B.
Equivalentes de ácido acético.
Humedad de torta.
Volumen de la fase acuosa del primer lavado.
Volumen de la fase acuosa del segundo lavado.

Para el estudio estadístico de los lotes mencionados nos valimos de las siguientes herramientas:

Análisis de regresión; para estimar la relación lineal o no lineal entre dos variables.

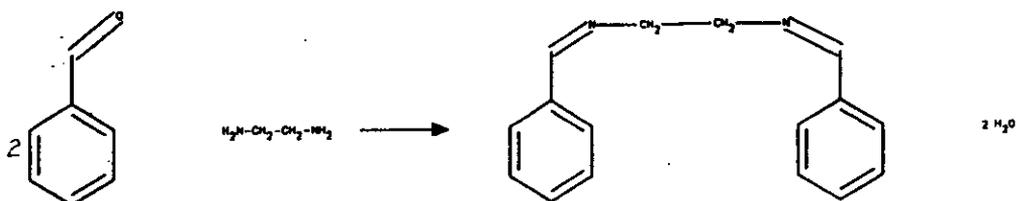
Gráficas de control por variables: gráfica de promedios y rangos (\bar{X} - R), datos individuales y rango móvil (\bar{x} - R); que son gráficas que sirven para analizar la tendencia y variabilidad del proceso.

8. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO.

El diacetato de benzatina (DB), es el resultado de la síntesis de tres reacciones ininterrumpidas, en donde no se aíslan los intermedios de reacción.

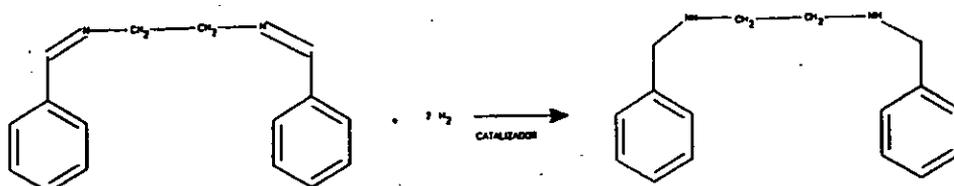
La primer reacción se denomina formación de la N, N-Dibenzalilendiamina, tratándose de una reacción de condensación, donde una mol de etilendiamina reacciona con dos moles de benzaldehído.

REACCIÓN.



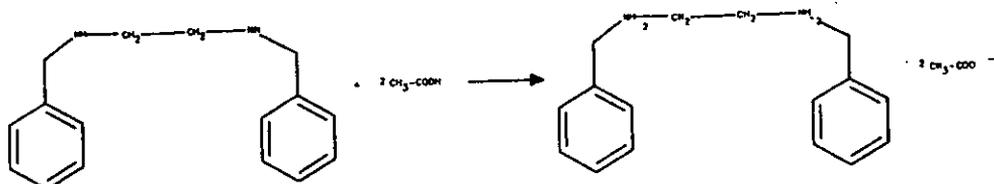
La segunda reacción, o formación de la N, N-Dibenzilendiamina, es una reacción de reducción catalítica. Se usa hidrógeno para eliminar las dobles ligaduras en la molécula de imina. En esta reacción 2 moles de hidrógeno reaccionan con una mol de la imina.

REACCIÓN.



Por último, la tercer reacción es la formación de la disal correspondiente con ácido acético. Dos moles de ácido acético reaccionan con una mol de N, N-Dibenzilendiamina.

REACCIÓN.



Formación de N,N-Dibenziletildiamina.

En un reactor de acero inoxidable se carga el solvente orgánico y a continuación etilendiamina; la mezcla se agita y enfría. Por otro lado se carga el benzaldehído a un tanque de presión. Se adiciona a temperatura y tiempo controlados para así darse la primera reacción, la formación de la N,N-Dibenziletildiamina.

La amina se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio. Se separan las fases, la fase acuosa se ajusta en pH si es necesario, se muestrea y se manda a la planta de tratamiento de aguas residuales. La fase orgánica se transfiere al reactor hidrogenador.

De la fase orgánica se toma una muestra y se manda al laboratorio de control de calidad para su análisis.

Formación de N,N-Dibenziletildiamina.

Esta es una reducción catalítica con hidrógeno. Se carga el catalizador, se hacen lavados de nitrógeno a la solución a reducir; se ajusta la temperatura y se comienza la reacción al alimentar hidrógeno al sistema. La reacción se lleva a temperatura y presión controlada. Al terminar la hidrogenación, una muestra de solución es tomada y enviada al laboratorio de control de calidad para su análisis.

La solución de amina se enfría y filtra para recuperar el catalizador y enviarlo al almacén de residuos peligrosos. La solución orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se separa y seca con un agente secante. La fase acuosa se ajusta en pH si es necesario, se muestrea y se manda a la planta de tratamiento de aguas residuales. De la solución orgánica lavada y seca, se toma muestra y se envía a control de calidad para su análisis. La fase orgánica se separa en dos partes iguales, cristalizando a cada una por separado.

Formación del Diacetato de N,N-Dibenziletildiamina.

La tercera reacción, o formación del Diacetato de benzatina, se logra al agregar ácido acético, la cristalización del producto es espontánea. Al término de la adición del ácido se enfría para que termine de cristalizar el producto.

El diacetato de benzatina se filtra en centrifugas horizontales, se escurre y se lava con solvente. Los licores madres y el solvente de lavado se almacena en tanques para su posterior purificación por destilación.

El producto se descarga de las centrifugas y se seca a presión reducida en secadores rotativos. El producto seco se muele para posteriormente envasarlo, muestrearlo y enviarlo al almacén de cuarentena hasta que se libere el lote.

Para la descripción esquemática del proceso, remitase al anexo A.1 y A.2; donde se encuentran el diagrama de equipo y el diagrama de bloques, respectivamente.

9. RECUPERACIÓN DE SOLVENTE.

La recuperación del solvente utilizado durante la síntesis de Diacetato de benzatina es muy importante ya que esto impacta directamente al costo del producto, pero además tiene importancia desde el punto de vista ecológico al no tener desechos orgánicos, que al ser incinerados contaminan el ambiente.

El proceso de recuperación de solvente consiste en lo siguiente:

Los licores madres del diacetato de N, N-Dibenziletilendiamina se cargan a un reactor de acero inoxidable, se agrega cloruro de sodio y agita. Se separan fases, drenando la fase acuosa hacia la planta de tratamiento de aguas residuales. Se ajusta el pH de la fase orgánica si es necesario.

Los licores tratados se cargan a la olla de la torre de destilación y se descabezan. Las cabezas se apartan para su tratamiento.

El destilado debe contener menos de 2.5 % de agua, si es así se continua destilando hasta que la humedad sea menor de 1.0 %. Si no es así se continua descabezando.

Las cabezas se apartan para su tratamiento.

El pH del destilado se ajusta y se continua con la destilación. Las colas se enfrían, se descargan en tambos y se envían al almacén de residuos peligrosos para su disposición.

El solvente destilado se almacena en los tanques destinados a ello; se muestrea y envía al laboratorio de control de calidad para su análisis y su dictamen.

El tratamiento de cabezas consiste en tratarlas con cloruro de sodio y separar fases. Si la fase orgánica contiene menos del 1.0 % de humedad, se envía al tanque de solvente destilado, si esta arriba se repite el secado. Si después de tres tratamientos no cumple con la humedad, se manda al tanque de solvente sucio para su posterior destilación.

En el anexo A.3, se encuentra el diagrama de bloques del proceso de recuperación de solvente.

9.1 EFICIENCIA.

A continuación se fundamenta la recuperación del solvente describiendo los balances de materiales.

Para este efecto los licores madres del proceso de fabricación de diacetato de benzatina están compuestos por un azeótropo de solvente - agua aproximadamente al 7% agua p/p; además mezcla de solvente - agua con 3 % agua p/p.

La mezcla solvente - agua está saturada de agua; para mezclas con más del 3 % se tiene separación de fases. Esto quiere decir que la mezcla de solvente - agua por destilar tiene 3 % de agua.

En la operación de destilación se desea eliminar esa agua hasta lograr tener el solvente con un máximo del 1 % de agua. De esta manera podrá ser reutilizado, garantizar una buena calidad y tener un buen proceso.

Capacidad de la olla de destilación	aprox. 3000 Kg
Contenido de agua en la solución a destilar	aprox. 3 %
Cantidad de agua en 3000 Kg de soln.	$3000(0.03) = 90.0 \text{ Kg}$
Contenido de agua en el solvente destilado	Máximo 1 %

De un balance de materia se obtiene lo siguiente:

$$A = B + C \quad \text{Ec. 1}$$

$$A\chi_A = B\chi_B + C\chi_C \quad \text{Ec. 2}$$

$$A = 3000 \quad \chi_A = 0.03$$

$$B = ? \quad \chi_B = 0.07$$

$$C = ? \quad \chi_C = 0.01$$

Despejando C de la Ec. 1

$$C = A - B$$

Sustituyendo en la Ec. 2

$$A\chi_A = B\chi_B + (A - B)\chi_C$$

$$A\chi_A = B\chi_B + A\chi_C - B\chi_C$$

$$B(\chi_B - \chi_C) = A(\chi_A - \chi_C)$$

$$B = A(\chi_A - \chi_C) / (\chi_B - \chi_C)$$

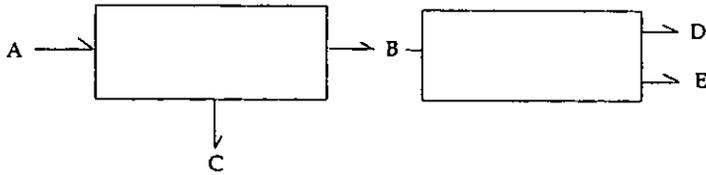
$$B = 3000 (0.03 - 0.01) / (0.07 - 0.01)$$

$$B = 1000$$

$$C = A - B$$

$$C = 3000 - 1000$$

$$C = 2000$$



A= Entrada de mezcla solvente-agua por destilado, con 3% de agua.

B= Fracción destilada del azeótropo, con 7% de agua.

C= Fracción destilada, con 1% de agua.

A= 3000 Kg (de los cuales 90 Kg son agua).

B= 1000 Kg (de los cuales 70 Kg son agua).

C= 2000 Kg (de los cuales 20 Kg son agua).

A = B + C Además,

90 Kg agua entrada = 70 Kg agua que sale en azeótropo + 20 Kg de agua que sale en el producto.

De la corriente B hay una separación de fases y se elimina una parte de agua (D) y queda otra parte con el 3% de agua (E).

De un balance de materiales:

$$B = 1000 \text{ L}$$

$$D = 958 \text{ L}$$

$$E = 42 \text{ L}$$

$$B = D + E$$

$$B\chi_B = D\chi_D + E\chi_E$$

$$B = 1000 \quad \chi_B = 0.07$$

$$D = ? \quad \chi_D = 0.03$$

$$E = ? \quad \chi_E = 1.00$$

$$E = B - D$$

$$B\chi_B = D\chi_D + B - D$$

$$D(1 - \chi_D) = B(1 - \chi_B)$$

$$D = B(1 - \chi_B) / (1 - \chi_D)$$

$$D = 1000(1 - 0.07) / (1 - 0.03)$$

D= 958 Más de solvente-agua con 3% de agua.
 E= B - D
 E= 100 - 958
 E= 42 L agua

La corriente D se vuelve a destilar en la siguiente corrida.

Para fines de cálculo de la eficiencia de la destilación se considera lo siguiente:

Al final de cada corrida quedan aproximadamente 150 Kg de colas que contienen residuos de la operación y solvente principalmente. Consideramos que de esos 150 Kg, 100 Kg son de solvente.

Otra pérdida es el solvente que se va a la atmósfera por la cima de la columna de destilación, la cual es mínima y se considera despreciable.

La corriente D tiene la misma proporción que A, por lo cual:

La entrada neta de líquido por destilar = A - D
 = 3000 - 958
 = 2042 Kg

Corriente de solvente destilado = C - colas
 = 2000 - 150
 = 1850 Kg

Solvente contenido en la entrada neta de líquido por destilar = 2042 (1 - 0.03)
 = 1980 Kg

Solvente contenido en el destilado = 1850 (1 - 0.01)
 = 1831 Kg

Los siguientes cálculos son para considerar únicamente el solvente sin la interferencia del contenido de agua en las corrientes.

EFICIENCIA EN LA DESTILACIÓN = Solvente recuperado / Entrada de solvente por destilar
 = 1831 / 1980
 = 0.9247
 = 92.5 % aproximadamente.

Esto es la eficiencia durante el proceso de destilación, sin considerar pérdidas prácticamente despreciables de solvente que se tienen durante el proceso de síntesis del diacetato de benzatina.

9.2 REUTILIZACIÓN.

El solvente recuperado por destilación se reutiliza en un 70 - 75 % en la síntesis del diacetato de N, N-Dibenziletildiamina, lo cual hace que el costo de producción del producto disminuya.

El solvente recuperado también se reutiliza para otros procesos de fabricación en la compañía, tal es el caso de la Dicloxacilina sódica y la Ampicilina sódica.

10. COSTOS.

El presente análisis se limita a mostrar el beneficio económico de fabricar Diacetato de benzatina con el nuevo proceso vs. el costo de producto de importación.

Consideración.

El costeo se hizo considerando la equivalencia del dólar norteamericano, respecto a la moneda nacional, de \$7.62 / 1 USD.

Se considera sobre el costo químico un 5% del costo por mano de obra y 2% por energía.

Rend. estequiométrico: 100 % 371.871 Kg
Rend. estandar: 76.0 % 283.455 Kg

Material	Unidad	Cantidad	Costo unitario (\$)	Costo Total (\$)	Costo Tot. (usd) ts: 7.62	Costo Unitario (\$)	Costo por Kg (usd)	Costo por Kg (USD).		
								70% solv. recuperado	75% solv. recuperado	
Catalizador.	Kg	1.00	4,228.20	4,228.20	554.88	14.9167	1.9576	1.9576	1.9576	
Etilendiamina.	Kg	62.00	22.40	1,388.80	182.26	4.8995	0.6430	0.6430	0.6430	
Benzaldehído.	Kg	220.00	24.43	5,374.60	705.33	18.9610	2.4883	2.4883	2.4883	
Carbon activado.	Kg	1.00	14.52	14.52	1.91	0.0512	0.0067	0.0067	0.0067	
Solvente nuevo.	Lts	3,665.00	5.00	18,325.00	2,404.86	64.6687	8.4841	2.5452	2.1210	
Cloruro de sodio.	Kg	100.00	0.86	86.00	11.29	0.3034	0.0398	0.0398	0.0398	
Sulfato de sodio anh.	Kg	60.00	1.60	96.00	12.60	0.3387	0.0444	0.0444	0.0444	
Acido acético glacial.	Kg	112.00	6.12	685.44	89.95	2.4182	0.3173	0.3173	0.3173	
Hidrogeno.	m3	82.00	16.18	1,326.76	174.12	4.6807	0.6143	0.6143	0.6143	
Suma							14.9285	6.6066	8.2324	
Aportación de un solv. destilado en la proporción indicada:									1.7817	1.9089
Más 5% por mano de obra.							0.7298	0.4328	0.4116	
Más 2% por energía.							0.2919	0.1731	0.1646	
Costo total por Kg:							19.6472	11.0442	10.7176	

Tabla No. 7. Costo del Diacetato de benzatina.

11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

11.1 DISEÑOS EXPERIMENTALES; DIAGRAMAS DE SUPERFICIE DE RESPUESTA.

a) DISEÑO EXPERIMENTAL UNO.

Después de obtener los resultados para los coeficientes de las variables en estudio en la primera etapa de desarrollo del proceso de fabricación de diacetato de benzatina (DB), se pueden establecer los modelos matemáticos que explican el presente diseño experimental.

Los resultados se ajustan a un modelo lineal regido por la ecuación:

$$\text{Donde: } Y = A + BX_1 + CX_2$$

Y= Variable de respuesta.

X₁= Temperatura de hidrogenación.

X₂= Exceso de etilendiamina.

A= Ordenada al origen o intercepto.

B= Coeficiente de correlación para la variable X₁.

C= Coeficiente de correlación para la variable X₂.

Las ecuaciones obtenidas explican como afectan las variables experimentales sobre la variable de respuesta estudiada. El signo positivo (+), indica que se favorece o incrementa el valor de la variable dependiente. El signo negativo (-), por tanto, indica que la variable independiente es antagonica a la variable de respuesta.

Nota: Variables decodificadas.

RENDIMIENTO.

A= 81.5150

B= -1.2267

C= 0.0717

Ecuación de la recta: $\text{Rend} = 81.5150 - 1.2267(\text{Temp hidrog}) + 0.0717(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es pequeña (CV=3.91%), considerando que se trata de un proceso químico nuevo. El coeficiente de correlación es pobre ($r^2=16.56\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación débil entre las variables estudiadas.

La temperatura de hidrogenación afecta directamente el rendimiento del proceso.

PUREZA POR HPLC.

A= 98.6283

B= -0.1383

C= -0.1450

Ecuación de la recta: $\text{PHPLC} = 98.6283 - 0.1383(\text{Temp hidrog}) - 0.1450(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña (CV=0.57%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=14.44\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación débil entre las variables estudiadas. Si se observa la figura No. 3. Superficie de respuesta para el diseño experimental uno, a las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido no es capaz de cumplir la especificación de pureza superior de 99%.

PUREZA VOLUMÉTRICA.

A= 99.1375

B= -0.3375

C= -0.2525

Ecuación de la recta: $\text{PVOL} = 99.1375 - 0.3375(\text{Temp hidrog}) - 0.2525(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña ($CV=0.57\%$). El coeficiente de correlación es de ($r^2=43.01\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación moderada entre las variables. Si se observa la figura No. 3. Superficie de respuesta para el diseño experimental uno, a las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido cumple la especificación de pureza volumétrica superior de 99%.

PUNTO DE FUSIÓN.

A= 113.7667

B= -0.2333

C= -0.2500

Ecuación de la recta: $PF= 113.7667 - 0.2333(\text{Temp hidrog}) - 0.2500(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña ($CV=0.49\%$). El coeficiente de correlación es de ($r^2=33.68\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación débil entre las variables estudiadas. En ambas variables el efecto es antagónico al punto de fusión. Si se observa la figura No. 3. Superficie de respuesta para el diseño experimental uno, a las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido cumple la especificación de punto de fusión de 113 - 118°C.

SOLUBILIDAD.

A= 0.8333

B= -0.1667

C= -0.0000

Ecuación de la recta: $SOLUB= 0.8333 - 0.1667(\text{Temp hidrog})$

La variabilidad de los datos es muy grande ($CV=46.19\%$). Esto se debe a problemas de lavado en el producto. El coeficiente de correlación es de ($r^2=20.00\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación muy débil. La naturaleza de la influencia es nula por el exceso de EDA y mínimo por la temperatura de hidrogenación.

En las ecuaciones expresadas se observa que la temperatura de hidrogenación (X_1), es la variable que más afecta a la variable dependiente (Y).

De la misma manera, la temperatura de hidrogenación influye de manera negativa en la pureza del diacetato de benzatina (DB).

En el caso del exceso de etilendiamina (EDA), (X_2); la influencia antagónica es moderada para la pureza por volumetría y para el punto de fusión.

Basandose en los resultados anteriores y en el diagrama de superficie de respuesta (Figura No. 3); se recomendaron las siguientes condiciones para el segundo diseño experimental:

Temperatura de hidrogenación: Menor de 27.5°C

Exceso de Etilendiamina: Menor del 8%

Consideración: Un exceso de 10% de EDA puede aumentar el rendimiento del proceso. Sin embargo, internamente se decidió sacrificar el rendimiento para mejorar la calidad del producto.

En la Figura No. 3. (Superficie de respuesta para el diseño experimental uno), la zona óptima se representa por la superficie en blanco.

Los resultados del análisis de varianza aplicado a los resultados de éste diseño experimental se tabulan a continuación:

VARIABLES	F VALOR		F	PROB > F		R _{eq}	R _{eq}	R _{eq}	PARAMETRO ESTIMADO		Parametered 1 for Ho		PROV > N		
	F	VALOR		PROB > F	% CV				Interccepto	X1	X2	Interccepto	X1	X2	X1
RENDIMIENTO	0.8984	0.4427	3.9100	0.1656	0.1894	0.1894	0.1894	0.1894	81.5150	-1.2267	0.0717	88.6700	-1.3340	7.8 E-2	0.9296
P FUS	2.2880	0.1575	0.4900	0.3368	0.1894	0.1894	0.1894	0.1894	113.7667	-0.2333	-0.2900	711.2000	-1.4290	-1.5430	0.1325
P VOL	3.3970	0.0796	0.5700	0.4301	0.3035	0.3035	0.3035	0.3035	99.1375	-0.3375	-0.2325	613.0000	-2.0970	-1.5610	0.1329
P HFIC	0.7398	0.4956	0.5700	0.1444	-0.0457	-0.0457	-0.0457	-0.0457	98.6283	-0.1387	-0.1450	608.7000	-0.8609	-0.8919	0.4169
SOLUBILIDAD	1.1250	0.3664	44.1900	0.2000	0.0720	0.0720	0.0720	0.0720	0.8333	-0.1667	0.0000	7.5000	-1.5000	-5.91 E-13	0.1679

Tabla No. 8. ANOVA para el diseño experimental uno.

Para construir el diagrama de superficie de respuesta se consideran los parámetros de optimación que se muestran enseguida. Los criterios para esta selección fueron los objetivos internos de la compañía. En el caso de la pureza por cromatografía de líquidos se elige 98.8% como nivel inferior de optimación solo para ilustrarlo.

VARIABLE	NIVEL INFERIOR DE OPTIMACIÓN	NIVEL SUPERIOR DE OPTIMACIÓN
Rendimiento.	81.0	85.0
Punto de fusión..	114.0	118.0
Pureza volumétrica.	99.0	100.0
pureza por HPLC.	98.8	100.0

El siguiente gráfico se refiere al diagrama de superficie de respuesta o zona óptima para el diseño experimental uno.

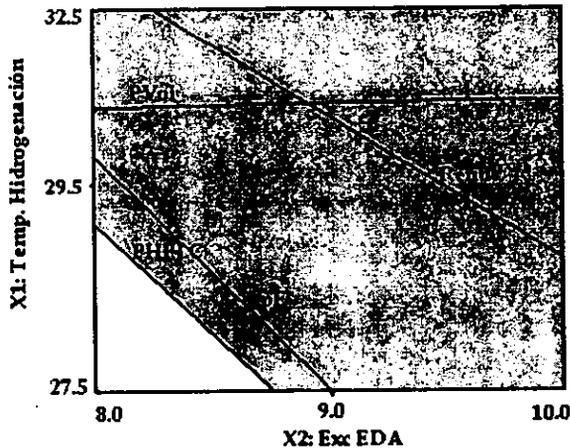


Figura No. 3. Superficie de respuesta para el diseño experimental uno.

En base a los resultados anteriores, se eligió hidrogenar por abajo de 27.5°C y disminuir el exceso de etilendiamina por abajo del 8.0%.

b) DISEÑO EXPERIMENTAL DOS.

Basados en los resultados y por decisiones internas de la compañía, se decidió que para el segundo diseño experimental se agotaran las posibilidades de ¿Que temperatura de hidrogenación es la óptima? dado que para las reacciones exotérmicas de este tipo es preferible llevarlas a bajas temperaturas (14).

Como ya se había mencionado, esta parte necesariamente se debía hacer en el laboratorio para no exponer a la compañía a pérdidas económicas por la naturaleza de las pruebas.

Con los resultados experimentales se obtuvieron los coeficientes que correlacionan las variables dependientes (Y), en estudio.

Se establecieron los modelos que explican el diseño experimental, el cuál se ajusta a un modelo lineal regido por la ecuación de la recta:

$$Y = A + BX_1 + CX_2$$

Donde:

Y= Variable de respuesta.

X_1 = Temperatura de hidrogenación.

X_2 = Exceso de etilendiamina.

A= Ordenada al origen o intercepto.

B= Coeficiente de correlación para la variable X_1 .

C= Coeficiente de correlación para la variable X_2 .

Las ecuaciones obtenidas explican como afectan las variables experimentales sobre la variable de respuesta estudiada. Además, estas relaciones numéricas ayudan a construir los diagramas de superficie de respuesta.

El signo positivo (+), en la ecuación, indica que se favorece o incrementa el valor de la variable dependiente. El signo negativo (-), por tanto, indica que la variable de respuesta es antagónica a la variable independiente.

Notas: Variables decodificadas.

RENDIMIENTO.

A= 69.3299

B= 2.7632

C= 3.4107

Ecuación de la recta: $\text{Rend} = 69.3299 + 2.7632(\text{Temp hidrog}) + 3.4107(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es moderadamente alto (CV=7.05%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=66.62\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación fuerte entre las variables. A las condiciones experimentales el rendimiento disminuye casi 13 veces más que a las condiciones del diseño experimental uno, (de 81.5 a 69.3).

PUREZA POR HPLC.

A= 98.9350

B= -0.2838

C= -0.3138

Ecuación de la recta: $\text{PHPLC} = 98.9350 - 0.2838(\text{Temp hidrog}) - 0.3138(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña (CV=0.92%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=36.73\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación moderadamente fuerte entre las variables. A las condiciones experimentales trabajadas, el producto obtenido no cumple la especificación de pureza volumétrica superior de 99%.

PUREZA VOLUMÉTRICA.

A= 99.2753

B= 0.0535

C= -0.0365

Ecuación de la recta: $PVOL = 99.2753 + 0.0535(\text{Temp hidrog}) - 0.0365(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña (CV=0.19%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=11.381\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación muy débil entre las variables. Si se observa la figura No. 4. (Superficie de respuesta para el diseño experimental dos), a las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido cumple la especificación de pureza volumétrica superior de 98 a 101%.

PUNTO DE FUSIÓN.

A= 114.9294

B= 0.0529

C= -0.2471

Ecuación de la recta: $PF = 114.9294 + 0.0529(\text{Temp hidrog}) - 0.2471(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy pequeña (CV=0.48%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=23.02\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación débil entre las variables. Si se observa la figura No. 4. (Superficie de respuesta para el diseño experimental dos), a las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido cumple la especificación de pureza punto de fusión de 113.0 a 118.0°C.

pH.

A= 5.3776

B= -0.0382

C= 0.0018

Ecuación de la recta: $pH = 5.3776 - 0.0382(\text{Temp hidrog}) + 0.0018(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es aceptable (CV=2.38%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=12.792\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación débil entre las variables. A las condiciones experimentales trabajadas el producto obtenido cumple la especificación de pH de 5.0 - 6.0.

ABSORBANCIA (420nm).

A= 0.0112

B= -0.0015

C= -0.0040

Ecuación de la recta: $ABS = 0.0112 - 0.0015(\text{Temp hidrog}) - 0.0040(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy grande (CV=30.45%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=75.27\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación muy marcada entre las variables.

SOLUBILIDAD.

A= 0.8824

B= 0.0882

C= 0.0882

Ecuación de la recta: $SOLUB = 0.8824 + 0.0882(\text{Temp hidrog}) + 0.0882(\text{Exc EDA})$

La variabilidad de los datos es muy grande (CV=26.47%). El coeficiente de correlación es de ($r^2=42.35\%$) para el modelo lineal, esto indica que existe una relación moderada entre las variables.

A las condiciones planteadas para este diseño se observa una caída de más de 10 puntos en el rendimiento del proceso, de 81% baja a 69%. Por ello no se considera para incluirlo en el diagrama de superficie de respuesta.

En este caso la variable independiente X_1 , que corresponde a la temperatura de hidrogenación tiene un efecto sinérgico de grandes proporciones sobre el rendimiento.

Además, se nota que no debe bajarse dramáticamente el exceso de etilendiamina (EDA) en la reacción de condensación puesto que el rendimiento disminuirá.

En el caso de pureza y punto de fusión los resultados no son muy claros, sin embargo se sugiere que la temperatura de hidrogenación óptima se encuentra en 20°C; pero sobre todo nos indica que las variables en estudio (X_1 y X_2), no tienen efecto determinante para mejorar la calidad del diacetato de benzatina. Si se ve la figura No. 4, (Superficie de respuesta para el diseño experimental dos), solo se consideran 3 variables puesto que en la región experimental éstas variables son las que aparecen. El proceso no es robusto.

Con la experiencia de los dos diseños experimentales, se consideró fijar las dos variables (exceso de EDA y temperatura de hidrogenación), en 10 % y 20°C respectivamente, y continuar con la optimación del proceso enfocándose a experimentar algunas otras variables en el laboratorio.

Los resultados del análisis de varianza aplicado a los resultados de éste diseño experimental se recopilan en la siguiente tabla.

VARIABLE	F		R	ADJ R sq	PARAMETRO ESTIMADO		Parametro 1 for Ho		PROV > N			
	F VALOR	PROB > F			Intercepto	X1	Intercepto	X1	X1	X2		
RENDIMIENTO	3.9910	0.1130	0.6662	0.4992	69.2399	2.7632	3.4107	37.4500	1.3630	1.6820	0.2447	0.1679
P PUS	0.5980	0.59725	0.2302	-0.1547	114.9294	0.0929	-0.2471	94.40000	0.2287	-1.0670	0.8300	0.3459
P VOL	0.2569	0.7883	0.1138	-0.5785	99.2753	0.0695	-0.0645	1,598.0000	0.6882	-0.4689	0.5292	0.6636
P HPLC	0.8707	0.5033	0.3673	-0.0546	98.6980	-0.2837	-0.5137	267.4000	-0.7232	-0.7996	0.5219	0.4824
SOLUBILIDAD	1.4690	0.3323	0.4235	0.1383	0.8824	0.0882	0.0882	10.1400	0.9258	0.9258	0.4069	0.4069
pH	0.2033	0.7608	0.1779	-0.3082	5.2776	-0.0382	0.0018	109.3000	-0.7092	3.27 E-1	0.5173	0.9755
ABS @30 nm	6.0880	0.0611	0.7527	0.6291	0.0112	-0.0015	-0.0040	7.9970	-0.9960	-2.6280	0.3753	0.6585

Tabla No. 9. ANOVA para el diseño experimental dos.

Para construir el diagrama de superficie de respuesta se consideran los parámetros de optimación que se muestran enseguida. Los criterios para esta selección fueron los objetivos internos de la compañía.
 Nota: El diagrama es solo es para ilustrar.

VARIABLE	NIVEL INFERIOR DE OPTIMACIÓN	NIVEL SUPERIOR DE OPTIMACIÓN
Rendimiento.	65.0	80.0
Pureza por HPLC.	99.0	100.0
Pureza volumétrica.	99.3	101.0

La figura No. 4 muestra el diagrama de superficie de respuesta, la zona óptima se representa por la superficie en blanco.

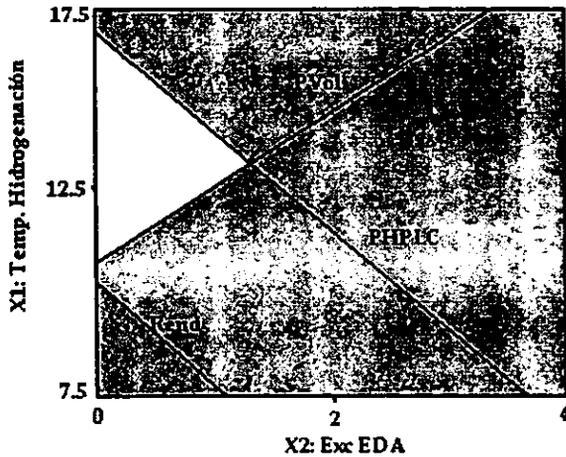


Figura No. 4. Superficie de respuesta para el diseño experimental dos.

Las condiciones óptimas según el diagrama son:
 Temperatura de hidrogenación: 12.5%
 Exceso de EDA: 0 - 1%

11.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

11.2.1 Análisis de regresión.

Este análisis es para estimar la relación entre dos variables, ajustando los datos a un modelo matemático para cuantificar el grado de dependencia entre las características de calidad y los parámetros de un proceso.

En todos los casos se ajusta a un modelo lineal cuya ecuación es $Y = aX + b$.

Donde:

Y = Variable dependiente (VD).

a = Variable independiente (VI).

X = Pendiente.

b = Ordenada al origen o intercepto.

En la tabla No 10, se registran los resultados del análisis de regresión entre las variables estudiadas.

Variable dependiente (VD)	Variable independiente (VI)	PARÁMETRO ESTIMADO		NC %	COEF CORR	R sq %	ERROR STD ESTIMADO
		INTERCEPTO	PEND				
RENDIMIENTO	EDA	76.5240	0.5539	99.00	0.4161	17.3146	3.2928
RENDIMIENTO	AA equivalentes	-101.6430	201.5050	99.00	0.4365	19.0503	3.2581
pH	Temp in. Hid.	5.7686	-0.0219	99.00	-0.5666	32.1020	0.1370
ABS	HT	-0.0694	0.0033	99.00	0.4783	22.8724	0.0772
PHPLC	HT	99.7066	-0.0843	99.00	-0.6736	45.3783	1.2608
PHPLC	Temp. máx. Hid.	93.0703	0.3852	99.00	0.2414	5.8262	1.6554
P FUS	HT	114.5230	-0.0225	99.00	-0.4448	19.7867	0.5860

Tabla No. 10. Resultados del análisis de regresión.

Regresión entre exceso de etilendiamina y rendimiento.

VD: Rcert

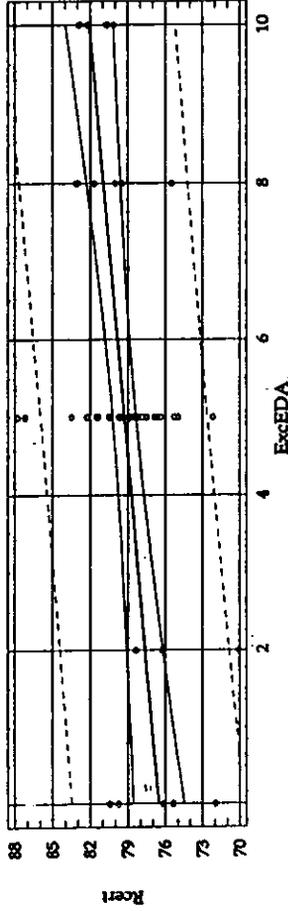
VI: Exc EDA

El rendimiento del proceso es directamente proporcional (α) al exceso de etilendiamina; es decir, si disminuye el exceso de EDA, disminuye el rendimiento del proceso y viceversa. Esta afirmación confirma el resultado de los dos diseños experimentales.

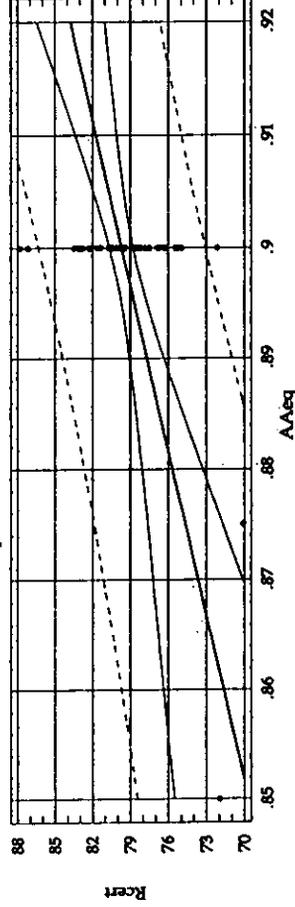
Ecuaación de la recta:

$$R_{cert} = 76.524 + 0.533895(\text{Exc EDA})$$

Relación: Exceso de EDA - Rendimiento.



Relación: Equivalentes de Ácido acético - Rendimiento.



Regresión entre equivalentes de ácido acético y rendimiento.

VD: Rcert

VI: AAeq

La cantidad de ácido acético adicionado es α al rendimiento del proceso; es decir, si disminuye la cantidad de ácido acético, disminuye el rendimiento del proceso.

Ecuaación de la recta:

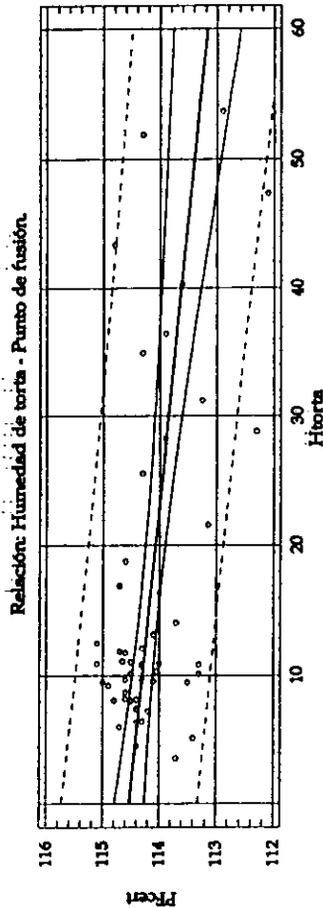
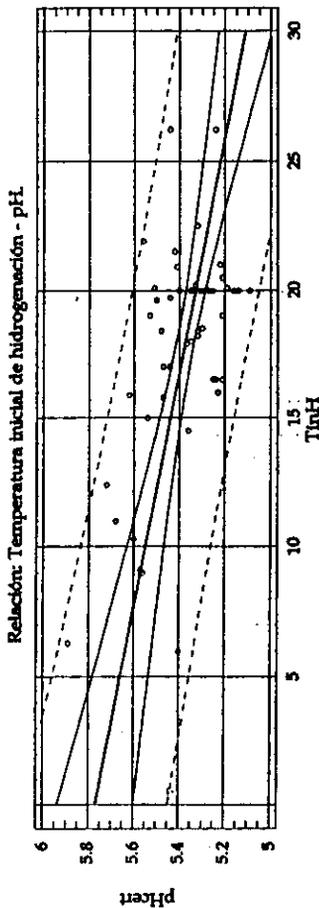
$$R_{cert} = -101.643 + 201.502(\text{AAeq})$$

Regresión entre temperatura inicial de hidrogenación y pH.
 VD: pH cert
 VI: Temp inicial de hidrogenación.

Ecución de la recta:

$pH_{cert} = 7.76862 - 0.021948(T_{inh})$

De acuerdo a la ecuación estimada, si la temperatura de inicio de hidrogenación es baja, el pH del diacetato de benzatina se incrementará ligeramente.



Regresión entre humedad de torta y punto de fusión.
 VD: PFCert
 VI: Hborta

Ecución de la recta:

$PFCert = 114.523 - 0.0225007(Hborta)$

La humedad de torta es un factor que indirectamente afecta la calidad del Diacetato de Benzatina; si la humedad de torta (el producto mojado de solvente antes de secar), es alta las características de calidad como la pureza (volumétrica y por HPLC), punto de fusión y absorbancia se ven afectadas negativamente.

La humedad de torta es debida a que el producto se obtiene de un tamaño muy pequeño que no permite manejarlo adecuadamente en la centrifugación. Este es un problema originado por una mala operación de cristalización.

Por el momento, las 16 variables estudiadas no tienen ninguna relación que ayuden de manera definitiva a la optimización del proceso.

La dispersión de los datos es muy grande; en todos los casos no lo explica el modelo seleccionado, lo cuál indica que existe(n) otra(s) variable(s) que afecta(n) la calidad del Diacetato de Benzatina.

11.2.2 CARTAS DE CONTROL.

Los cartas de control los usamos para conocer el comportamiento de la característica de calidad de certificación través del tiempo. Estos gráficas se construyeron considerando límites de ± 3 sigma.

En estas cartas se considera cada observación como unidad independiente para su análisis. Se incluye la gráfica de rango móvil para analizar la dispersión de los datos.

11.2.2.1 Cartas de control de datos individuales (\bar{x}) y rango móvil (R).

En la tabla siguiente se anotan los resultados y criterios para construir éstas gráficas de control.

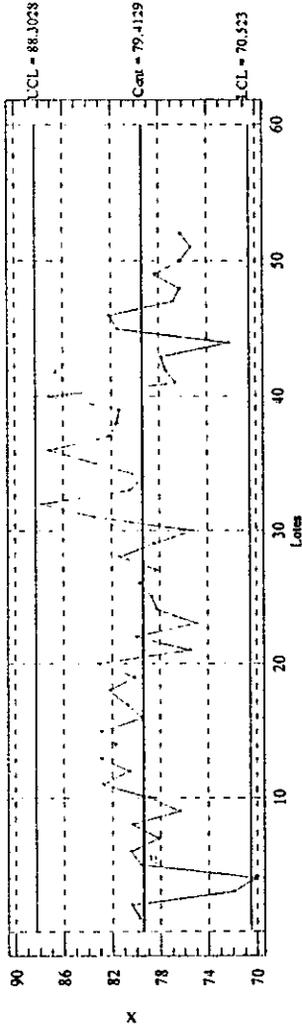
VARIABLE	DATOS INDIVIDUALES			RANGO MOVIL				Cmo	Cmo exhibida	ESTIMADOS			
	LSC	LC	LCI	Fuera de lín	LSC	LC	LCI			Fuera de lín	Media proc	Sigma proc	Media MR
RENDIMIENTO	88.3028	79.4129	70.5230	0	10.9527	3.3426	0.0000	0.0	51	0	79.4129	2.9633	3.3426
P PUS	115.7190	114.1600	112.6000	2	1.9163	0.5863	0.0000	2.0	52	0	114.1600	0.5198	0.5863
P VOL	101.9730	99.3663	96.7594	3	3.2039	0.9802	0.0000	4.0	52	0	99.3663	0.8690	0.9802
P HPLC	101.6550	98.3681	95.0817	2	4.0391	1.2357	0.0000	4.0	43	0	98.3681	1.0955	1.2357
pH	5.6782	5.3773	5.0764	3	0.3698	0.1131	0.0000	1.0	52	0	5.3773	0.1003	0.1131
ABS 420 nm	0.1660	0.0455	-0.0750	5	0.1481	0.0453	0.0000	5.0	52	0	0.0455	0.0402	0.0453

Tabla No. 11. Resultados de las cartas de control de datos individuales y rango móvil.

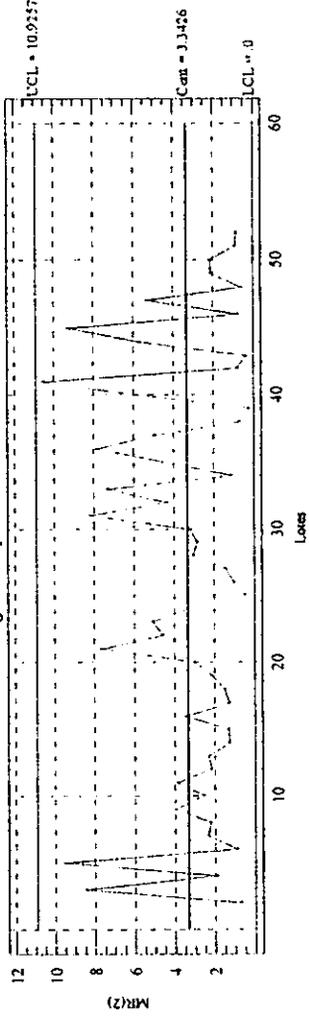
Rendimiento:

Gráfica de \bar{x} . No hay corridas ni puntos fuera de los límites, por tanto el proceso está dentro de control con 99% de nivel de confianza.
Gráfica de RM. No hay corridas ni puntos fuera de los límites, por tanto el proceso está dentro de control con 99% de nivel de confianza.

Datos individuales para Rendimiento.

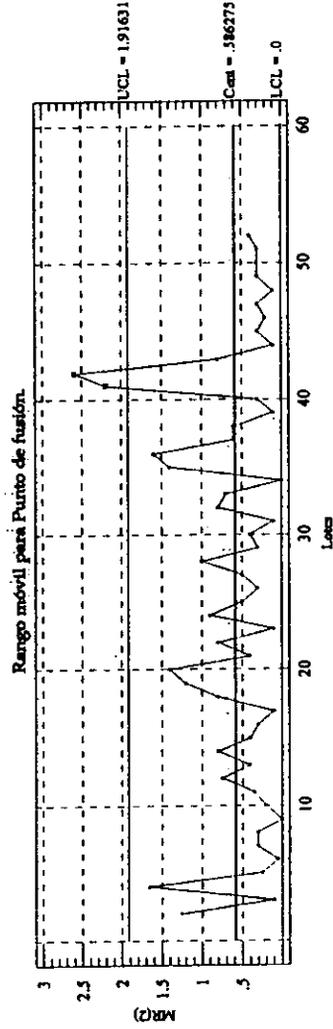
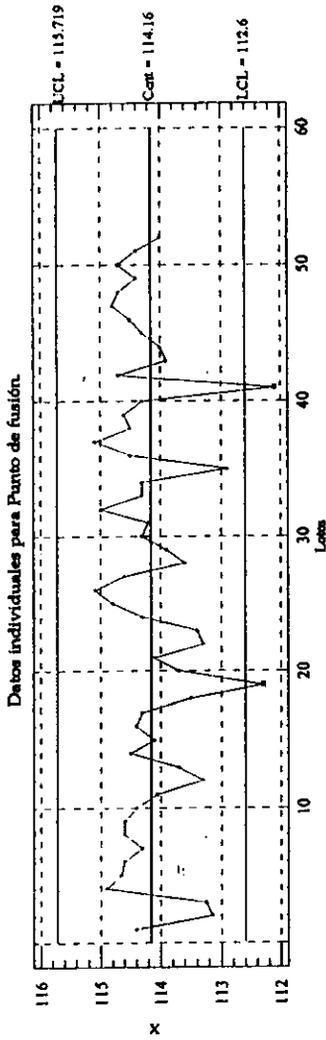


Rango móvil para Rendimiento.

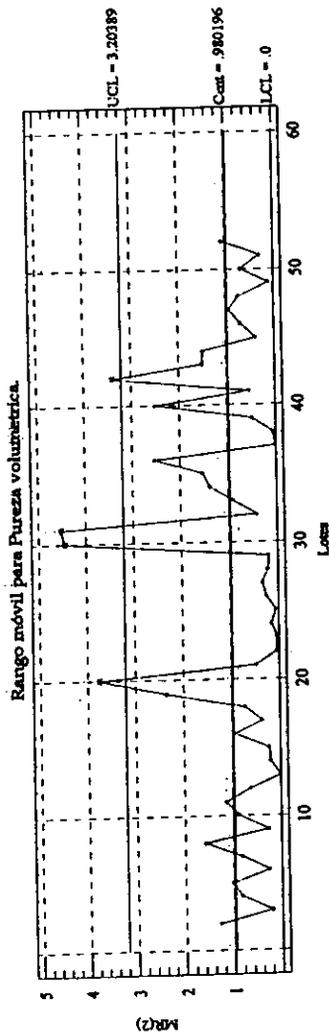
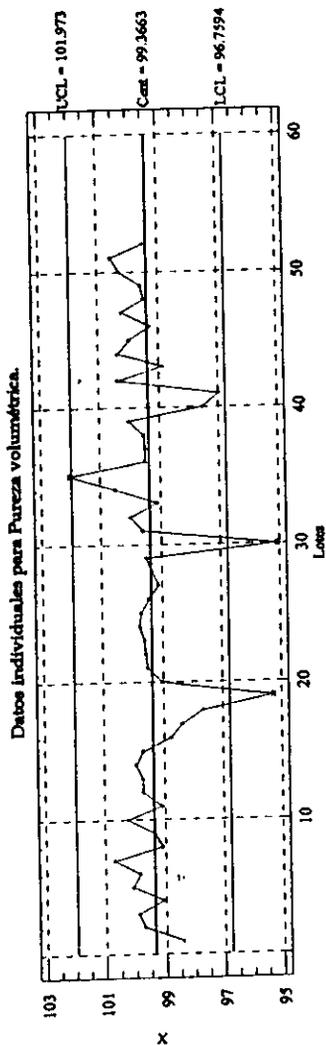


Punto de fusión:

Gráfica de \bar{x} . Existen dos corridas de 7 puntos por encima del LCC y 2 puntos fuera del LCL, por lo tanto, el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
Gráfica de MR. Existe una corrida de 7 y 9 puntos, además 2 puntos fuera del LCS, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



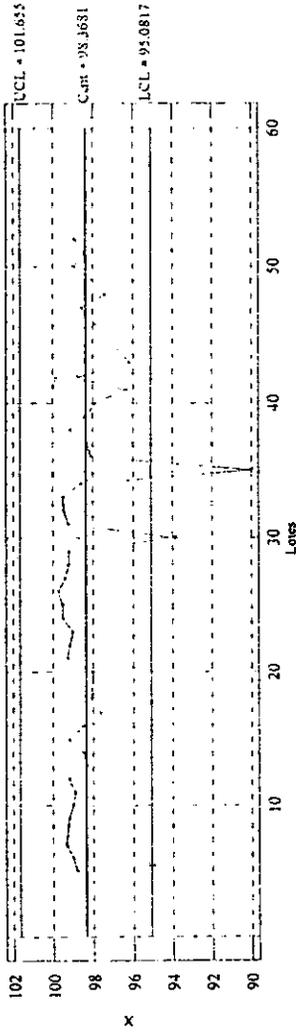
Pureza volumétrica:
 Gráfica de \bar{x} . Existen 2 puntos fuera del LCI y un punto fuera del LSC. El proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
 Gráfica de MR. Existe una corrida de 9 puntos abajo del LCC, y 4 puntos fuera del LSC, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



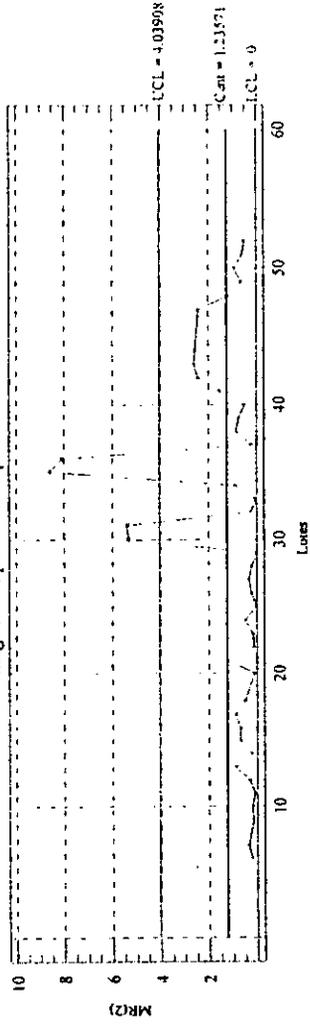
Pureza por HPLC:

Crítica de \bar{x} : Existen dos corridas, de 7 y 9 puntos fuera, del LCI, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
 Crítica de MR: Existen dos corridas, de 13 y 8 puntos respectivamente, abajo del LCC, además 4 puntos fuera del LSC, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

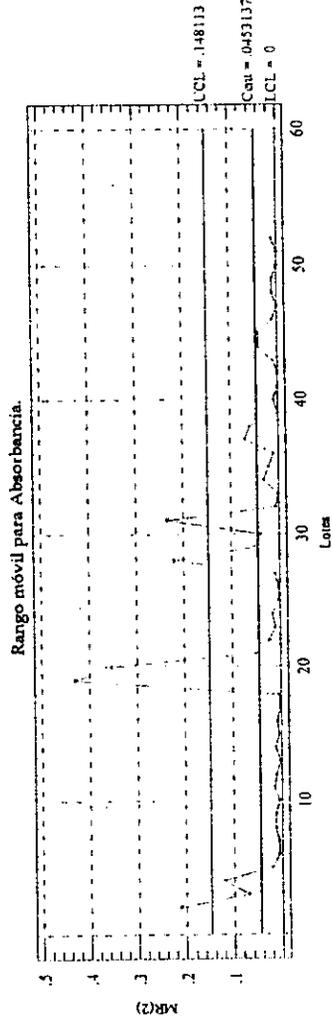
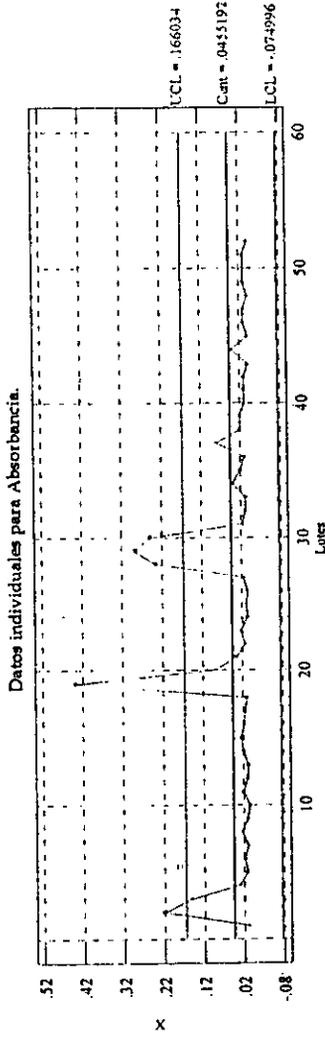
Datos individuales para Pureza por HPLC.



Rango móvil para Pureza por HPLC.



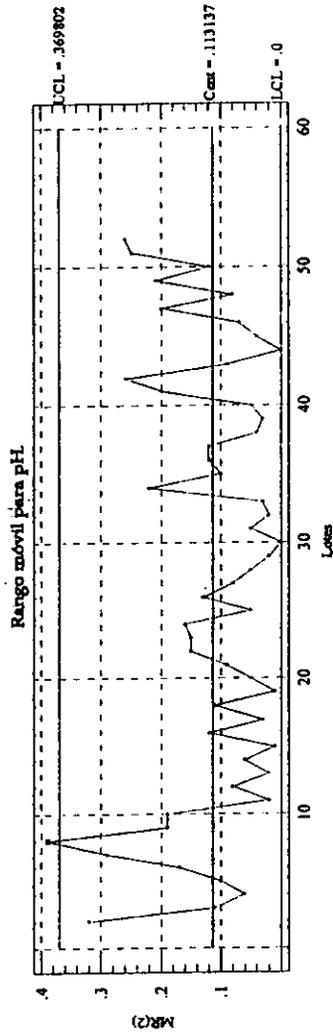
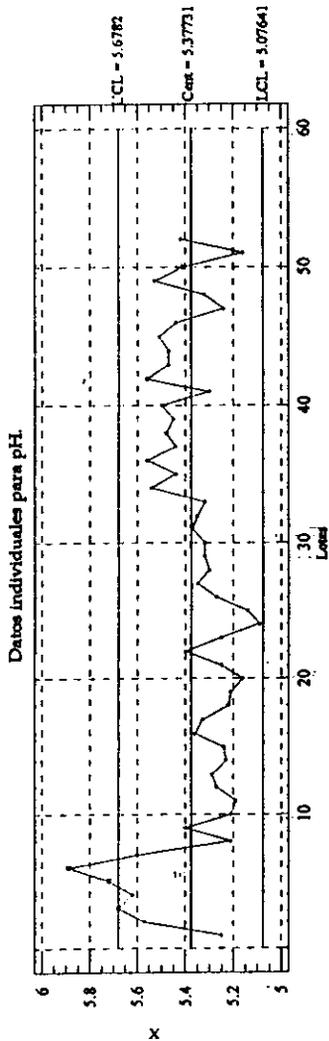
Absorbancia:
Gráfica de x. Existen corridas de 15, 7 y 8 puntos abajo del LCC, además de 3 puntos fuera del LSC; por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
Gráfica de MR. Existen corridas de 14 y 7 puntos abajo del LCC; 5 puntos fuera del LSC; por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



pH:

Gráfica de \bar{x} . Existen corridas de 12 y 15 puntos abajo del LCC. Hay 3 puntos fuera del LSC; por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de MR. Una corrida de 7 puntos y un punto fuera del LSC. Por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



Resumen. Estrictamente, en todos los casos el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 99%, ya que existen puntos fuera de los límites ± 3 sigma y/o corridas de puntos.

11.2.2.2 Cartas de control de promedios (\bar{X}) y rangos (R).

Las cartas de control los usamos para conocer el comportamiento de la característica de calidad de certificación a través del tiempo.

Estas gráficas se construyeron considerando límites de ± 3 sigma.
 Tamaño del subgrupo: 2

VARIABLE	PROMEDIOS				RANGOS				Puntos de lín.	LSC	LCI	Puntos de lín.	LCI	Subgrupos	Tamaño del subgrupo	Subgrupos excluidos	ESTIMADOS	
	LSC	LC	LCI	Puntos de lín.	LSC	LC	LCI	Puntos de lín.									Media proc.	Sigma proc.
RENDIMIENTO	83.6162	79.4129	75.2097	5	7.2350	2.2135	0.0000	0	26	1.9615	0	79.4129	1.9623	2.7135				
P FUS	115.4540	114.1600	112.8650	0	2.2503	0.6685	0.0000	1	26	2.0000	0	114.1600	0.6103	0.6685				
P VOL	101.6240	99.3663	97.1089	0	3.9296	1.2004	0.0000	1	26	2.0000	0	99.3663	1.0642	1.2004				
P HPLC	100.4090	96.3681	96.3273	2	3.4292	1.0491	0.0000	2	23	1.8696	0	96.3681	0.9301	1.0491				
pH	5.6146	5.3773	5.1401	0	0.4123	0.1262	0.0000	0	26	2.0000	0	5.3773	0.1118	0.1262				
ABS 420 nm	0.1350	0.0455	-0.0440	2	0.1555	0.0476	0.0000	3	26	2.0000	0	0.0455	0.0422	0.0476				

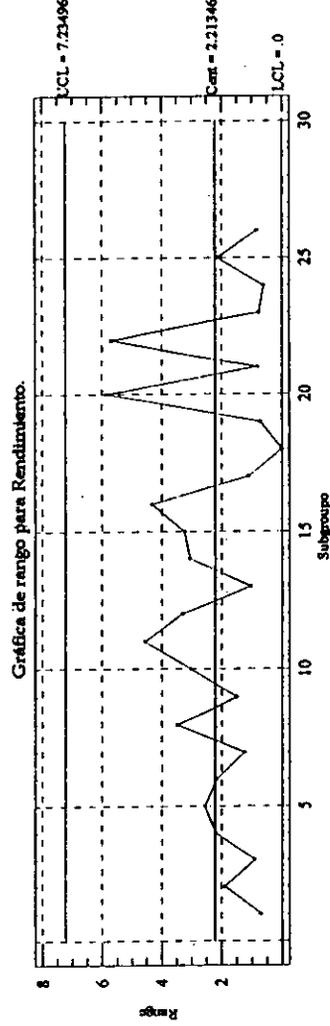
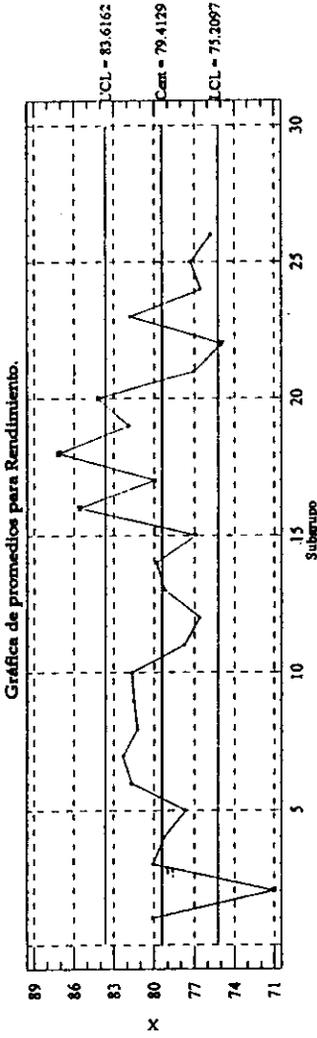
Tabla No. 12. Resultados de las cartas de control por promedios y rangos.

En las páginas siguientes se describe el comportamiento de cada variable de respuesta.

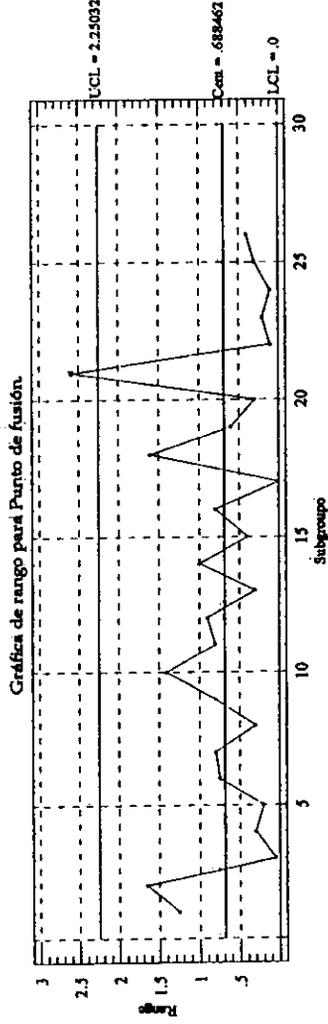
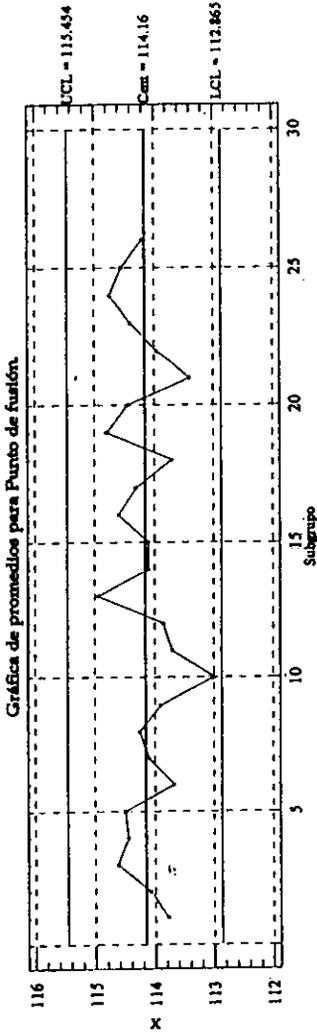
Rendimiento:

Gráfica de X: Existen cinco puntos fuera de los límites de control, 3 arriba del LSC y 2 abajo del LCI; por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de R: Existe un punto fuera de los límites, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



Punto de fusión:
 Gráfica de X. El proceso está dentro de control con 99% de nivel de confianza.
 Gráfica de R. Existe un punto fuera de los límites, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

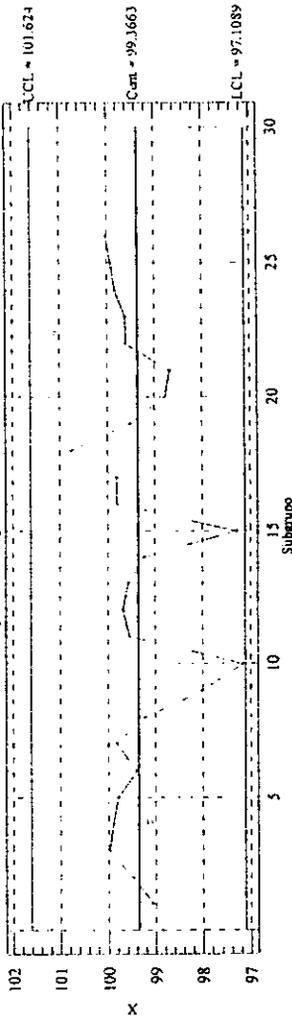


Pureza volumétrica:

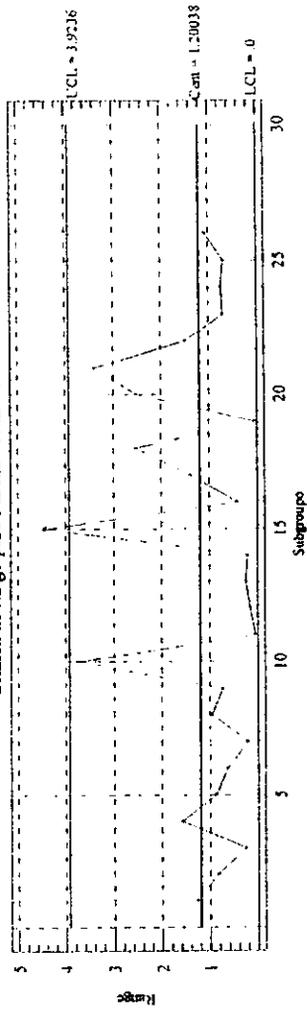
Gráfica de X. El proceso está dentro de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de R. Existe un punto fuera del LCL, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de promedios para Pureza volumétrica.



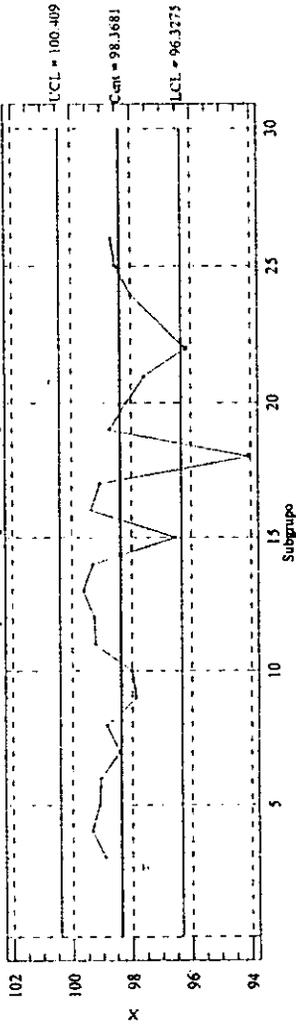
Gráfica de rango para Pureza volumétrica.



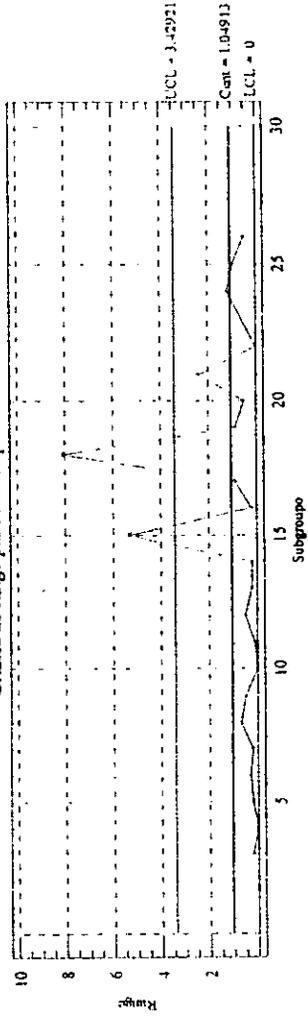
Pureza por HPLC.

Gráfica de X. Existen dos puntos fuera del LCI, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
Gráfica de R. Existen dos puntos fuera del LSC, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de promedios para Pureza por HPLC.

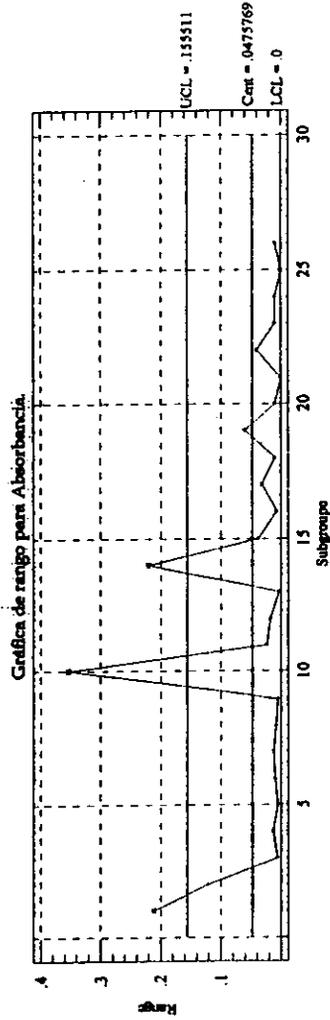
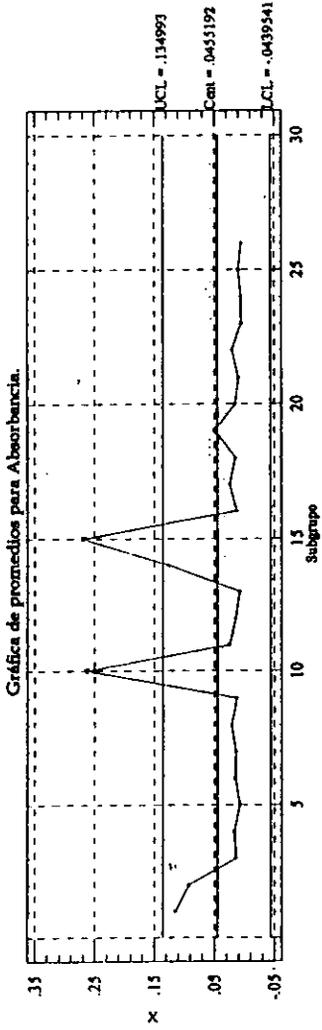


Gráfica de rango para Pureza por HPLC.



Absorbancia:

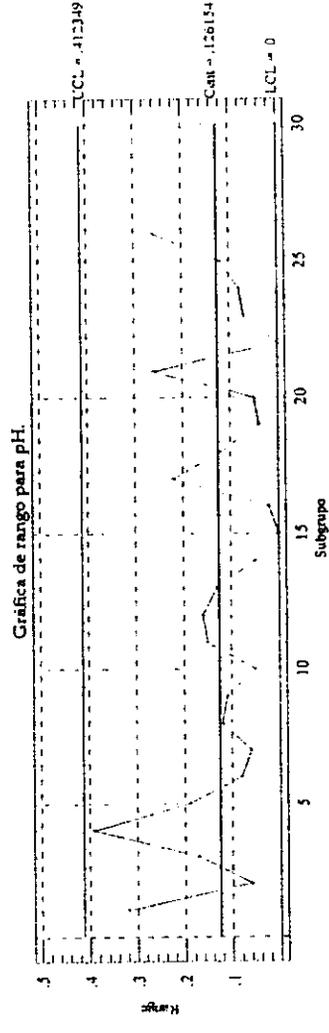
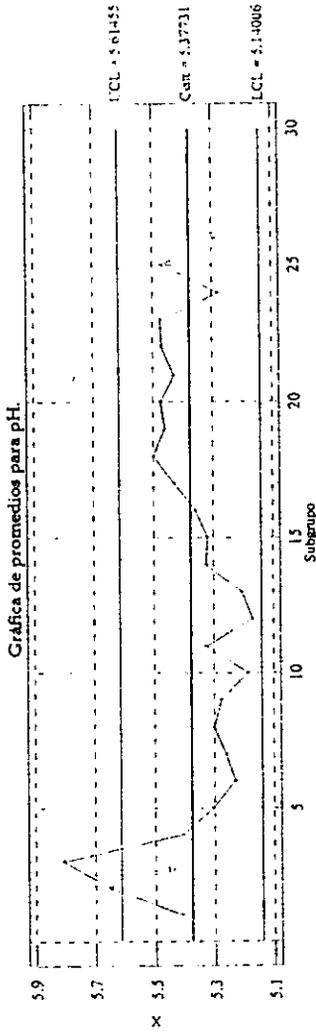
Gráfica de X. Existen 2 corridas de 7 puntos por abajo del LCC, y 2 puntos fuera del LSC, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.
 Gráfica de R. Existen tres puntos fuera del LSC y una corrida de 7 puntos por abajo del LCC, por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.



pH:

Gráfica de X: Existen dos puntos fuera del LSC, una corrida de 12 puntos por abajo del LCI y una corrida de 7 puntos por encima del LCC. Por tanto el proceso está fuera de control con 99% de nivel de confianza.

Gráfica de R: No existen puntos fuera de los límites, por tanto el proceso está dentro de control con 99% de nivel de confianza.



Resumen: Estrictamente, en todos los casos el proceso está fuera de control con un nivel de confianza del 99%, ya que existen puntos fuera de los límites ± 3 sigma y/o corridas de puntos.

12. CONCLUSIONES.

Al termino del presente trabajo se puede concluir lo siguiente:

Se desarrolló un proceso para la fabricación del intermediario químico Diacetato de benzatina, el cuál es utilizado en la fabricación de sales de penicilina.

El diacetato de benzatina no cumple con la especificación del diacetato de monobenzil-etilindiamina.

El diacetato de benzatina fabricado con el proceso desarrollado es estable, y no representa ningún riesgo para la calidad de las sales de penicilina fabricadas al usarlo como materia prima. Por lo anterior, está bajo consideración del equipo técnico de la compañía el modificar la especificación del diacetato de monobenziletindiamina; apegados a las buenas prácticas de manufactura.

Los diseños experimentales son una herramienta estadística del control total de la calidad, que al aplicarlos para la optimación del proceso, ayudaron a identificar la presencia de interacciones entre las variables estudiadas.

Al utilizar los diseños experimentales se crearon modelos matemáticos que cuantifican la dependencia entre las variables para la optimación del proceso.

El proceso desarrollado es rentable ya que el ahorro por kilogramo de producto, referido al precio de compra internacional; va desde 47.9 %, en caso de utilizar solvente nuevo, y hasta 64.3% en caso de utilizar el 75% de solvente recuperado.

El proceso de recuperación de solvente tiene una eficiencia del 92.5%; superior al del objetivo inicial del 85%.

Las herramientas del control estadístico de procesos, sirven de apoyo en la toma de decisiones ya que muestran el comportamiento del proceso. Los resultados del análisis estadístico de diagnostico practicado en este trabajo, indican que la variabilidad del proceso es debida a causas asignables; por lo que el proceso debe vigilarse para homogeneizar criterios y operaciones.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Waksman. An institute of microbiology: Its aims and porpose. Science. 110 (27) 839, (1949).
2. George T. Austin. *Shere's chemical process industries*. 5' edición.1984, EEUU. McGraw-Hill book company. 5 - 18, 818 - 819.
3. Vogel Arthur. *Vogel's, texbook of practical organic chemistry*. 4' edición. 1986 Great Britain. Longman. 105 - 120.
4. Emerson, W. S., *Org. React.* 4, 174 (1948).
5. Skita and Stümer, W., *Ger. Patent* 932, 677. September 5, 1955.
6. Heinzelman, R. V., and Aspergren, B. D., *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3409 (1953).
7. Maxted, E. B., and Walker, A. G., *J. Chem. Soc.* pag 1093 (1948).
8. Maxted, E. B., and Biggs, M. S., *J. Chem. Soc.* pag 3844 (1957).
9. Breitner, E., Roginsky, E., and Rylander, P. N., *J. Chem. Soc.* pag 2918 (1959).
10. Freifelder, M., *J. Org. Chem.* 26, pag 1835 (1961).
11. Rebenstorf A. Melvin. United States Patent office. Pat. 2 773 098 1954.
12. Thornton Morrison, Robert & Neilson Boyd, Robert. *Química orgánica*. 5' edición. 1990 EEUU. Addison-Wesley Iberoamericana, S.A. pp. 299-302, 719-744.
13. W. Castellan, Gilbert. *Fisicoquímica*. 2' edición en español. 1987 EEUU. Addison-Wesley, Iberoamericana, S.A. pp. 841 -882.
14. Engelhard catalysts. Engelhard Industries División. Engelhard minerals & chemicals corporation. 1977 New Jersey, EEUU. Información técnica.
15. N. Rylander, Paul. *Catalytic hydrogenation in organic syntheses*. 1979. New York, EEUU. Academic press, Inc.
16. N. Rylander, Paul. *Hydrogenation methods*. 1985. Florida, EEUU. Academic press, Inc.
17. Maxted, E. B., *Adv. Catal.* 3, 129 (1951).
18. Smutny, E. J., Caserio, M. C., and Roberts, J. D., *J. Am. Chem. Soc.* 82, 1793 (1960).
19. N. Rylander, Paul. *Organic syntheses with Noble Metal catalysts*. 1973. New York, EEUU. Academic press, Inc. pp. 1 - 53.
20. López Espinoza, Socorro. *Manufactura*. Mar/abr 1995. Vol 1, No. 5. Bimestral. pp. 6-11.
21. Peón Escalante, Joaquín. *Manufactura*. Mar/abr 1995. Vol 1, No. 5. Bimestral. pp. 12-14

22. Manugistics. Stat graphics plus for windows. Quality control. Rockville, Maryland 20852. USA. 1995.
23. Rodríguez Casasola, Felipe N. Curso de inducción al control estadístico de proceso. Instituto Politécnico Nacional. Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología. pp. 5, 24, 25, 27.
24. Instituto Politécnico Nacional. Diplomado en control total de calidad. Módulo 2: Control estadístico del proceso. Unidad profesional interdisciplinaria de Ingeniería y Ciencias Sociales y Administrativas. UPIICSA. 1995. México DF. pp. 73.
25. Alcántara Pineda, Alejandro. Curso: Control estadístico del proceso (CEP). Instituto Mexicano de capacitación de la industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica. IMECAQUIF. 1996.
26. Schmidt, Stephen R. and Launsby, Robert G. Understanding industrial designed experiments. 2a edición. Colorado Springs, USA. Ed. Air academy press. 1989.
27. Manugistics. Stat graphics plus for windows. Experimental design. Rockville, Maryland 20852. USA. 1995.
28. López Arellano, Raquel; Cervantes Sandoval, Armando. Curso: Control estadístico de procesos. Asociación farmacéutica Mexicana, A.C. AFM. 1997.
29. Walpole, Roland E. & Myers, Raymond H. Probabilidad y estadística. 4a edición.; Ed. McGraw - Hill / Interamericana de México S. A. de C. V. Estado de México. 1992.
30. Merck index. 11^{ta} de. Merk & co., Inc. Rahway, NJ USA. 1989. pp164bz, 598eda, 49aa, 593 ae, 1359 sal, 1368 ssa.
31. Janssen chimica. Catalog handbook of fine chemicals. 1993 - 1994. Janssen pharmaceuticalaan. 3, 2440 Geel, Belgium. pp. 6 aa, 649 ae, 141bz, 666 eda, 1252ssa, 1240 nacl, todos P9-P17,
32. W. C. Hereaus GmbH. Chemiekatalysatoren. Trägerkatalysatoren auf Aktivkohle. (Pulver). Hereausstr. Germany. (Información técnica).
33. Horsley H., Lee. Azeotropic data - III. Advances in chemistry series. The Dow Chemical Co. Midland, Michigan. EEUU. 1973.
34. El procesamiento de los datos se hizo utilizando el paquete estadístico: Stat Graphics plus for Windows. Manugistics. Rockville, Maryland 20852. USA. 1995.
35. El procesamiento de datos se hizo utilizando el paquete: LOTUS SMARTCENTER 2.1 para Windows. 1991-1995. Lotus Development Corporation. USA.
36. Los diagramas se hicieron utilizando el paquete Design Cad 2-D. Versión 6. American small bussiness computers, Inc. Pryor, OK. 74361; USA. 1992.
37. Los diagramas de superficie de respuesta se hicieron con el paquete Design expert. Versión 2.07. Stat-Ease, Inc. Minneapolis MN 55413. USA 1989.

14. ANEXOS.

