

300627

26

24



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

ADAPTACION TECNOLOGICA DE UN METODO PARA LA  
FABRICACION INDUSTRIAL DE UN COMPLEMENTO  
ALIMENTICIO ANIMAL.

T E S I S

que para obtener el título de  
QUIMICO FARMACOBIOLOGO  
"TECNOLOGIA EN ALIMENTOS"

Presenta:

Adriana del Carmen Roldán Rangel

MEXICO, D. F.

1987



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

## I N D I C E

	Págs.
I. INTRODUCCION.....	1
A. ANTECEDENTES.....	1
B. BASES DEL ESTUDIO.....	3
II. OBJETIVO.....	5
III. GENERALIDADES.....	6

### PARTE EXPERIMENTAL

IV. MATERIAL.....	32
A. FABRICACION.....	32
B. ANALISIS.....	32
B.1. APARATOS.....	32
V. METODOS.....	34
1) FABRICACION.....	34
1.1. ETAPA PILOTO.....	36
1.2. ETAPA INDUSTRIAL.....	40
2) ANALISIS DE MATERIA PRIMA.....	42
3) ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO.....	47

	Págs.
VI. RESULTADOS.....	51
A) ETAPA PILOTO.....	51
B) ETAPA INDUSTRIAL.....	52
VII. DISCUSION.....	127
ESTUDIO ECONOMICO.....	137
CONCLUSIONES.....	142
RESUMEN.....	144
BIBLIOGRAFIA.....	146

## I. INTRODUCCION

### A. ANTECEDENTES

Es necesario que se conozcan las causas que originaron la elaboración del presente trabajo.

Las necesidades nutricionales de los equinos, actualmente se satisfacen con alimentos comunes tales como: forrajes, alimentos - fibrosos (pasturas, heno, paja de avena, trigo y cebada) y cereales en forma de granos o harinas (avena, sorgo, trigo y cebada) -- más un complemento alimenticio que se proporciona de acuerdo al tipo de caballo y actividad que realizan (trabajo, carreras, yeguas embarazadas, etc.)

Para realizar la fabricación de este tipo de complementos, se debe de disponer de un procedimiento de manufactura industrial óptimo que aporte una buena calidad con un costo accesible para el consumidor.

El producto obtenido por medio de este trabajo, originalmente se maquilaba en un laboratorio que tenía una capacidad de fabricación mayor pero que no contaba con los requerimientos estipulados por el dueño de la patente. Debido a esto, se optó por adaptarse a un proceso de fabricación industrial de acuerdo al equipo e instalaciones con que el laboratorio farmacéutico disponía, para mejorar la calidad y seguir satisfaciendo la demanda existente en el mercado.

Las razones por las cuales el producto maquilado no lograba reunir las características deseadas eran:

1. Ausencia de un análisis de control de calidad de las materias primas utilizadas.
2. Falta de Buenas Prácticas de Manufactura por parte del laboratorio maquilador.
3. Necesidad de realizar análisis de tercería del producto terminado cuando se rechazaba un lote, lo que redundaba en un costo mayor y un retraso en la aprobación para su venta al mercado.

Al revisar los puntos que hemos expuesto, se pensó que estos problemas se podían solucionar y llegar a un producto de mejor calidad, ya que el equipo con que se contaba podía brindar resultados satisfactorios y ser utilizado para llevar a cabo una metodología de manufactura industrial adecuada. Todos los pasos del procedimiento estarán bajo un estricto control de calidad para comprobar que esta metodología fue llevada a cabo correctamente y además,

para verificar que los resultados estuvieran apegados a las especificaciones de calidad establecidas por el propio laboratorio y la S.A.R.H.

Por otro lado el costo del producto trataría de reducirse, básicamente debido a la disminución del tiempo analítico que se logre en comparación con el del complemento alimenticio maquilado.

## **B. BASES DEL ESTUDIO**

Algunas bases que se deberán seguir para obtener un complemento alimenticio de buena calidad y bajo costo serán:

- Se indicarán los objetivos del estudio para determinar la finalidad del mismo.
- Se realizarán las siguientes operaciones durante los procesos de mezclado que se lleven a cabo, de acuerdo a la metodología de manufactura que se proponga:
  1. Tomar muestra y realizar análisis a diferentes tiempos de mezclado.
  2. Tomar muestra y llevar a cabo análisis en diferentes puntos representativos del mezclador (Principio, Medio y Final) una vez concluido cada procedimiento que se realice.
  3. Analizar los resultados para verificar la uniformidad de cada una de las mezclas que se fabriquen y así certificar la calidad del producto final.

- Por último, se deberá establecer la comparación entre el costo de análisis del complemento que se maquilaba y el que se elaborará por medio de este trabajo.

## II. OBJETIVO

1. El objetivo fundamental del trabajo es la adaptación tecnológica de un método para la fabricación industrial de un complemento alimenticio animal, destinado para la raza equina y --- constituido de vitaminas y minerales, con una formulación ya establecida con la utilización del equipo y materiales disponibles.
2. El segundo objetivo es proponer un sistema de análisis para este producto diferente al empleado en el complemento alimenticio maquilado para lograr con ello una disminución del tiempo analítico.

### III. GENERALIDADES

Durante el pasado medio siglo hubo un cambio decisivo en la cría animal. Antes el autoabastecimiento ocupaba el primer plano por lo que ahora los cambios estructurales y el constante aumento de la población, requieren un aprovechamiento lo más intenso posible que en parte sólo puede conseguirse mediante una producción industrial. Anteriormente la producción animal dependía esencialmente de los forrajes disponibles en la granja (pasto, heno, paja, -- trigo, raíces y tubérculos, desechos de la producción láctea del -- trigo y caseros). Aunque en estado fresco, esos forrajes pudieron satisfacer mas o menos las necesidades de los animales en nutrientes básicos de proteínas, grasas e hidratos de carbono, les faltaba como hoy se sabe, la necesaria compensación sobre todo en sales minerales, oligoelementos y vitaminas. Además estas últimas aunque en el pienso fresco se contienen en cantidad suficiente, sufren considerables pérdidas durante la elaboración del pienso y su almacenamiento (heno, paja, trigo, nabos, patatas, etc.).

Así pues, con el autoabastecimiento los animales padecían ---

durante el invierno y especialmente hacia la primavera, frecuentes carencias de vitaminas y minerales, o un suministro vitamínico y mineral deficiente. El resultado era: bajo rendimiento, fecundidad insatisfactoria, crías con poca vitalidad, mayor propensión a las enfermedades y frecuentes muertes de etiología indeterminada.

Por esa razón para una mejor nutrición de los animales, se requiere no sólo de una mayor cantidad de pienso y una mejora cualitativa del mismo respecto a los nutrientes básicos (proteínas, grasas e hidratos de carbono), sino también de un contenido abundante y equilibrado de sales minerales, oligoelementos y vitaminas. A continuación mencionaremos las necesidades de éstos en la nutrición de los equinos. (1)

#### 1) MINERALES

Los minerales son compuestos inorgánicos que sirven como componente y materiales de construcción de los tejidos. Además de catalizar algunas reacciones corporales, son necesarios para la formación y mantenimiento tanto de huesos como de dientes, así como para el crecimiento, reproducción y lactancia. Algunos de ellos están presentes en cantidades pequeñas tales como el cobalto, manganeso, zinc, molibdeno y los requerimientos son cubiertos por una dieta normal; otros se necesitan en mayores niveles como el calcio, fósforo, magnesio, yodo, cobre, hierro y deben ser suplementados. Trabajan en combinación con otros minerales o con vitaminas como en el caso del calcio, fósforo y vitamina D los cuales ayudan al

fortalecimiento y buen desarrollo principalmente de huesos; también el cobalto que ayuda a la síntesis de la vitamina B<sub>12</sub> en el organismo del caballo. También pueden tener una acción completamente independiente.

Los caballos adultos pueden realizar un trabajo moderado durante periodos extensos con raciones compuestas en su mayor parte por heno de gramíneas y granos más un suplementos de sal adecuado. (2)

#### a) CLORURO DE SODIO

La necesidad de la mayor parte de los equinos puede cubrirse con 60 g de sal suplementaria; la transpiración aumenta la pérdida de sal, pueden perderse de 50 a 60 g de sal por día en el sudor y 35 g en la orina de caballos que trabajan moderadamente. En los climas tórridos o cálidos se necesita sal adicional. Por lo general la necesidad de cloro se cubre con la de sodio.

La carencia crónica se manifiesta por una alteración del apetito, rugosidad del pelo, eventualmente por reducciones de la velocidad de crecimiento o de la secreción láctea. El sodio así como el potasio y otros oligoelementos se absorben fácilmente en el intestino delgado.

#### b) FOSFORO Y CALCIO

Estos elementos son esenciales para un buen desarrollo y for-

taleta de los huesos en general.

Se estima que la necesidad dietética de fósforo para mantenimiento de un caballo adulto es de 30 mg por kg de peso. Los caballos que trabajan, tienen una mayor necesidad de fósforo para compensar posibles pérdidas asociadas con el metabolismo del fósforo. Las necesidades se basan en el almacenamiento de este mineral en el cuerpo o en la cantidad secretada en la leche. Se considera -- que la disponibilidad de fósforo dietético es de un 50% en los animales adultos y 60% en los que están en crecimiento. Las necesidades de animales viejos pueden ser del 30 al 50% superiores a las de los adultos. La ración usual de heno de gramíneas y de granos contiene fósforo en suficiente cantidad pero es deficiente en calcio. Las fuentes apropiadas de fósforo son el fosfato dicálcico, el monofosfato de sodio y el polifosfato de sodio. No se ha determinado con precisión la disponibilidad de fósforo en los granos de cereales.

Se estima que la necesidad mínima diaria de calcio para los caballos adultos es de 45 mg por kg de peso. La necesidad de este mineral para los equinos de más de 20 años puede ser superior porque los animales viejos lo utilizan con menos eficiencia. La cantidad de calcio necesaria para el crecimiento se basa en su contenido en los huesos y leche. Los experimentos de Shryver y otros - (1970) indican que la disponibilidad del calcio en los forrajes -- usuales es de un 40 al 50%. El nivel del calcio dietético puede - influir sobre su disponibilidad.

Los requerimientos de calcio dependen no sólo del contenido de éste en la dieta, sino también de la cantidad de fósforo (en particular fósforo orgánico) y del nivel de vitamina D existente en la dieta. Hintz, Williams, Rogoff y Shryver (1973) estimaron que solo el 29.5% del fósforo del cereal era disponible para el caballo, pero una adición de 83 000 U.I. de vitamina D<sub>3</sub> a la dieta, incrementaba la disponibilidad aproximadamente un tercio. Esta cantidad de vitamina D es de 8-10 veces mayor que la normalmente incluida en la dieta. Una excesiva ingestión de vitamina D estimula la movilización del calcio de los huesos que pueda ser peligrosa, aunque la cantidad requerida para precipitar esta respuesta es más de la que se nombró anteriormente. La proporción de calcio y fósforo es un aspecto importante de las raciones de los caballos. No debe ser inferior a 1:1. Los caballos adultos alimentados con raciones que contienen fósforo procedentes de cereales y calcio en cantidades limitadas presentan anomalías óseas (llamadas osteodistrofia fibrosa, hiperparatiroidismo nutricional secundario, osteomalacia, osteoporosis y enfermedad de Miller). La enfermedad se desarrolla cuando se proporcionan raciones con una proporción de calcio-fósforo de 0.8:1 durante 6-12 meses y se extiende rápidamente cuando es de 0.6:1. Si se agrega calcio como para elevar la proporción a 1.4:1 se puede detener o corregir la enfermedad en los primeros estados de su desarrollo.

Algunos alimentos contienen sustancias tales como la fitina y el ácido oxálico el cual interfiere con la utilización del calcio o del fósforo. La fitina es un compuesto de fosfato orgánico en-

contrado en muchos granos y productos de granos. El salvado de -- trigo es especialmente una rica fuente de fitina. Los caballos -- utilizan el fósforo de la fitina con menor eficiencia que las fuentes inorgánicas de este mineral. En adición, la fitina puede ac--tuar como un agente quelante el cual enlaza el calcio, el zinc o -- el fierro, lo que reduce la disponibilidad de estos elementos. El ácido oxálico se encuentra en algunas especies de pasturas tropicales. Este ácido forma un compuesto insoluble con el calcio, inhi--biendo la absorción intestinal. Se ha reportado que cuando los caballos se alimentan a base de pasturas compuestas principalmente -- de oxalato, padecen frecuentemente de una enfermedad llamada hiperparatiroidismo secundario nutricional.

Cuando la alimentación está basada en la ingestión de alfalfa y heno de buena calidad rara vez necesitan un suplemento de calcio. Por ejemplo, una ración compuesta de partes iguales (en peso) de alfalfa y avena contiene alrededor de 0.6% de calcio, sin embargo, -- la misma ración contendría solo 0.25 a 0.35% de fósforo tal que -- los caballos jóvenes con esta ración necesitaría un suplemento de este mineral. Una dieta compuesta de partes iguales (en pesos) de pastura de heno y avena o maíz puede contener 0.2% de calcio. Una ración basada en pastura de heno requiere una suplementación de -- calcio para hacerla adecuada para el caballo joven o la yegua embarazada o lactante.

Se dispone de varios suplementos de calcio y fósforo además -- de los que se mencionaron anteriormente como la piedra caliza, la harina de huesos, todos efectivos, baratos y una fuente rica de --

elementos necesarios. Los suplementos son fácilmente aceptados -- por los caballos cuando son mezclados con la ración.

El fósforo se encuentra en el organismo en dos formas: en combinaciones orgánicas entre los que podemos mencionar el ácido nu--cléico, los fosfátidos, las fosfoproteínas, en coenzimas, enzimas, fosfocreatininas, fosfatos de tiamina, etc. y en combinaciones o -compuestos inorgánicos como los huesos, los dientes, sangre, etc. La mayor cantidad de fósforo presente en el organismo se encuentra en los huesos, le sigue en cantidad los músculos, cerebro y sangre. Este elemento interviene en la formación de huesos, dientes, el --mantenimiento del equilibrio ácido-básico y del calcio, así como - en el metabolismo de los glúcidos o carbohidratos.

El calcio es el principal componente de huesos, se halla en - forma de sal. En pequeñas cantidades se encuentra en los dientes, piel y sangre. Se reabsorbe sobre todo en las porciones anterio--res del intestino delgado. Su digestibilidad real es del orden -- del 70%.

El fósforo es segregado en los primeros segmentos del intestino delgado y los iones  $PO_4$  parecen asegurar un papel amortiguador en el intestino grueso. La absorción pura no sucede sino a nivel de colon y no es influenciada por la tasa alimentaria del calcio. La digestibilidad real del fósforo alcanza el 58% con fuentes minerales como los fosfatos dicálcico y monosódico o la harina de --- huesos.

c) MAGNESIO

Este macromineral se encuentra por orden de importancia: en los huesos en forma de fosfatos y carbonatos, en la sangre distribuido uniformemente entre el suero y los glóbulos y en el tejido muscular.

Se estima que la necesidad de magnesio diaria es de 14 mg por kg de peso corporal por día, aunque varios estudios demostraron -- que esta cantidad asciende a 34 mg por kg de peso para los caballos a dieta de forraje. Se ha informado sobre la existencia de brotes de tetania que han respondido a la terapia de magnesio en zonas de pasto húmedas. La tetania de la hierba que afecta algunos vacunos y bovinos en pastaje, proviene de anomalías metabólicas del magnesio y probablemente del potasio. Una medida útil y de protección consiste en añadir el 5% de óxido de magnesio a la mezcla de sal.

El magnesio es igualmente bien digerido en el intestino delgado excepto si los excesos de calcio o de fósforo reducen su disponibilidad. La digestibilidad real estaría próxima al 61% con los forrajes y del 52% con los concentrados. Teniendo en cuenta una pérdida mínima fecal de 1.8 mg por kg de peso por día, la digestibilidad aparente se sitúa por término medio sobre el 50%.

Los signos de deficiencia son: hipomagnesemia, nerviosismo, temblores musculares, ataxia seguida de colapso, en algunos casos la muerte.

d) YODO

Se estima que la necesidad de yodo es de 0.1 mg por kg de dieta. A pesar de que no se conocen síntomas de deficiencia de yodo en los caballos adultos, se deben fortificar las raciones de las yeguas preñadas con yodo suplementario, en las zonas en donde se sabe que existe el bocio. La sal yodada proporciona una ingestión adecuada de yodo. Se absorbe a nivel del intestino delgado.

Los síntomas de deficiencia y exceso son: en las zonas de bocio los potrillos no suplementados nacen muertos o débiles. Se ha constatado la toxicidad del yodo en las yeguas preñadas que consumen alrededor de 40 mg de yodo por día. Se ha demostrado que una administración diaria de 5 mg de KI (Yoduro de potasio) en las yeguas que padecían hipoactividad ovárica, favorece la entrada en la gestación. Una suplementación moderada puede estar indicada especialmente en las reproductoras. Si la ración contiene factores antitiroideos presentes en las coles y en menor cantidad en la soya, es necesario recurrir a los yoduros estabilizados para evitar su volatilización o a los yodatos. Las algas marinas constituyen una fuente común de yodo.

e) COBALTO

Una ingestión de 0.1 mg por kg de dieta sería adecuada. La única función conocida del cobalto en la nutrición equina, se cumple en la síntesis de vitamina B<sub>12</sub>.

f) HIERRO

La deficiencia de hierro resultaría en anemia. Los requerimientos son estimados en menos de 40 mg por kg de dieta. Para potrillos en crecimiento acelerado se considera que es de 50 mg. Muchos alimentos contienen niveles adecuados de hierro y el cuerpo efectivamente conserva el suplemento de hierro.

g) COBRE

Las necesidades de cobre de los caballos adultos se cubren con niveles que van de 5 a 8 mg por kg de dieta. Caballos en crecimiento necesitan 9 mg por kg de dieta. La presencia de 5 a 25 mg de molibdeno en los forrajes provoca anomalías en la utilización de cobre por los caballos. Se ha descubierto que el sulfato afecta el aprovechamiento del cobre por los rumiantes pero no se ha estudiado esta relación en los caballos.

Signos de deficiencia y exceso: Una ingestión de 791 mg por kg de alimento durante 183 días, resulta en una acumulación en el hígado de yeguas de pony embarazadas pero no afecta a las yeguas o los potrillos.

Existe una aparente relación entre los bajos niveles de cobre en el suero y las hemorragias en yeguas viejas durante el parto. Además, el cobre participa en la presentación de la mielina del tejido nervioso, condiciona el desarrollo y la resistencia del hueso estimulando la formación del colágeno y la actividad de la fosfata

sa alcalina, evita así la aparición de excrescencias en principio - cartilaginosas a nivel de nudillos y corvejones. Favoreciendo la síntesis de melanina, mantiene la coloración de los pelos oscuros, controla también la elaboración de los faneros tanto de los pelos como del casco, interviene en la síntesis de la elastina, por la mayor elasticidad de los vasos alivia el trabajo del corazón y reduce los riesgos de ruptura. Por esta propiedad atenúa la incidencia de los desgarres de la arteria uterina.

#### h) MANGANESO

Se desconocen las necesidades de manganeso, pero datos de --- otras especies sugieren que 40 mg por kg de dieta sería adecuado. Deficiencias de manganeso en otras especies resulta en desarrollo anormal de huesos. Exceso de manganeso puede resultar en anemia. El manganeso es indispensable para la fertilidad: afecta la libido, espermatogénesis y el ciclo oestral.

#### 2) VITAMINAS

Los requerimientos de vitaminas así como otros nutrientes, -- son afectados por los períodos de producción, edad y "stress" impuestos al caballo. La necesidad de adicionar vitaminas a la dieta depende del tipo y calidad de la alimentación, del grado de síntesis y absorción del tracto digestivo y en el caso de vitamina D, acceso a la luz solar.

VITAMINAS LIPOSOLUBLESa) VITAMINA A

La necesidad de vitamina A en los caballos puede cubrirse con caroteno, precursor de la vitamina A, en el pienso o con suplementos de dicha vitamina. El forraje verde y el heno de buena calidad son excelentes fuentes de caroteno. El caroteno es inestable en presencia de luz y alta temperatura y gradualmente decrece en el heno durante el almacenamiento. El contenido de caroteno en la hierba seca fue más bajo que en las hierbas que crecen rápidamente y resultaron en bajas concentraciones de este pigmento y vitamina A en hígado, grasa y sangre en los caballos.

La conversión de caroteno en vitamina A en el forraje seco es menos eficiente. Los caballos que se han alimentado de forraje verde, por lo general han almacenado en el hígado vitamina A suficiente como para mantener niveles adecuados de esta vitamina plasmática durante un lapso de 3 a 6 meses.

Se estima que 25 U.I. de vitamina A por kg de peso corporal es la cantidad adecuada para el mantenimiento, 40 U.I. por kg para el crecimiento y 50 U.I. para la preñez y lactancia.

Síntomas de deficiencia y exceso: La deficiencia de Vitamina A se caracteriza por anorexia, ceguera nocturna, lagrimeo, queratinización de la córnea y la piel, síntomas respiratorios, abscesos de las glándulas sublinguales, problemas de reproducción, poliuria, convulsiones y debilidad progresiva. Se advirtió que con dosis --

de 9.5 a 11 U.I. de vitamina A por kg de peso corporal podían prevenirse estos síntomas. Una alimentación prolongada con exceso de vitamina A puede provocar fragilidad ósea, hiperostosis y exfoliación del epitelio.

b) VITAMINA D

No se ha establecido la necesidad de vitamina D. En la mayoría de los casos debería ser suficiente una ración que proporcione 6.6 U.I. por kg de peso. Generalmente los caballos obtienen suficiente vitamina D de los forrajes curados al sol o de su propia exposición a la luz solar.

Signos de deficiencia y exceso: La deficiencia de vitamina D se caracteriza por calcificación ósea deficiente, articulaciones rígidas e hinchadas, paso rígido, irritabilidad y disminución de los niveles de calcio y fósforo en el suero sanguíneo. La toxicidad de la vitamina D se caracteriza por calcificación de los vasos sanguíneos, del corazón y otros tejidos blandos y por anomalía de los huesos. Hay una debilidad general y pérdida de peso. A pesar de que no se ha determinado el nivel tóxico en el caballo, se sabe que en otras especies ha resultado tóxico un nivel 10 veces superior al necesario. La ingestión excesiva de calcio agrava la toxicidad de la vitamina D.

c) VITAMINA E

No se ha determinado la necesidad de vitamina E. Potrillos

que padecían una deficiencia, necesitaron 27 microgramos diarios de alfa-tocoferol parenteral o 233 microgramos por vía oral por kg de peso para mantener la estabilidad de eritrocitos. No se sabe con certeza si la suplementación dietética ayuda a impedir los problemas de reproducción o si es beneficiosa en caso de distrofia muscular. No se conocen síntomas de deficiencia de vitamina E en caballos.

#### VITAMINAS HIDROSOLUBLES

Se estima que los caballos jóvenes necesitan una fuente dietética del complejo vitamínico B antes que la microflora comience a efectuar síntesis de ese complejo. Los caballos adultos obtienen la cantidad de vitamina B necesaria para el mantenimiento al consumir forrajes naturales y mediante la síntesis que realiza la microflora intestinal. Bajo ciertas condiciones, los caballos que trabajan intensamente pueden necesitar un suplemento dietético de vitaminas del complejo B.

##### a) TIAMINA (Vitamina B<sub>1</sub>)

No se ha determinado la necesidad de vitamina B<sub>1</sub>, pero 3 mg por kg de alimento mantienen el consumo de éste, el aumento de peso y los niveles normales de tiamina en los músculos del esqueleto. Se empleó Tiamina <sup>35</sup>S y se estimó que ésta libre en el ciego se absorbe el 25%.

Síntomas de deficiencia: Anorexia, pérdida de peso, incoordinación (especialmente de las patas traseras), disminución de los niveles de tiamina en la sangre, exceso de ácido pirúvico en la sangre y dilatación e hipertrofia del corazón.

b) RIBOFLAVINA (Vitamina B<sub>2</sub>)

Se ha calculado que 2.2 mg de riboflavina por kg de alimento cubre las necesidades de mantenimiento.

Signos de deficiencia: El primer signo de deficiencia aguda de riboflavina en el caballo es la aparición de conjuntivitis catarral en uno o en ambos ojos, acompañada de fotofobia y lagrimeo. La repetición de los ataques afecta la retina, las lentes y los fluidos oculares y puede provocar deterioro de la visión o ceguera.

c) PIRIDOXINA (Vitamina B<sub>6</sub>)

La piridoxina se sintetiza en el tracto digestivo inferior del caballo. Esta vitamina aparece en cantidades pequeñas en el caballo, con relación a otras especies. La inyección de piridoxina refuerza la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética. Esto sería quizás allí prueba de subcarencia, que podría además alterar la utilización metabólica de las proteínas.

d) ACIDO PANTOTENICO

No se sabe si los caballos necesitan una fuente dietética de ácido pantoténico, pero de ser así, es suficiente con 2 mg por kg de ración. Se demostró que la excreción urinaria de ácido pantoténico varía con la ingestión y no se observó diferencia alguna de crecimiento cuando los caballos consumieron 38 a 158 microgramos por kg de peso.

e) NIACINAMIDA

Los requerimientos de esta vitamina no han sido establecidos para los caballos. La niacina puede ser sintetizada a partir del triptofano, lo que sugiere que no es necesaria en la dieta. Se observó que los caballos que consumían 0.01 mg de ácido nicotínico por kg de peso, excretaban más de lo que ingerían. Suplementos de proteínas, forrajes y la mayoría de los granos son buenas fuentes de niacina.

d) VITAMINA B<sub>12</sub>

El suplemento de esta vitamina ocasiona un aumento en la concentración de ésta en la sangre de potrillos destetados. Estos -- podían beneficiarse así recibiendo suplementos de vitamina B<sub>12</sub> o de cobalto. Se observó que los caballos adultos que recibieron 6 microgramos de vitamina B<sub>12</sub> por día durante 11 meses no mostraban cambios en los niveles de hemoglobina y hematocritos; además se observó que excretaban más de lo que consumían por heces y orina que la que se inyectaba por vía intramuscular.

g) ACIDO ASCORBICO (Vitamina C)

El ácido ascórbico no es un elemento dietético esencial para el mantenimiento de los caballos adultos. Se descubrió que existía una correlación entre la función reproductora de las yeguas y los sementales y el nivel de ácido ascórbico en su sangre. (3,4,5,6)

Otro aspecto importante es el de estudiar las condiciones y definir los parámetros a seguir durante el proceso, así como también prevenir los posibles problemas que se puedan presentar durante el mismo. Para ello deberán elaborarse lotes piloto que nos darán la pauta para que la manufactura industrial se realice adecuadamente.

Por lo general para llegar a un polvo farmacéutico, la secuencia de operaciones es:

a) REDUCCION DE TAMAÑO. Para llevar a cabo un buen mezclado, es necesario que los tamaños de partícula de los distintos ingredientes sean lo más semejantes posible. (9) Las mezclas son equilibrios inestables y por lo tanto, tienen tendencia permanente a la separación. Para obtener tamaños semejantes de partícula, se necesitan realizar procesos de molienda y trituración así como también de tamizado. Por lo general, no sólo se busca disminuir el tamaño de las partículas del sólido, sino obtener un producto que esté contenido dentro de una gama estrecha de tamaños. Ello obliga a utilizar tamizados de clasificación intermedia, con reciclos de las fracciones mayores a la exigida y valores mínimos para los ---

excesivamente finos. Los equipos disponibles para tales operaciones son numerosos y difieren no sólo en el tipo de acción predominante (compresión, impacto, corte, abrasión), sino en el tamaño y en detalles de diseño para asegurar determinadas ventajas. Las razones para que exista tal cantidad de modelos, reside evidentemente en la gran variedad de productos que la industria suele someter a esta operación, y en la falta de una teoría muy bien establecida que permita el diseño de equipos sobre principios generales. Estos equipos son: quebrantadores giratorios, trituradores a rodillo, molinos de martillos, molinos de rodillos pendulares y corona, molinos de barras, molinos de fluidos a presión, molinos coloidales, molinos vibratorios. El tamizado industrial, se realiza por medio de una superficie cribada con aberturas uniformes que originan dos fracciones: las partículas mayores forman el rechazo, en tanto que las menores que pasan a través de los orificios constituyen el cernido o finos. Los tamices industriales pueden construirse con barras formando una parrilla con chapas perforadas o con ranuras. -- Esta superficie con aberturas, está dotada de un movimiento giratorio o vibratorio que le imparte mecánica o eléctricamente, estando algo inclinado para facilitar el avance del sólido. Algunos equipos presentan varias superficies cernidoras con tamaños decrecientes, a manera de dividir la alimentación en varias fracciones de límites de tamaños estrechos.

b) MEZCLADO. El mezclado de sólidos es una de las operaciones que más se ha extendido en la industria, y en la actualidad

casi todos los procesos de fabricación comprenden una o varias etapas de mezclado. Si bien pueden aceptarse como regla general que cuanto más íntima y completa sea la mezcla de los constituyentes de una determinada formulación, tanto mayor será la calidad del producto, condición difícilmente alcanzable en un equipo mezclador. Una mezcla ideal completa en que toda partícula tiene junto a ella a otras diferentes es imposible, pero sí se puede lograr una mezcla por azar a la que sea posible llegar en un mezclador ideal en ausencia de toda acción segregatoria. Hay en este último caso una distribución en donde existen partículas de la misma clase juntas, pero a pesar de ello el producto resultante suele ser aceptable y cumplir con todas las especificaciones que se le hayan impuesto. (9,10)

En la práctica, el criterio más útil posiblemente sea juzgar la calidad de un proceso de mezclado, desde el punto de vista de la excelencia del producto resultante y en la aplicación a que está destinado. Así una mezcla de ingredientes activos e inertes o cargas para constituir una determinada formulación, será satisfactoria si se asegura que cada paciente reciba la dosis que corresponda en cuanto a uniformidad y potencia del principio activo. Con todo, el objetivo debe ser tratar de ubicar nuestro problema de seleccionar el equipo más adecuado y fijar las condiciones operativas óptimas.

Los equipos de mezclado de sólidos en general, tienen una idea básica: cuando dos o más grupos de partículas sólidas diferentes contenidas en un mismo recipiente son movidas al azar, se pro-

ducirá la mezcla de ellas, de tal manera que pasado un tiempo ---- determinado de mezclado, cada grupo de partículas se habrá distribuido uniformemente entre las otras. Como consecuencia se tendrá que hacer una estimación cuantitativa del grado de incorporación - que se ha alcanzado, lo cual resultará del estudio de una serie de muestras tomadas durante y al final del proceso de fabricación. En lo que respecta a la forma de muestreo, se deberá recurrir a técnicas que perturben lo menos posible la operación, cuidando que las muestras sean tomadas del lote completo y no de una cierta porción del mezclador, además no sólo en la cámara de mezclado sino también en las zonas de entrada y salida, en los conductos de descarga y en las tolvas de empaque para seguir el proceso en todas sus etapas. El número de muestras a tomar depende de si estamos analizando un material de mezcla, o por el contrario estamos estudiando el comportamiento de un equipo y queremos obtener información acerca de la existencia de zonas de estanco indeseadas, del balance de fuerzas segregacionistas y de mezclado que se establecen dentro -- del equipo. Este procedimiento deberá repetirse a intervalos regulares de tiempo para poder seguir la evolución del proceso, constatando de esta manera cualquier desvío que se produzca por desarrollo de efectos indeseados. El tomar muestra debe entenderse -- como una operación de tipo estadístico, por lo tanto, cuantas más de ellas se tomen más segura información se tendrá. Estas últimas no deben tener un tamaño superior a un cierto valor crítico, que - será la menor cantidad de mezcla con significación en su uso posterior; en conjunto no deben exceder del 5% de la carga del mezcla--

dor.

c) ACONDICIONAMIENTO. Una vez obtenido el polvo farmacéutico, será sometido a operaciones posteriores con el fin de conservarlo para evitar descomposiciones, crecimiento microbiano, fúngico, etc.; las operaciones de acondicionamiento que se realicen dependerán de las características del polvo, siendo en cada caso diferente según la naturaleza de cada uno de ellos.

d) ENSAYOS Y CONTROLES. Los polvos de uso farmacéutico una vez obtenidos, serán sometidos a una serie de ensayos para comprobar su naturaleza y calidad. Las comprobaciones a realizar, dependen del uso que se le dará a ese polvo y de las exigencias que el técnico imponga al material. Sin embargo hay una serie de pruebas que son indispensables, en primer término la identificación química: ella comporta reconocimiento y determinación cuantitativa de los componentes, constatación de productos de descomposición eventual (cromatografía), determinación del contenido de humedad a veces cenizas. En segundo término una descripción física: caracteres organolépticos incluyendo apariencia visual, olor y eventualmente sabor, color cuantificado, distribución del tamaño de partícula (análisis por tamizado), medida de la cohesión y flujo (ángulo de reposo), etc.

e) EMPAQUE Y ENVASADO. Una vez acondicionado el polvo, se

conservarán en envases herméticamente cerrados con el fin de evitar la segregación por vibración o movimiento en el caso de polvos compuestos, culminando así el proceso de fabricación industrial.<sup>(9)</sup>

Todos y cada uno de los pasos que se han descrito para llevar a cabo un proceso de manufactura de polvos farmacéuticos, son importantes y de gran significación para obtener un producto de buena calidad. Si acaso los que determinan finalmente si esto se ha logrado, son aquellos resultados que se obtengan, producto de los ensayos cualitativos, cuantitativos y estadísticos que se realicen. Si bien las cuantificaciones de activos hechas a las mezclas son determinantes para definir un tiempo óptimo de mezclado, los análisis estadísticos completan y dan una idea clara del comportamiento de los polvos. Estos comprenden fundamentalmente los estudios de distribución de tamaño de partícula que caracteriza un procedimiento de mezclado. Para que se entienda mejor el fundamento de este tipo de pruebas, será necesario explicar un poco acerca de los factores que intervienen para que ocurra una distribución de tamaño de partícula determinado, cuando se realiza un procedimiento de incorporación.<sup>(11,12)</sup>

Los sólidos granulares al estar formados por un agregado de partículas individuales, van a presentar un comportamiento que depende principalmente de sus propiedades. Cada una de ellas individualmente están caracterizadas por su tamaño, forma y densidad, -- siendo de importancia para determinadas aplicaciones su energía superficial, dureza, rugosidad y fuerzas eléctricas presentes. De todos ellos, los tres primeros fundamentan en mayor grado el comportamiento de un polvo dentro de una mezcla dada. <sup>(12,13,15)</sup>

Un problema importante que se presenta durante la operación de mezclado, es la segregación de partículas proceso denominado -- "DEMEZCLADO"\* que evita que se alcance una buena uniformidad en poco tiempo. Esto ocurre debido a diferencias en tamaño y densidad de las partículas, aunque también a la acumulación de cargas electrostáticas presentes. <sup>(15)</sup>

Todas estas propiedades al influir sobre las condiciones de -- flujo de los materiales a mezclar, van a ocasionar una mayor o menor tendencia a la segregación. Sin embargo, la forma de las partículas también es responsable de las características de velocidad de flujo de un polvo. Por ejemplo, las partículas esféricas se -- resbalan unas sobre otras y aún con tamaños pequeños fluyen bien; por el contrario, hay algunas que son cohesivas teniendo tamaños de partícula grandes debido a irregularidades en su forma. <sup>(14,9)</sup>

Estas características también pueden determinar el tipo de -- mezclas que se puedan dar en un momento dado. Ellas pueden ser de dos tipos: al azar y ordenadas. Idealmente, en las primeras se requieren polvos con tamaños de partícula semejantes, en donde cada una de éstas tiene por vecina a otra diferente; en la segunda, --- puede ocurrir en los polvos con tamaños de partículas gruesas (explicientes) y finas (activos). <sup>(17)</sup>

Para poder estudiar la distribución de las partículas que ---

---

\* "Demezclado": Segregación de partículas ocurrida cuando se mezclan 2 ó más polvos debido a las cargas electrostáticas producidas durante el proceso de incorporación.

ocurre con respecto al tiempo (que depende de las propiedades físicas ya mencionadas), es necesario realizar análisis estadísticos - que nos permitan caracterizar este fenómeno dentro del procedimiento de mezclado que se lleve a cabo. Existen dos técnicas que se basan en observar la frecuencia relativa de las composiciones de las muestras, ya sea que éstas sean monodispersas (partículas con tamaños iguales) o polidispersas (partículas con tamaños diferentes).

La primera de ellas es mediante el conteo microscópico de partículas en una muestra dada, determinando a su vez el tamaño de cada una de ellas y midiendo la desviación standard que será la que describa tal distribución. <sup>(11,12)</sup>

Así se construirá una gráfica de frecuencia en donde aparecerán en las abscisas el diámetro en micras de las partículas y en las ordenadas el número de ellas con ese tamaño, resultando de éste (en el caso de un polvo monodisperso) una curva simétrica y bien delineada que denotará una distribución Gaussiana, en donde el punto máximo indica el diámetro promedio de partícula. Posteriormente, se deberá determinar la desviación standard <sup>(11)</sup> mediante la siguiente fórmula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Delta^2}{n-1}}$$

Otra técnica empleada es el análisis por tamizado. Si se coloca un polvo sobre una malla, las partículas más finas que el diámetro de ésta pasarán a través de ella y aquellas más gruesas serán retenidas. Si tales partículas son esféricas, la malla ca-

racterizará su diámetro; si no lo son, entonces querrá decir que tendrán tres medidas dimensionales: el largo, denotado como longitud, la altura y el ancho. La dimensión de la partícula que un análisis por tamizado indica es su ancho. En general se puede asumir que todas estas propiedades son muy cercanas, de manera que el análisis microscópico determina una longitud y la abertura de las mallas representa un diámetro. Para realizar el análisis por tamizado, se colocan verticalmente una serie de tamices en donde en el fondo estará el más fino y la más gruesa en la parte superior. La muestra del polvo es puesta en la primera malla y se comienzan a agitar con movimientos rotatorios toda la serie de tamices. El peso de cada fracción es determinada y el diámetro de cada corte de malla, el cual es el promedio de la abertura entre las dos mallas que constituyen cada uno de tales cortes. Un "corte de malla" está dado por el material que pasa por el tamiz más grueso y queda retenido en la malla que le sigue. Por ejemplo un corte 20/40 está determinado por la muestra que pasa por la malla número 20 y se retiene en la 40. Teniendo estos datos, se elabora una gráfica hecha en papel de probabilidad en donde el diámetro de las aberturas de las mallas expresada en micras se coloca en las abscisas y el % acumulado en cada corte de malla en las ordenadas. En el caso de un polvo casi monodisperso, se obtendrá una línea recta que indicará una distribución acumulativa normal, en donde al extrapolar el 50% se obtendrá el diámetro promedio y para el 84% la desviación standard respectiva, la cual se calcula así:

$$\sigma = d - y$$

en donde "d" es el diámetro promedio encontrado extrapolando el 50% y "Y" la abcisa correspondiente al 84% en la escala de la izquierda.

Se puede graficar también el logaritmo del diámetro de la abertura en cada corte de malla (abcisa) contra el % acumulado en cada corte, resultando también una línea recta que denota una distribución logarítmica normal. (11,12,13)

Con todo esto, podemos decir que cada proceso está caracterizado por un tipo de distribución que dependerá de la diversidad que las partículas presentan en cuanto a sus propiedades físicas. (14)

## IV. MATERIAL

### A. FABRICACION

- Mezclador de doble cono para polvos, acero inoxidable 340 con capacidad de 1 000 kg.
- Básculas industriales de 1, 5, 10, 20, 50 y 100 kg de capacidad.
- Granulador oscilatorio Stokes.
- Molino Fitz de martillos y navajas velocidad media.
- Tamiz industrial # 12.

### B. ANALISIS

#### B.1. APARATOS

- Balanza analítica electrónica "SARTORIUS" de 160 g de capacidad.
- Balanza granataria electrónica "METTLER" de 2.0 kg de capacidad.

- Estufa de vacío "THELCO" Mod. 19 con intervalo de temperatura de 40-200°C.
- Estufa "FISHER SCIENTIFIC" con intervalo de temperatura de 40-200°C.
- Parrilla de calentamiento "THERMOLYNE" tipo 1001.
- Desecadores de vidrio.
- Potenciómetro "BECKMAN" ss-3 con intervalo de pH de 0-14 con electrodo de combinación "BECKMAN" de plástico.
- Centrifuga "INTERNATIONAL" de 0-5000 rpm.
- Polarímetro "BOSWORTH" and "HOFFMAN-PINTHER".
- Agitador "VORTEX":
- Espectrofotómetro U.V.-Visible "PERKIN ELMER" Lambda 3A.
- Espectrofotómetro Infrarojo "PERKIN ELMER" 710 A.
- Aparato determinador de punto de fusión "METTLER" Fp 61 con intervalo de temperatura de 0-999°C.
- Titulador Karl Fisher "BECKMAN" Aquameter KF 48.
- Aparato determinador de densidad de polvos Scott Paint.
- Microscopio de luz "HOFFMAN PINTHER".
- Tamices "MONT INOX" # 20, 40, 60, 80 y 100 abertura en mm.
- Nidos de asbesto.
- Mufla "THERMOLYNE" de 0-1000°C.
- Fotofluorómetro "COLEMAN" Modelo 12C 2231.
- Baño de ultrasonido "BRANSONIC" 32.
- Autoclave.
- Material de uso común en el laboratorio.

## V. METODOS

### 1) FABRICACION

De acuerdo a la formulación establecida, el contenido de principios activos en el complemento alimenticio animal por cada gramo es el siguiente:

VITAMINA A	2175	U.I.
VITAMINA D	267.857	U.I.
VITAMINA E	0.542	U.I.
VITAMINA B <sub>1</sub>	1.500	mg
VITAMINA B <sub>2</sub>	1.807	mg
VITAMINA B <sub>6</sub>	0.188	mg
VITAMINA B <sub>12</sub>	0.937	mcg
NIACINAMIDA	3.750	mg
PANTOTENATO DE CALCIO	1.339	mg
YODO	29.400	mcg
HIERRO	0.490	mg

COBALTO	4.708 mcg
COBRE	0.211 mg
MAGNESIO	0.510 mg
MANGANESO	74.000 mcg
CALCIO	73.010 mg
FOSFORO	50.607 mg
CLORURO DE SODIO	20.250 mg
EXCIPIENTE c.b.p.	1.000 g

En función de los componentes de la mezcla, se dividió la manufactura en 3 pasos:

a) Primero. Elaboración de una mezcla que se denomina PREMEZCLA A, constituida de todas las materias primas minerales que integran el producto y excipiente c.b.p. al peso.

b) Segundo. Fabricación de otra mezcla llamada PREMEZCLA B, formada por las vitaminas hidrosolubles, cloruro de sodio, pantotato de calcio, una cantidad de PREMEZCLA A y excipiente c.b.p. al peso.

c) Tercero. Manufactura de la última mezcla que se denomina MEZCLA FINAL que constituye en sí el producto terminado, formada por una cantidad definida de PREMEZCLA B, vitaminas liposolubles, fosfato dicálcico y excipiente c.b.p. al peso

Este proceso de fabricación se realizó utilizando el mismo dispositivo de incorporación en los 3 pasos, es decir llevando a cabo la manufactura mezcla por mezcla.

Para determinar el tamaño del lote en cada mezcla se observaron 2 puntos:

- CAPACIDAD DEL MEZCLADOR
  - DENSIDAD DE CADA MEZCLA
- En lo que respecta a la capacidad del mezclador, se utilizó de 1 kg en la etapa piloto y de 1000 kg en la etapa industrial. Los parámetros y especificaciones determinados en la primera etapa se extrapolaron directamente a la segunda.
- Refiriéndonos a la densidad de la mezcla, se hizo la determinación respectiva para establecer la cantidad adecuada a incorporar, se consideró un espacio suficiente para que la mezcla pudiera fluir libremente. En general, la carga del mezclador debería estar entre el 50 y 65% del volumen interno. (10)

### 1.1. ETAPA PILOTO

Esta etapa se dividió en dos partes que son las siguientes:

#### a) PRIMERA PARTE:

Se realizaron todos los mezclados correspondientes utilizando un mezclador en "V" PATTERSON KELLEY o también llamado de pantalón de 1 kg de capacidad, que en cuanto a su forma es diferente al que

se usó en la manufactura industrial (Mezclador de doble cono), sin embargo ambos tienen una acción semejante y se utilizan específicamente para el mezclado de polvos. Esta primera etapa se llevó a cabo únicamente con la finalidad de darnos cuenta del comportamiento que presentarían los polvos (materias primas) dentro del mezclador al incorporarse entre sí y para prevenir y resolver problemas que se pudieran presentar durante la manufactura industrial. En esta etapa no se realizó ninguna cuantificación, todas las observaciones y análisis fueron desde el punto de vista cualitativo.

Específicamente además de otras posibilidades, el problema que más se esperaba encontrar era el de la formación de pequeños aglomerados de polvos dentro de la mezcla proceso denominado "DE MEZCLADO", que podría llegar a ocurrir debido a la naturaleza química y física de las materias primas que conforman el complemento alimenticio animal, como consecuencia disminuiría la posibilidad de alcanzar una buena uniformidad de la mezcla en poco tiempo. Por todo esto, se observó especial cuidado en lo que respecta al tiempo de incorporación de cada mezclado, buscándose aquel que fuera el óptimo para obtener la mejor calidad posible.

A continuación se describe el procedimiento que se siguió para esta primera etapa de la fabricación piloto del complemento alimenticio animal:

#### PREMEZCLA A

Se pesaron las cantidades adecuadas de cada una de las mate-

rias primas minerales para elaborar un lote de 500 g; aquellas que presentaron apariencia de gránulos gruesos o terrones, se pasaron por un molino de martillos Fitz o por un granulador oscilatorio -- Stokes. Posteriormente se incorporaron en un mezclador en "V" durante un lapso de tiempo de 40 minutos tomando muestras a los 5, - 10, 20, 30 y 40 minutos. Se vació la mezcla en un frasco de vi--- drio con tapa de plástico y se almacenó en refrigeración.

### PREMEZCLA B

Las vitaminas hidrosolubles, 122.55 g de Premezcla A, cloruro de sodio, pantotenato de calcio y excipiente c.b.p. a 500 g se pesan y aquellas que presentaron apariencia de gránulos gruesos o te rrones se pasaron por un molino de martillos Fitz o por un granula dor oscilatorio Stokes. En seguida se incorporaron en el mezcla dor en "V". A los 10 minutos se tomó muestra y se pasó la mezcla por un tamiz #12. Hecho esto se continuó integrando 5 minutos más se muestreó y después se realizó la operación de tamizado dos ve ces. Se siguió mezclando durante 5 minutos, tomando muestra y pos teriormente tamizando pero ahora solo una vez. La incorporación continuó 10 minutos más, repitiendo los procedimientos de muestreo y tamizado. Finalmente se integró otros 10 minutos y se tomó la última muestra. Así pues, se establecieron el tiempo total de mez clado que fue de 40 minutos y los intervalos de toma de muestra a los 10, 15, 20, 30 y 40 minutos. La mezcla se vació en un frasco vidrio con tapa de plástico y se almacenó en refrigeración.

### MEZCLA FINAL

Para un lote de 700 g de producto, se mezclaron las vitaminas liposolubles, fosfato dicálcico, 65.52 g de Premezcla B y excipiente c.b.p. al peso. A los que presentaron apariencia de gránulos gruesos ó terrones se pasaron por un molino de martillos Fitz ó por un granulador oscilatorio Stokes. En seguida se comenzó la integración y a los 10 minutos se tomó muestra y se pasó toda la mezcla por un tamiz # 12. Una vez tamizada se siguió incorporando y a los siguientes 10 minutos se realizó el muestreo y posteriormente se tamizó dos veces la mezcla con una malla # 12. Terminando esta operación, se continuó integrando otros 10 minutos, se tomó muestra y tamizó una vez más la mezcla. La incorporación continuó 10 minutos más repitiéndose los procedimientos de muestreo y tamizado. Por último, se mezcló otros 10 minutos y se tomó la muestra final. De esta manera, el tiempo total de mezclado fue de 60 minutos y los intervalos de muestreo a los 10, 20, 30, 40 y 60 minutos. Se vació la mezcla en un frasco de vidrio con tapa de plástico y se almacenó en refrigeración.

#### b) SEGUNDA PARTE:

Para concluir con la etapa piloto, se llevó a cabo la manufactura a escala industrial del producto siguiendo el método propuesto tomando el primer lote de Premezcla A (lote #1), los dos primeros de Premezcla B (lotes # 2 y 3) y los cuatro primeros de Mezcla Final (lotes # 4,5,6, y 7) como experimentales en donde se verifica-

ron las observaciones hechas en la etapa (a) mediante los análisis cualitativos y cuantitativos de cada mezcla fabricada, así como de uniformidad. Completaron este estudio, los análisis estadísticos de distribución de tamaño de partícula para caracterizar cada proceso de mezclado y como una ayuda posible en la determinación del tiempo óptimo de incorporación.

## 1.2. ETAPA INDUSTRIAL

### PREMEZCLA A

Se pesaron las cantidades adecuadas de cada una de las materias primas para elaborar un lote de 500 kg; aquellas que presentan apariencia de gránulos gruesos o terrones, se pasaron por un molino de martillos Fitz o por un granulador oscilatorio Stokes. Posteriormente se incorporaron en el mezclador de doble cono durante 40 minutos tomando muestra a los 5, 10, 20, 30 y 40 minutos. Al momento de que se tomó la última muestra se muestreó también el Principio, Medio y Final del mezclador. Se vació la mezcla en bolsas de plástico y se almacenó en tambores de lámina con cierre hermético. La temperatura de almacenamiento fue de 3 a 6°C.

### PREMEZCLA B

Las vitaminas hidrosolubles, 122.55 kg de Premezcla A, cloruro de sodio, pantotenato de calcio y excipiente c.b.p. a 500 kg, -

se pesaron y aquellas que presentaron apariencia de gránulos gruesos o terrones se pasaron por un molino de martillos Fitz o por un granulador oscilatorio Stokes. En seguida se incorporaron en el mezclador de doble cono. A los 10 minutos se tomó muestra y se pasó la mezcla por un tamiz # 12. Hecho esto, se continuó integrando 5 minutos más, se muestreó y después se realizó la operación de tamizado dos veces. Se siguió mezclando durante 5 minutos, tomando muestra y posteriormente tamizando pero ahora solo una vez. La incorporación continuó 10 minutos más repitiendo los procedimientos de muestreo y tamizado. Finalmente se integró otros 10 minutos y se tomó la última muestra; en este momento se muestreó el Principio, Medio y Final del mezclador. El tiempo total de mezclado fue de 40 minutos y los intervalos de toma de muestra a los 10, 15, 20, 30 y 40 minutos. La mezcla se vació en bolsas de plástico y se almacenó en tambores de lámina con cierre hermético. La temperatura de almacenamiento fue de 3 a 6°C.

### MEZCLA FINAL

Para un lote de 700 kg de producto, se mezclaron las vitaminas liposolubles, fosfato dicálcico, 65.52 kg de Premezcla B y excipiente c.b.p. al peso. A las que presentaron apariencia de gránulos gruesos o terrones se pasaron por un molino de martillos Fitz o por un granulador oscilatorio Stokes. En seguida se comenzó la integración y a los 10 minutos se tomó muestra y se pasó toda la mezcla por un tamiz # 12. Una vez tamizada se siguió incorporando y a los siguientes 10 minutos se realizó el muestreo y posté

riormente se tamizó dos veces la mezcla con una malla # 12. Terminando esta operación, se continuó integrando otros 10 minutos, se tomó muestra y tamizó una vez más la mezcla. La incorporación continuó 10 minutos más repitiéndose los procedimientos de muestreo y tamizado. Por último se tomó la muestra final; en este momento se muestreó el Principio, Medio y Final del mezclador. El tiempo total de mezclado fue de 60 minutos y los intervalos de toma de muestra a los 10, 20, 30, 40 y 60 minutos. Se vació la mezcla en bolsas de plástico y se almacenó en tambores de lámina con cierre hermético. La temperatura de almacenamiento fue de 5 a 6°C.

En las figuras 1, 2, 3 y 4 se pueden apreciar los diagramas de flujo de la fabricación de la Premezcla A, Premezcla B, Mezcla Final y de todo el procedimiento de manufactura industrial completo respectivamente.

De esta manera concluye el proceso de fabricación industrial del complemento alimenticio animal para dar paso a la etapa correspondiente a los análisis cualitativos, cuantitativo y estadísticos.

## **2) ANALISIS DE MATERIA PRIMA**

Inicialmente para que el proceso de manufactura pueda dar comienzo, es necesario que todas las materias primas que constituyen el complemento alimenticio, sean analizadas tanto química y física como microbiológicamente para certificar y verificar su buena cali

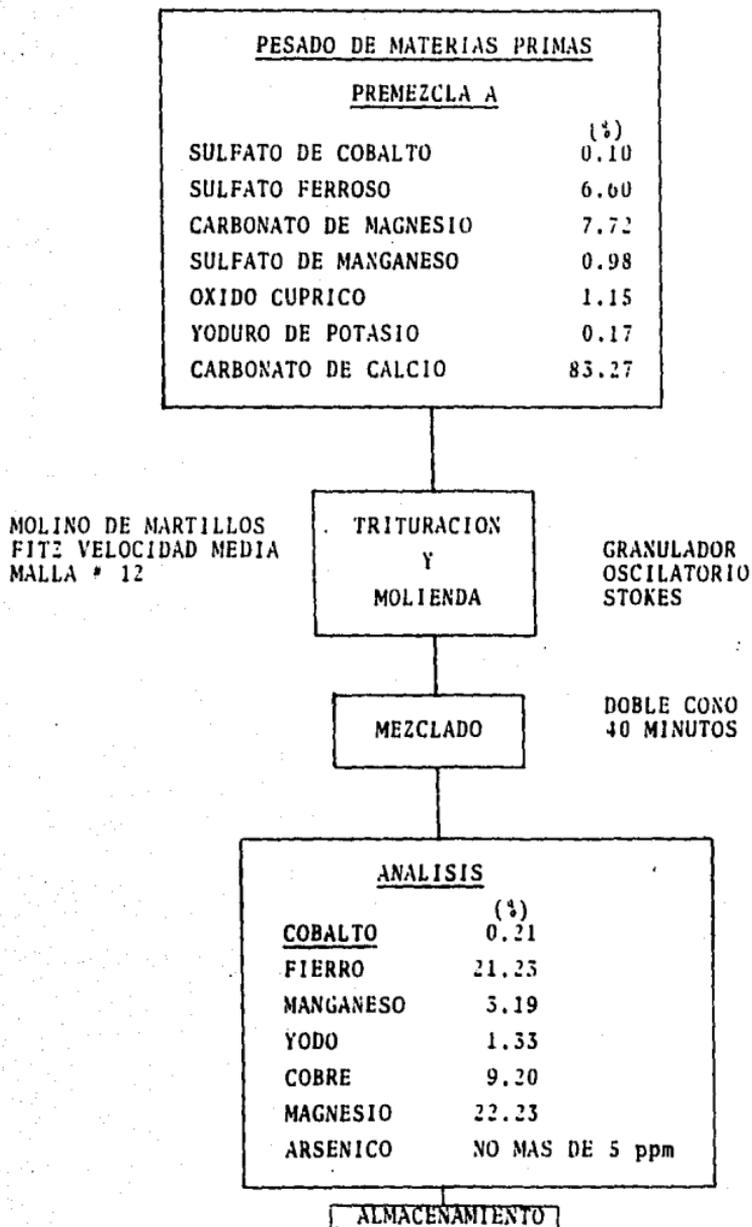


Fig. 1 Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación industrial de la premezcla A.

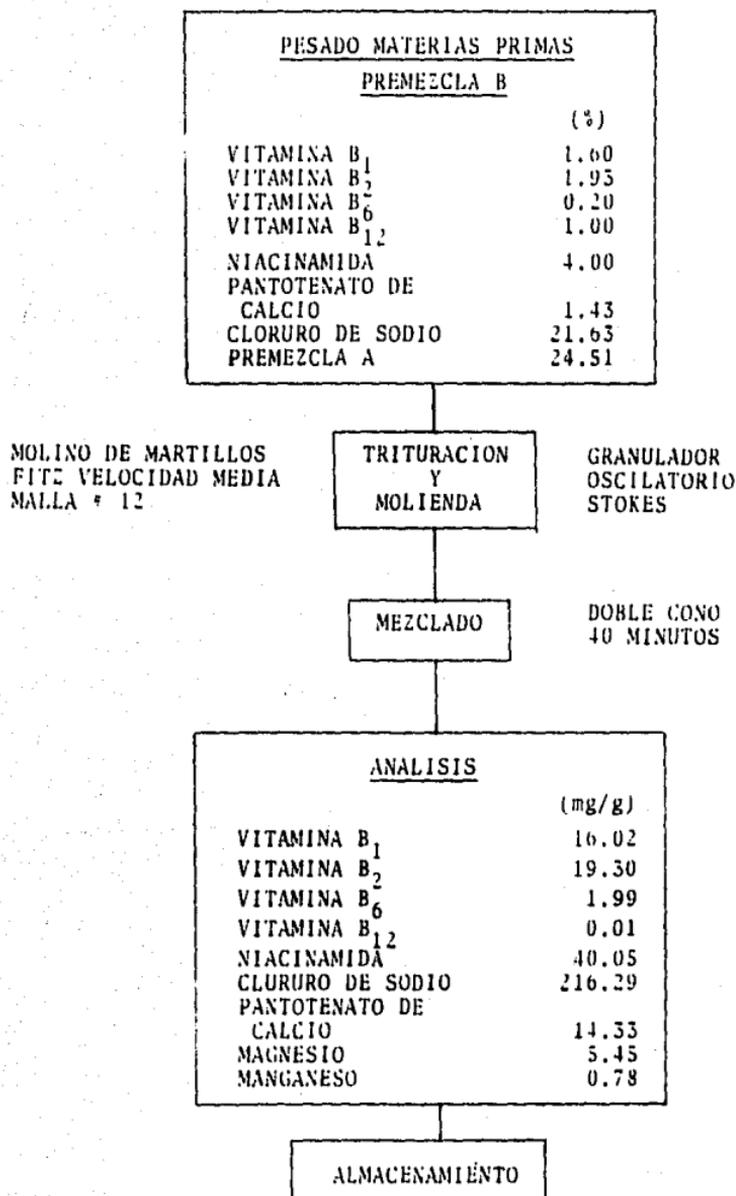


Fig. 2 Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación industrial de la premezcla B.

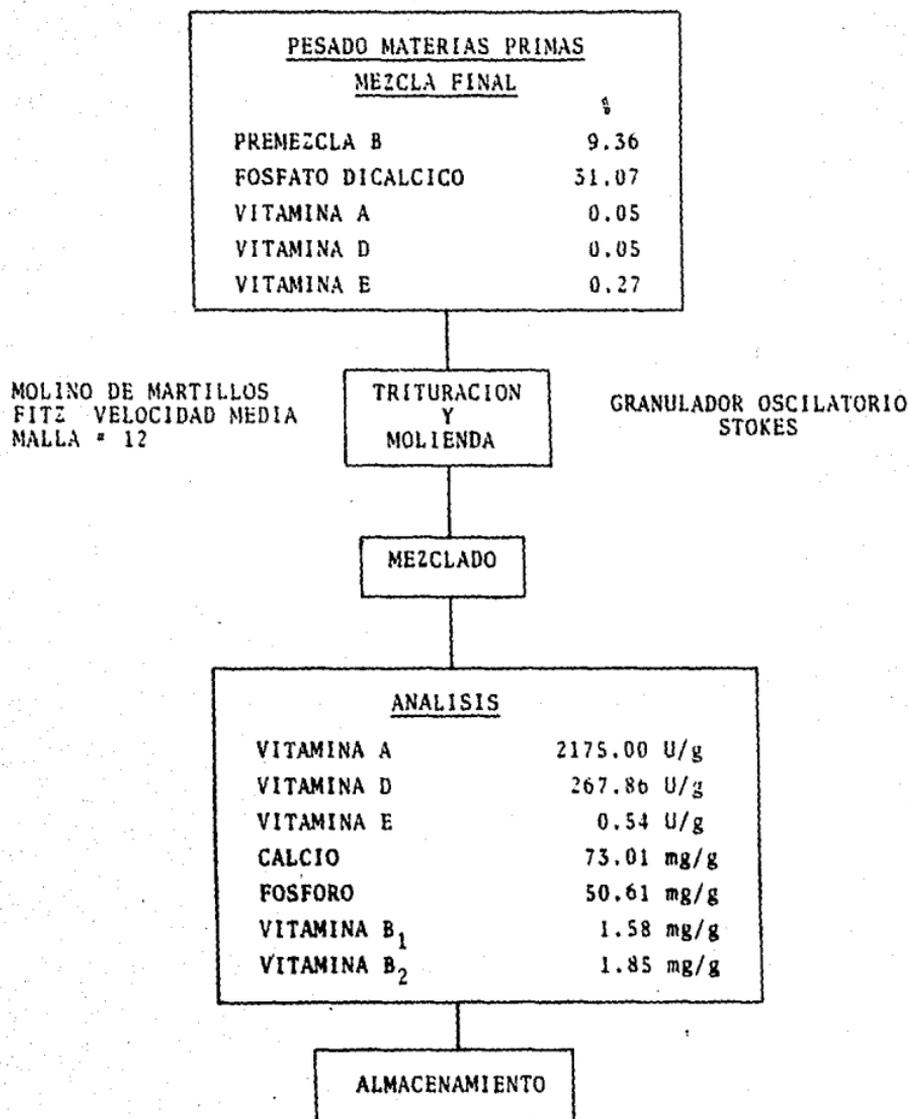


Fig. 3. Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación industrial de la mezcla final.

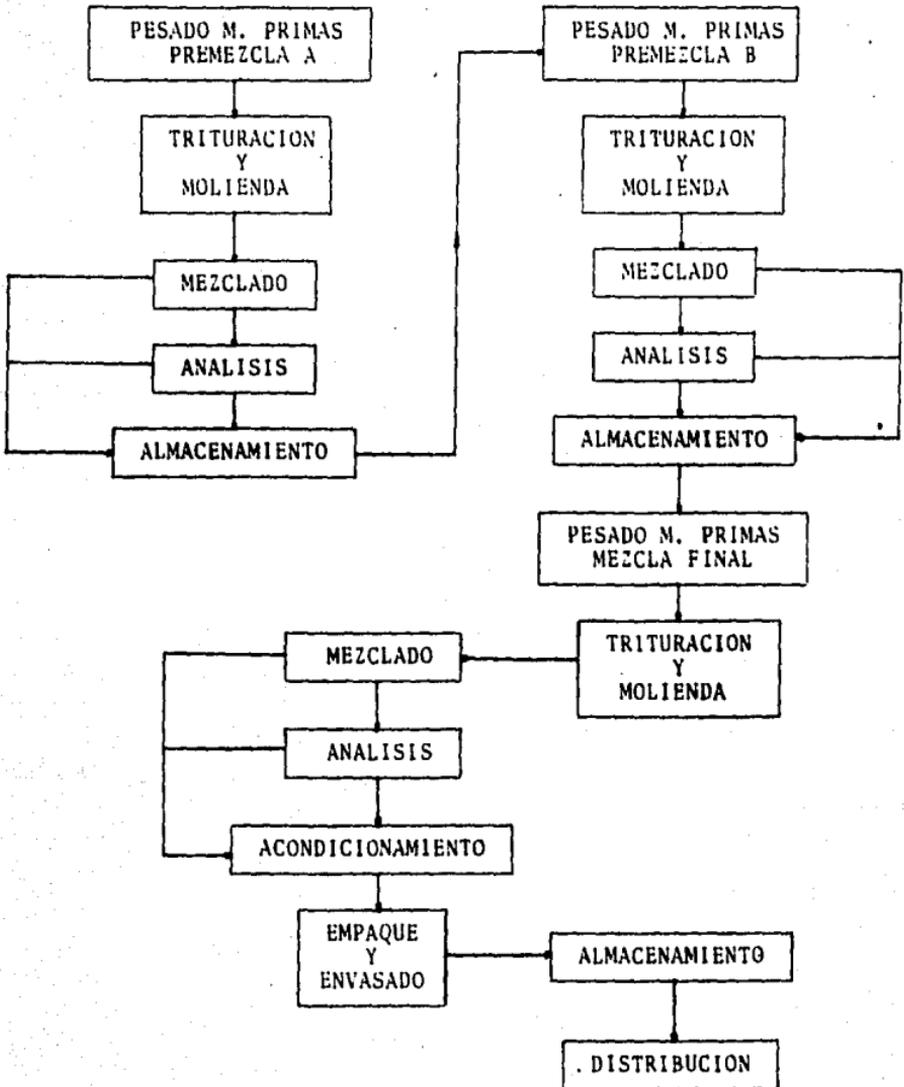


Fig. 4 Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación industrial del complemento alimenticio animal.

dad.

Para ello existe una metodología bien establecida en diversos códigos nacionales e internacionales, en donde ya se encuentran determinados los límites correspondientes a los que se debe ajustar cada materia prima. Dichos códigos son los siguientes:

- U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos) (25)
- N.F. (Formulario Nacional de U.S.A.) (26)
- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (27)
- A.O.A.C. (Asociación oficial de Químicos Analistas) (28)

### 3) ANALISIS DE PRODUCTO TERMINADO

Se realizaron análisis cualitativos (físicos) y cuantitativos (químicos y microbiológicos) a cada una de las mezclas que se fabricaron y a cada tiempo de incorporación (en el caso de los segundos) y fueron los siguientes:

<u>PREMEZCLA</u>	<u>PREMEZCLA B</u>	<u>MEZCLA FINAL</u>
Apariencia	Apariencia	Apariencia
Color	Color	Color
Olor	Olor	Olor
Identidad de Calcio	Vitamina B <sub>1</sub>	Humedad
Tamaño de partícula	Vitamina B <sub>2</sub>	Infestación de Insectos
Magnesio	Vitamina B <sub>6</sub>	Vitamina A

Fierro	Vitamina B <sub>12</sub>	Vitamina D
Cobre	Pantotenato de Calcio	Vitamina E
Cobalto	Niacinamida	Fósforo
Manganeso	Cloruro de Sodio	Calcio
Yodo	Magnesio	Vitamina B <sub>1</sub>
Arsénico	Manganeso	Vitamina B <sub>2</sub>

La metodología por medio de la cual se realizaron cada una de las pruebas se encuentra descrita en el Anexo A.

Se llevaron a cabo también los análisis de uniformidad a cada una de las mezclas fabricadas para verificar la homogeneidad de los mezclados utilizando la siguiente metodología:

- a) Se tomaron aproximadamente muestras de 100 g cada una, -- del principio, medio y final del mezclador una vez con--- cluido cada proceso de integración.
- b) Se determinó el contenido de un activo de cada mezcla en los 3 niveles muestreados y son los siguientes:

Premezcla A .... Magnesio

Premezcla B .... Vitamina B<sub>1</sub>

Mezcla Final .... Vitamina A

- c) Como consecuencia de los análisis llevados a cabo, se ob- tuvieron 3 resultados para cada mezcla que representaron la concentración de activo que hubo en los niveles del -- mezclador muestreados. Los 3 datos obtenidos se promedia ron y ese valor no debió exceder del ±5% de la cantidad -

teórica establecida para ese activo; a su vez los 3 ensayos individuales tuvieron que estar contenidos en el 25% del promedio obtenido anteriormente. (25)

Por último se hicieron análisis estadísticos de distribución de tamaño de partícula, para conocer esta característica en cada proceso de mezclado de todos los lotes de mezcla que se fabricaron y como una ayuda en la determinación del tiempo óptimo de incorporación. Para realizar estos análisis se utilizaron dos métodos:

- MICROSCOPICO. Utilizando un microscopio como el descrito en el capítulo IV B con un objetivo 100 X, se realizó el conteo de 80 partículas en total anotando su respectivo diámetro, siendo esto para los lotes de mezclas fabricadas y a cada tiempo de mezclado. Hecho esto, se graficó el diámetro de tales partículas expresado en micras (abcisas) contra el número de partículas que presentaron tales diámetros (ordenadas), para obtener la correspondiente gráficas de frecuencia. Se determinó al mismo tiempo la desviación standard respectiva. (11)
- ANALISIS POR TANIZADO. Se pasaron aproximadamente 5 g de muestra a través de las siguientes mallas: 20, 40, 60, y 100 colocadas en el orden mencionado. Se agitaron en un agitador de tamices descrito en el capítulo IV B durante 15 minutos y se pesó la cantidad de muestra que quedó retenida en la malla. Posteriormente se construyeron dos tipos de gráficas hechas en papel de probabilidad: en una

se graficó el diámetro promedio del corte de malla respectiva (abcisas) contra el % acumulado en cada corte (ordenadas); en la otra se grafica el mismo parámetro en el eje de las "Y" que en la primera, contra el logaritmo del diámetro promedio de las mallas en cada corte en el eje de las "X". (11,12)

Ahora bien, estas determinaciones estadísticas y cuantificación de activos a cada tiempo de mezclado, sólo se hicieron para fines de este trabajo, una vez que se certifique y concluya que el objetivo de éste se cumplió, sólo se realizarán los análisis físico-químicos, microbiológicos y de uniformidad a cada producto intermedio y final que se fabrique como una rutina normal de control de calidad, de la misma forma y con la metodología que se describe para cada uno de ellos.

## VI. RESULTADOS

### A) ETAPA PILOTO

Se fabricaron y se analizaron cualitativamente en total 7 lotes de mezclas que fueron las siguientes:

- PREMEZCLA A: 1 lote de 500 g.
- PREMEZCLA B: 2 lotes de 500 g cada uno.
- MEZCLA FINAL: 4 lotes de 700 g cada uno.

PREMEZCLA A. Una vez que la incorporación comenzó, se fueron observando cada una de las muestras que se tomaron a los diferentes tiempos de mezclado. Aquellas en las que se presentó algún problema de "demezclado", se resolvió en el momento de detectar tal fenómeno y antes de seguir integrando más tiempo. En el caso de esta primera Premezcla, no hubo presencia aparente de aglomeración de polvos en ninguna de las muestras tomadas.

PREMEZCLA B. Después de que se inició el proceso de mezclado,

se siguió el mismo procedimiento de observación que en la Premezcla anterior de cada muestra que se tomó a los distintos tiempos de incorporación. El "demezclado" se presentó a los 10, 15, 20 y 30 minutos, desapareciendo completamente en la muestra tomada a los 40 minutos. La proporción en que este problema se presentó, disminuyó conforme el tiempo transcurría, es decir, fue mayor a los 10 y 15 minutos que a los 20 y 30 minutos, debido a los procedimientos de tamizado que se realizaron en el momento de detectar el problema y antes de seguir mezclado más tiempo, como ya se explicó en el Capítulo V. (1)

MEZCLA FINAL. Se observaron cada una de las muestras tomadas a los diferentes tiempos de integración. Se vio que a los 10, 20, 30 y 40 minutos se presentó el problema de "demezclado", apareciendo en mayor cantidad a los primeros dos tiempos de incorporación, disminuyendo en los dos siguientes, hasta que en la muestra tomada a los 60 minutos no hubo presencia de conglomerados de polvos. Al igual que en la Premezcla B, esto se debió a que se realizaron procedimientos de tamizado cada vez que el problema apareció y antes de seguir mezclando más tiempo.

## B) ETAPA INDUSTRIAL

Se fabricaron y analizaron en total 7 lotes de mezclas que fueron las siguientes:

- PREMEZCLA A (1 lote de 500 kg): Lote No. 1.

- PREMEZCLA B (2 lotes de 500 kg cada uno): lotes No. 2 y 3.
- MEZCLA FINAL (4 lotes de 700 kg cada uno): lotes No. 4 al 7.

Se llevaron a cabo las pruebas físicas correspondientes, cuyos resultados así como las especificaciones a las que hubo que apegarse, se indican en la tabla No. 1.

Los resultados de los análisis cuantitativos que se refieren a la uniformidad, se muestran en la tabla No. 2. Estas pruebas fueron hechas a las muestras tomadas en el último tiempo de mezclado de los 7 lotes fabricados.

En el siguiente estudio se determinó la concentración de los ingredientes activos a los diferentes tiempos de mezclado, los resultados obtenidos se indican en las tablas 3 a la 9; las gráficas correspondientes a las tablas 3, 4 y 5 (lotes # 1, 2 y 3) se indican en las figuras 4.1 a 6.4 y las de la tabla 8 (lote # 6) en las figuras 9.1 a 9.5. En todas ellas se grafica la concentración de cada activo expresada en mg/g, U/g (vitaminas A, D y E) o en mcg/g (vitamina B<sub>12</sub>) contra tiempo de mezclado en minutos.

En el lote # 1 (tabla No. 3), se puede observar que no hay variaciones muy grandes en las concentraciones de activos con respecto al tiempo, exceptuando para el magnesio y el fierro en los que ocurren cambios bruscos entre los 10 y 20 minutos así como también entre los 30 y 40 minutos de mezclado.

En los lotes # 2 y 3 (tablas No. 4 y 5) sólo la niacinamida y

el manganeso no presentan mucha diferencia en su concentración a lo largo del tiempo.

En los lotes # 4 al 7 (tablas 6 a la 9), todos los activos observaron variaciones de su concentración con respecto al tiempo de mezclado.

Los resultados de las primeras pruebas estadísticas que se realizaron, se muestran en las tablas No. 10 a la 16, esto es, de los datos obtenidos referentes al conteo microscópico de partículas hecho en las muestras tomadas a los diferentes tiempos de mezclado de cada lote de mezcla fabricado. El número de partículas contadas en el lote # 4 (tabla No. 13), no fueron las mismas que en los demás lotes ya que en tal mezcla hubo mayor dificultad para el conteo en comparación con los otros mezclados. A partir de estas tablas, se construyeron las gráficas correspondientes mostradas en las figuras 11.1, 12.1 y 13.1 (tablas 10, 11 y 12) y 16.1 (tabla No. 15), en donde se denotan las curvas de frecuencia de los lotes # 1, 2, 3 y 6 respectivamente. Aquí se grafica el número de partículas contadas microscópicamente contra su diámetro expresado en micras de cada tiempo de mezclado en cada lote de mezcla fabricado.

Los datos obtenidos de las segundas pruebas estadísticas referentes a los análisis por tamizado se muestran en las tablas No. 17 a 22. Estas pruebas se llevaron a cabo en cada una de las mezclas fabricadas exceptuando para el lote # 1, en el cual el polvo resultó ser tan fino en todas las muestras a los diferentes tiempos de mezclado, que el 100% de cada una de ellas pasó incluso a través de

la malla # 100 (última de la prueba); debido a esto no fue posible presentar resultados correspondientes a tal lote. Posteriormente, se muestra en las figuras 18.1 a 19.5 (tablas 18 y 19) y 22.1 a -- 22.5 (tabla 21) las gráficas hechas en papel de probabilidad co-- rrespondientes a los lotes # 2, 3 y 6 respectivamente, en donde se grafica el % acumulado en cada malla contra el diámetro de cada -- una de ellas expresado en micras. En las figuras 24.1 a 25.5 (ta-- blas 24 y 25) y 28.1 a 28.5 (tabla 28) correspondientes a los lo-- tes # 2, 3 y 6 respectivamente, se grafica el % acumulado en cada tamiz contra el logaritmo de su diámetro en micras utilizando para ello papel de probabilidad semilogarítmico. Estas segundas prue-- bas estadísticas se realizaron en cada lote de mezcla fabricado y a los diferentes tiempos de mezclado.

En las figuras 24.1 a 25.5 y 28.1 a 28.5 se extrapoló el 50% y el 84% para conocer el diámetro promedio y la desviación estándar respectivamente. (11)

NOTA: Debido a que los lotes # 4 al 7 presentaron prácticamente el mismo comportamiento en lo que respecta a su distribución -- como se muestra en las tablas No. 13 a 16 y 19 a 22, se eligió el lote # 6 como respresentativo para ilustrar las gráficas correspondientes de frecuencia, distribución acumulativa y distribución logarítmica.

**TABLA No. 1**  
**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICAS REALIZADAS A LOS 7 LOTES**  
**DE MEZCLAS FABRICADAS**

PRUEBA	APARIENCIA	COLOR	OLOR	TAMARO DE PARTICULA	HUMEDAD
Especificación	Polvo fino o ligeramente granular	Amarillo, gris o beige	Inodoro o manzana	No menos del 95% debe pasar por malla # 40	No más del 7% (1)
Lote # 1	Polvo fino	Gris	Inodoro	90% por malla # 40	--
Lote # 2	Polvo fino	Amarillo	Inodoro	---	--
Lote # 3	Polvo fino	Amarillo	Inodoro	---	--
Lote # 4	Ligeramente granular	Beige	Manzana	---	5.79
Lote # 5	Ligeramente granular	Beige	Manzana	---	5.85
Lote # 6	Ligeramente granular	Beige	Manzana	---	5.76
Lote # 7	Ligeramente granular	Beige	Manzana	---	5.80

**TABLA No. 2**

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE UNIFORMIDAD REALIZADAS EN CADA UNO DE LOS 7 LOTES DE MEZCLAS QUE SE FABRICARON.**

COMPUUESTO LOTE	Mg (mg/g)	VITAMINA B <sub>1</sub> (mg/g)			VITAMINA A (U/g)		
	1	2	3	4	5	6	7
Principio	21.96	16.22	16.11	2093.40	2158.51	2119.15	2170.41
Medio	22.01	16.15	16.02	2180.36	2179.90	2135.22	2176.20
Final	22.26	16.02	16.09	2116.24	2174.31	2170.36	2176.31
Promedio	22.08	16.13	16.11	2130.00	2170.91	2144.91	2174.31
*Límites Uniformidad	20.97- 23.18	15.32- 16.94	15.30- 16.91	2023.50- 2236.50	2062.36- 2279.45	2037.67- 2252.16	2065.59- 2283.02

\* Los resultados individuales deben estar dentro del  $\pm 5\%$  del promedio (25).

Cantidades teóricas: Vitamina B<sub>1</sub> = 16.02 mg/g  
 Magnesio = 22.23 mg/g  
 Vitamina A = 2175 U/g

**TABLA No. 3**

**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO QUE SE REALIZARON EN EL PRIMER LOTE DE PREMEZCLA A.**

ENSAYO (mg/g)	LOTE # 1						CANTIDAD TEORICA (mg/g)
	T 5'	I 10'	E 20'	M 30'	P 40'	O	
Magnesio	12.36	13.15	19.26	21.39	22.27		22.23
Cobre	8.91	8.96	9.10	8.87	8.89		9.20
Yodo	1.25	1.25	1.26	1.29	1.34		1.33
Manganeso	2.61	2.65	2.71	2.77	3.1		3.19
Cobalto	0.11	0.16	0.19	0.19	0.21		0.21
Fierro	21.05	15.37	19.19	20.70	21.28		21.23
Arsénico (ppm)	Menos de 5 ppm						No más de 5 ppm

\* Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 80% y no más del 120% de la cantidad teórica. (25)

**TABLA No. 4**  
**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS**  
**DE MEZCLADO QUE SE HICIERON EN EL LOTE DE PREMEZCLA B (mg/g).**

ENSAYO	Lote # 2					CANTIDAD TEORICA
	T 5'	I 10'	E 20'	M 30'	O 40'	
VITAMINA B <sub>1</sub>	15.21	13.77	14.68	14.75	16.86	16.02
VITAMINA B <sub>2</sub>	16.92	16.09	16.95	16.99	18.82	19.30
VITAMINA B <sub>6</sub>	1.40	1.70	1.40	2.25	2.04	1.99
NIACINAMIDA	39.99	40.10	40.01	40.02	40.06	40.05
CLORURO DE SODIO	184.16	185.00	191.32	200.55	216.27	216.29
PANTOTENATO DE CALCIO	10.30	12.30	14.48	14.49	14.22	14.33
VITAMINA B <sub>12</sub> (mcg/mg)	5.45	4.34	5.79	6.99	10.01	10.01
MAGNESIO	3.87	2.88	3.45	4.99	5.43	5.45
MANGANESO	0.67	0.70	0.73	0.77	0.78	0.78

Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

**TABLA No. 5**

**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS  
DE MEZCLADO QUE SE HICIERON EN EL SEGUNDO LOTE DE PREMEZCLA B (mg/g).**

**Lote # 3**

ENSAYO	T					CANTIDAD TEORICA
	5'	10'	20'	30'	40'	
Vitamina B <sub>1</sub>	14.97	13.96	14.75	15.99	16.02	16.02
Vitamina B <sub>2</sub>	17.26	16.96	17.89	18.62	19.33	19.30
Vitamina B <sub>6</sub>	1.63	2.01	1.65	1.79	2.01	1.99
Niacinamida	39.80	39.12	40.01	40.03	40.06	40.05
Vitamina B <sub>12</sub> (mcg/mg)	5.39	5.1	7.01	9.09	9.99	10.01
Cloruro de Sodio	170.71	182.24	195.39	210.49	216.30	216.29
Pantotenato de Calcio	10.84	11.30	13.05	14.28	14.31	14.33
Magnesio	3.02	4.01	4.57	5.01	5.43	5.45
Manganeso	0.71	0.73	0.74	0.78	0.78	0.78

\* Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

TABLA No. 6

RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS  
DE MEZCLADO QUE SE REALIZARON EN EL PRIMER LOTE DE MEZCLA FINAL

ENSAYO (mg/g)	Lote # 4					CANTIDAD TEORICA
	T 10'	l 20'	E 30'	M 40'	P 60'	
Vitamina A (U/g)	1435	1474.51	1655.03	2063.55	2174.01	2175 U/g
Vitamina D (U/g)	215.15	224.50	238.80	259.76	267.58	267.86 U/g
Vitamina E (U/g)	0.38	0.40	0.48	0.52	0.54	0.54 U/g
Calcio (mg/g)	70.33	70.95	71.56	72.42	73.10	73.01 mg/g
Fósforo (mg/g)	30.34	32.09	33.28	42.17	50.69	50.61 mg/g
Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	0.97	0.99	1.26	1.50	1.59	1.58 mg/g
Vitamina B <sub>2</sub> (mg/g)	1.01	1.28	1.37	1.76	1.85	1.85 mg/g

\* Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

**TABLA No. 7**

**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO QUE SE REALIZARON EN EL SEGUNDO LOTE DE MEZCLA FINAL.**

ENSAYO (mg/g)	Lote # 5					CANTIDAD TEORICA
	T 10'	I 20'	E 30'	M 40'	O 60'	
Vitamina A (U/g)	1476	1500.96	1715.88	1875.41	2136.99	2175 (U/g)
Vitamina D (U/g)	208.53	221.15	227.18	258.24	267.80	267.86 (U/g)
Vitamina E (U/g)	0.45	0.47	0.49	0.53	0.54	0.54 (U/g)
Calcio (mg/g)	65.88	71.33	71.95	72.88	73.09	73.01 mg/g
Fósforo (mg/g)	31.85	32.00	33.45	45.74	50.71	50.61 mg/g
Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	0.96	0.99	1.11	1.26	1.58	1.58 mg/g
Vitamina B <sub>2</sub> (mg/g)	1.23	1.31	1.63	1.78	1.85	1.85 mg/g

\* Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

**TABLA No. 8**

**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS  
DE MEZCLADO QUE SE REALIZARON EN EL TERCER LOTE DE MEZCLA FINAL.**

**Lote # 6**

ENSAYO (mg/g)	T 10'	I 20'	E 30'	M 40'	P 60'	O	CANTIDAD TEORICA
Vitamina A (U/g)	1400.71	1554.33	1795.20	1800.01	2114.96		2175 U/g
Vitamina D (U/g)	209.74	218.34	235.14	258.29	267.86		267.86 U/g
Vitamina E (U/g)	0.35	0.41	0.42	0.5	0.54		0.54 U/g
Calcio (mg/g)	66.13	69.72	71.96	72.71	73.10		73.01 mg/g
Fósforo (mg/g)	28.15	30.16	34.75	47.78	50.79		50.78 mg/g
Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	1.10	1.15	1.25	1.38	1.59		1.58 mg/g
Vitamina B <sub>2</sub> (mg/g)	1.21	1.34	1.42	1.64	1.86		1.85 mg/g

\* Los límites de los ensayos deben de ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

**TABLA No. 9**

**RESULTADOS DE LOS ANALISIS CUANTITATIVOS A LOS DIFERENTES TIEMPOS  
DE MEZCLADO QUE SE REALIZARON EN EL CUARTO LOTE DE MEZCLA FINAL.**

**Lote # 7**

ENSAYO (mg/g)	T 50'	I 20'	E 30'	M	P 40'	O 60'	CANTIDAD TEORICA
Vitamina A (U/g)	1385.14	1400.96	1814.02		1954.31	2200.01	2175 U/g
Vitamina D (U/g)	215.14	231.15	236.01		259.24	267.69	267.86 U/g
Vitamina E (U/g)	0.30	0.35	0.36		0.45	0.57	0.54 U/g
Calcio (mg/g)	67.07	67.15	69.35		71.95	73.10	73.01 mg/g
Fósforo (mg/g)	28.75	29.37	34.04		45.15	50.99	50.61 mg/g
Vitamina B <sub>1</sub> (mg/g)	1.16	1.21	1.30		1.52	1.59	1.58 mg/g
Vitamina B <sub>2</sub> (mg/g)	1.34	1.49	1.69		1.80	1.86	1.85 mg/g

\* Los límites de los ensayos deben ser no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad teórica. (25)

TABLA No. 10

RESULTADOS DEL CONTEO DE PARTICULAS DEL ANALISIS  
MICROSCOPICO REALIZADO EN EL LOTE # 1 (PREMEZCLA A)  
A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	5'	10'	20'	30'	40'
1	-	-	-	12	10
2.5	7	6	8	10	20
5	13	6	9	11	25
10	8	7	8	9	-
15	-	5	-	-	-
20	10	4	-	-	-
30	5	9	-	-	-
40	-	8	15	12	-
50	15	11	18	7	7
100	9	11	5	5	4
150	-	-	6	5	3
200	6	6	4	3	4
250	5	4	4	-	2
300	-	2	2	3	2
400	-	-	1	2	2
500	4	1	-	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Diámetro Promedio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>81.41</b>	<b>72.63</b>	<b>66.31</b>	<b>63.28</b>	<b>57.31</b>
<b>Desv. Std. (<math>\sigma</math> en <math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>120.89</b>	<b>91.41</b>	<b>85.54</b>	<b>103.13</b>	<b>106.62</b>

TABLA No. 11

RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTICULAS  
 REALIZADO EN EL LOTE No. 2 (PREMEZCLA B)  
 A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIÁMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	5'	10'	20'	30'	40'
1.25	-	-	-	-	5
2.5	1	2	6	4	3
5	8	10	15	14	15
7.5	9	12	13	10	9
10	11	9	-	-	9
12.5	9	5	5	5	5
15	6	6	5	9	5
17.5	10	8	8	8	7
20	1	4	4	10	4
22.5	3	3	9	6	5
25	8	9	3	2	4
27.5	3	2	2	4	1
30	3	1	1	2	1
32.5	3	-	-	-	2
35	-	3	-	-	2
37.5	4	-	-	-	-
40	-	-	4	2	-
50	2	2	2	2	-
62.5	3	-	-	-	-
67.5	-	2	2	1	1
70	1	-	-	-	-
75	-	2	1	1	1
100	-	-	-	-	1
TOTAL	85	80	80	80	80
Diámetro Promedio ( $\mu\text{m}$ )	19.56	18.56	17.22	17.13	16.67
Desv. Std. (Gen $\mu\text{m}$ )	14.39	15.68	15.25	13.42	15.86

TABLA No. 12

RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTICULAS  
 REALIZADO EN EL LOTE No. 3 (PREMEZCLA B)  
 A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	5'	10'	20'	30'	40'
1	2	-	3	-	3
2.5	5	3	6	4	6
5	10	9	16	8	11
7.5	10	10	13	16	13
10	5	-	-	15	-
12.5	4	12	7	7	9
15	4	7	5	4	6
17.5	6	9	4	5	9
20	6	10	3	3	5
22.5	9	2	3	2	3
25	4	3	4	3	4
27.5	3	2	5	4	2
30	4	2	2	2	3
35	2	-	-	2	2
40	-	3	3	-	2
50	4	3	3	3	-
67.5	2	2	2	1	1
70	-	-	1	-	-
75	1	2	-	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Diámetro Promedio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>18.64</b>	<b>19.37</b>	<b>17.35</b>	<b>15.84</b>	<b>12.79</b>
<b>Desv. Std. (en <math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>15.30</b>	<b>16.11</b>	<b>15.79</b>	<b>13.83</b>	<b>13.10</b>

TABLA No. 13

RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTICULAS  
REALIZADO EN EL LOTE No. 4 (MEZCLA FINAL)  
A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	.5'	10'	20'	30'	40'
1	-	6	4	1	4
2	-	3	3	6	7
3	2	4	2	2	6
4	1	-	5	1	2
5	-	2	4	1	2
6	1	-	-	3	2
7	-	-	3	1	-
8	1	-	2	-	2
10	2	2	4	1	2
12	-	-	-	2	1
14	-	1	-	-	3
15	2	-	1	2	-
19	-	1	-	1	-
20	1	3	-	1	-
24	-	-	-	1	-
25	4	-	-	2	1
28	-	-	-	1	-
30	4	4	2	3	1
32	-	1	-	-	-
35	3	2	-	-	-
36	-	-	-	1	-
38	-	-	-	1	-
40	3	3	1	-	-
43	1	-	-	-	-
45	2	-	2	1	-
50	-	-	-	1	1
55	3	1	-	-	-
60	3	1	-	-	-
70	1	-	-	-	-
80	1	-	-	-	-
90	-	-	1	-	-
100	-	-	1	-	-
140	-	1	-	-	-
TOTAL	35	35	35	33	35
Diámetro Promedio ( $\mu\text{m}$ )	33.43	21.26	15.09	15.64	10.03
Desv. Std. ( $\sigma$ en $\mu\text{m}$ )	20.23	26.70	23.45	14.04	15.81

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA No. 14  
 RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTÍCULAS  
 REALIZADO EN EL LOTE No. 5 (MEZCLA FINAL)  
 A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	10'	20'	30'	40'	60'
1	-	6	5	7	3
2	-	-	-	8	-
3	-	5	7	7	8
4	6	4	6	-	-
5	-	6	-	10	7
6	-	-	10	-	-
7	-	-	-	-	11
8	5	-	14	-	13
10	6	9	13	15	7
15	5	10	5	5	4
20	8	8	3	5	5
25	10	-	3	6	3
28	-	-	-	4	-
30	9	6	3	3	4
33	-	7	-	-	-
35	-	5	-	-	3
38	-	-	-	4	-
40	9	4	3	2	2
45	8	3	2	2	2
55	4	3	2	1	1
60	4	2	1	1	1
70	4	-	1	1	1
80	2	1	1	-	-
100	-	1	1	-	-
TOTAL	80	80	80	80	80
Diámetro Promedio ( $\mu\text{m}$ )	31.24	22.66	16.03	15.98	15.04
Desv. Std. ( $\bar{\sigma}$ en $\mu\text{m}$ )	19.62	19.54	9.99	15.69	14.31

TABLA No. 15

RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTICULAS  
REALIZADO EN EL LOTE No. 6 (MEZCLA FINAL)  
A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	10'	20'	30'	40'	60'
1	-	6	4	7	4
3	-	4	5	9	7
4	5	-	6	7	-
5	-	5	-	11	10
6	7	-	13	-	-
7	-	3	-	-	13
8	6	5	15	12	8
10	5	6	10	4	9
15	7	4	4	6	6
20	8	5	3	4	3
25	6	13	4	5	4
30	7	6	2	3	3
33	-	8	-	-	4
35	-	3	3	2	2
40	5	4	3	3	2
45	6	3	2	2	1
55	5	2	2	2	1
60	5	2	2	1	1
70	3	1	1	1	1
80	3	-	1	1	-
100	2	-	-	-	-
TOTAL	80	80	80	80	80
Diámetro Promedio ( $\mu\text{m}$ )	31	22.41	16.41	15.48	15.21
Desv. Std. ( $\sigma$ en $\mu\text{m}$ )	24.22	16.19	17.57	17.25	14.75

TABLA No. 16

RESULTADOS DEL CONTEO MICROSCOPICO DE PARTICULAS  
REALIZADO EN EL LOTE No. 7 (MEZCLA FINAL)  
A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO.

DIAMETRO ( $\mu\text{m}$ )	No. PARTICULAS A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO				
	10'	20'	30'	40'	60'
1	2	5	6	7	5
3	1	3	5	8	8
4	3	6	3	10	11
5	2	2	5	5	4
6	1	-	3	6	9
7	5	-	4	4	4
8	6	5	13	6	5
10	3	7	11	7	8
20	8	9	7	9	4
25	8	9	5	4	7
30	9	10	4	3	5
35	-	8	2	3	2
40	1	4	4	2	2
45	3	3	2	2	2
50	3	2	2	2	1
55	5	2	1	1	1
60	5	1	1	1	1
70	4	1	1	1	1
80	4	1	1	-	-
100	2	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Diámetro Promedio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>31.58</b>	<b>22.94</b>	<b>17.35</b>	<b>15.10</b>	<b>14.58</b>
<b>Desv. Std. (<math>\sigma</math> en <math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>24.67</b>	<b>16.57</b>	<b>18.57</b>	<b>16.82</b>	<b>14.14</b>

TABLA No. 17

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 2. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	MUESTRA = 5.1550 g															
		GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					% ACUMULADO					
		5'	10'	20'	30'	40'	5'	10'	20'	30'	40'	5'	10'	20'	30'	40'	
20	840	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	420	0.07	0.08	0.08	0.09	0.09	1.39	1.55	1.55	1.75	1.75	1.39	1.55	1.55	1.75	1.75	
60	250	0.86	0.95	1.01	1.05	1.20	16.61	18.43	19.59	20.37	23.28	18	28.57	21.14	22.12	25.03	
80	177	0.32	0.70	0.81	0.96	1.10	6.26	13.58	15.71	18.62	21.34	24.26	42.15	36.85	40.74	46.37	
100	149	1.96	1.30	1.15	0.85	0.77	37.98	25.52	22.31	16.49	14.94	62.24	67.37	59.16	57.23	61.31	
FONDO	—	1.95	2.13	2.11	2.21	2.00	37.76	41.52	40.93	42.87	38.80	100	100	100	100	100	

TABLA No. 18

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 3. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					% ACUMULADO					
		5'	10'	20'	30'	40'	5'	10'	20'	30'	40'	5'	10'	20'	30'	40'	
20	840	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	420	0.05	0.07	0.09	0.09	0.09	0.97	1.36	1.75	1.75	1.75	0.97	1.36	1.75	1.75	1.75	
60	250	0.79	0.90	1.00	1.10	1.25	15.34	17.48	19.42	21.36	24.27	16.31	18.84	20.17	23.11	26.02	
80	177	0.30	0.65	0.78	0.97	1.21	5.83	12.62	15.15	18.83	23.50	22.14	31.46	36.32	41.94	49.52	
100	149	1.90	1.27	1.09	0.87	0.79	36.89	24.66	21.17	16.89	15.34	59.03	56.12	57.49	58.83	64.86	
FONDO	—	2.11	2.26	2.19	2.12	1.81	40.97	43.88	42.52	41.17	35.15	100	100	100	100	100	

MUESTRA = 5.1500 g

CIENSA

TABLA No. 19

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 4. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					MUESTRA = 5.0297 g % ACUMULADO				
		10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'
20	840	0	0	0	0	0	0.07	0.09	0.10	0.16	0.17	0.07	0.09	0.10	0.16	0.17
40	420	1.39	1.36	1.29	1.23	1.24	27.70	27.00	25.72	24.45	24.57	27.78	27.09	25.82	24.61	24.74
60	250	0.89	0.90	0.90	0.92	0.93	17.60	17.87	17.90	18.29	18.45	45.38	44.96	43.72	42.90	43.19
80	177	0.89	0.76	0.70	0.57	0.58	17.77	15.01	13.93	11.33	11.52	63.15	62.83	57.65	54.23	54.71
100	149	0.21	0.16	0.09	0.05	0.05	4.11	3.16	1.82	1.08	1.08	67.25	65.99	59.47	55.31	55.79
FONDO	—	1.64	1.84	2.04	2.25	2.22	32.61	36.58	40.56	44.73	44.15	100	100	100	100	100

TABLA No. 20

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 5. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					% ACUMULADO				
		10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'
20	840	0	0	0	0	0	0.09	0.10	0.10	0.12	0.14	0.09	0.10	0.10	0.12	0.14
40	420	1.46	1.42	1.42	1.24	1.31	28.24	28.17	28.10	24.50	25.92	28.93	28.27	28.20	24.62	26.06
60	250	0.92	0.96	0.99	0.92	0.97	18.30	18.98	19.66	18.29	19.22	47.23	47.25	47.86	42.91	45.28
80	177	0.93	0.91	0.62	0.59	0.60	18.40	17.99	12.22	11.65	11.89	65.63	65.24	60.08	54.56	57.17
100	149	0.24	0.22	0.10	0.06	0.58	4.72	4.30	1.93	1.19	1.15	70.35	69.54	62.01	55.75	58.32
FONDO	—	1.50	1.54	1.92	2.24	1.59	29.64	30.43	37.97	44.24	41.65	100	100	100	100	100

MUESTRA = 5.0541 g

TABLA No. 21

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 6. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					MUESTRA = 5.0672 g % ACUMULADO				
		10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'
20	840	0	0	0	0	0	0.09	0.10	0.11	0.12	0.15	0.09	0.10	0.11	0.12	0.15
40	420	1.45	1.42	1.41	1.21	1.36	28.69	28.11	27.84	23.92	26.75	28.78	28.21	27.95	24.04	26.90
60	250	0.88	0.91	0.90	0.86	1.03	17.35	18.00	17.75	17.01	20.25	46.13	46.21	45.70	41.05	47.15
80	177	0.90	0.86	0.56	0.55	0.56	17.78	17.04	11.16	10.76	10.97	63.91	63.25	56.86	51.81	58.12
100	149	0.55	0.54	0.21	0.21	0.20	10.87	10.65	4.12	4.08	3.99	74.78	73.90	60.98	55.89	62.11
FONDO	—	1.28	1.33	1.98	2.23	1.91	25.22	26.10	39.00	44.11	37.88	100	100	100	100	100

TABLA No. 22

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE TAMIZADO A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MEZCLADO EN EL  
LOTE # 7. LA CANTIDAD DE MUESTRA PARA CADA PRUEBA FUE SIEMPRE LA MISMA.

TAMIZ	ABERTURA ( $\mu\text{m}$ )	MUESTRA = 5.1084 g														
		GRAMOS RETENIDOS					% RETENIDO BASADO EN EL TOTAL					% ACUMULADO				
		10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'	10'	20'	30'	40'	60'
20	840	0	0	0	0	0	0.09	0.11	0.11	0.13	0.16	0.09	0.11	0.11	0.13	0.16
40	420	1.48	1.48	1.47	1.27	1.43	29.01	28.90	28.75	24.92	27.90	29.10	29.01	28.86	25.05	28.06
60	250	0.88	0.92	0.91	0.87	1.07	17.15	17.95	17.79	17.01	20.95	46.25	46.96	46.65	42.06	49.01
80	177	0.87	0.86	0.56	0.51	0.55	17.08	16.85	10.92	10.04	10.67	63.33	63.81	57.57	52.10	59.68
100	149	0.56	0.56	0.22	0.21	0.20	11.02	10.94	4.56	4.09	3.99	74.35	74.75	61.93	56.19	65.67
FONDO	—	1.31	1.28	1.94	2.24	1.85	25.64	25.24	38.07	43.80	36.33	100	100	100	100	100

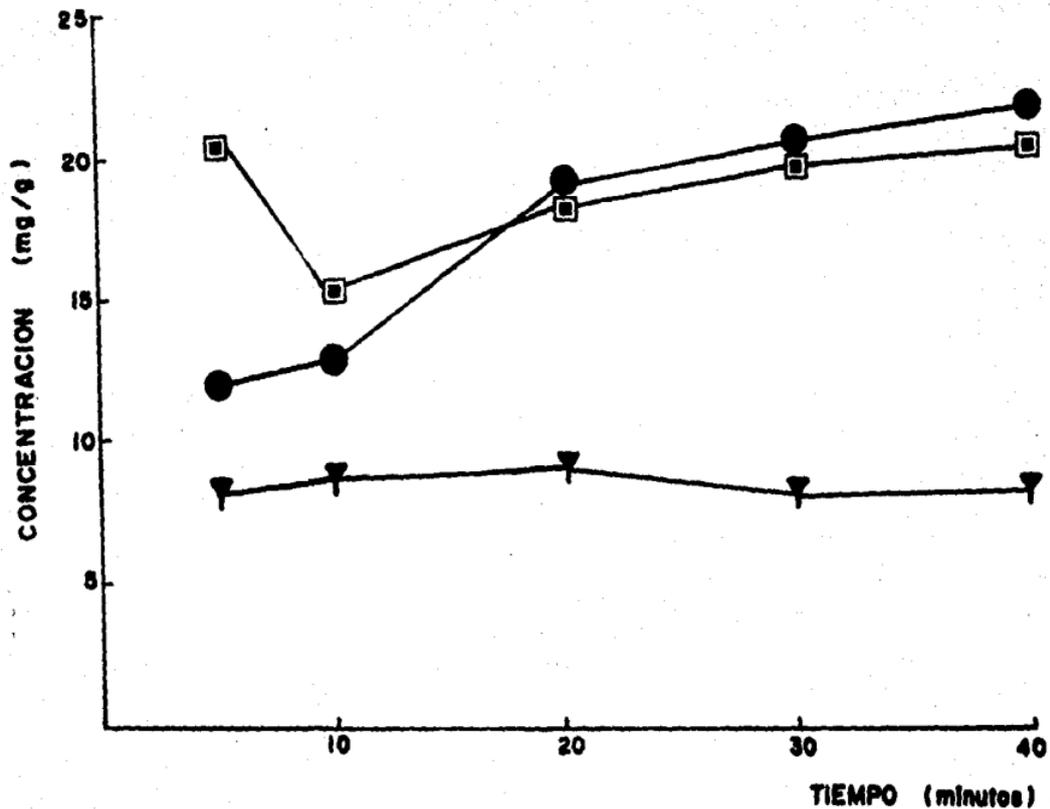


FIG. 4.1 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 1. MAGNESIO (●), FIERRO (◻) Y COBRE (▼).

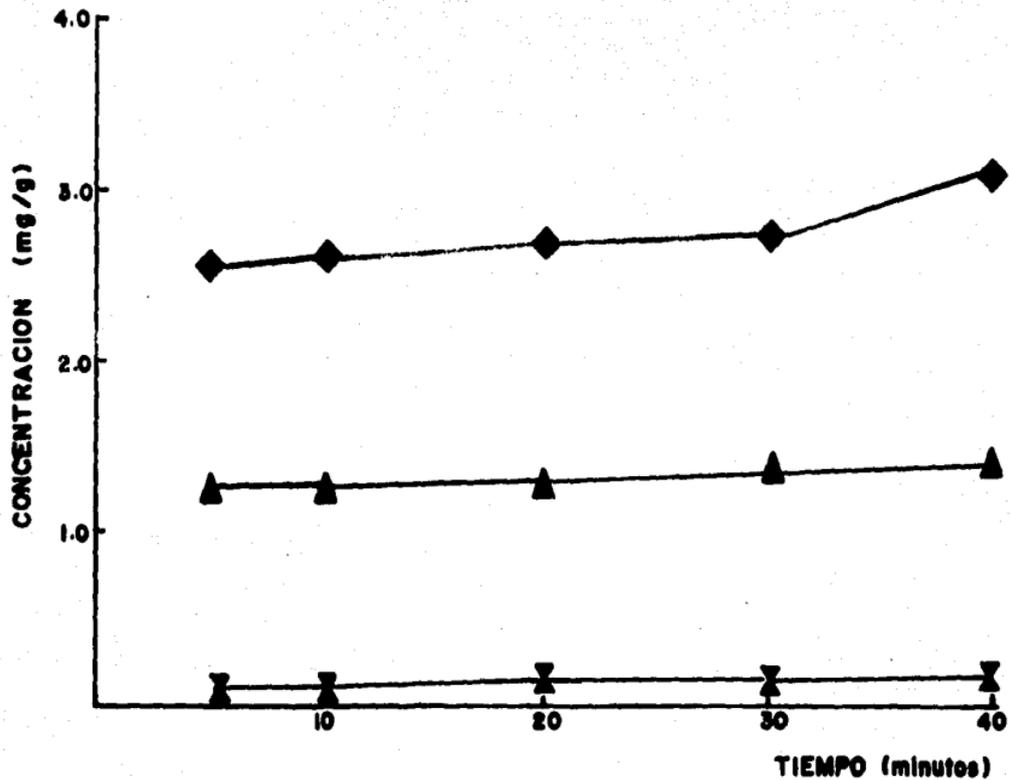


FIG. 4.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS MANGANESO (◆), YODO (▲) Y COBALTO (×).

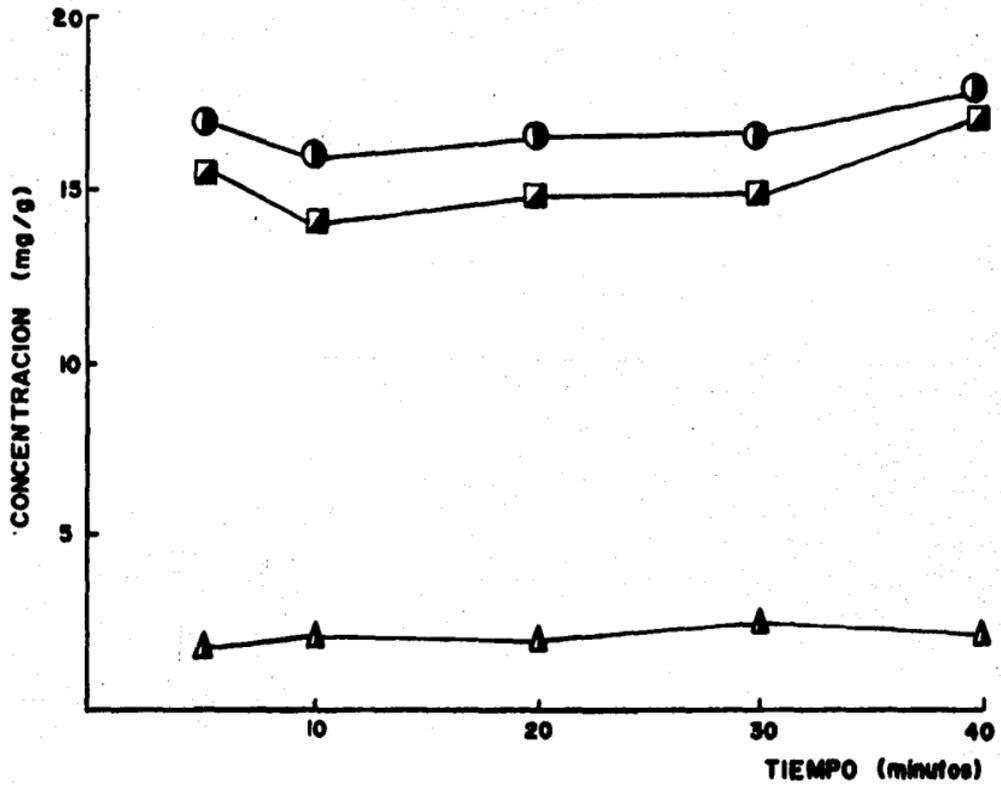
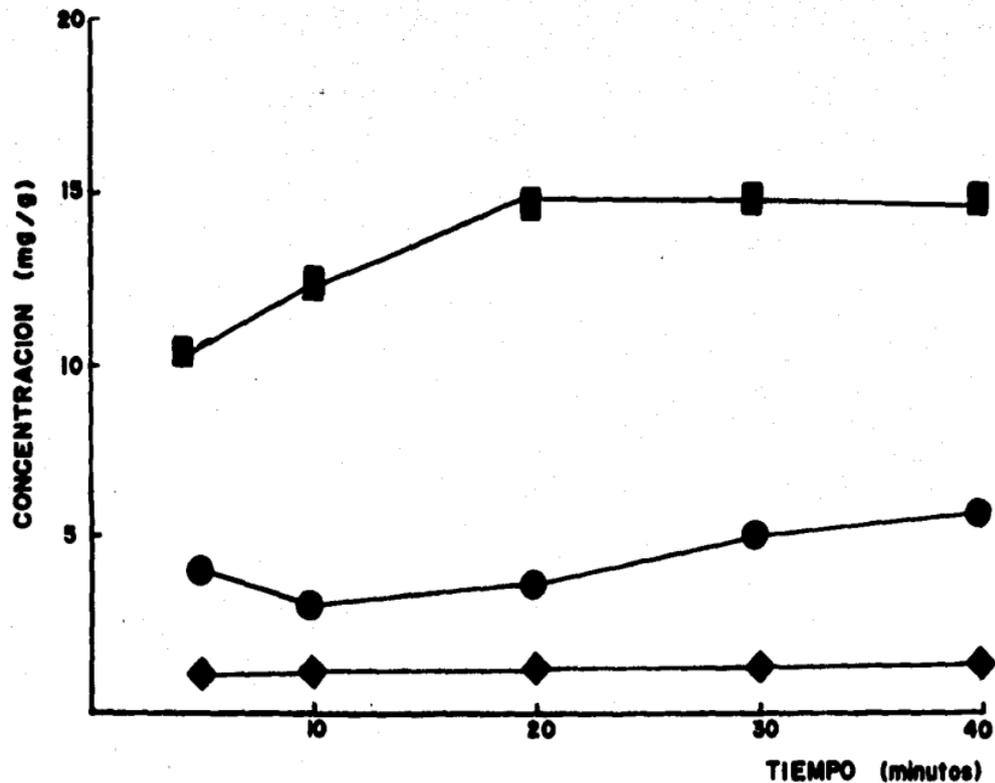
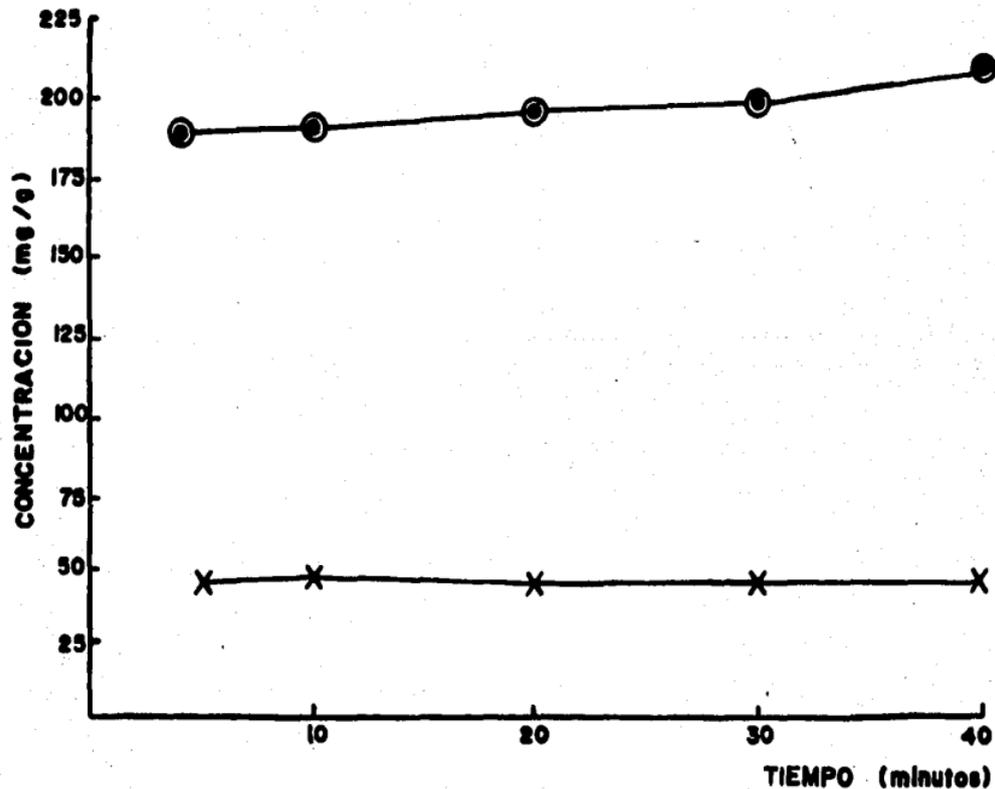


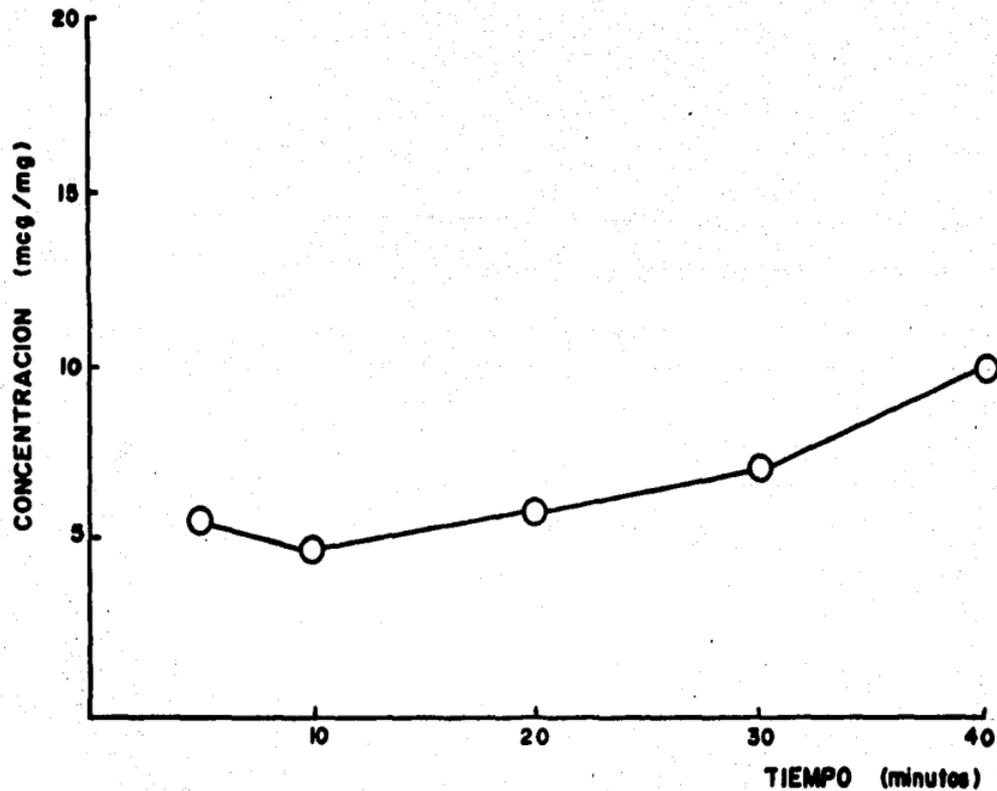
FIG. 5.1 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 2. VITAMINA B<sub>1</sub> (○), VITAMINA B<sub>2</sub> (◻), Y VITAMINA B<sub>6</sub> (△).



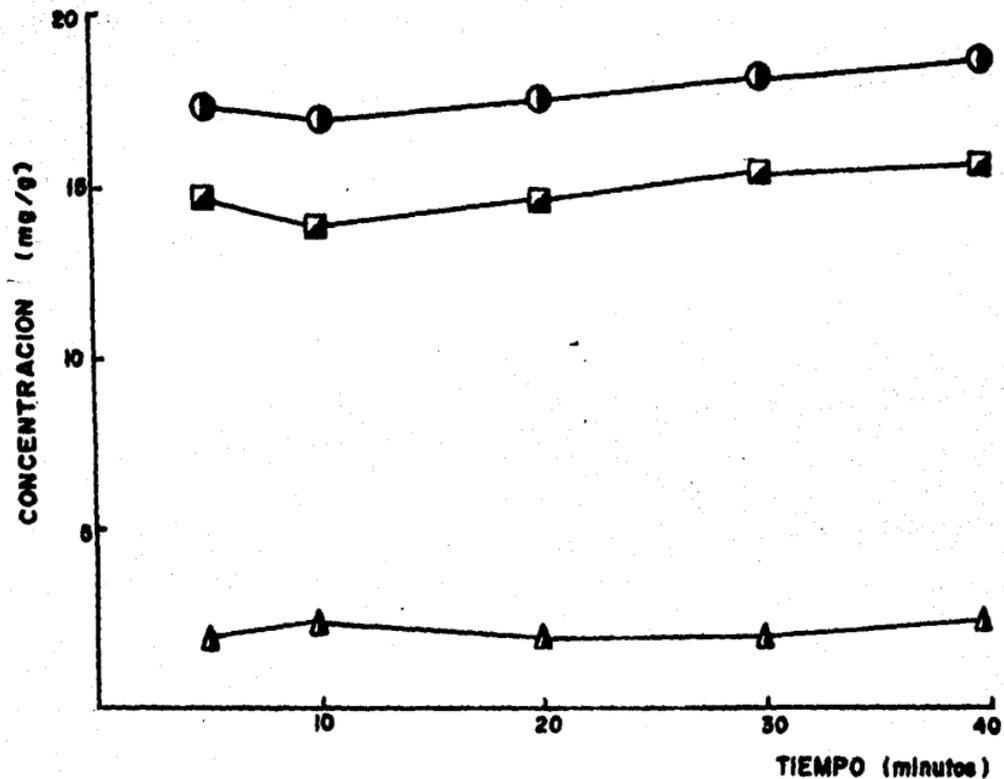
**FIG 5.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 2. PANTOTENATO DE CALCIO (■), MAGNESIO (●) Y MANGANESO (◆).**



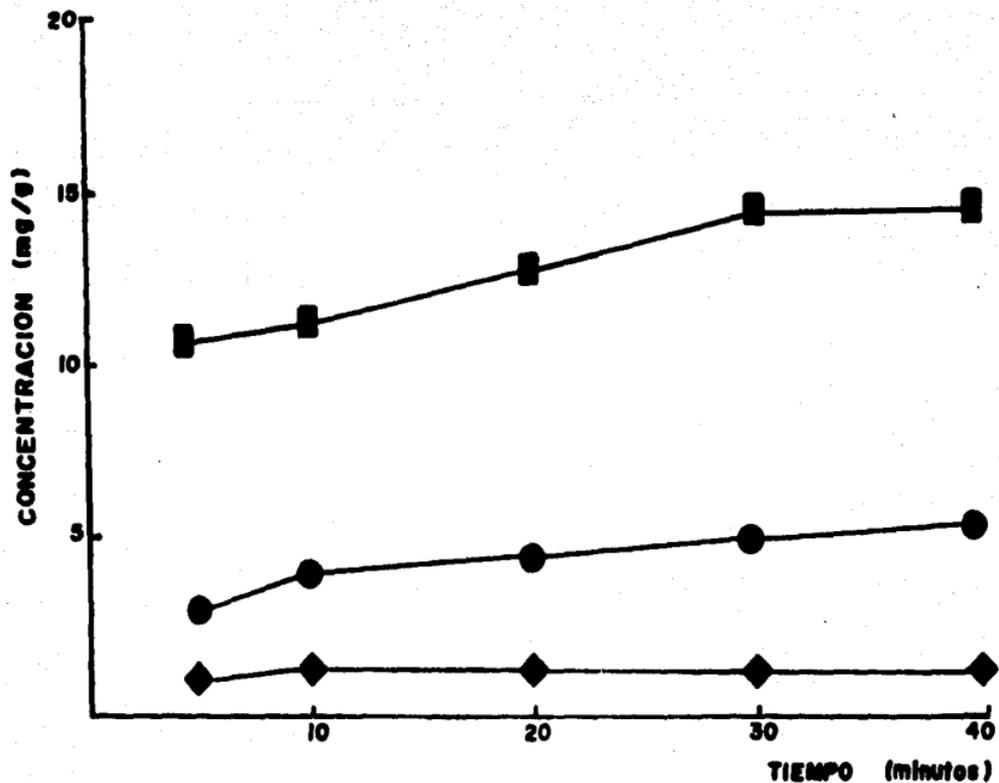
**FIG. 5.3 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 2. CLORURO DE SODIO (●), NIACINAMIDA (x).**



**FIG. 5.4 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA EL ACTIVO VITAMINA B<sub>12</sub> (O) DEL LOTE 2.**



**FIG. 6.1 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 3. VITAMINA B<sub>2</sub> (○), VITAMINA B<sub>1</sub> (◻) Y VITAMINA B<sub>6</sub> (△).**



**FIG. 6.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 3. PANTOTENATO DE CALCIO (■), MAGNESIO (●) Y MANGANESO (◆).**

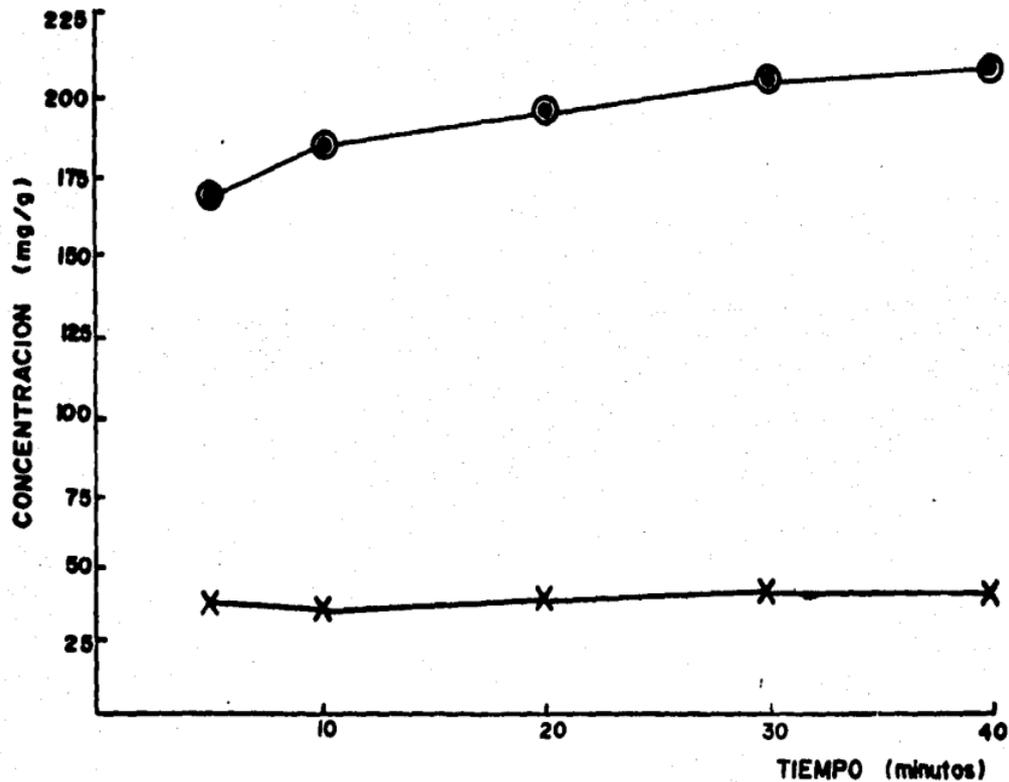
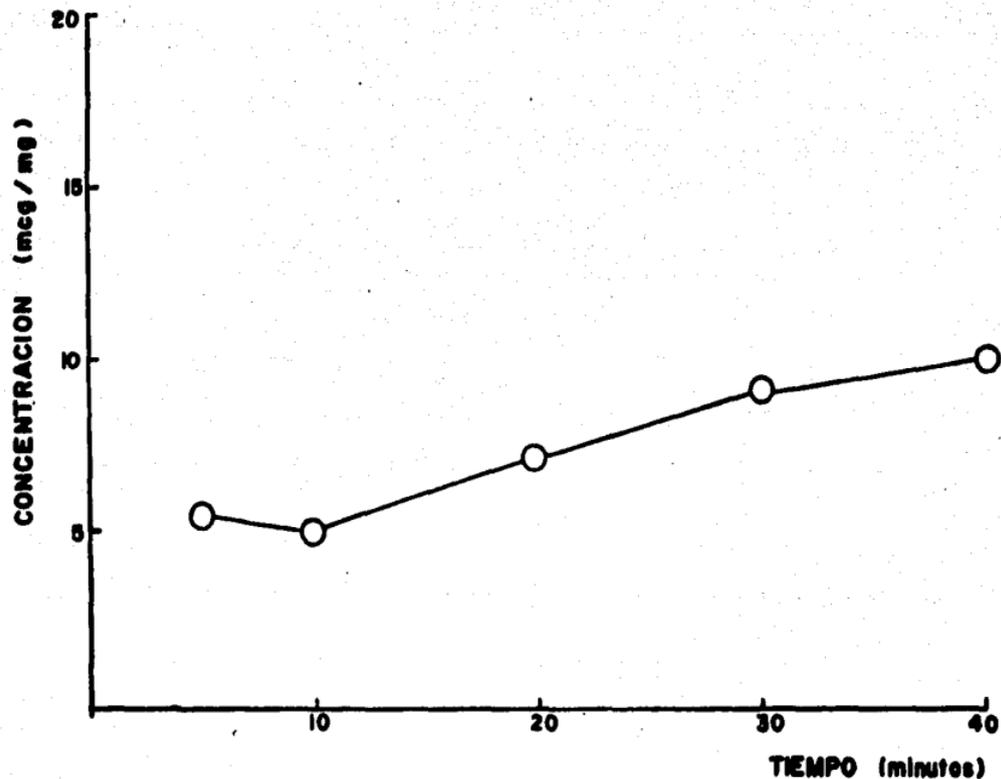


FIG. 6.3 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 3. CLORURO DE SODIO (●), NIACINAMIDA (X).



**FIG 6.4 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO  
PARA EL ACTIVO VITAMINA B<sub>12</sub> (O) DEL LOTE 3.**

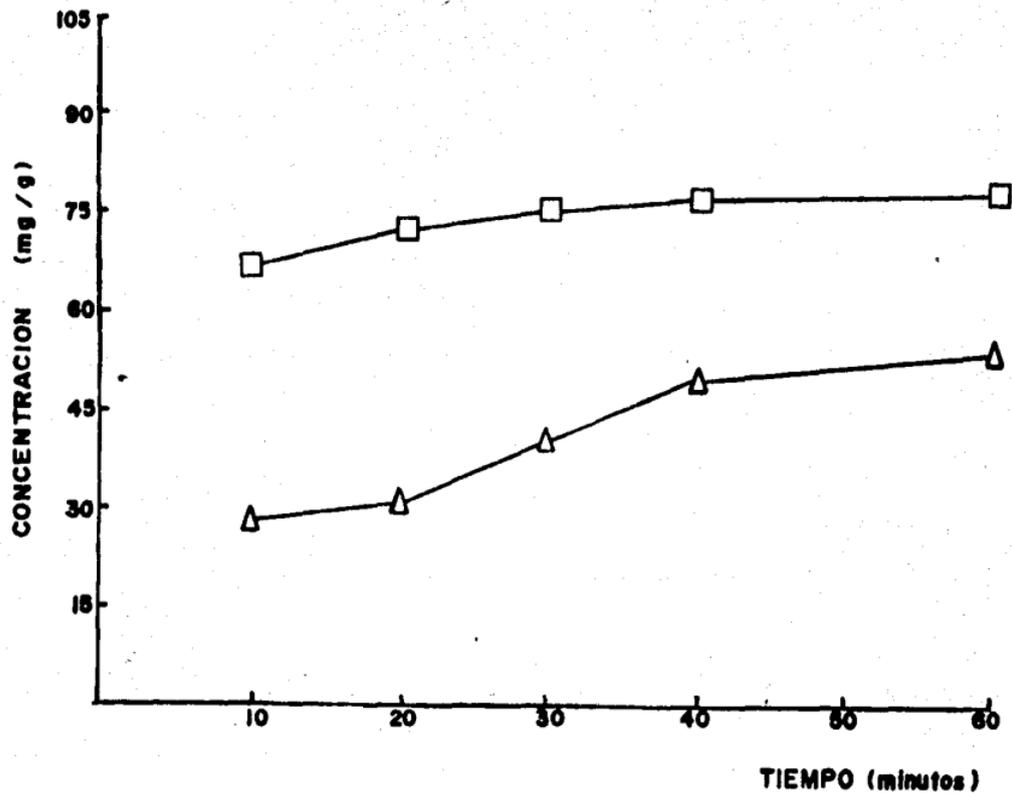


FIG. 9.1 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 6. CALCIO (□) Y FOSFORO (Δ).

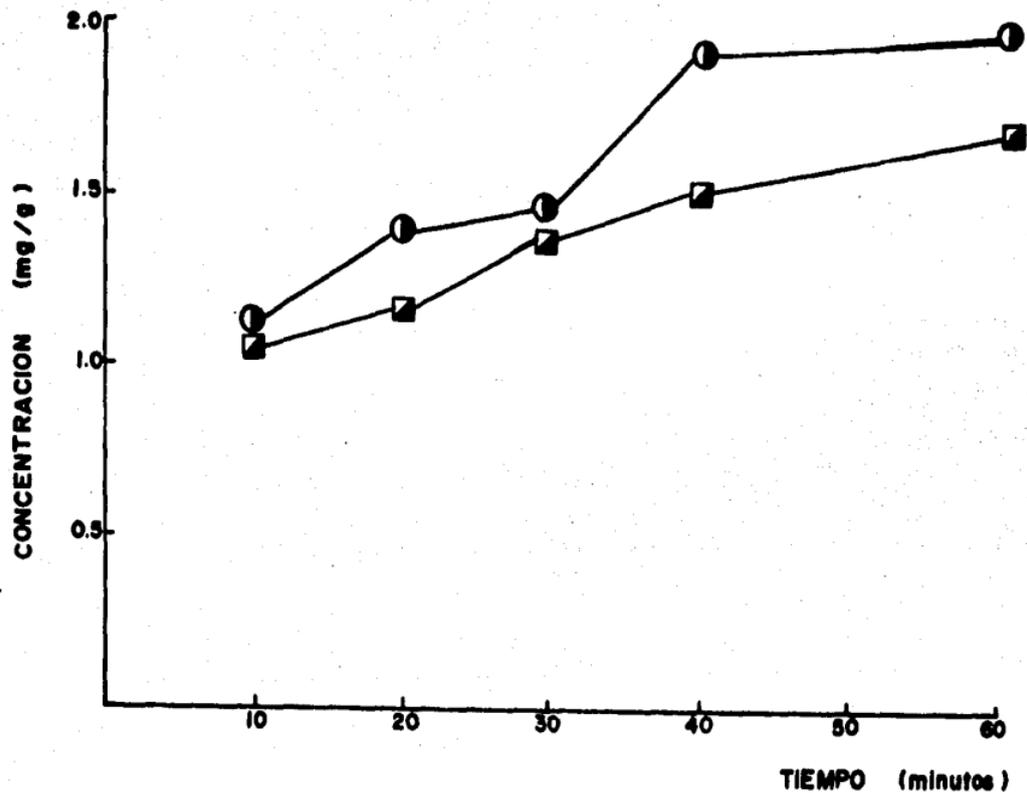
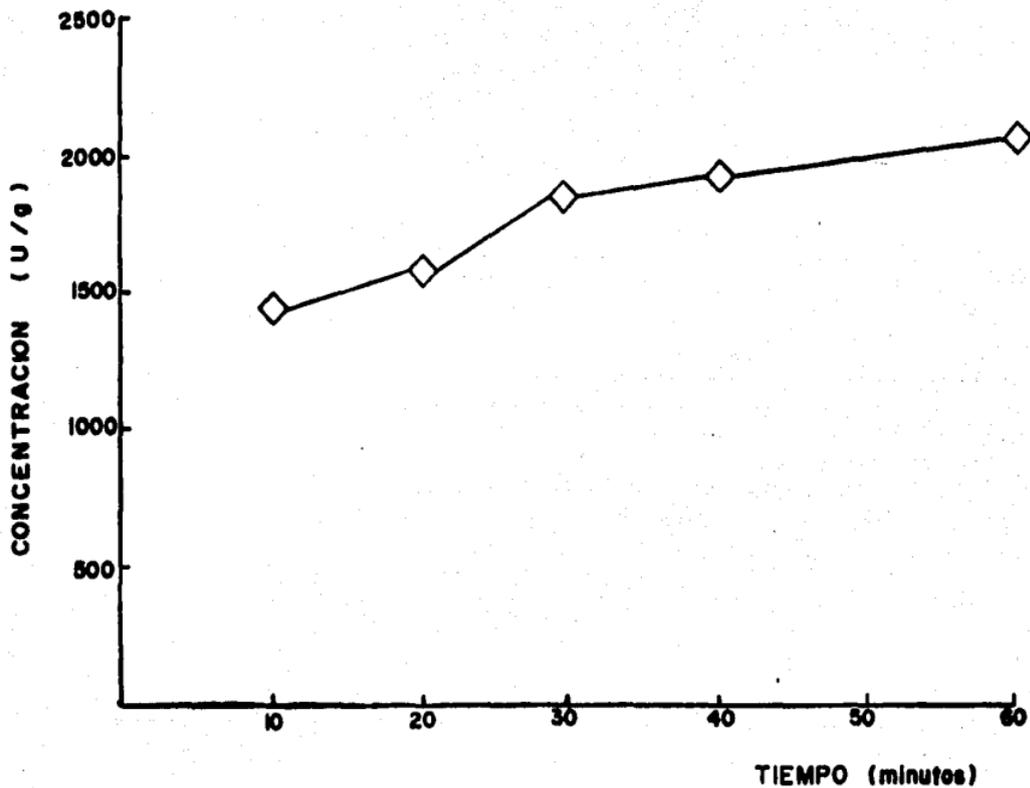


FIG. 9.2 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA LOS ACTIVOS DEL LOTE 6. VITAMINA B<sub>2</sub> (○) Y VITAMINA B<sub>1</sub> (◻).



**FIG.9.3 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA EL ACTIVO VITAMINA A (◇) DEL LOTE 6 .**

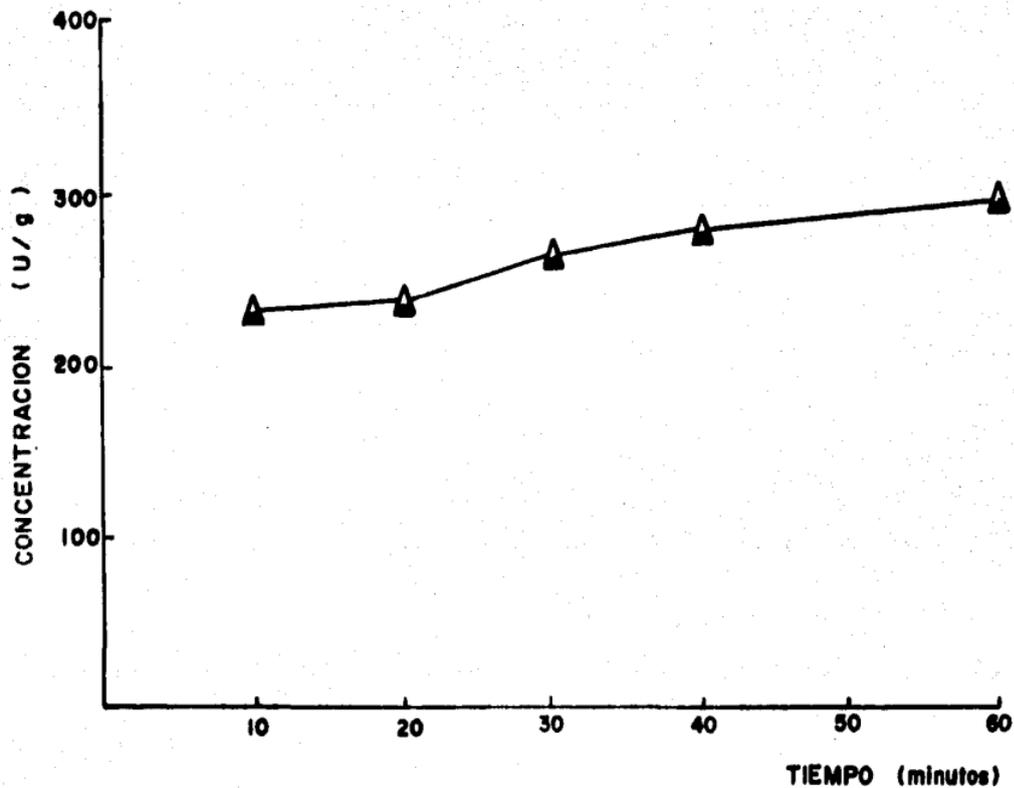
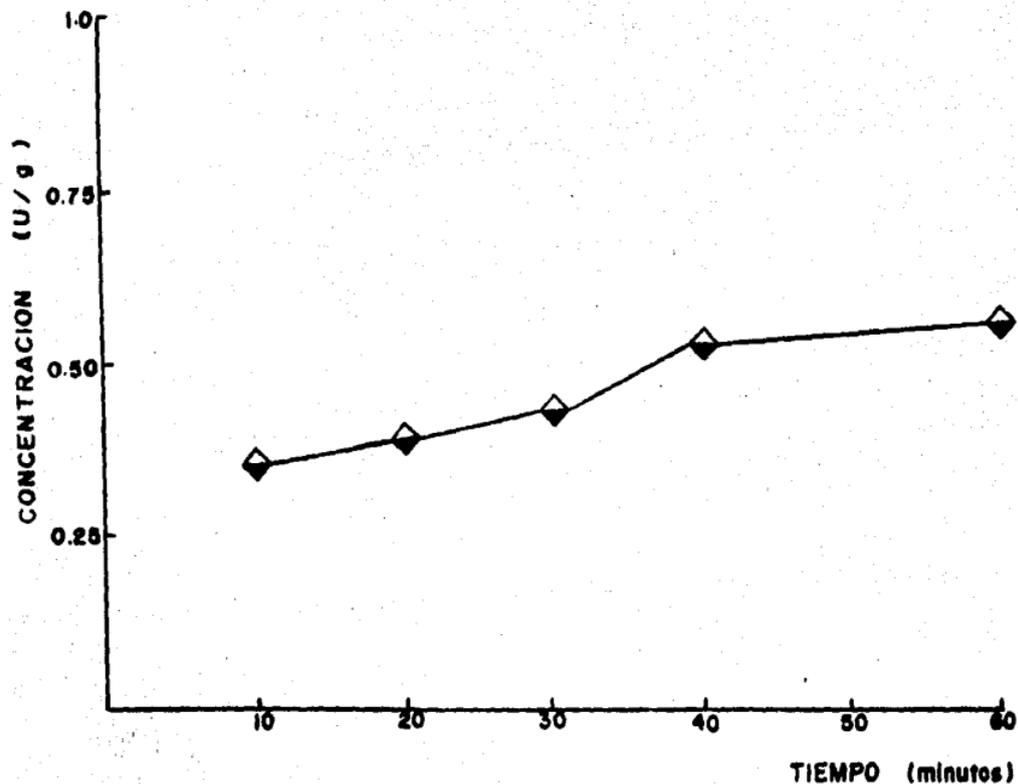


FIG. 9.4 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA EL ACTIVO VITAMINA D ( $\blacktriangle$ ) DEL LOTE 6 .



**FIG. 9.5 VARIACION DE LA CONCENTRACION EN FUNCION DEL TIEMPO PARA EL ACTIVO VITAMINA E (◊) DEL LOTE 6 .**

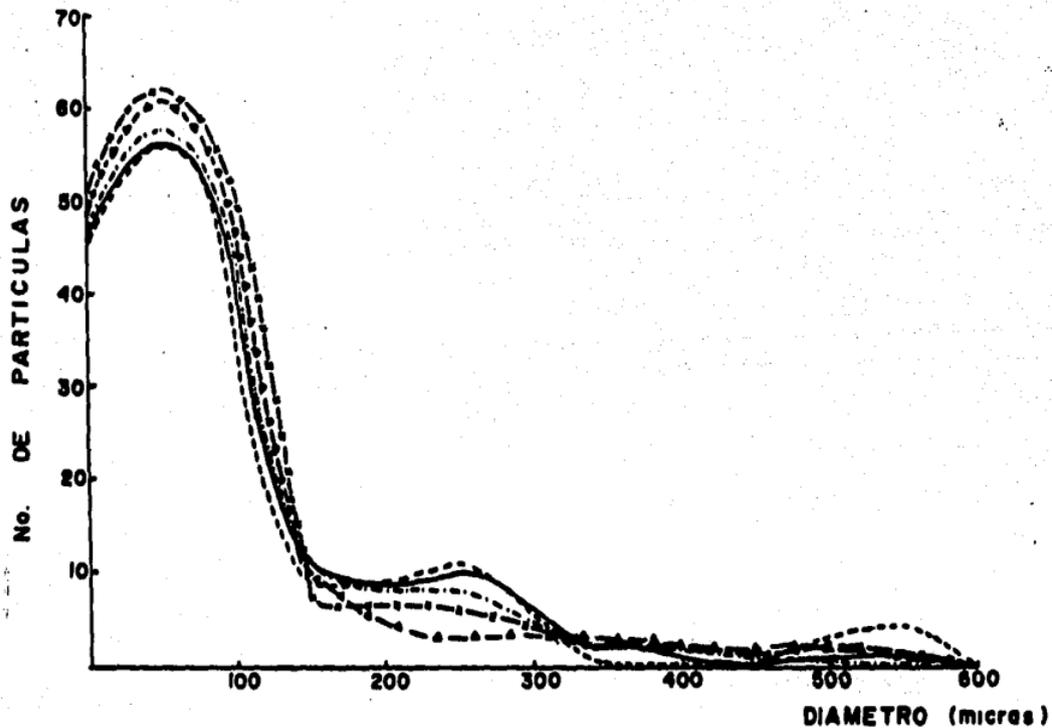


FIG. II.1 GRAFICA DE FRECUENCIA DEL LOTE 1 CORRESPONDIENTE A LOS 5 (---), 10 (-), 20 (-.-), 30 (- - -) Y 40 (- - -) MINUTOS.

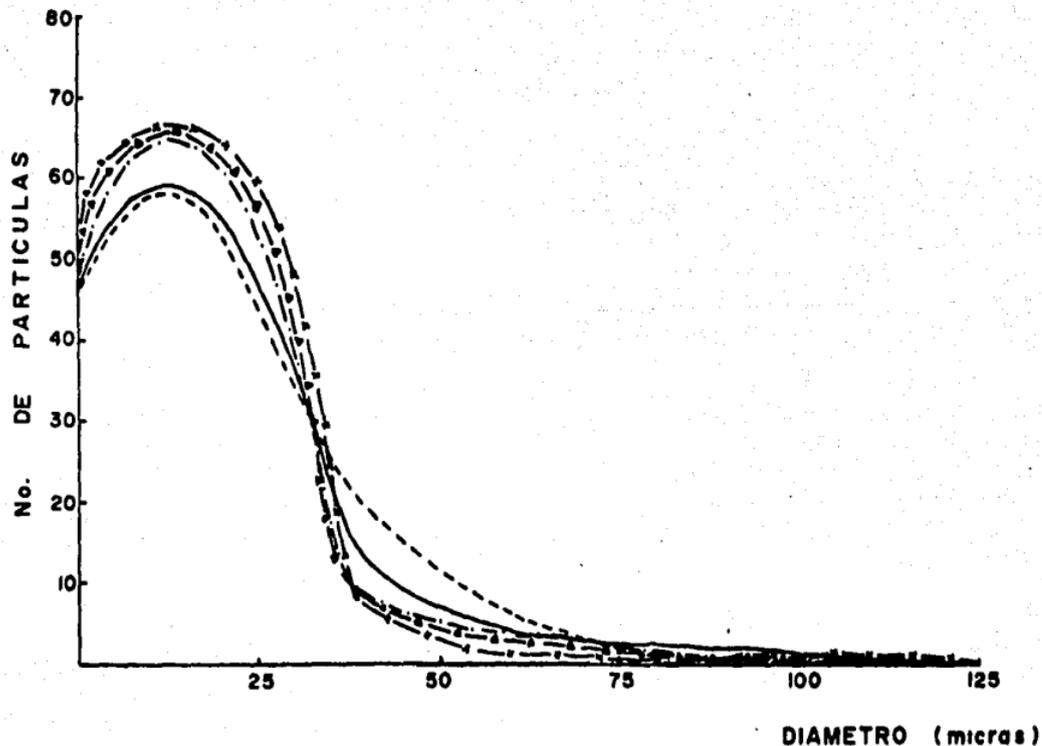


FIG. 12.1 GRAFICA DE FRECUENCIA DEL LOTE 2 CORRESPONDIENTE A LOS 5 (---), 10 (-), 20 (....), 30 (-.-) Y 40 (-x-) MINUTOS .

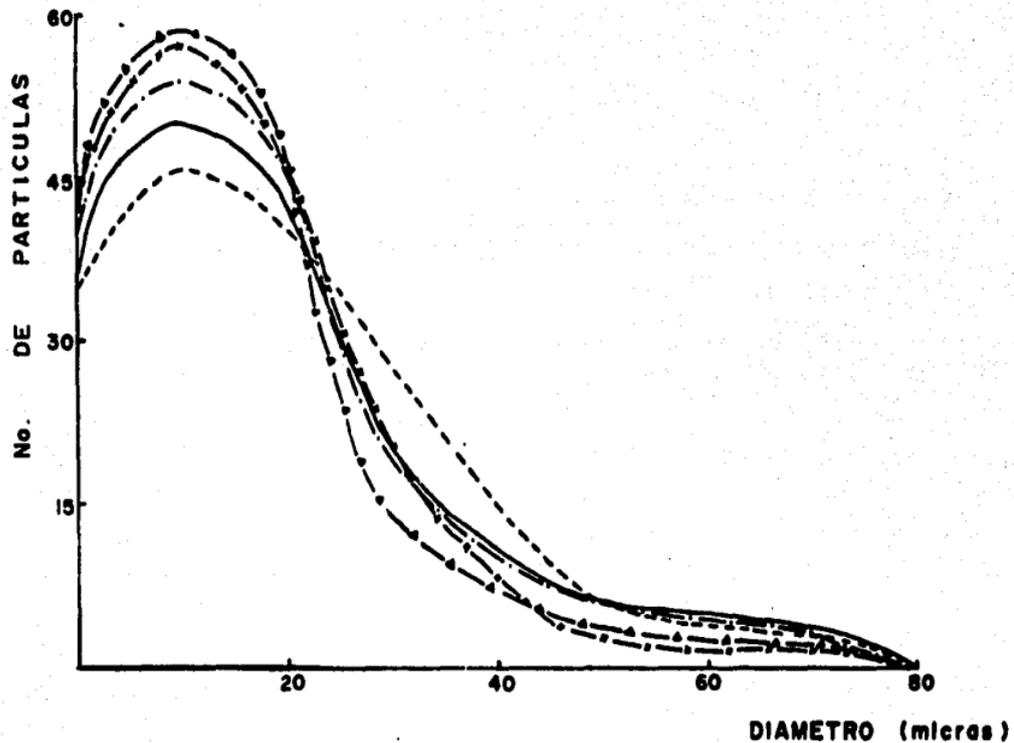


FIG. 13.1 GRAFICA DE FRECUENCIA DEL LOTE 3 CORRESPONDIENTE A LOS 5 (---), 10 (-), 20 (---), 30 (-.-), Y 40 (- - -) MICRAS.

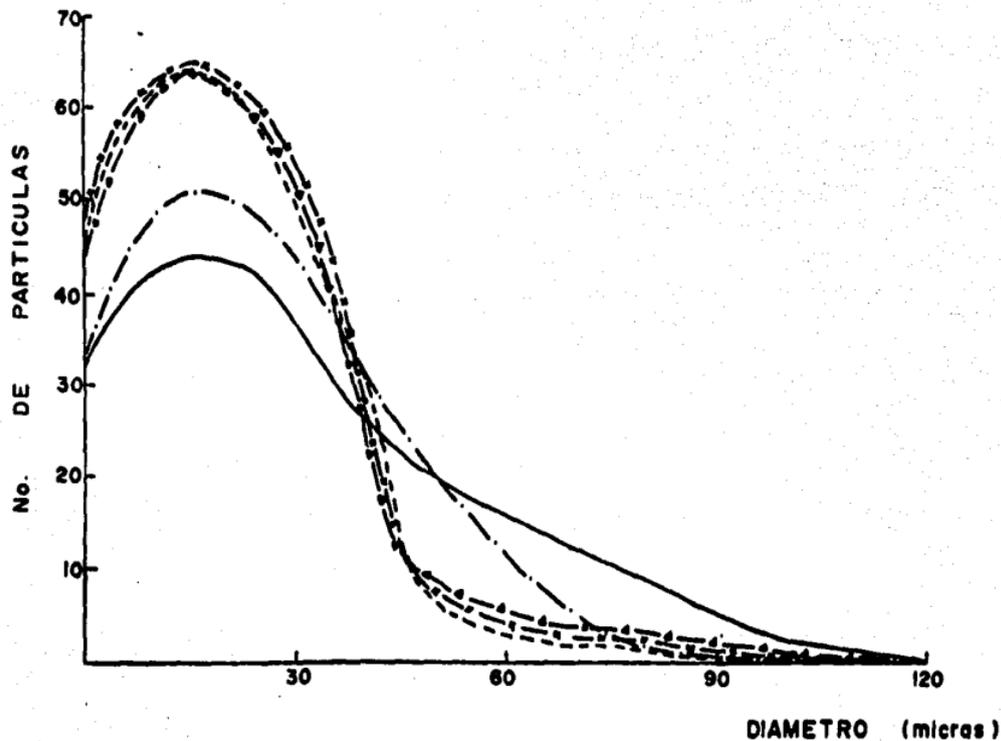


FIG. 16.1 GRAFICA DE FRECUENCIA DEL LOTE 6 CORRESPONDIENTE A LOS 10 (---), 20 (-), 30 (-.-), 40 (-Δ-) Y 60 (-x-) MINUTOS .

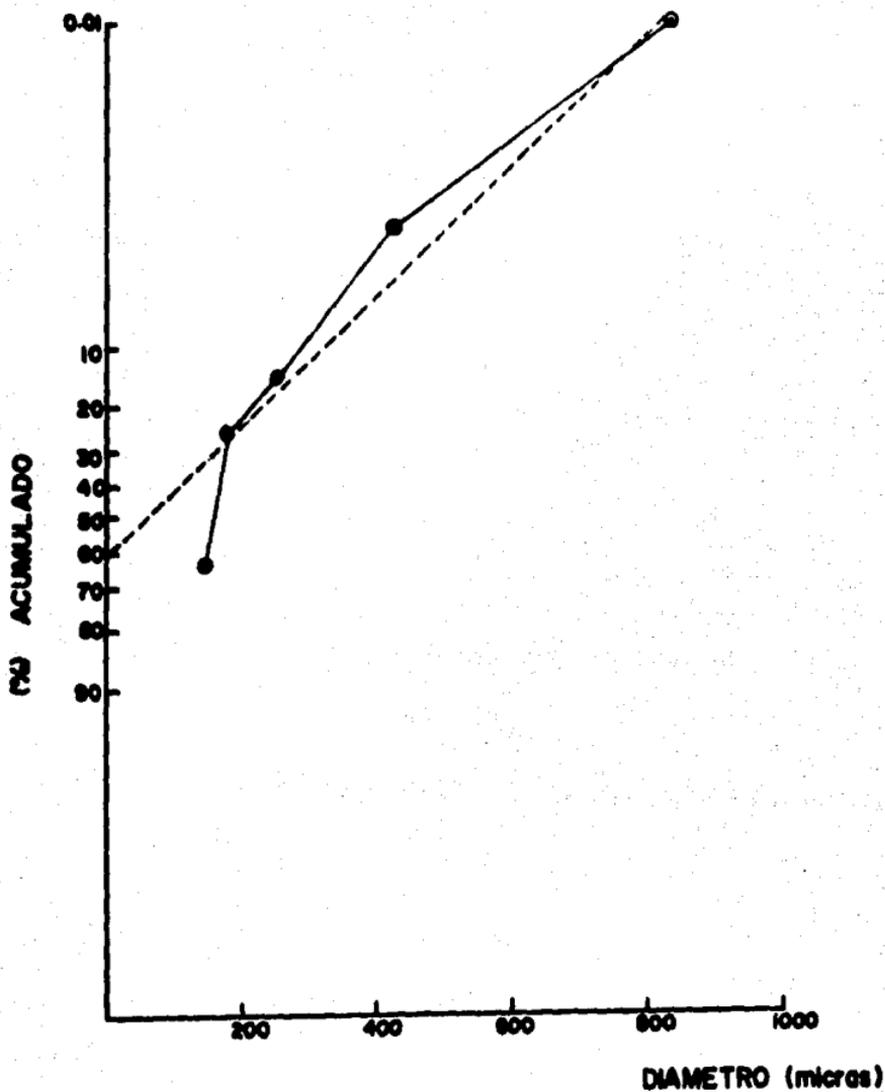


FIG. 18.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 5 MINUTOS DEL LOTE 2 .

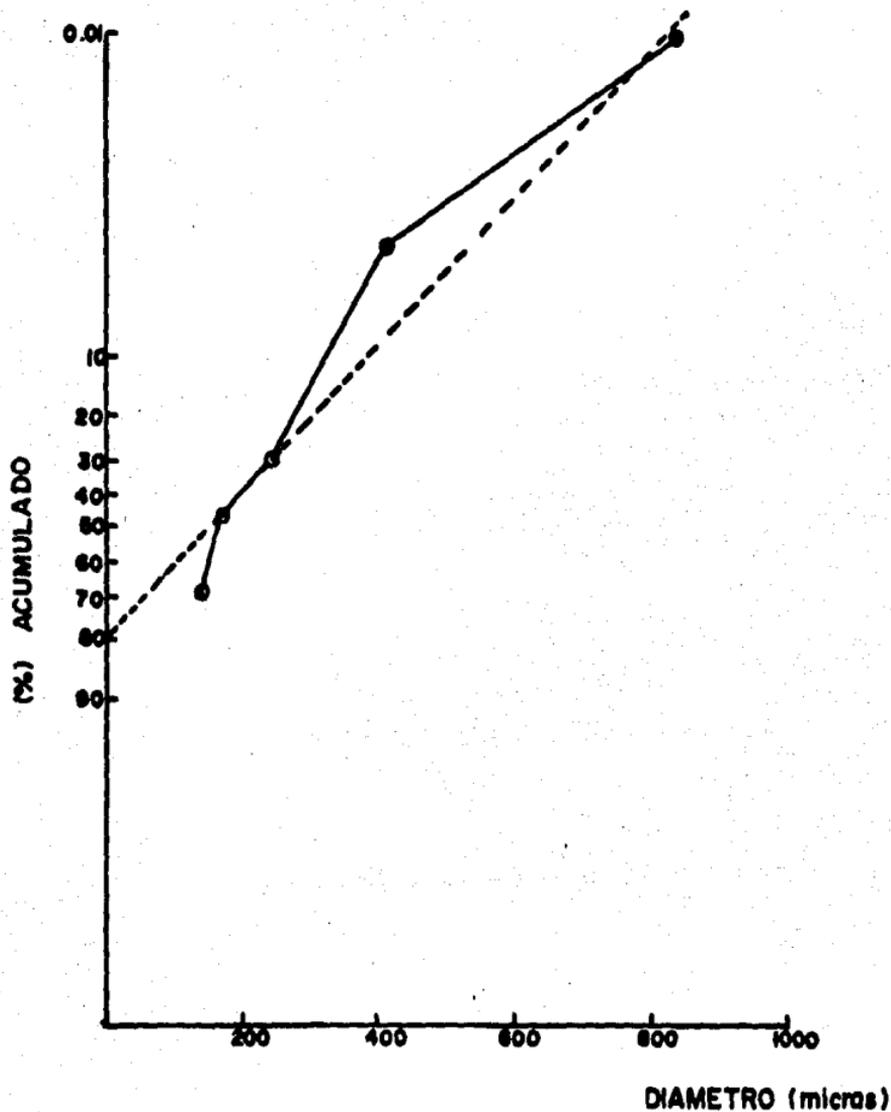


FIG. 18.2 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 2 .

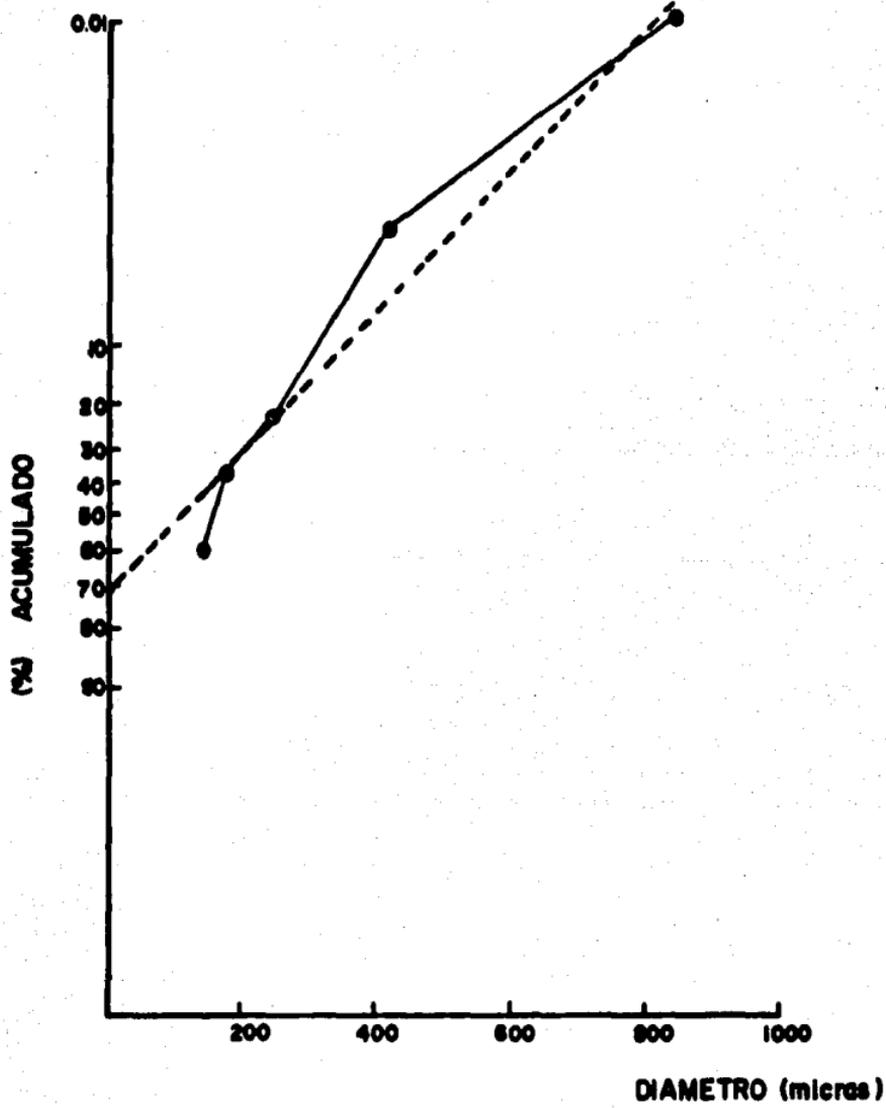


FIG. 18.3 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 2 .

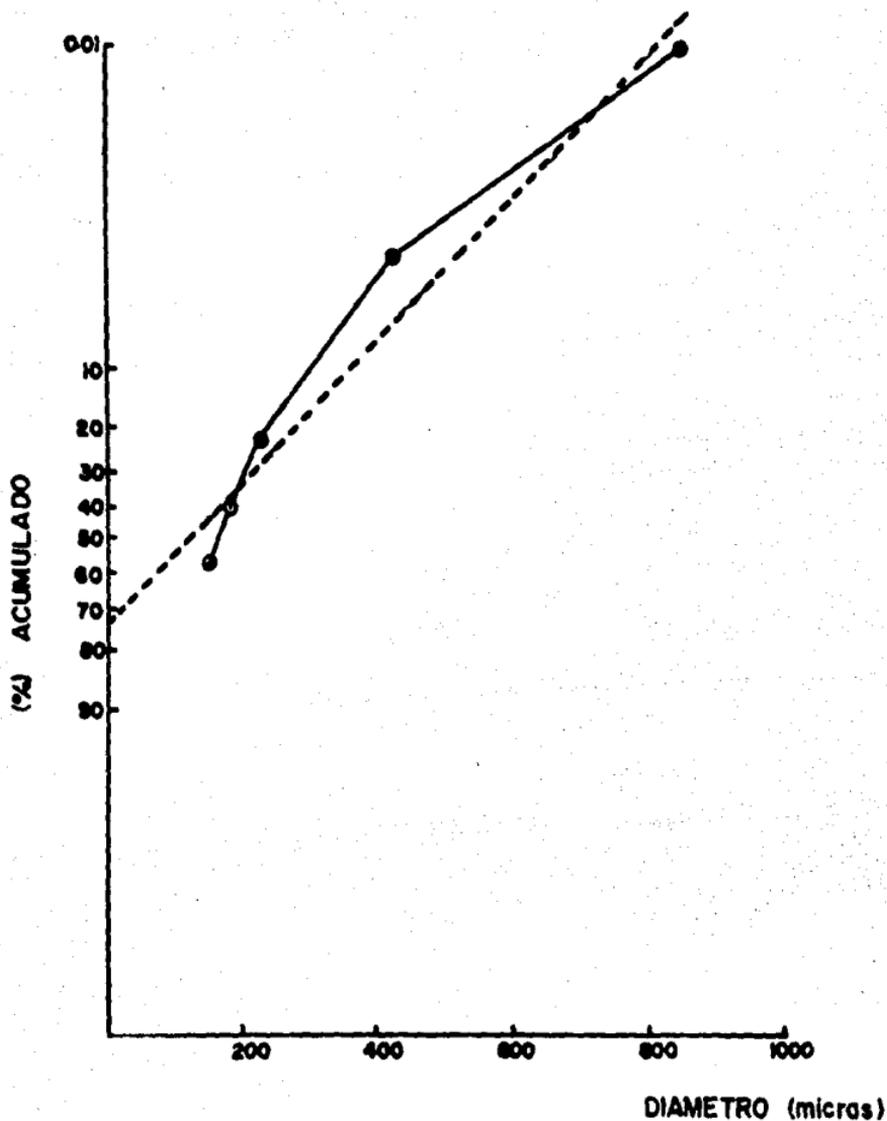


FIG. 18.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 2 .

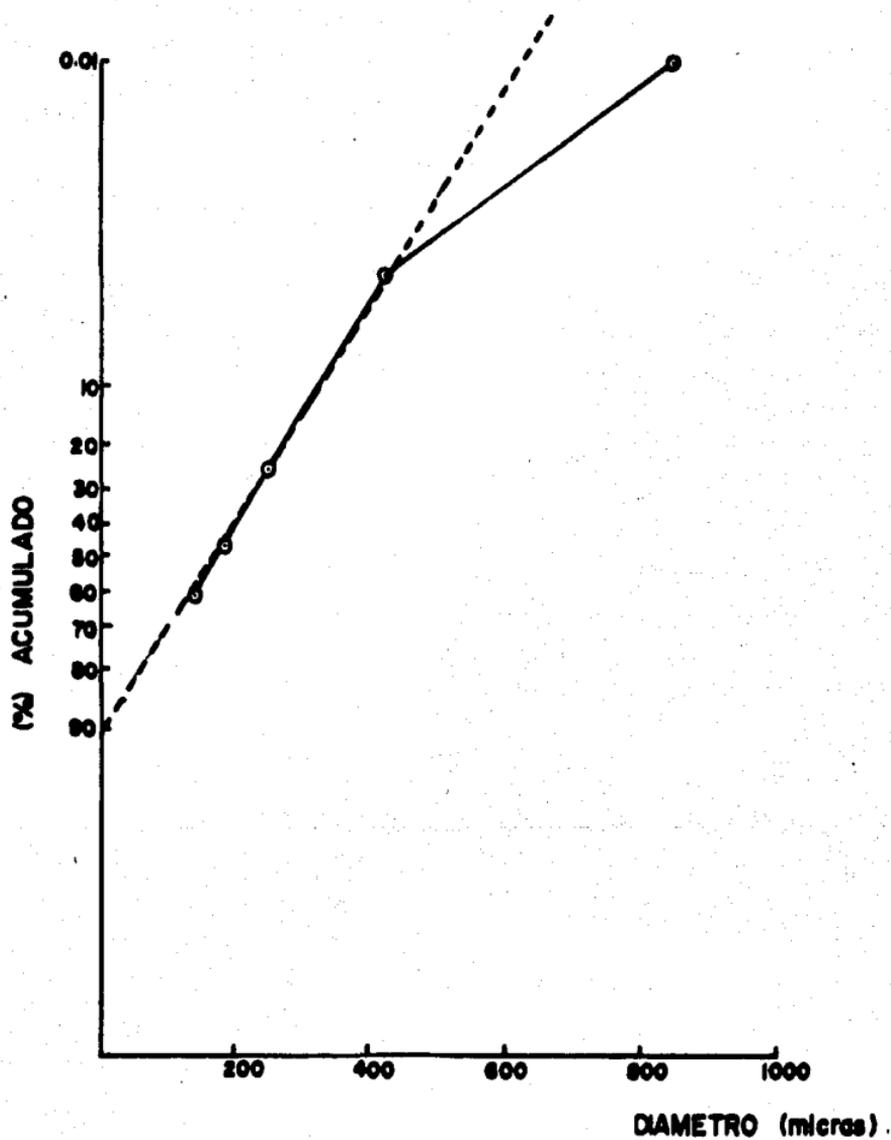


FIG. 18.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 2 .

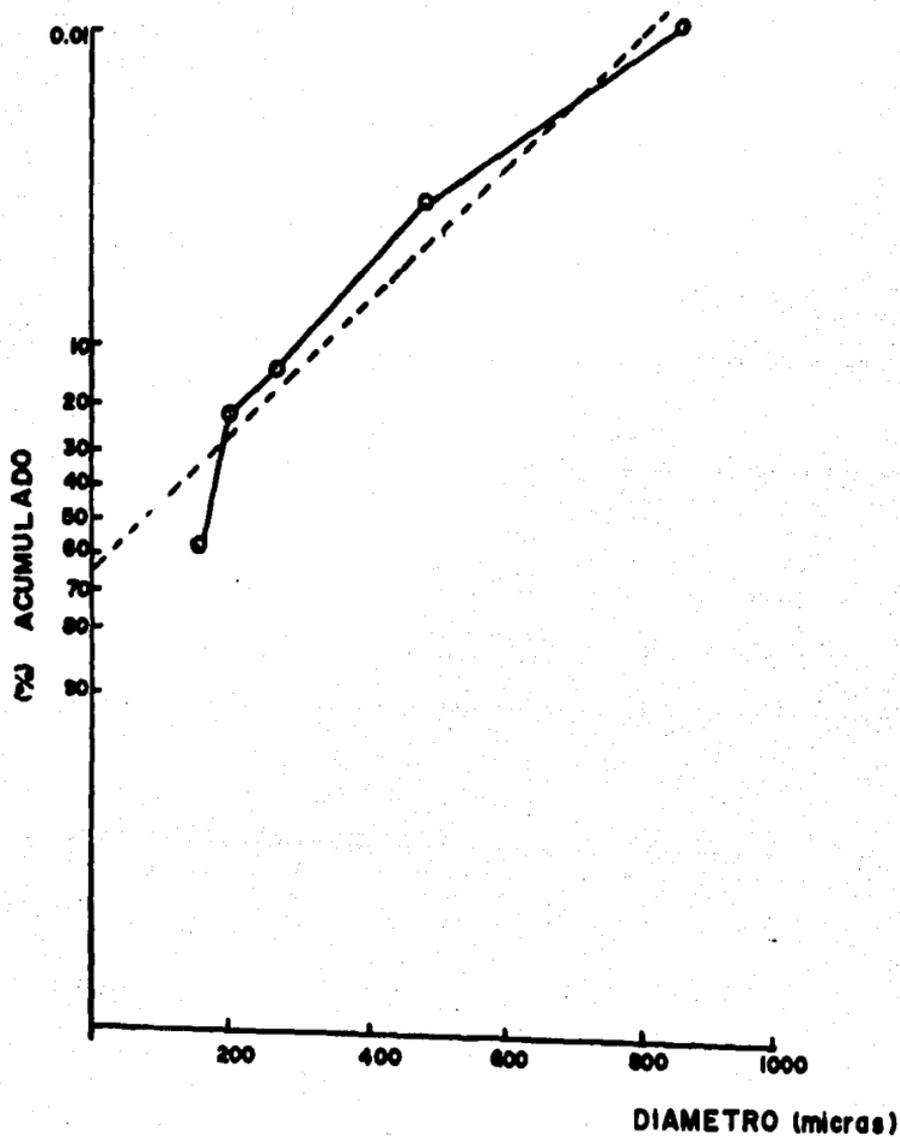


FIG. 19.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 5 MINUTOS DEL LOTE 3 .

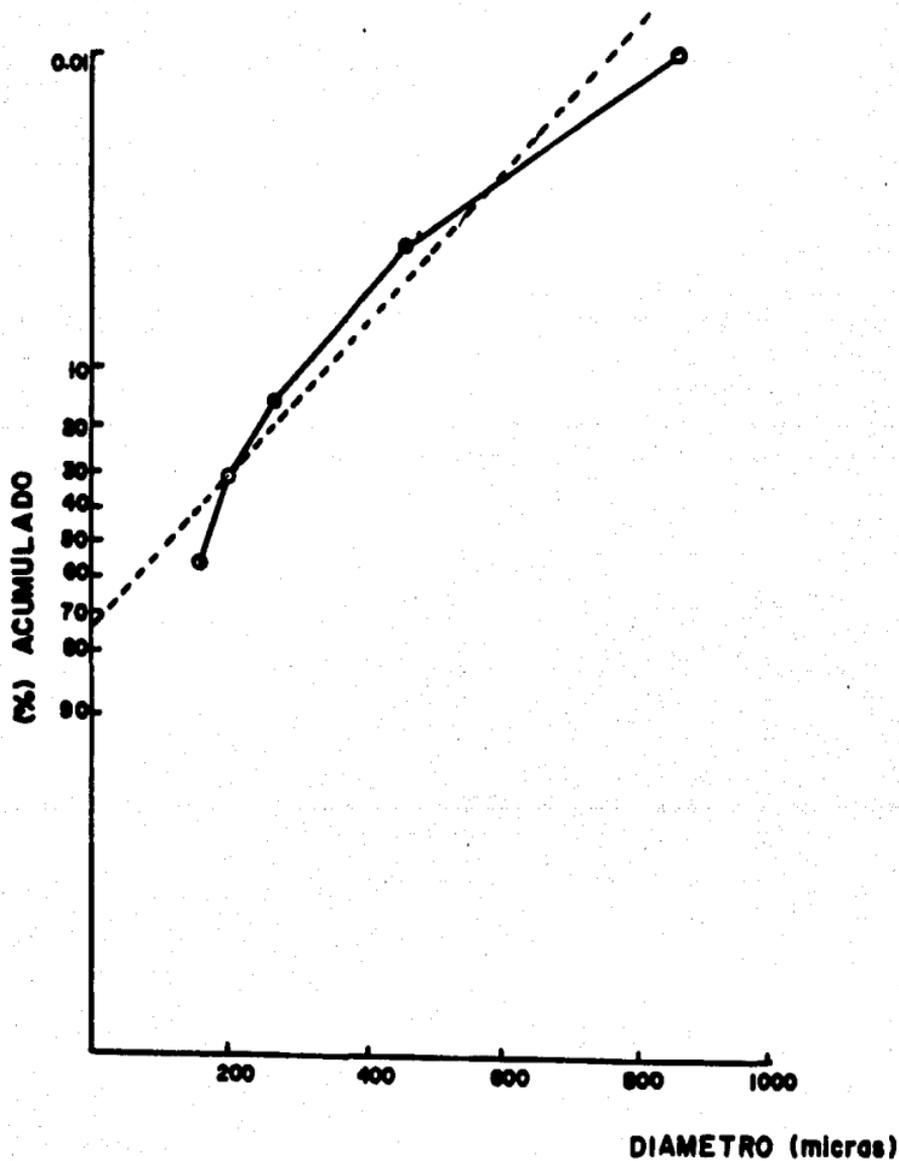


FIG. 19.2 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 3 .

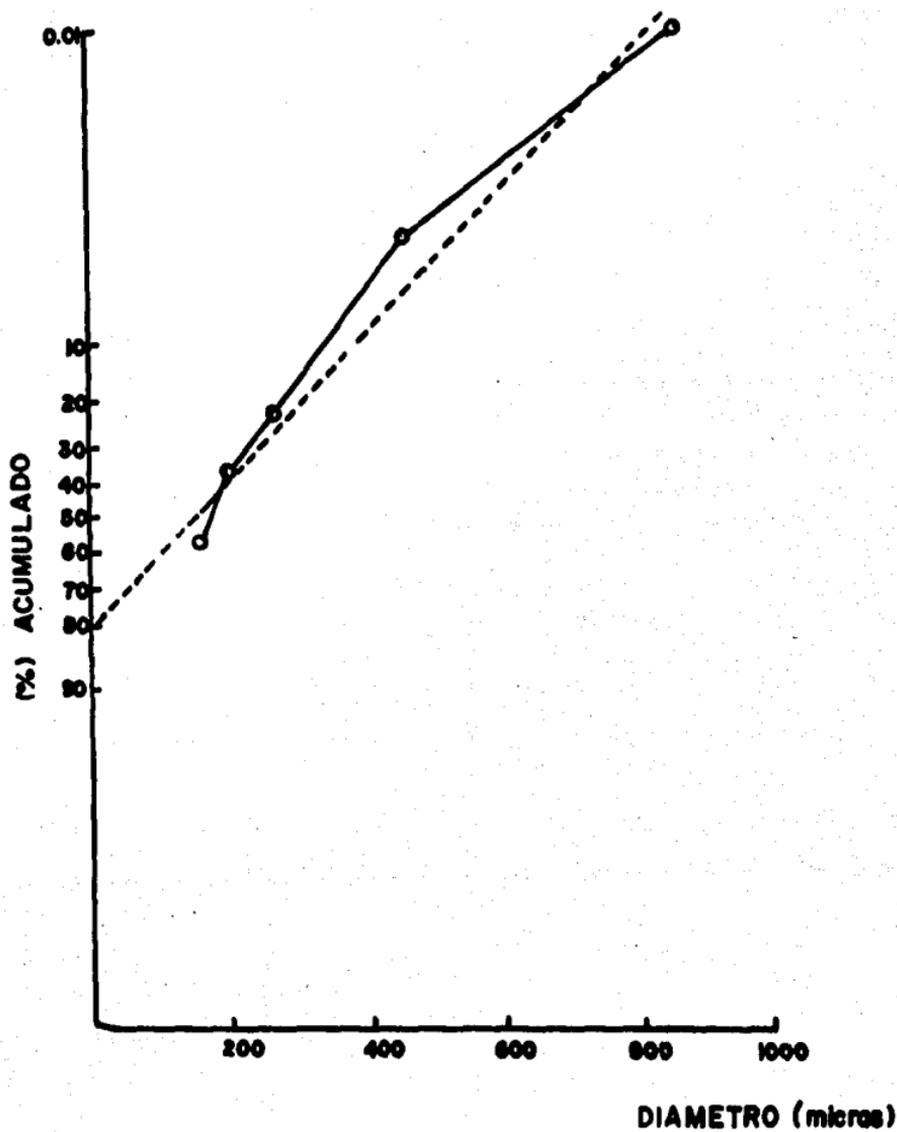


FIG. 19.3 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 3 .

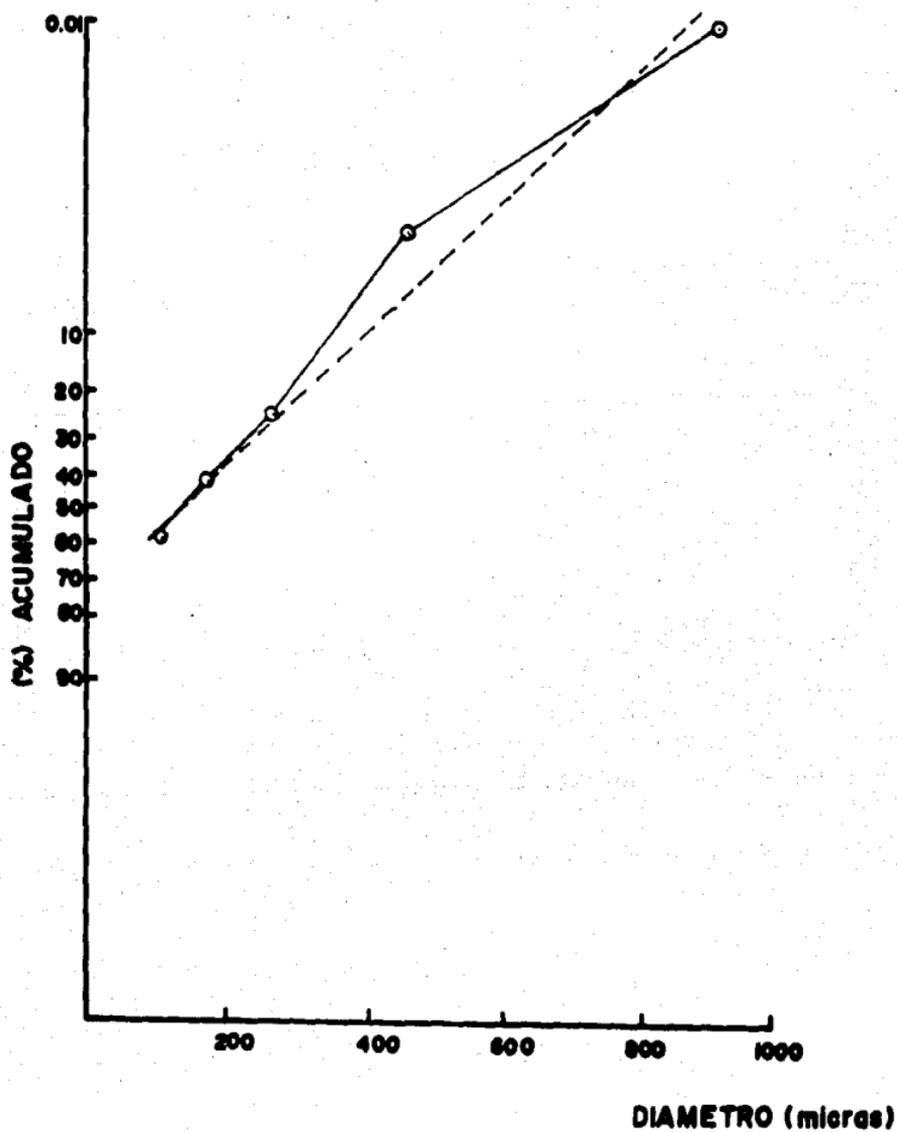


FIG. 19.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 3 .

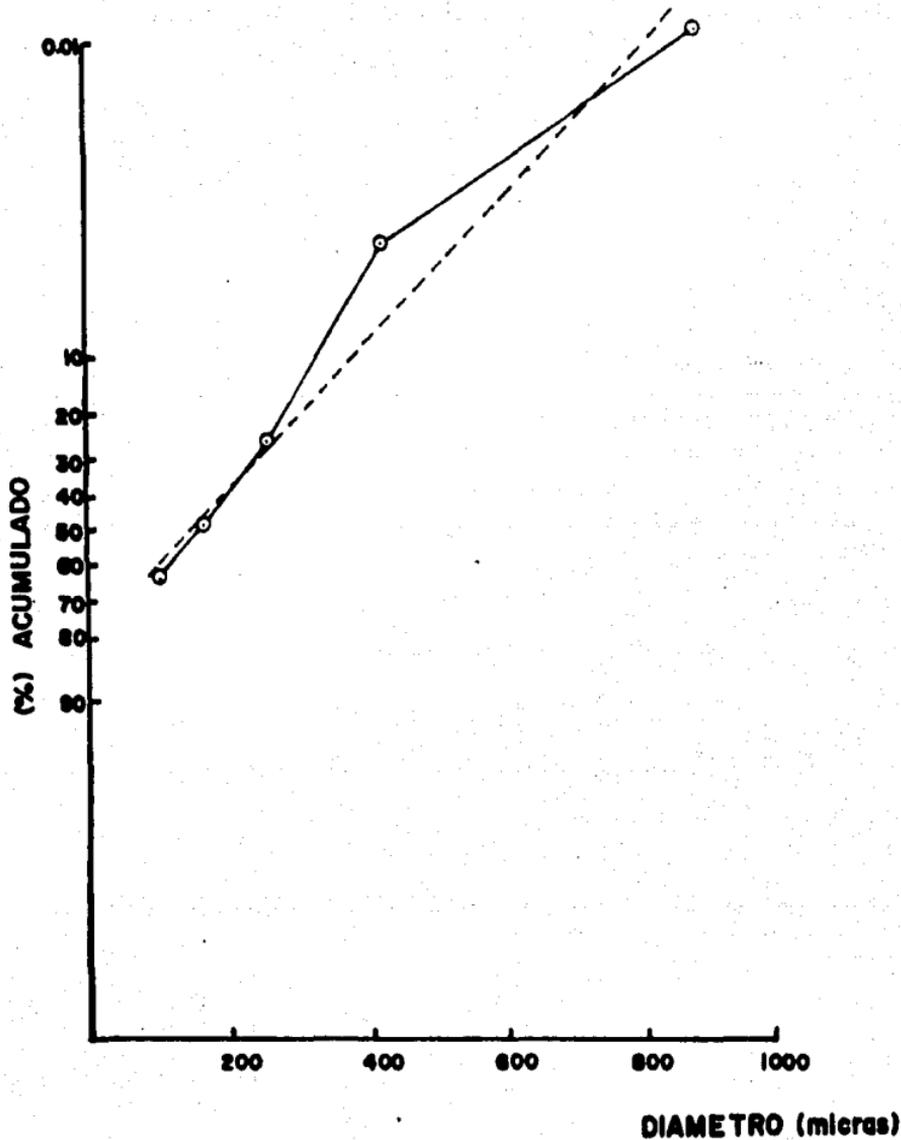
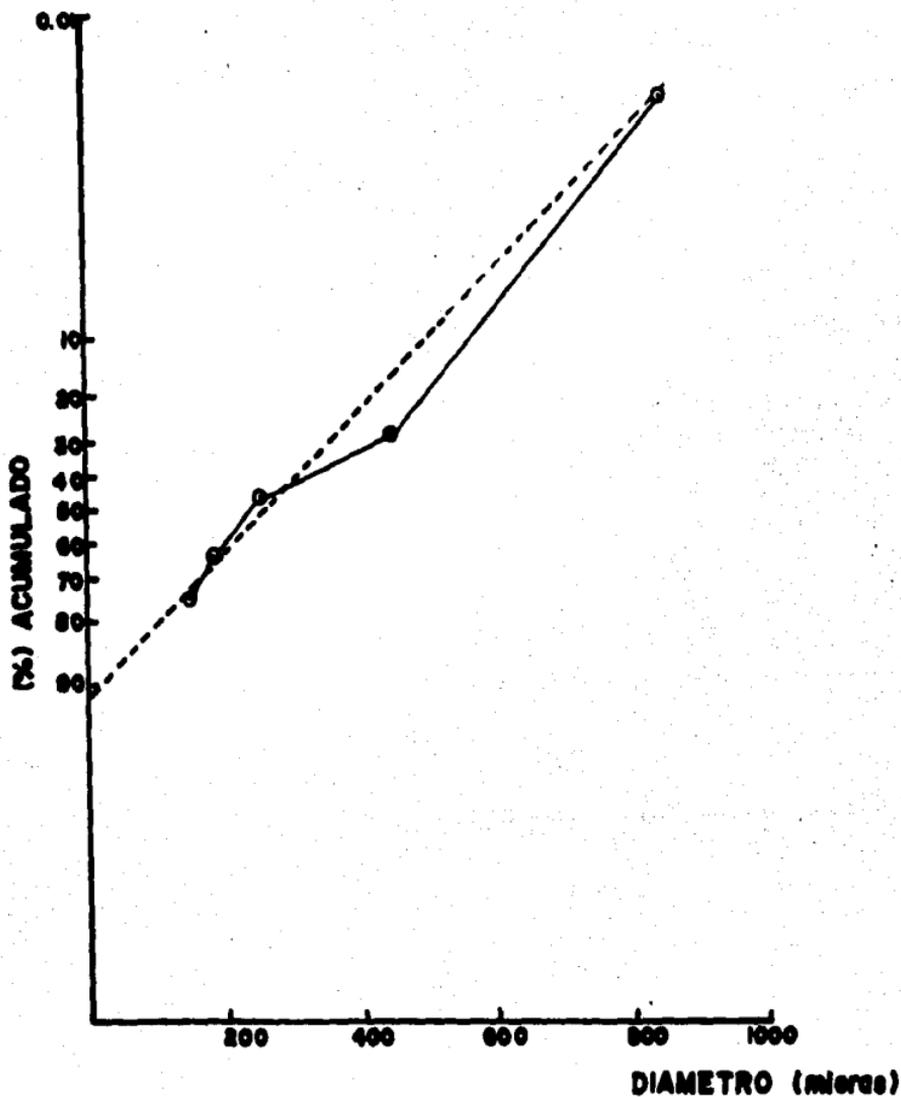
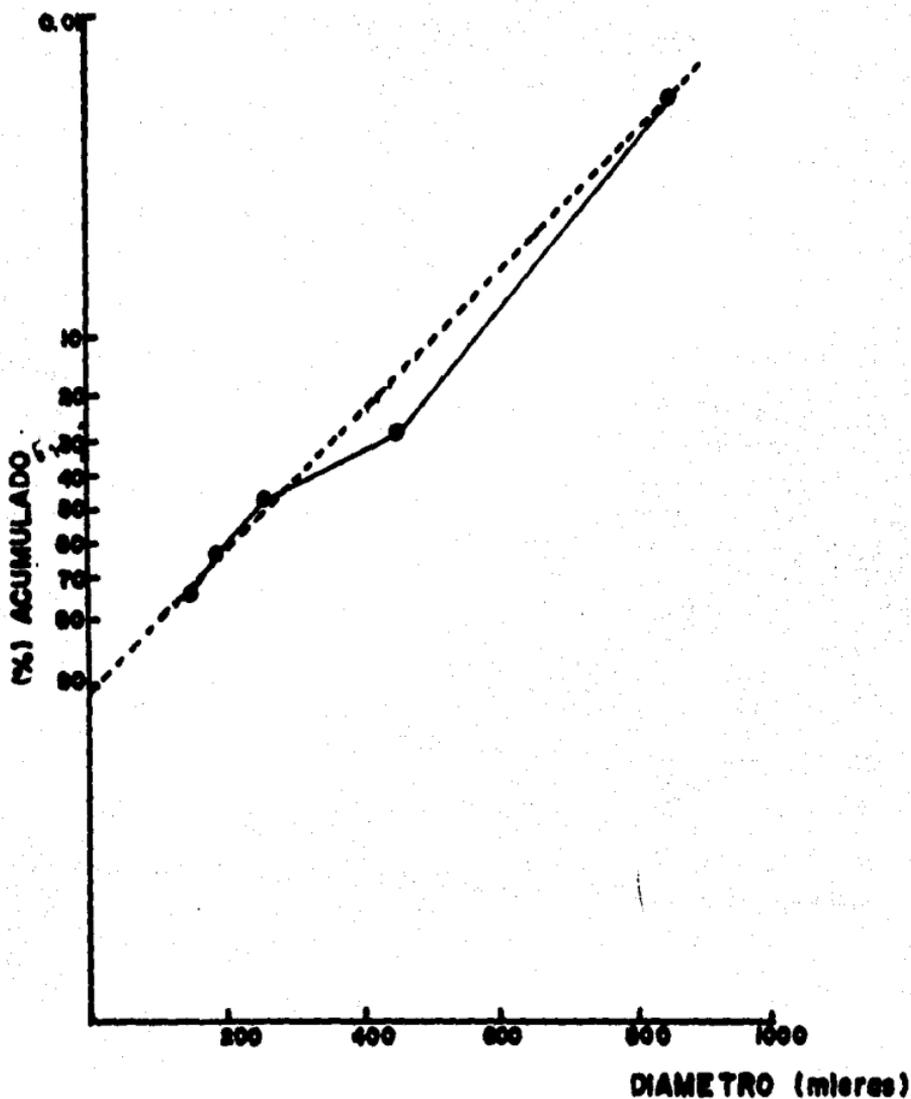


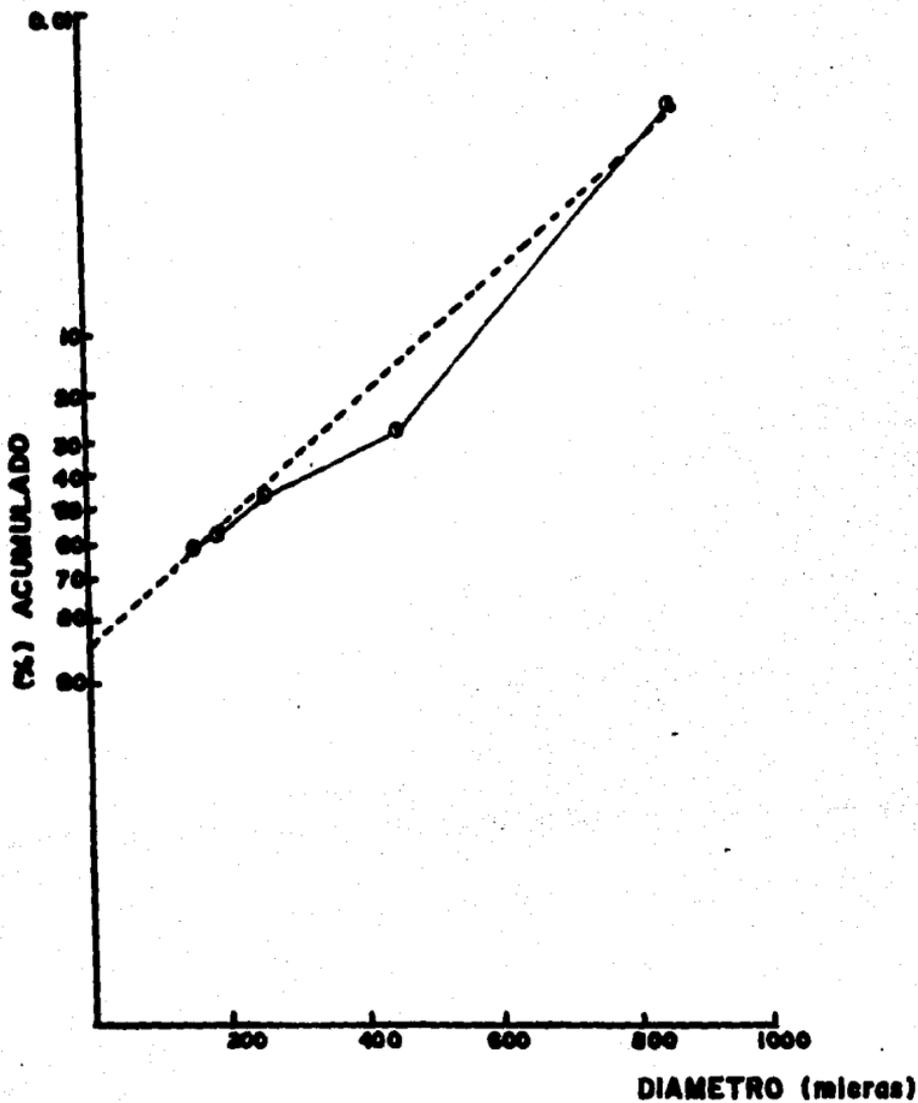
FIG. 19.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 3.



**FIG. 22.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 6.**



**FIG. 22.2 GRAPICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 6.**



**FIG. 223 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 6 .**

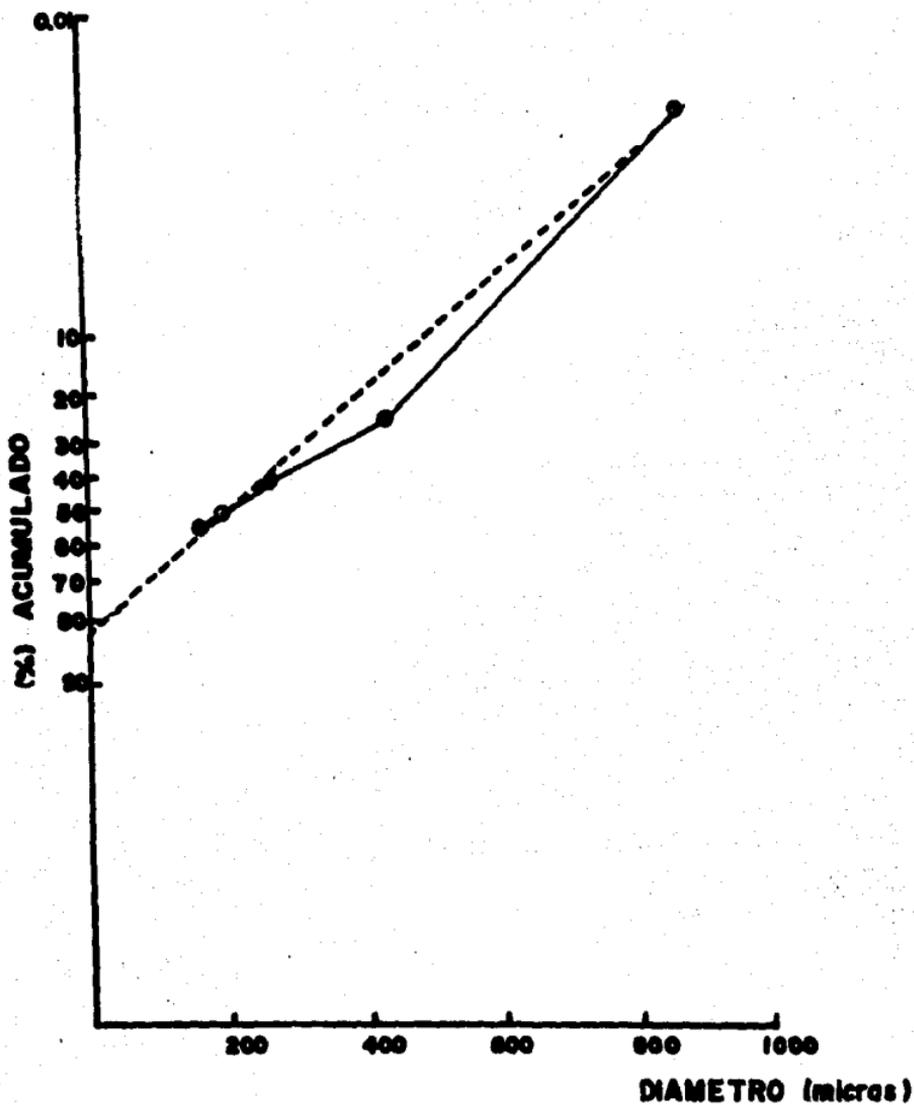
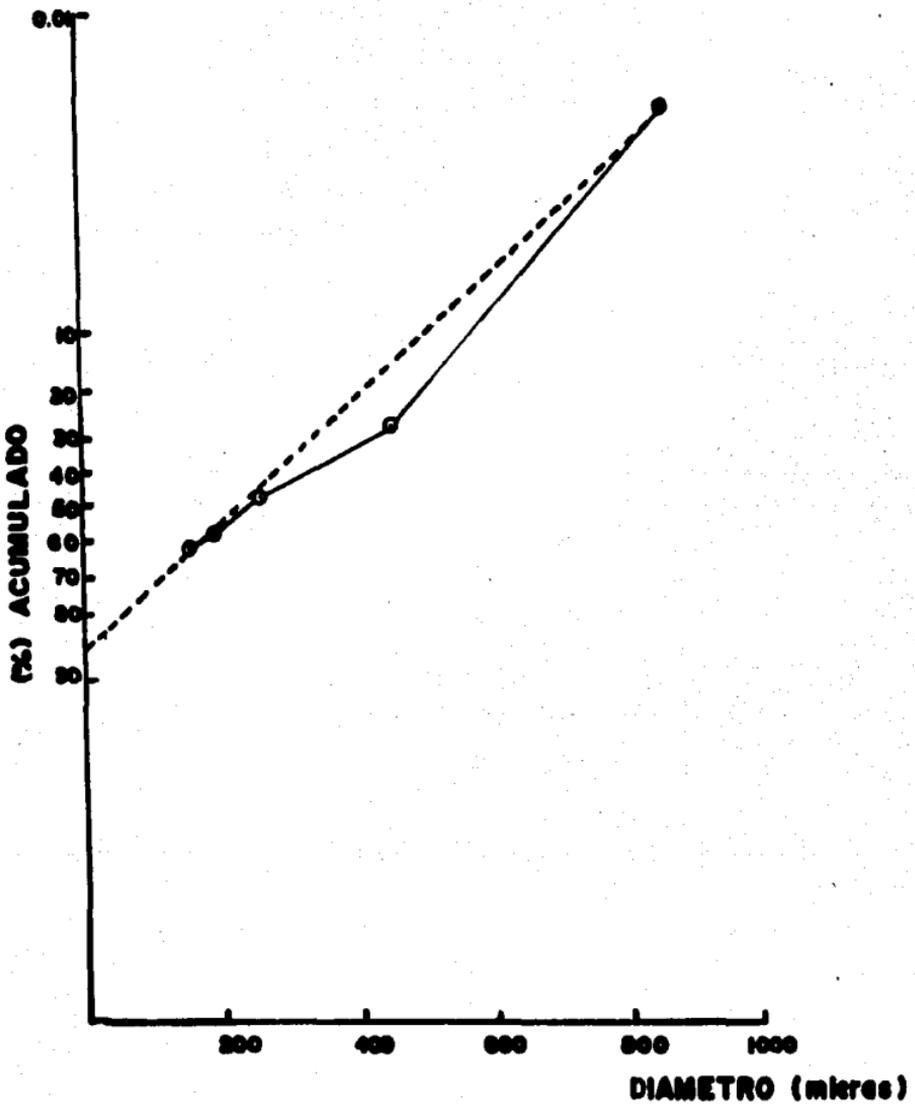


FIG. 22.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 6.



**FIG. 22.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION ACUMULATIVA  
A LOS 60 MINUTOS DEL LOTE 6 .**

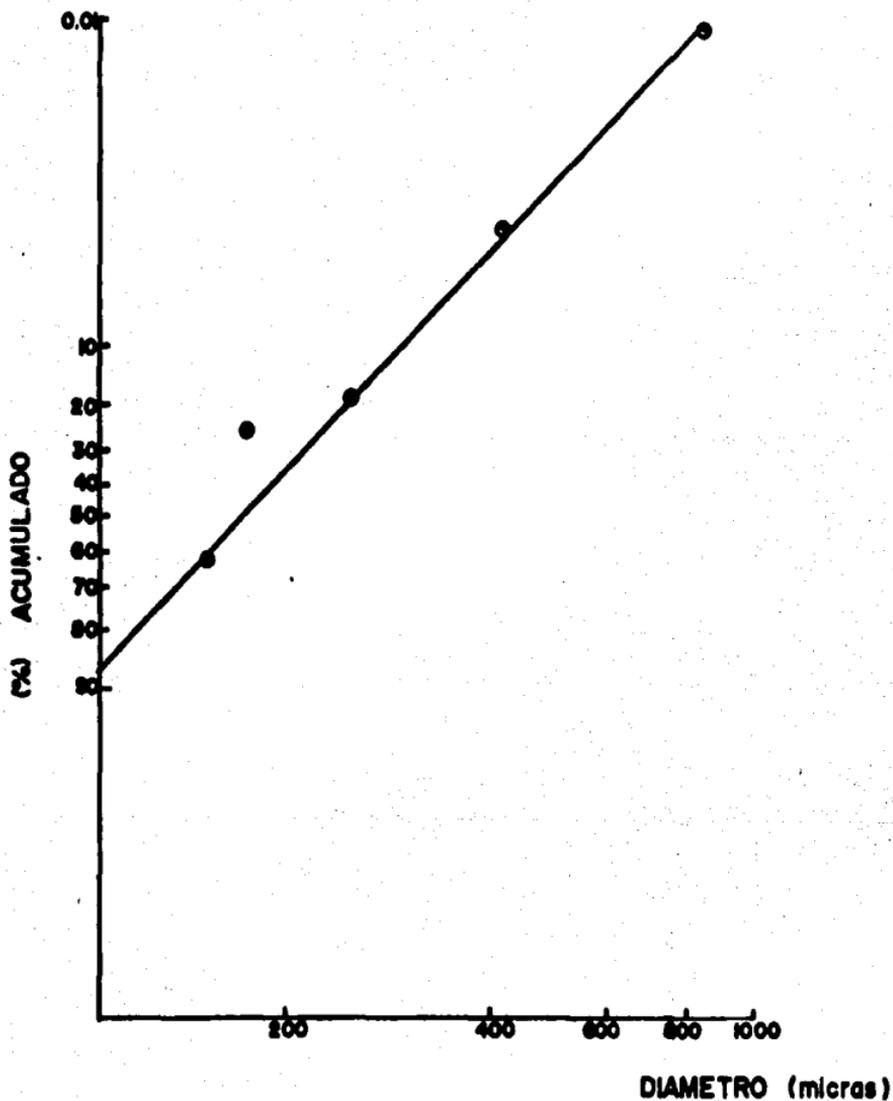
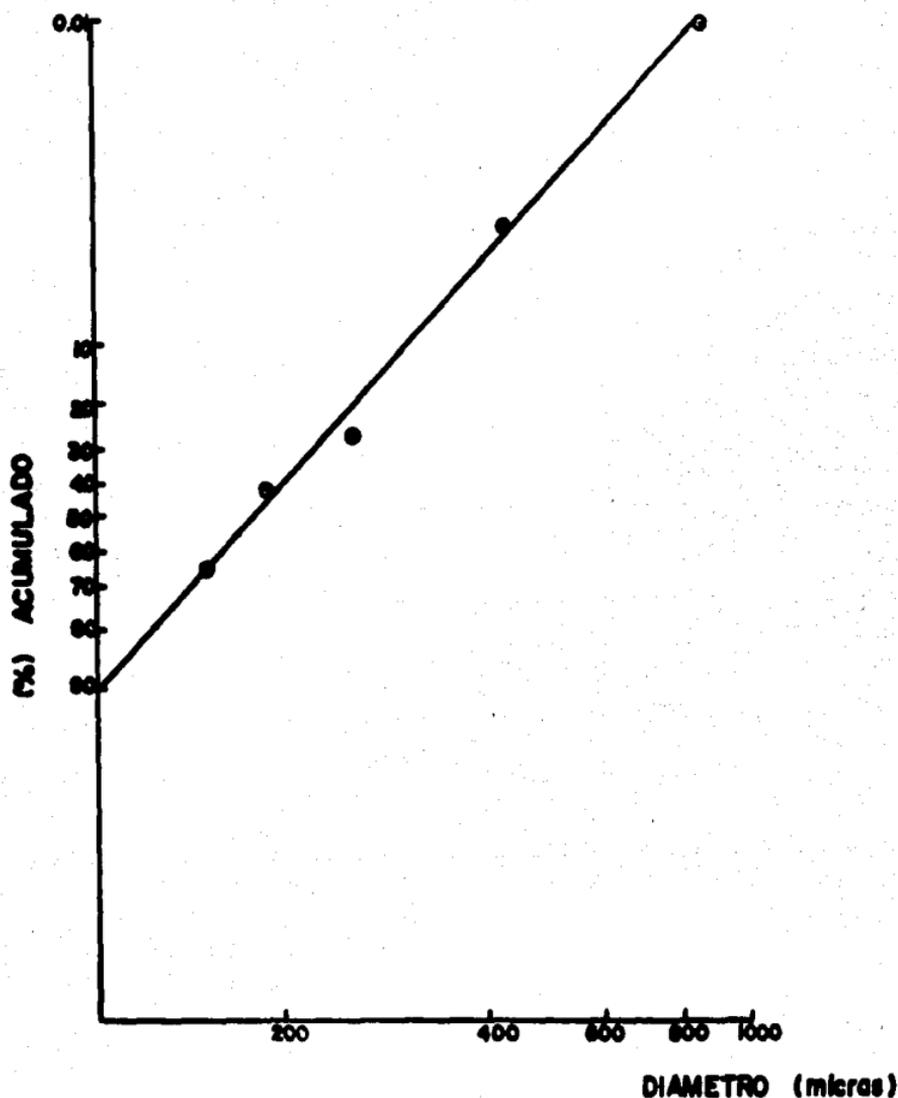
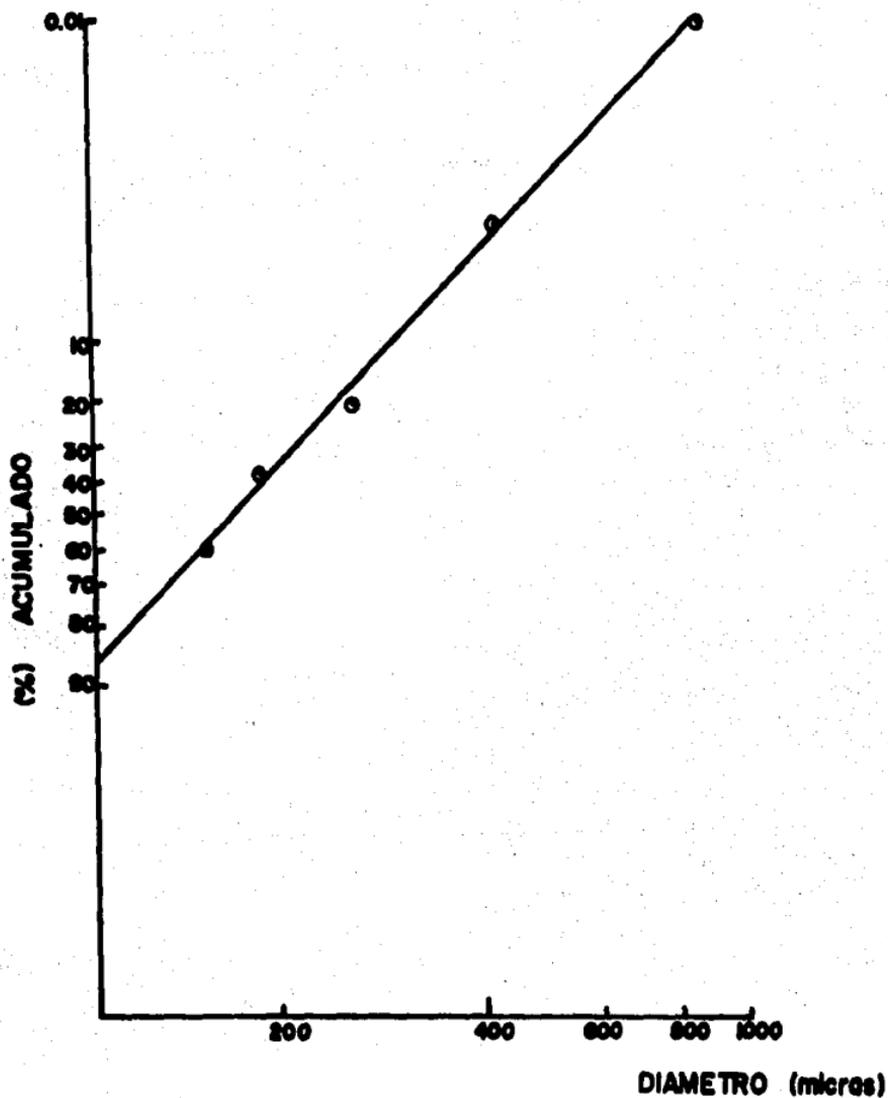


FIG. 24.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 5 MINUTOS DEL LOTE 2  
 CON UN DIAMETRO MEDIO= 165 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma$ = 108 MICRAS .



**FIG. 24.2 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 2  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 175 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 104$  MICRAS .**



**FIG. 24.3**—GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 2  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 165 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma$  = 107 MICRAS .

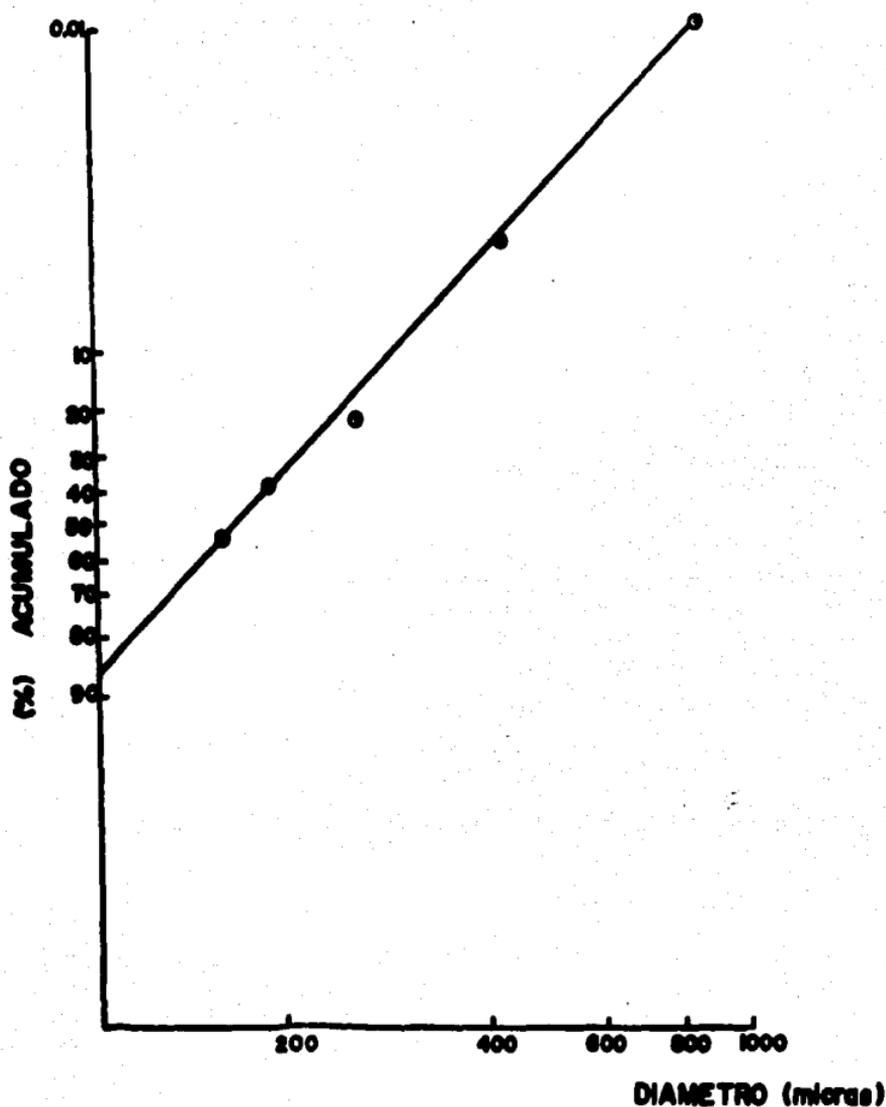
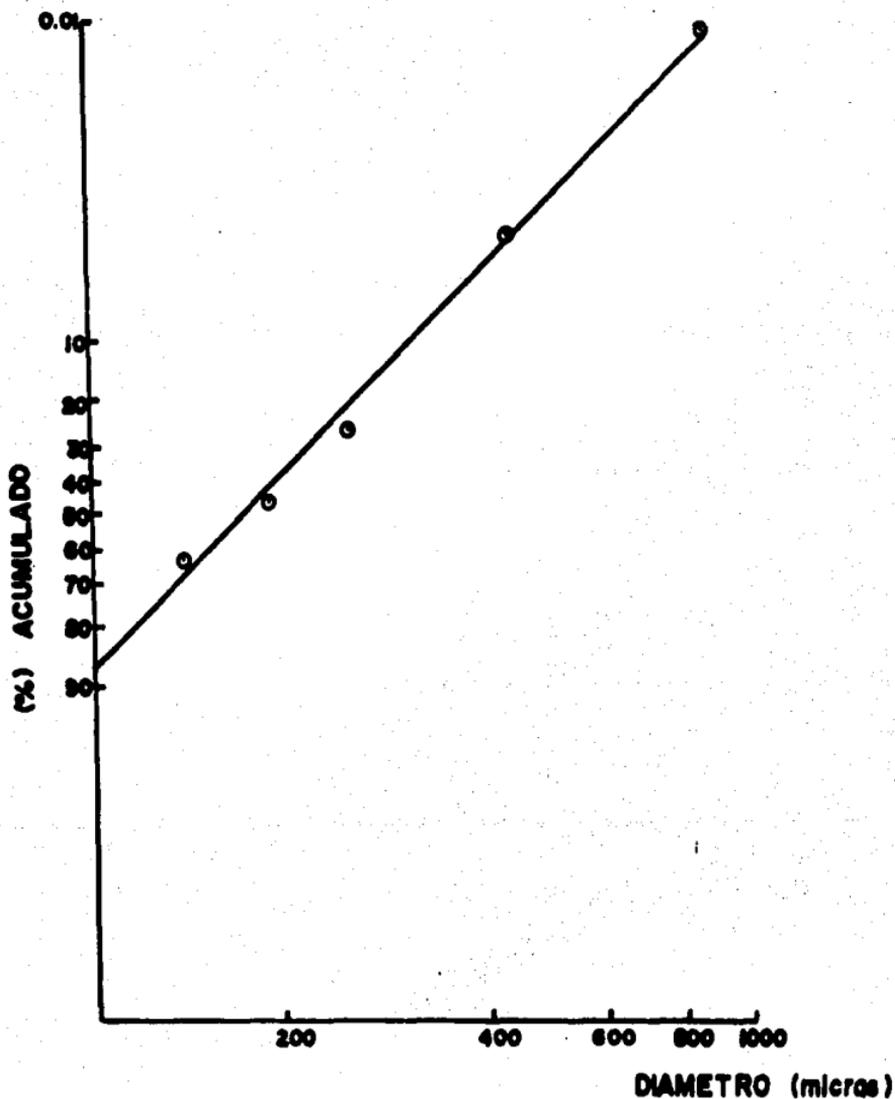


FIG. 24.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 2  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 184 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 108$  MICRAS .



**FIG 24.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 2  
CON UN DIAMETRO MEDIO = 174 MICRAS  
Y UNA  $\sigma = 108$  MICRAS .**

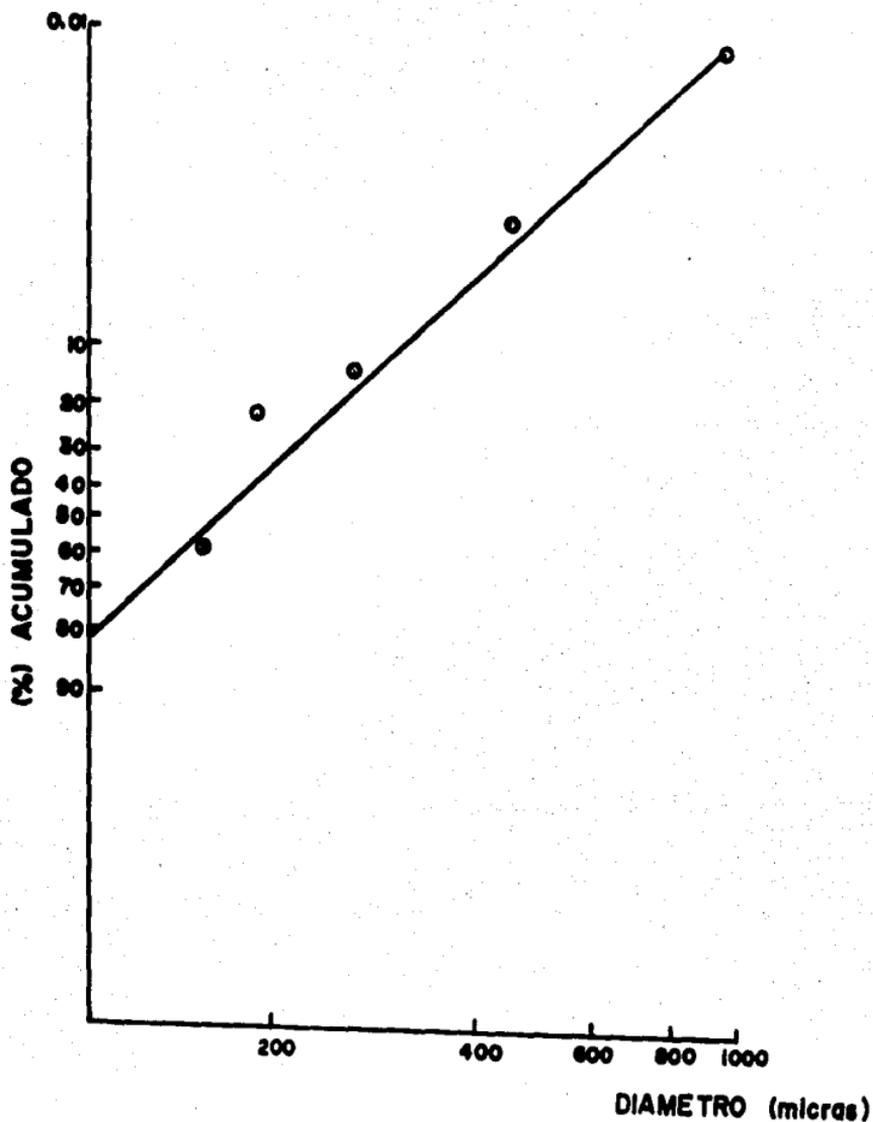


FIG. 25.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 5 MINUTOS DEL LOTE 3  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 158 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 100$  MICRAS.

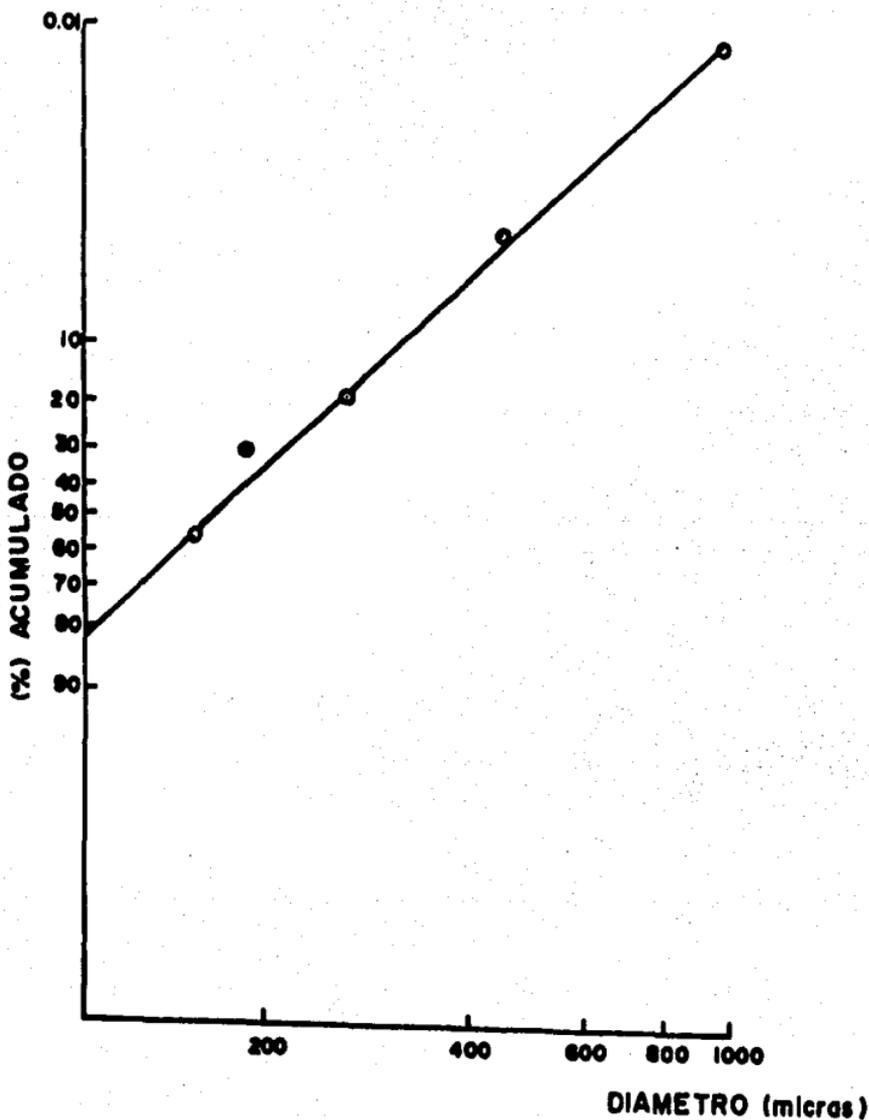


FIG. 25.2 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 3  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 155 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 100$  MICRAS .

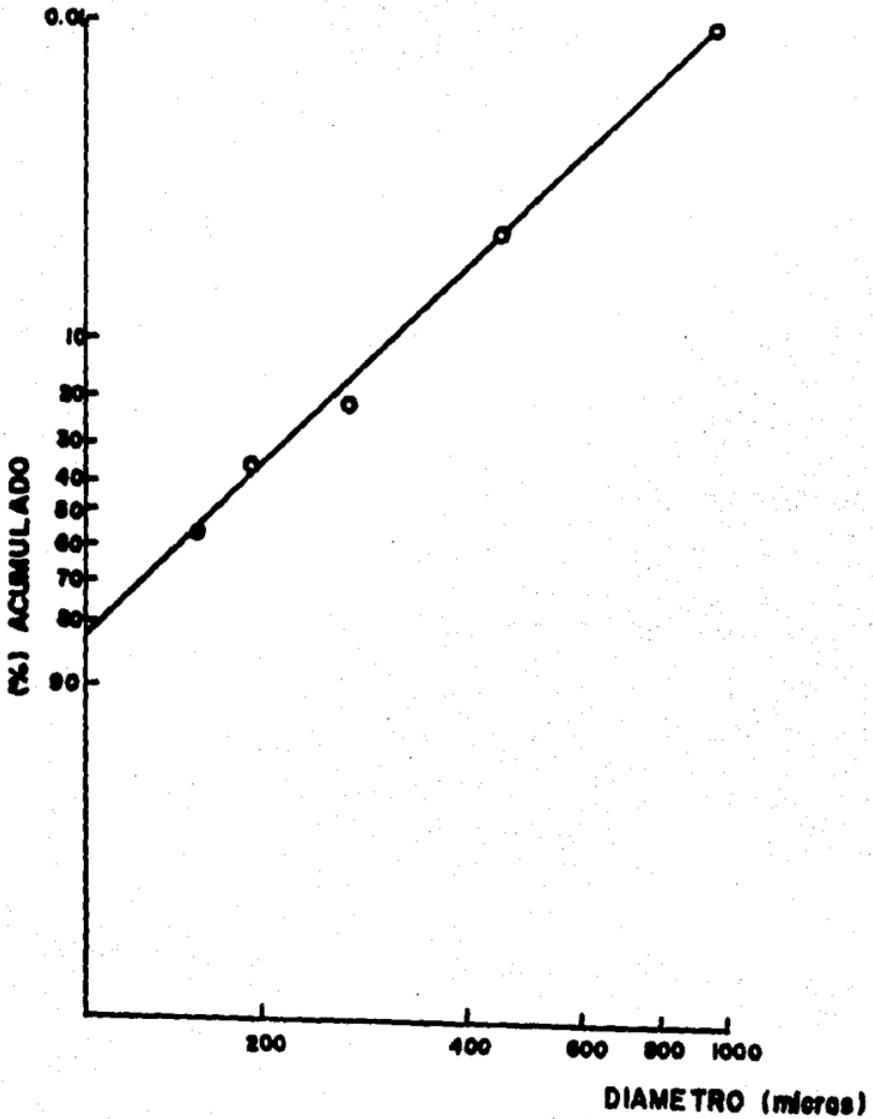
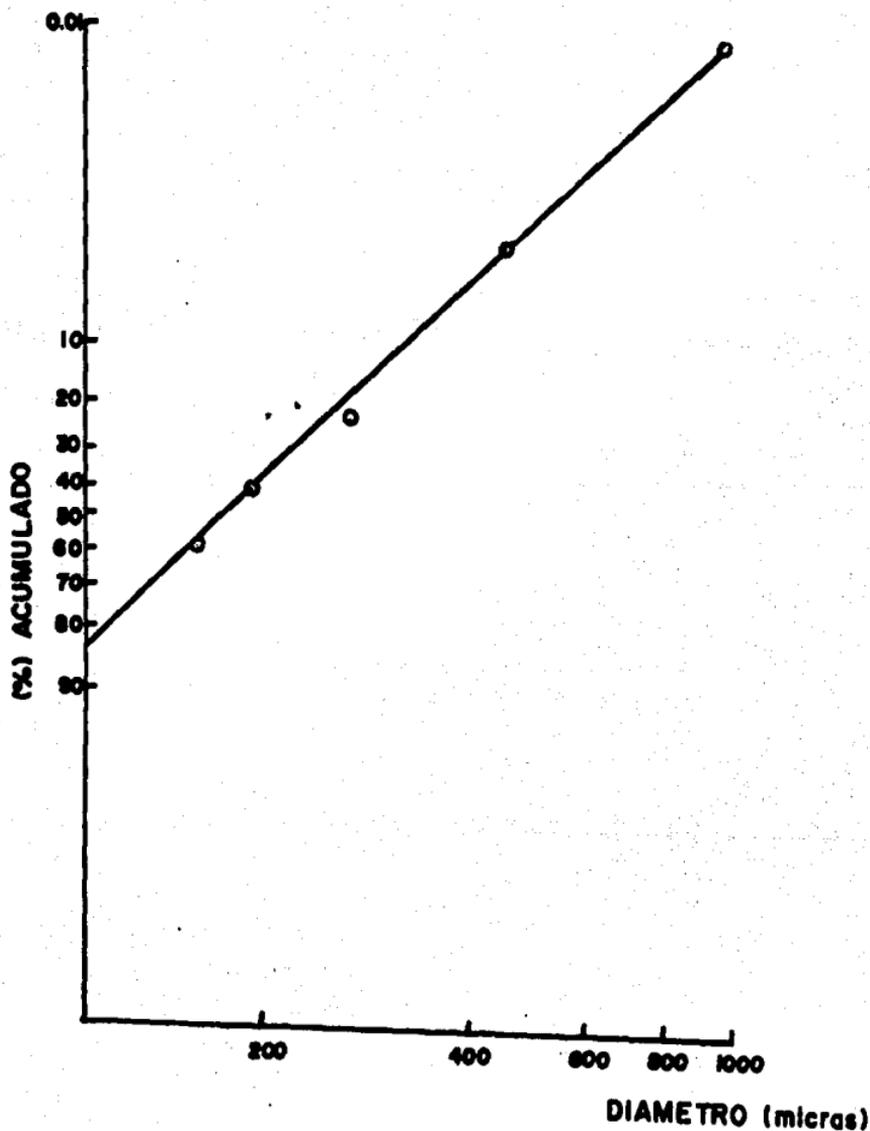


FIG. 25.3 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 3  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 186 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 101$  MICRAS .



**FIG. 25.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 3  
CON UN DIAMETRO MEDIO = 163 MICRAS  
Y UNA  $\sigma = 104$  MICRAS .**

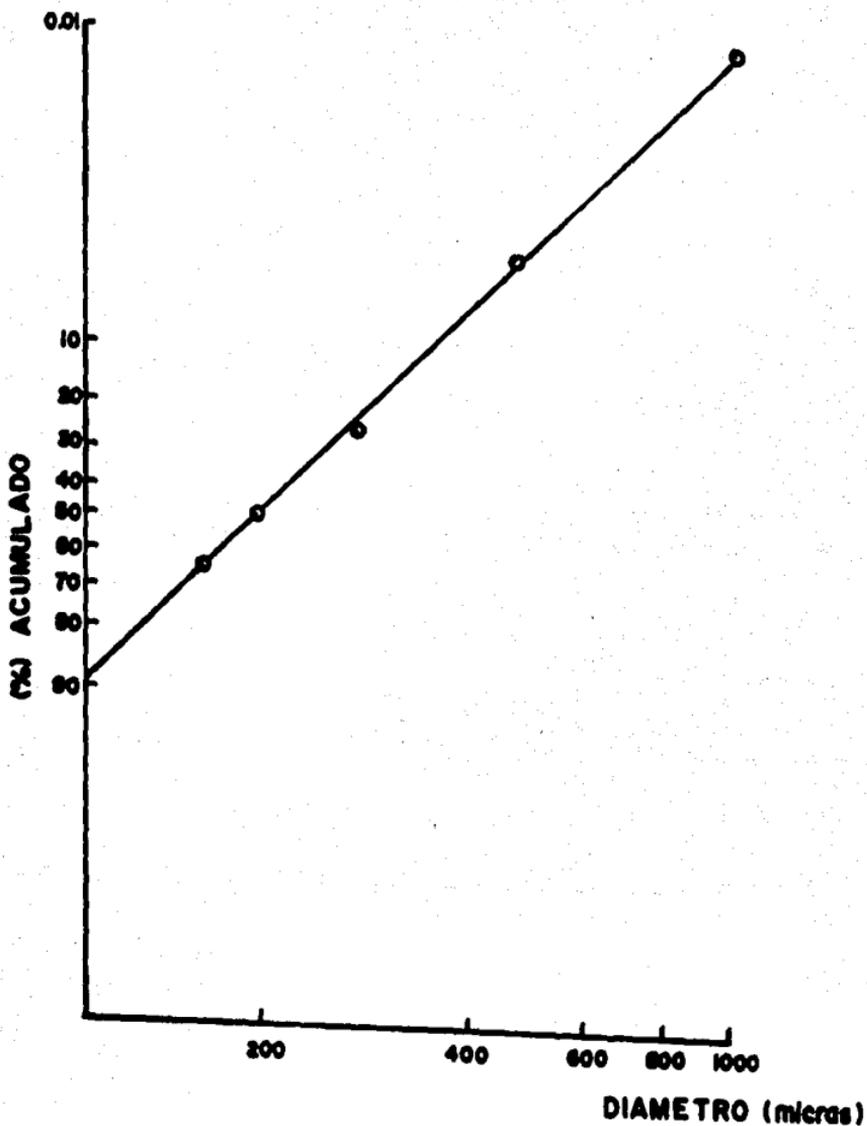


FIG. 25.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 3  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 180 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 170$  MICRAS .

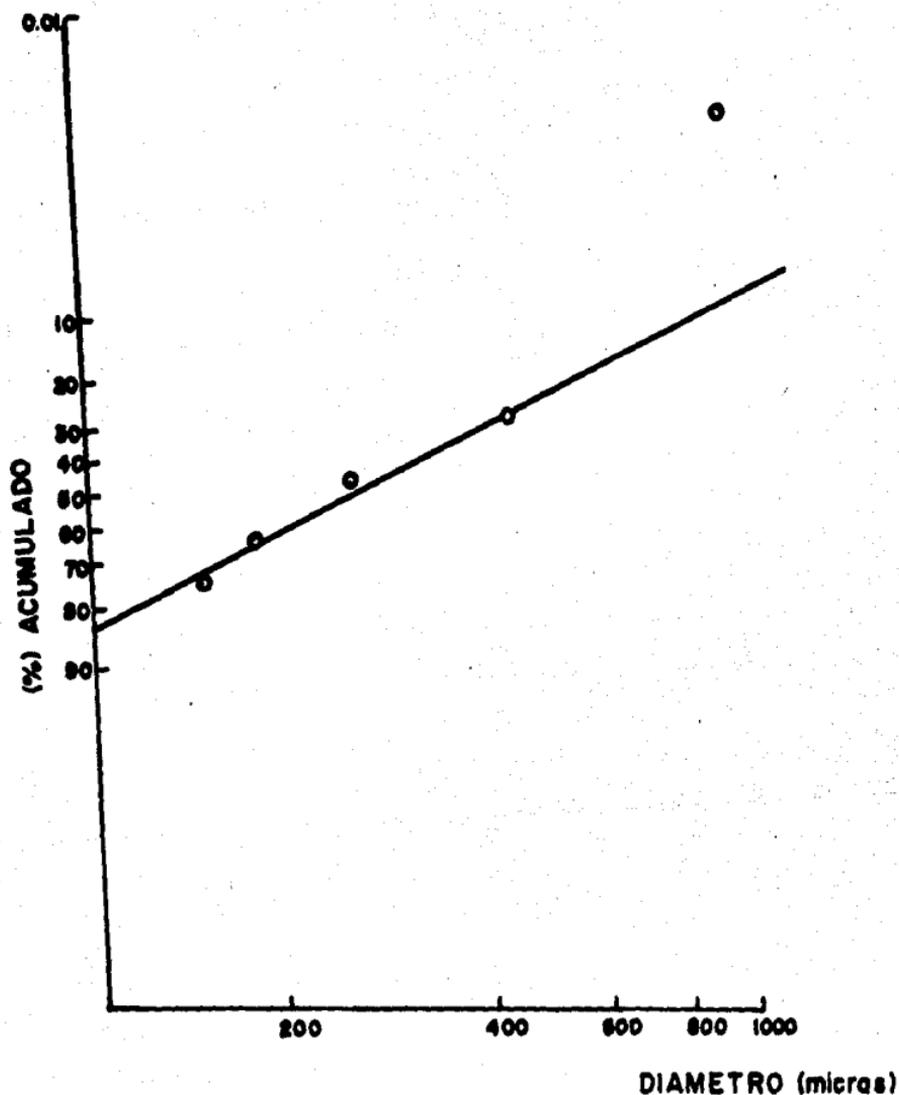
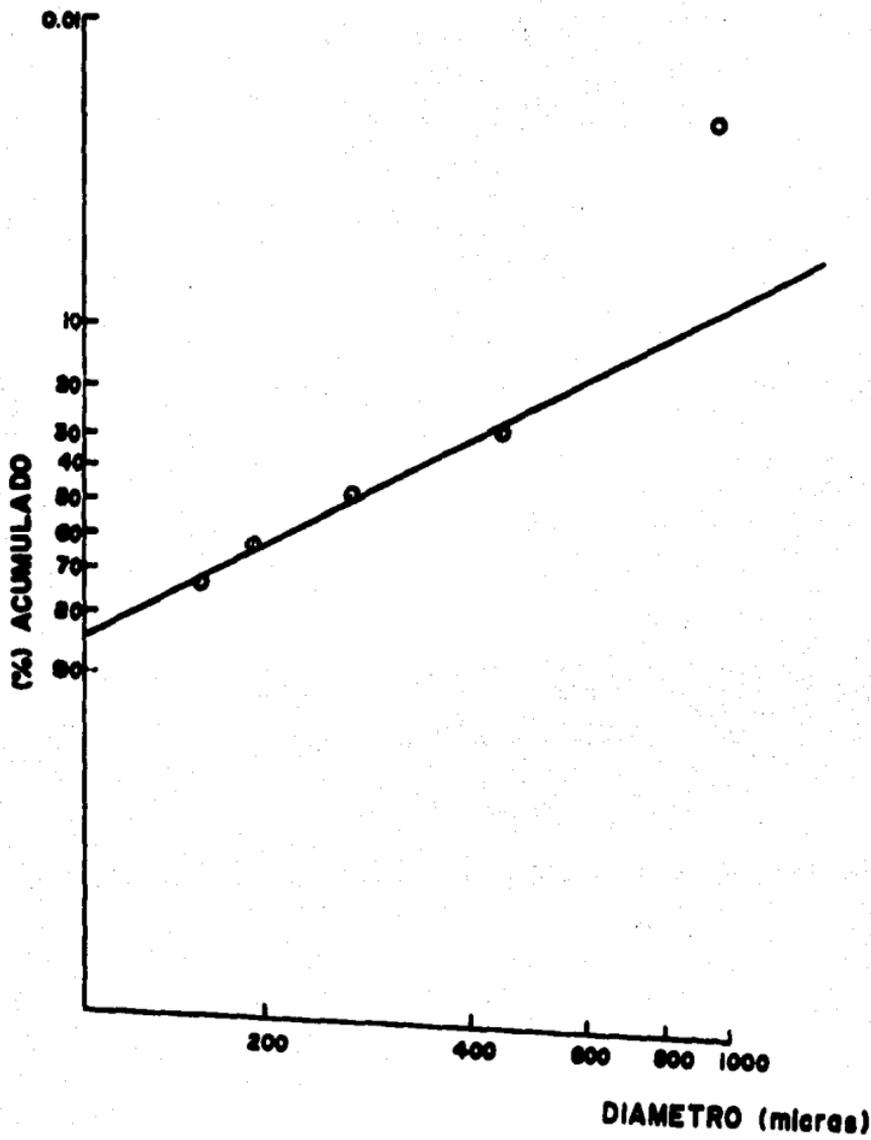
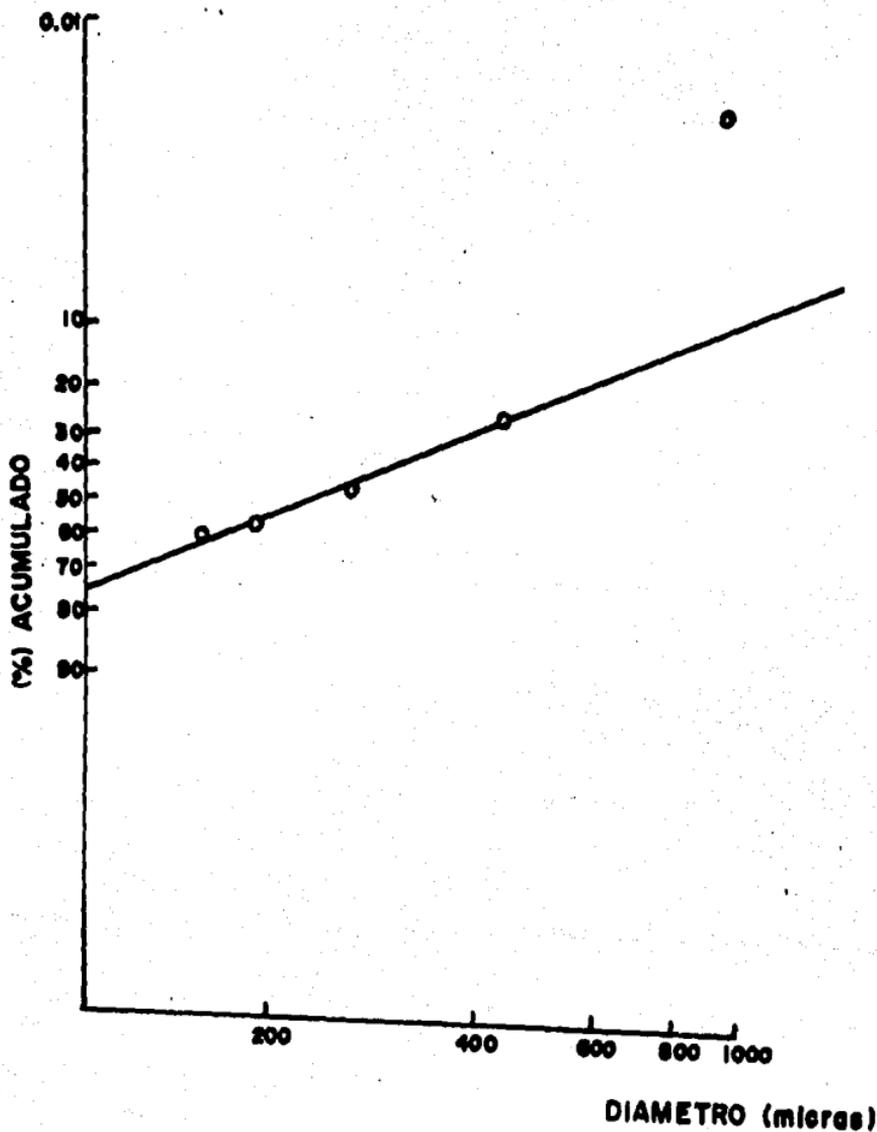


FIG. 28.1 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 10 MINUTOS DEL LOTE 6  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 255 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma = 106$  MICRAS .



**FIG. 28.2 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA**  
**A LOS 20 MINUTOS DEL LOTE 6**  
**CON UN DIAMETRO MEDIO = 258 MICRAS**  
**Y UNA  $\sigma = 110$  MICRAS .**



**FIG. 28.3 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 30 MINUTOS DEL LOTE 6  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 218 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma$  = 100 MICRAS .**

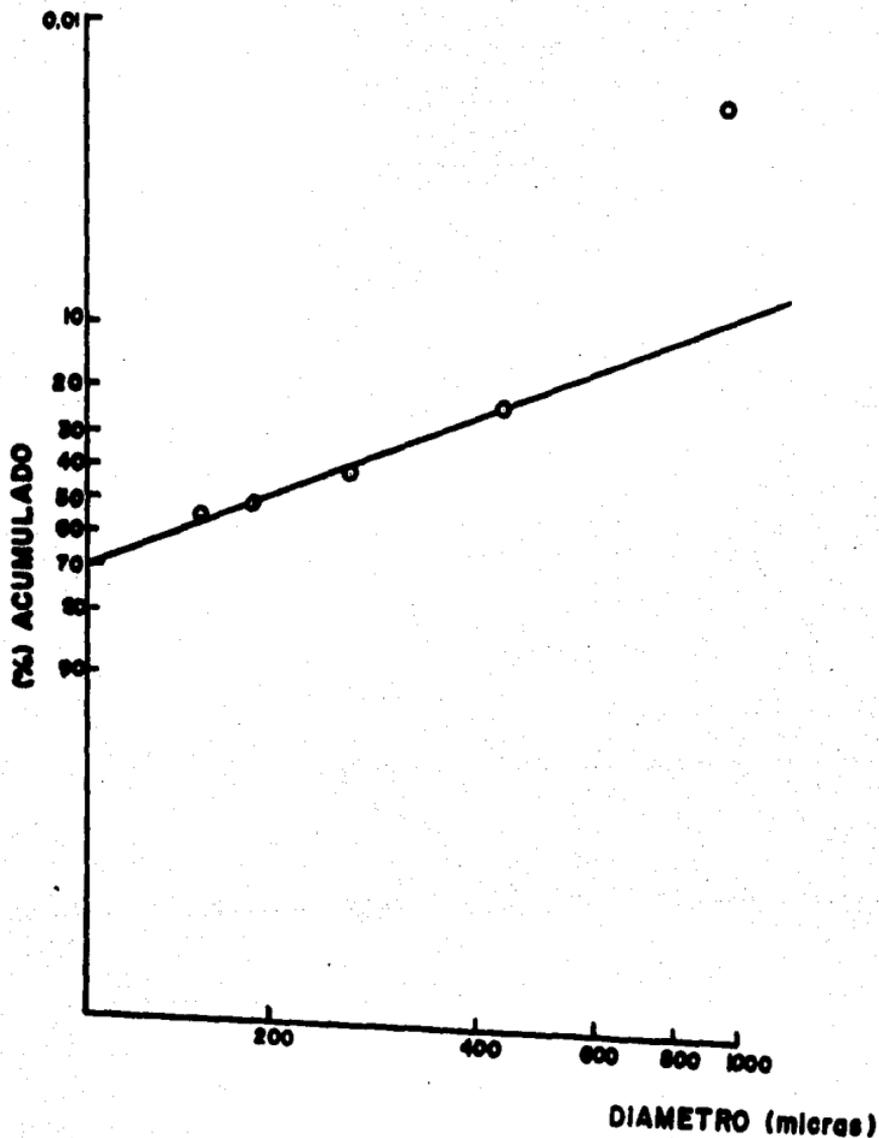


FIG. 28.4 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 40 MINUTOS DEL LOTE 6  
 CON UN DIAMETRO MEDIO = 202 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma$  = 100 MICRAS.

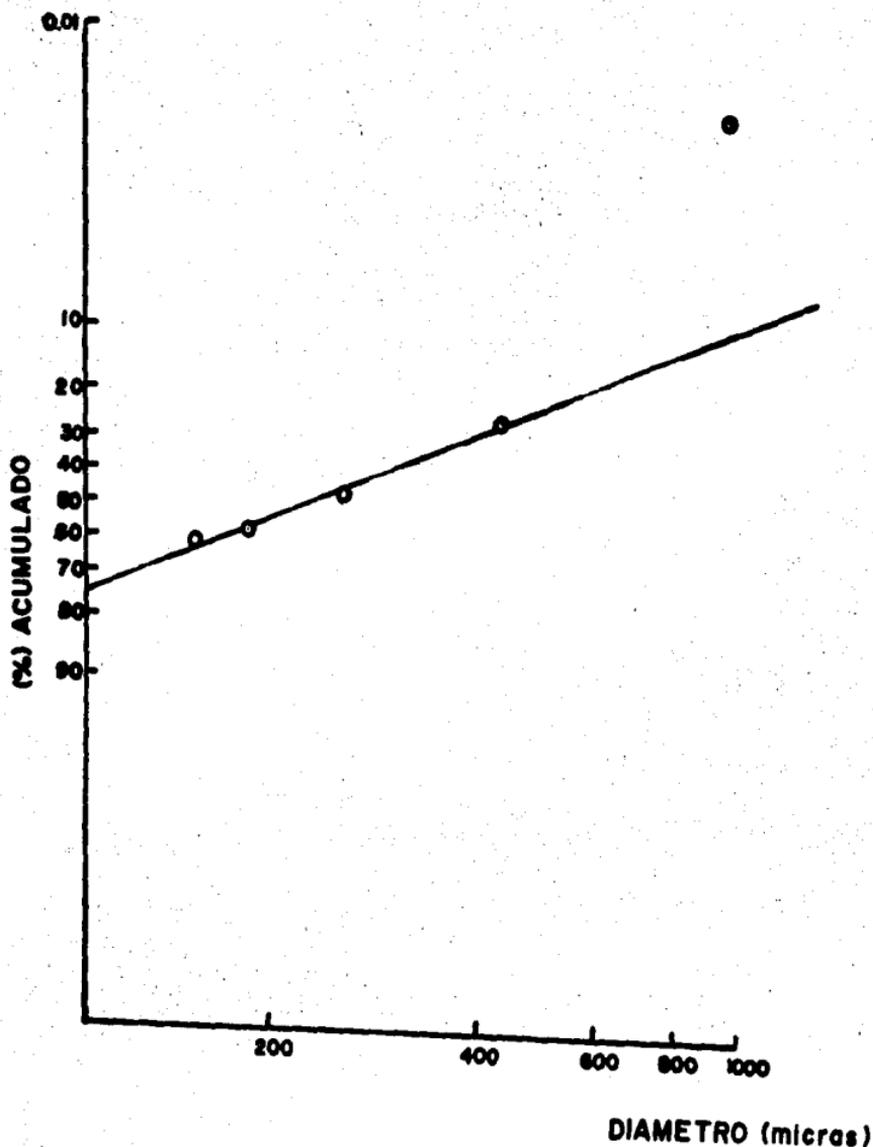


FIG.28.5 GRAFICA DE DISTRIBUCION LOGARITMICA  
 A LOS 60 MINUTOS DEL LOTE 6  
 CON UN DIAMETRO MEDIO .220 MICRAS  
 Y UNA  $\sigma$  = 100 MICRAS .

## VII. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados de los análisis cuantitativos sirvieron para establecer el tiempo óptimo de mezclado para cada lote.

De acuerdo a las gráficas correspondientes a las figuras -- 4.1 a 6.4 y 9.1 a 9.5, nos damos cuenta del comportamiento que -- los polvos activos presentaron dentro de cada una de las mezclas, así como también de la distribución que poco a poco van adquiriendo dentro de la mezcla conforme el tiempo transcurría. En algu-- nos como el magnesio (fig. 4.1 y 6.2), cloruro de sodio (fig. 6.3 y 5.3), fósforo (fig. 9.1), vitaminas B<sub>2</sub> y B<sub>1</sub> analizadas en el lote 6 (fig. 9.2), vitamina A (fig. 9.3), vitamina E (fig. 9.5) y - pantotenato de calcio (fig. 5.2 y 6.2) su concentración aumenta - desde el principio; en otros como el fierro (fig. 4.1), vitaminas B<sub>2</sub> y B<sub>1</sub> analizadas en los lotes 2 y 3 (fig. 5.1. y 6.1) y vitamina B<sub>12</sub> (fig. 5.4 y 6.4) se comienza a incrementar su concentración a partir de los 10 minutos; finalmente en el caso del cobre, yodo, cobalto y manganeso (fig. 4.1. y 4.2); niacinamida (fig. --

5.3 y 6.3), vitamina B<sub>6</sub> (fig. 5.1 y 6.1), calcio (fig. 9.1) y vitamina D (fig. 9.4) permanecen prácticamente constantes sin existir cambios significativos en su concentración al pasar el tiempo durante la operación de mezclado. Ahora bien, el incremento que los activos de los dos primeros casos mencionados sufren, se presentó hasta los últimos tiempos de mezclado a los que se muestreó. Esto quería decir que sería necesario incorporar dichas mezclas hasta que la concentración teórica y la uniformidad a las que se deseaba llegar, permanecieran constantes o que se presentara un incremento o disminución de la concentración de poca magnitud. Realmente se corría el peligro de que si se mezclaba más tiempo, volvieran a -- ocurrir fenómenos de "demezclado", razón por la cual no se integró más; por otro lado, las muestras tomadas del último lapso de tiempo mostradas en las tablas 3 a la 9, indicaron que los ingredientes activos se encontraron dentro de un intervalo aceptable para la concentración teórica, lo que sucedió igualmente con las pruebas de uniformidad mostradas en la tabla 2. Parrot<sup>(13)</sup> menciona -- que la acumulación de cargas electrostáticas dentro de una mezcla es una de las causas más comunes por las que se forman conglomerados, lo que ocurre si se prolonga una operación de mezclado durante mucho tiempo (más del necesario). Es por ello que se tuvo especial cuidado en no incorporar más allá de lo estrictamente indispensable.

Yip y Hersey en 1976<sup>(16)</sup>, mencionaron que cuando ocurre el problema de segregación en mezclas ordenadas, se puede resolver -- aplicando fuerzas sobre la mezcla que sean suficientes para romper

los enlaces de adhesión entre las partículas; por otro lado, Pa--- rrot (13) y Rippie (8) sugieren que disminuyendo el tamaño de partícula de los polvos se puede solucionar una segregación. Es por esto que los lotes 2 al 7 se decidió tamizarlos cada vez que se -- presentó un problema de "demezclado".

En el caso del lote 1, no hubo presencia visual de aglomera dos por lo que se podía suponer un mezclado homogéneo en un lapso de tiempo pequeño; sin embargo, los resultados que se muestran en la Tabla # 4 nos indican que la concentración y la uniformidad de-- seadas, no se lograron sino hasta los 40 minutos de mezclado. Por otro lado, sabemos que dicha mezcla está constituida por materias primas minerales que indudablemente generan cargas electrostáticas libres que al rozarse ente sí, ocasionan la formación de conglome-- rados de polvos (9,14) que aunque visiblemente no se apreciaron es-- taban presentes.

Ahora bien, existen diferencias en cuanto a la distribución de los activos dentro de la mezcla, ello no permite que se alcance una buena uniformidad del mezclado en poco tiempo, aspecto que re-- presentaría además de una buena calidad, un consiguiente ahorro -- económico en el producto. Por ejemplo las vitaminas liposolubles (fig. 9.3 a 9.5), cobre (fig. 4.1), yodo y cobalto (fig. 4.2), vi-- tamina B<sub>6</sub> (fig. 5.1 y 6.1), manganeso (fig. 4.2, 5.2 y 6.2), niaci-- namida (fig. 5.3 y 6.3) y calcio (fig. 9.1) se distribuyen mejor -- dentro de las mezclas que las vitaminas B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> (fig. 5.1 y 9.2), vitamina B<sub>12</sub> (fig. 5.4 y 6.4), magnesio (fig. 4.1 y 5.2), fierro (fig. 4.1), pantotenato de calcio (fig. 5.2 y 6.2) y fósforo (fig.

9.1). Esto se debe a que todos los activos y excipientes presentan fundamentalmente irregularidad en cuanto a la forma y tamaño de partícula. (10,11)

En lo que respecta a la primera característica, se observó por microscopía que existían dentro de cada una de las mezclas elaboradas, partículas con diferentes formas tales como alargadas, --rectangulares, cuadradas, amorfas, casi esféricas. Esta diversidad fue uno de los factores que ocasionaron la formación de aglomerados y dificultó la operación de mezclado. Se puede asumir que este factor influyó en la velocidad de flujo de los polvos, ya que al haber partículas de formas tan irregulares se vuelven cohesivas y no permitieron que hubiera una rápida distribución dentro de la mezcla. (17,18)

La molienda llevada a cabo en algunas materias primas, pudo modificar y deteriorar su forma con respecto a la que originalmente era, volviéndola también cohesiva, concepto denominado "ACTIVACION", en donde hay una destrucción de la estructura cristalina. (14)

El tamaño de partícula es también determinante para obtener una mezcla con alto grado de homogeneidad. Es por ello que se llevaron a cabo análisis estadísticos en donde se observó la distribución del tamaño de partícula dentro de las mezclas fabricadas con respecto al tiempo. (tablas 10 a 22 y figuras 11.1, 12.1, 13.1, --16.1, 18.2 a 22.5 y 24.1 a 28.5).

Por el método de conteo microscópico de partículas a diferen

tes tiempos de mezclado, se obtuvieron los resultados que se indican en las tablas 10 a la 16 y en las figuras 11.1, 12.1, 13.1 y 16.1 construídas a partir de dichas tablas.

De acuerdo a Carstensen (11,12) cuando se tiene un polvo polidisperso, se puede caracterizar la distribución del tamaño de su partícula, midiendo el diámetro de un número determinado de ellas y definiendo la desviación standard que se tiene con respecto al diámetro promedio denominado aritmético. Si se grafica éste contra el número de partículas, puede resultar una curva de distribución gaussiana que se denomina CURVA NORMAL DE FRECUENCIA, en donde el punto máximo determina el diámetro promedio e indica una distribución característica de los polvos dentro de la mezcla.

Al analizar los resultados que se obtuvieron y que se muestran gráficamente en las figuras 11.1, 12.1, 13.1 y 16.1, podemos observar en las tendencias de los polvos a seguir una distribución casi gaussiana, es decir, las curvas se apegan mucho a lo que sería una curva de distribución normal, sin embargo esto no sucedió en un 100%; debido a las variaciones en el tamaño de partícula no se pudo lograr una completa distribución normal. Podemos afirmar entonces, que tales curvas obtenidas, son una característica propia de los procesos de mezclado de acuerdo a los resultados obtenidos previamente en la literatura. (13)

Por otro lado, en ningún lote hubo cambios significativos o notables en la distribución al paso del tiempo, es decir, el comportamiento resultó prácticamente el mismo en todas las muestras -

tomadas (fig. 11.1, 12.1, 13.1 y 16.1). Se puede suponer que esto se debió a que la cantidad de partículas contadas no fueron representativas e hizo falta tener mayores datos para la construcción de las gráficas.

El segundo método para medir la distribución del tamaño de partícula, consistió en realizar un "ANÁLISIS POR TAMIZADO" a los diferentes tiempos de mezclado, cuyos resultados se exponen en las tablas 17 a la 22. A partir de ellas se construyeron dos tipos de gráficas hechas en papel de probabilidad: Las primeras están indicadas en las figuras 18.1 a 19.5 y 22.1 a 22.5 en donde se grafica el diámetro de las mallas contra el porcentaje acumulado en cada tamiz; en las segundas mostradas en las figuras 21.1 a 25.5 y 28.1 a 28.5 se grafica el logaritmo del diámetro de las mallas contra el porcentaje acumulado en cada tamiz.

Carstensen (11,12) menciona al respecto, que al graficar los parámetros antes mencionados debe resultar una recta que nos indicará una "DISTRIBUCION ACUMULATIVA NORMAL" en el caso de las primeras gráficas y de una "DISTRIBUCION LOGARITMICA NORMAL" para las segundas. Si se extrapola el 50% y el 84% de la gráfica, se encuentra el diámetro promedio que corresponde, así como la desviación standard respectivamente.

Si analizamos en primer lugar las gráficas de distribución acumulativa (figuras 18.1 a 19.5 y 22.5), podemos ver que el comportamiento no es de tipo NORMAL, esto es, que la tendencia a seguir una línea recta, en ninguna de ellas se cumple. Se piensa --

que este comportamiento se presentó debido a que se está trabajando con un sistema polidisperso y muy complejo en el que intervienen muchos tipos de polvos con distinta naturaleza física y química.

En segundo término, al observar las figuras 24.1 a 25.5 y -- 28.1 a 28.5, podemos notar que en todos los lotes a los diferentes tiempos de mezclado, los polvos presentan una DISTRIBUCION LOGARITMICA NORMAL ya que se obtiene una línea recta que lo confirma plenamente, estando de acuerdo a su vez, con los estudios realizados por Carstensen al respecto.<sup>(11)</sup>

Como se mencionó anteriormente, la proporción de partículas finas y gruesas dentro de la mezcla es un factor importante, ya -- que de ello depende el grado de fluidez que se pueda alcanzar, es decir, para que un proceso de incorporación sea más efectivo, necesita haber partículas con tamaños muy semejantes, procedimiento -- que ocurre en las mezclas denominadas "al azar" estudiadas por --- Yip, Hersey y Staniforth.<sup>(18)</sup>

Ellos mismos demostraron en 1976 que también pueden darse -- mezclas con alto grado de homogeneidad cuando existen partículas -- de excipientes más gruesas que las que presentan los activos; esto es, estas últimas se adhieren a las primeras debido a fuerzas electrostáticas y superficiales, siempre y cuando el peso de dichas -- partículas que se adhieren al área de superficie de las grandes, -- sea constante. Dichas mezclas se llaman "ordenadas", que ocurren con menos frecuencia que las primeras.

De acuerdo a estos dos estudios, suponemos que en nuestro caso, en todos los mezclados llevados a cabo, se dió un tipo de mecanismo "al azar", razón por la cual el tiempo de mezclado no se prolongó más allá de los 40 minutos en los lotes 1, 2, 3 y de los 60 minutos en los lotes del 4 al 7.

Con respecto a los diámetros obtenidos por el método de conteo microscópico que se muestran en las tablas 10 a 16, podemos ver que se tienen diferencias en este aspecto de un lote con respecto a otro, es decir, el diámetro promedio de las partículas en el lote 1 (tabla No. 10) es diferente al obtenido para los lotes 2 y 3, aunque estos últimos con respecto a los lotes 4 al 7 (tablas 13 a 16) si son muy semejantes. A pesar de que se trató de que antes de que cada proceso de mezclado comenzara, el tamaño de partícula fuera lo más parecido posible se presentaron tales diferencias. -- Esto aparentemente no repercutió en la distribución de las partículas en las mezclas como se puede observar en las figuras 11.1, --- 12.1, 13.1 y 16.1, ya que como mencionamos anteriormente no hubo cambios notables en este aspecto a los diferentes tiempos de mezclado, pero sí se cree que efectuó desde el punto de vista de uniformidad en las concentraciones de los activos (tabla No. 2). Ya que esto no se logró en poco tiempo, suponemos que también las diferencias en el tamaño del diámetro fueron las responsables.

También curiosamente se observó que en todos los lotes (tablas 10 a 16), el diámetro promedio disminuyó conforme el tiempo transcurría, lo cual indica una caracterización en la distribución del tamaño de partícula, además también significó que cada vez se

iba alcanzando una mayor uniformidad en el tamaño del diámetro y por lo tanto, una mejor distribución de las partículas.

En lo que se refiere a la desviación standard, hemos visto que este parámetro representa la distribución que se va alcanzando en una mezcla de polvos dada. (13)

En los dos métodos utilizados para determinar la distribución de tamaño de partícula, fue necesario medir la desviación standard que iba presentándose al pasar el tiempo. Los resultados obtenidos en el primer método se presentan en las tablas 10 a 16. En ellas podemos observar que los datos ahí presentados tienen muchas variaciones como por ejemplo: que primero disminuía y posteriormente en el siguiente muestreo mostraba un aumento como sucedió en los lotes 1 (tabla 10), 4, 5, 6 y 7 (tablas 13 a 16). Se puede asumir que estas variaciones se debieron a que no se tomó la misma población de muestreo y a diferencias en el diámetro obtenido en cada uno de los lotes.

En el método de análisis por tamizado en las figuras 18.1 a 22.5 de distribución acumulativa, no fue posible determinar ni el diámetro promedio ni la desviación standard, debido a la tendencia que los polvos siguieron. Sin embargo en las figuras 24.1 a 28.5 si se pudieron definir estos dos parámetros en cada lote a los distintos tiempos de mezclado. La desviación standard en este caso, presenta el mismo comportamiento que mencionamos anteriormente. Se supone que si la desviación standard disminuye con el tiempo, quiere decir que se va logrando una homogeneidad en cuanto al tamaño del diámetro de las partículas, lo que indica una mejor distribu-

ción al paso del tiempo. (8,12)

A pesar de las variaciones obtenidas, esto no afectó ni dicha distribución ni tampoco prolongó el procedimiento de incorporación demasiado. Además, esta tendencia se presentó en todos los lotes de mezcla, por lo que se puede asumir que este comportamiento de la desviación standard es válido y se convierte en una característica de cada proceso de fabricación llevado a cabo. Si acaso, se pudieron tener errores en el conteo, o el número de partículas contadas no fue suficiente, por lo que hubo variación en los valores de desviación standard obtenidos.

## ESTUDIO ECONOMICO

Se realizó este pequeño estudio económico, en donde se lleva a cabo una comparación en cuanto al tiempo de análisis del producto maquilado y el tiempo de análisis del producto obtenido mediante el método propuesto en este trabajo (que denominaremos PRODUCTO C para efectos de identificación en este estudio).

El costo total del análisis del complemento alimenticio animal está en función del tiempo total en horas que el departamento de control de calidad tarda en llevarlo a cabo, así como el rendimiento en cuanto a número de lotes de producto intermedio y final que se obtenga durante el proceso de mezclado.

La empresa que maquilaba el producto, entregaba lotes de producto terminado de 700 kg cada uno y en la compañía dueña se realizaban los análisis correspondientes de control de calidad para cada lote.

Como se mencionó en el Capítulo V(1), mediante el proceso de

fabricación industrial propuesto en el presente trabajo, con un lote de 500 Kg de PREMEZCLA A se elaboran 4 lotes de PREMEZCLA B de 500 Kg cada uno; a su vez a partir de estos últimos, se obtuvieron en total 31 lotes de MEZCLA FINAL (producto C) de 700 Kg cada uno.

En la Tabla VI-1 se muestran los datos de los tiempos analíticos totales para cada premezcla, tomando en cuenta los rendimientos de productos intermedio y final obtenidos en el proceso de manufactura, exponiendo también lo referente al producto maquilado.

En promedio, el sueldo mensual de un químico analiza a finales del año de 1984 fue de \$ 70,000.00. Esto significa que por día ganaba \$ 2,333.33 y por hora \$ 291.60.

De acuerdo a la Tabla VI-1, el tiempo total de análisis para los 31 lotes de Producto C fue de 665 horas, por lo tanto:

$$\begin{aligned} \text{COSTO ANALISIS/31 LOTES} &= (665 \text{ horas}) (\$291.60) \\ \text{PRODUCTO C} &= \$ 193,314.00 \end{aligned}$$

Entonces:

$\begin{aligned} \text{COSTO ANALISIS/LOTE} &= \$ 6,255.30 \\ \text{PRODUCTO C} & \end{aligned}$
--

En cuanto al producto maquilado, de acuerdo a la Tabla VI-1, su tiempo total analítico por 31 lotes fue de 2,588.5 horas, así pues:

$$\begin{aligned} \text{COSTO ANALISIS/31 LOTES DE} &= (2,588.5 \text{ horas}) (\$291.60) \\ \text{PRODUCTO MAQUILADO} &= \\ &= \$754,806.60 \end{aligned}$$

Por lo tanto tenemos:

COSTO ANALISIS/LOTE PRODUCTO = \$ 24,348.60  
MAQUILADO

Por lo expuesto anteriormente, se ha demostrado que hubo una disminución en cuanto a horas de análisis por lote de producto terminado teniendo por consiguiente un costo analítico más bajo para el Producto C que para el que se maquilaba.

Para concluir, estableceremos exactamente el porcentaje de ahorro que se tuvo en cuanto a horas de análisis y a costo de producto terminado por lote, que finalmente para ambos debe resultar el mismo.

El porciento de ahorro en cuanto a tiempo analítico por lote de producto terminado fue el siguiente:

PRODUCTO C:

$$\frac{665 \text{ horas}}{31} = 21.45 \text{ horas/lote}$$

PRODUCTO MAQUILADO:

$$\frac{2,588 \text{ horas}}{31} = 83.5 \text{ horas/lote}$$

Así tenemos:

$$83.5 \text{ horas} - 21.45 \text{ horas} = 62.05 \text{ horas}$$

$$\% \text{ Ahorro/lote Producto Final} = \frac{62.05 \text{ horas}}{83.5 \text{ horas}} \times 100$$



TABLA VI-1

DATOS OBTENIDOS DE TIEMPO ANALITICO PARA CADA MEZCLA  
 EN EL PROCESO DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO C  
 EN COMPARACION CON EL COMPLEMENTO ALIMENTICIO MAQUILADO.

MEZCLA	A	B	C	MAQUILA
Horas de análisis por lote	9	24.5	18	83.5
Horas totales de análisis	9	98	558	83.5
Horas totales para 31 lotes de producto final	-	-	665	2588.5

## CONCLUSIONES

1. Los tiempos óptimos de incorporación para cada lote de mezcla fabricada fueron los siguientes:
  - Lotes # 1, 2 y 3: 40 minutos cada uno
  - Lotes # 4, 5, 6 y 7: 60 minutos cada uno
2. El producto final e intermedios (premezcla A, premezcla B y -- mezcla final) cumplieron con las especificaciones de calidad a las que se deseaba llegar, ya que los resultados de los análisis cualitativos, cuantitativos y de uniformidad fueron satisfactorios.
3. Se definieron las características de la distribución del tamaño de partícula de cada una de las mezclas que se fabricaron, concluyéndose para todos los lotes que la distribución acumulativa no fue normal pero si logarítmica normal.
4. Se logró la adaptación tecnológica de la metodología propuesta, a la formulación ya hecha del complemento alimenticio uni-

mal, obteniéndose un producto de menor costo y buena calidad.

5. La metodología de fabricación que se propuso, resultó tener un bajo costo ya que se obtuvo un alto rendimiento en cuanto a los lotes de producto terminado e intermedio.
6. El equipo y materiales de que se dispuso, resultaron ser adecuados para el proceso de manufactura llevado a cabo, ya que se lograron obtener resultados satisfactorios de calidad en cada proceso de mezclado.
7. El costo del producto final se redujo, ya que el tiempo analítico fue menor que el del complemento alimenticio maquilado debido al procedimiento de manufactura industrial desarrollado, obteniéndose un 74.31% de ahorro.

## RESUMEN

Se llevó a cabo un procedimiento de fabricación industrial de un complemento alimenticio animal constituido de vitaminas y minerales. Para esto, se realizó una adaptación tecnológica a la formulación ya establecida del producto, utilizando el equipo y materiales disponibles en el laboratorio dueño de la patente, con el objeto de obtener una buena calidad y a su vez un bajo costo del producto.

El método de manufactura se desarrolló en tres pasos:

1. Elaboración de 1 lote de 500 kg de una mezcla denominada premezcla A, constituida de materias primas minerales y excipiente (lote 1).
2. Elaboración de 2 lotes de 500 kg cada uno de una segunda mezcla llamada premezcla B, formada por una cantidad de premezcla A, vitaminas hidrosolubles, pantotenato de calcio, cloruro de sodio y excipiente (lotes 2 y 3).
3. Fabricación de 4 lotes de 700 kg cada uno de la tercera -

mezcla denominada mezcla final, la cual costa de una cantidad de premezcla B, vitaminas liposolubles, calcio, fósforo y excipiente (lotes 4 al 7).

Posteriormente, se llevaron a cabo análisis físicos, químicos, microbiológicos, de uniformidad y estadísticos a 5 diferentes tiempos de mezclado en cada uno de los lotes de mezclas elaboradas, con la finalidad de establecer su tiempo óptimo de incorporación.

Mediante estos estudios (estadísticos), se caracterizó la distribución del tamaño de partícula en cada proceso de mezclado.

Para finalizar, se estableció una comparación en cuanto a costo de análisis del producto entre el complemento alimenticio molido y el que se fabricó por el método propuesto en el trabajo, concluyéndose que se logró un 74.31% de ahorro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Roche. Compendio de Vitaminas. 1972. Segunda Edición. México, D.F.
2. Wagoner Don M. Feeding to Win. 1973. Equine Research Publications. U.S.A.
3. Comisión de Nutrición Animal. Necesidades Nutritivas de los Caballos. 1975. Primera Edición. Editorial Hemisferio Sur. -- Buenos Aires, Argentina.
4. Frapa D.L. Recent Research into Nutrition of the Horse. Equine Veterinary Journal. 7 (1975). pp 126-128.
5. Hintz H.F. y Shryver H.F. Nutrition. Equine Veterinary Journal. 7 (1975). pp 148-149.
6. Hintz Harold F., Baker John P. y Jordan Robert M. Nutrient and Signs of Deficiency and Excess. Nutrient Requirement of Horses. 6 (1978). pp 6-9.

7. Wolter R. Alimentación del Caballo. 1980. Tercera Edición. -- Editorial Acribia. Zaragoza, España.
8. Rippie Edward G. Remington's Pharmaceutical Sciences. (Remington Joseph P. edit.). 16 th Edition. Editorial Mack Publishing, Co.
9. Helman José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. 1981. Tomos IV y VI. Editorial CECSA. México, D.F.
10. Lachman León, Parrot Eugene L., Rippie Edward G. y Michelson Jack. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. (Lachman Leon and Lieberman Herbert A. edit.). 1980. Editorial Lea and Febiger. U.S.A.
11. Carstensen Jens T. Pharmaceutics of Solids and Solids Dosage Forms. 1977. Editorial Willey. U.S.A.
12. Carstensen Jens T. The Theory of Pharmaceutical Systems Vol. II (Heterogeneous Systems). 1973. Editorial Academic Press. U.S.A.
13. Parrot Eugene L. Pharmaceutical Technology. 1970. Burgess Publishing Company. U.S.A.
14. Villafuerte Robles Leopoldo. Diseño de Medicamentos. 1984. -- ENCB-IPN.
15. Banker Gilbert S. and Chalmers Robert K. Pharmaceutics and -- Pharmacy Practice. 1982. Editorial J.B. Lipincot Company. ---

U.S.A.

16. Chee Wai and Hersey J.A. Segregation in Ordered Powder Mixtures. Powder Technology. 16 (1977). pp 149-150.
17. Shotton E. and Orr N.A. Studies in Mixing Cohesive Powders. - Journal Pharm. Pharmac. 23 (1971). Suppl. 260 s.
18. Staniforth John N. Determination and Handling of Total Mixes in Pharmaceutical Systems. Powder Technology. 33 (1982). pp - 147-159.
19. Travers D.N. Some Observations on the Ordered Mixing of Micro-nized Sodium Bicarbonate with Sucrose Crystals. Powder Technology. 12 (1975). pp 189-190.
20. Hersey J.A. Partially Ordered Randomised Powder Mixtures. Powder Technology. 24 (1979). pp 251-256.
21. Yeung Charles C. and Hersey John A. Ordered Powder Mixing of Coarse and Fine Particulate Systems. Powder Technology. 22 -- (1979). pp 127-131.
22. Hersey John A. Ordered Mixing: A New concept in Powder Mixing Practice. Powder Technology. 11 (1975). pp 41-44.
23. Rees J.E. and Staniforth J.N. Characterization of Ordered Mixes using X-Ray Microanalysis. Powder Technology. 23 (1979). - pp 135-138.
24. Travers D.N. and White R.C. The Mixing of Micronized Sodium -

- Bicarbonate with Sucrose Crystals. J. Pharm. Pharmac. 23 ---- (1971). Suppl. 260 s.
25. U.S.P. Pharmacopeia XX. 1980. 20 th Edition. U.S.A.
  26. National Formulary XV. 1980. 20 th Edition. U.S.A.
  27. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 1980. México, D.F.
  28. A.O.A.C. (Official Methods of Analysis). Association of Official Analytical Chemists. 12 th Edition. 1975. Washington, D.C.
  29. Métodos Desarrollados en los Laboratorios Investigación y Desarrollo Farmacéutico de E.R. Squibb and Sons Inc. U.S.A.
  30. Wilfred Scott W. Standard Methods of Chemical Analysis. 1939. Fifth Edition. Volume one. Editorial D. Van Nostrand Company. U.S.A.
  31. Dean John A. Lange's Handbook of Chemistry. 12 th Edition. -- 1983. Editorial McGraw Hill. U.S.A.
  32. Goodman B. and Gillmans J. The Pharmaceutical Basis of Therapeutics. 1982. Sixth Edition. Editorial McMillan. U.S.A.
  33. Lehninger Albert L. Biochemistry. 1979. Second Edition. Editorial Worth Publishers. U.S.A.
  34. Myer Freed. Methods of Vitamin Assay. 1966. Third Edition. Editorial The Association of Vitamin Chemists. U.S.A.

35. Velázquez Mastretta G. Administración de los Sistemas de Producción. 1982. Cuarta Edición. Editorial Limusa. México, D.F.

## ANEXO A

### METODOLOGIA DE ANALISIS - PREMEZCLA A

#### MAGNESIO

#### REACTIVOS

- Acido Etilendiaminotetracético (E.D.T.A.) O.IN: Pesar -- 37.225 g de E.D.T.A. de pureza conocida, y transferirlo -- cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1 lt aforar - con agua destilada y agitar para disolver.
- Buffer de Amoniaco, PH 10.0: Pesar 54 g de cloruro de amonio, transferirlo a un matraz volumétrico de 1 lt adicio-- nar 350 ml de hidróxido de amonio (28%) y agitar para di-- solver. Ajustar el PH de la solución a 10.0 aforar con --- agua destilada y agitar para disolver.
- Indicador Murexida: Pesar 1 g de murexida (purpurato áci-

- do de amonio) y mezclar con 2 g de cloruro de sodio.
- Indicador Eriocromo Negro T: Pesar 2 g de eriocromo negro y mezclar con 2 g de cloruro de sodio.
  - Acido Clorhídrico Concentrado: Usar grado reactivo.
  - Solución de Hidróxido de Sodio al 30%: Disolver 30 g de hidróxido de sodio en suficiente agua destilada y aforar a 100 ml.
  - Tartrato de Sodio: Usar grado reactivo.
  - Cianuro de Potasio: Usar grado reactivo.
  - Trietanolamina: Usar grado reactivo.
  - Acido Ascórbico: Usar grado reactivo.

#### ENSAYO:

Pesar entre 0.90 y 1.1 g de muestra y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 ml; disolver en un volumen mínimo de ácido clorhídrico concentrado, y llevarlo a la marca (Aforar) con agua destilada, y agitar para mezclar (si la solución no está completamente clara, filtrarla a través de papel whatman No.1 hasta obtener un filtrado claro).

Transferir 10 ml de la solución preparada arriba en un matraz erlenmeyer de 250 ml, adicionar 25 ml de agua destilada, 1 ml de hidróxido de sodio 30%, 0.10 g de tartrato de sodio, 0.20 g de

cianuro de potasio, 2 gotas de trietanolamina, 50 mg de ácido ascórbico, 5 mg de indicador murexida y agitar.

Titular con una solución de E.D.T.A. 0.1 Anotar el volumen de E.D.T.A. utilizado cuando la solución cambia de rojo a un color violeta oscuro.

Transferir 10 ml de la solución preparada primeramente, a un matraz erlenmeyer PH de 250 ml adicionar 25 ml de buffer de amonio PH 10, 0.1 g de tartrato de sodio, 0.2 g de cianuro de potasio, 2 gotas de trietanolamina, 50 mg de ácido ascórbico, 5 mg de indicador eriocromo negro T, titular con una solución de E.D.T.A. 0.1 -- hasta que el color de la solución cambie de rojo a verde oscuro. Anotar el volumen utilizado. (29)

#### FIERRO:

Pesar entre 0.90 y 1.10 g de muestra en una cápsula de porcelana tarada. Adicionar 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentar suavemente para disolver el fierro y lavar las paredes de la cápsula con pocos mls de agua destilada. Adicionar 5 ml de ácido clorhídrico y 25 ml de agua, disolver el residuo y transferir a un matraz erlenmeyer de 250 ml con tapón de vidrio, con la ayuda de 50 ml de agua destilada y adicionar 3 g de yoduro de potasio. Inmediatamente tapar el matraz y dejarlo reposar 10 minutos. Añadir 25 ml de agua destilada y titular con tiosulfato de sodio 0.02N - utilizando almidón T.S. como indicador.

CÓBRE:REACTIVOS

Solución Std. de Cobre: Pesar aproximadamente 2 g de sulfato de cobre.  $5 H_2 O$ , transferirlo a un matraz volumétrico de 500 ml y aforar con agua destilada.

ENSAYO:

Pesar entre 0.90 y 1.10 g de muestra y colocarlo en una cápsula de porcelana tarada. Calcinar durante 2 hrs. a  $600^{\circ}C$ , después transferir completamente con 10 ml de ácido clorhídrico y 50 ml de agua destilada, llevar a ebullición y hervir durante 5 minutos. - Enfriar y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 ml y aforar con agua destilada.

Transferir 50 ml de esta dilución en un segundo matraz volumétrico de 100 ml. MUESTRA.

Transferir 5 ml de solución std. de cobre en un matraz volumétrico de 100 ml añadir 5 ml de ácido clorhídrico y 45 ml de agua destilada-STANDARD.

Prepare un blanco transfiriendo 25 ml de agua destilada en un matraz volumétrico 100 ml -BLANCO.

A cada uno de los 3 matraces volumétricos, añadir 5 ml de tetraetilenepetamina, y aforar con agua destilada.

Filtrar las soluciones a través de un papel whatman No. 3, si es necesario, y leer cada solución en un espectrofotómetro a 620 nm de longitud de onda. Ajustar el aparato a cero con el blanco. (29, 30)

### COBALTO:

### REACTIVOS

- Sultato de Cobalto (STD): Pesar 0.2385 g de sulfato  $.7 H_2O$ , tal cual, y colocarlo en un matraz volumétrico de 1 lt, aforar con agua destilada y agitar para disolver.

NOTA: 1 ml de esta solución es equivalente a 0.05 mg de cobalto.

- Solución de Sal-Nitroso R: Pesar 1.0 g de sal nitroso R y transferirlo a un matraz volumétrico de 500 ml, aforar con agua destilada.
- Acido Spekker: En un vaso de precipitados de 500 ml transferir 150 ml de ácido fosfórico concentrado. Cuidadosamente con agitación, añadir 150 ml de ácido sulfúrico concentrado, colocar aproximadamente 600 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 1 lt y ponerlo en un baño de --

hielo. Cuando el agua esté fría cuidadosamente adicionar la mezcla de ácidos, con agitación. Transferir el contenido del vaso de 1 lt y aforar con agua destilada.

Solución de Acetato de Sodio: Pesar 500 g de acetato de sodio. 3 H<sub>2</sub> O y transferirlo a un matraz volumétrico de 1 lt. Aforar con agua destilada.

#### Preparación de la Curva Standard

A 2,4 y 5 ml de la solución std. de cobalto colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml cada uno de ellos. Añadir 2 ml de ácido spekker, 10 ml de sal nitroso R, 10 ml de acetato de sodio.

Preparar un blanco usando 2 ml de ácido spekker y 10 ml de acetato de sodio.

Al blanco y a las soluciones std, hervirlos en una parrilla de calentamiento.

Adicionar 5 ml de ácido nítrico concentrado y hervir las soluciones durante al menos 1 minuto, pero no más de 2 minutos. Enfriar y aforar con agua destilada. Preparar una curva std.

#### ENSAYO:

Pesar entre 2.90 y 3.10 g de muestra y transferirlos a un vaso de precipitados de 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de agua destilada. Hervir durante 5 minutos enfriar y colocarlo en un matraz volumétrico de 200 ml, aforar con agua destilada.

Permitir que la solución sedimente. Pipetear 25 ml de esta solución en un matraz pequeño y adicionar 25 ml de agua destilada. Pasar una corriente de gas de sulfuro de hidrógeno por la solución durante 10 minutos. Filtrar en un matraz erlenmeyer de 125 ml a través de un papel whatman No. 3, lavar el papel filtro con 50 ml de ácido sulfúrico al 1% saturado con gas de sulfuro de hidrógeno.

Adicionar perlas de ebullición y hervir para que el exceso de sulfuro de hidrógeno se vaya.

Adicionar 5 ml de ácido nítrico hasta que los vapores de ácido nitroso no aparezcan. Enfriar la solución, adicionar 2 gotas de fenoftaleína T.S. y solución de peróxido de hidrógeno al 30% -- hasta que aparezca el primer color rosado. Inmediatamente añadir 2 ml de ácido spekker, y 10 ml de acetato de sodio. Hervir fuertemente, adicionar 5 ml de ácido nítrico y hervir durante 1 minuto -- pero no más de 2 minutos. Enfriar y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml aforar con agua destilada. Leer en un espectrofotómetro a 540 nm de longitud de onda, usando el blanco preparado --- para ajustar a cero el aparato. (29)

### MANGANESO:

#### REACTIVOS

Solución Standard de Manganeso: Pesar 0.44 g de permanganato de potasio de pureza conocida y transferirlo a un matraz Kjeldahl.

Adicionar 50 ml de ácido sulfúrico diluido. Calentar y adicionar pequeñas cantidades de nitrito de sodio hasta que la solución se torne incolora, y evaporar. Calentar fuertemente hasta que los humos de trióxido de azufre desaparezcan y enfriar. Cuidadosamente llevar a 75 ml con agua destilada. Calentar sólo para hervir. Enfriar a temperatura ambiente. Transferir a un matraz volumétrico de 500 ml y aforar con agua destilada.

### ENSAYO

Pesar aproximadamente 1.5 g de muestra y transferirlo a un matraz kjeldahl. Adicionar 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. Digerir y enfriar. Cuidadosamente adicionar agua destilada y transferirlo a un matraz volumétrico de 200 ml. Aforar con agua destilada. Permitir que sedimente y filtrar con papel filtro whatman No. 3.

Transferir 100 ml del filtrado a un vaso de precipitados de 500 ml. Muestra.

Transferir 5 ml de la solución standard de manganeso a otro vaso de precipitados de 500 ml conteniendo 95 ml de agua destilada. STD.

A cada vaso adicionar 10 ml de ácido nítrico, 5 ml de ácido fosfórico concentrado y 0.3 g de metaperyodato de potasio. Hervirlos, hasta que el color del permanganato aparezca.

Añadir 0.3 g adicionales de metaperyodato de potasio. Mantene

nerlo cerca de ebullición, durante 10 minutos y enfriar. Cuantitativamente transferir en sus respectivos matraces volumétricos de 200 ml y aforar con agua destilada. Medir las absorbancias de la muestra y el standard en un espectrofotómetro a 530 nm de longitud de onda, usando agua destilada como blanco para ajustar el aparato. (29)

#### YODO:

Pesar 3.0 g de muestra y transferirlo a una cápsula de porcelana y cubrir la muestra con carbonato de sodio. Añadir suficiente agua destilada para cubrir la mezcla, calentar y permitir que se funda hasta sequedad. Transferir la muestra fundida a un vaso de precipitados de 800 ml, lavando la cápsula con agua destilada, añadiendo los lavados al vaso. Adicionar 150 ml de agua destilada y completamente disolver la muestra fundida. Filtrar con papel -- whatman No. 1 colectando el filtrado en un matraz erlenmeyer de -- 500 ml. Lavar el vaso y el papel filtro con varias porciones de -- agua destilada caliente, colectando los lavados en el matraz. Al filtrado añadir 0.2 g de bisulfito de sodio. Acidificar con ácido fosfórico concentrado a un color rosa, usando naranja de metilo -- T.S. como indicador. Adicionar 5 ml de exceso de ácido. Hervir -- la solución durante 5 minutos y enfriar. Adicionar Bromo T.S. --- hasta que la solución se torne amarilla. Añadir 3 ml de exceso de bromo.

Hervir durante 5 minutos, hasta que la solución se torne inco

lora y enfriar. Añadir 4 g de yoduro de potasio y titular con tió sulfato de sodio 0.01 N usando almidón T.S. como indicador. (29,30)

## METODOLOGIA DE ANALISIS - PREMEZCLA B

### RIBOFLAVINA

#### REACTIVOS

- Etanol absoluto:
- Acido clorhídrico concentrado.
- Acido clorhídrico 1N: Diluye 85 ml de HCl 12N a 1 lt con agua.
- Acido clorhídrico 0.2N: Diluye 17 ml de HCl concentrado a 1 lt con agua.
- Hidróxido de sodio 1N: Disolver y diluir 40 g de NaOH a 1 lt con agua.
- Hidróxido de sodio 0.1N: Disolver y diluir 400 mg de NaOH a 100 ml con agua.
- Buffer de fosfato: Disolver 33.0 g de hidróxido de potasio en 100 ml de agua, contenido en un matraz volumétrico de 500 ml. Adicionar 18 ml de ácido fosfórico y 164 ml de NaOH 1N. Mezclar bien. Adicionar 90 ml de etanol absoluto y diluir al volumen con agua.
- Hidrosulfito de sodio: Grado reactivo.
- Solución estándar de riboflavina: Transferir 24-26 mg de

de estándar de riboflavina en un matraz volumétrico de 200 ml de bajo actinio. Añadir 50 ml de HCl 1N, calentar para disolver. Enfriar y adicionar 50 ml de etanol absoluto y diluir el volumen con agua. Diluir 2 ml de esta solución a 100 ml con HCl 0.2N y mezclar bien.

#### ENSAYO:

Transferir a un matraz volumétrico de 250 ml de bajo actinio, una cantidad de muestra equivalente a 10 mg de vitamina B<sub>2</sub>. Añadir 75 ml de agua, 4 ml de HCl concentrado, 50 ml de etanol absoluto y hervir durante 15-20 minutos. Enfriar y diluir al volumen con agua. Filtrar con papel filtro No. 3, descartando los primeros 5-10 ml del filtrado. Diluir 5 ml de filtrado a 100 ml con HCl 0.2N y mezclar bien.

Alinear 2 matraces de 50 ml volumétricos de bajo actinio y marcar uno de ellos como estándar y el otro como la muestra. A cada uno de ellos adicionar 10 ml de agua, 2 ml de sosa 0.1N, 2 ml de buffer de fosfato, y en los respectivos matraces 2 ml de estándar y 2 ml de muestra. Diluir ambos matraces con agua y mezclar bien.

Medir la fluorescencia de la muestra y el estándar en un fluorómetro a un máximo de 440 nm y una fluorescencia máxima de 565 nm. (25)

MONONITRATO DE TIAMINA:

## REACTIVOS

- Etanol absoluto.
- Alcohol diluido: Diluir 200 ml de alcohol a 1 lt con agua.
- HCl concentrado.
- Acido clorhídrico 2.7N: Diluir 236 ml de HCl concentrado a 500 ml con agua.
- NaOH 3.5N: Disolver y diluir 14 g de NaOH a 100 ml con -- agua.
- Ferricianuro de potasio al 1%: Disolver y diluir 500 mg de ferricianuro de potasio a 50 ml con agua.
- Solución oxidante: Diluir 4 ml de la solución de arriba a 100 ml con NaOH 3.5N.
- Isobutanol.
- Solución estándar: Transferir 24-26 mg de clorhidrato de tiamina a un matraz volumétrico de 1 lt. Disolver el estándar en 300 ml de alcohol diluido el cual se le ha ajustado el PH a 4.0 con HCl 2.7N. Aforar con alcohol diluido acidificado. Diluir 2 ml de esta solución a 250 ml con -- HCl al 2%.

ENSAYO:

Transferir a un matraz volumétrico de 250 ml de bajo actinio una cantidad de muestra equivalente a 12 mg de clorhidrato o mononi

trato de tiamina.

Adicionar 75 ml de agua, 5 ml de HCl concentrado, 50 ml de etanol absoluto y hervir durante 15-20 minutos. Enfriar y diluir al volumen con agua. Filtrar con papel filtro whatman No. 3, descartando los primeros 5-10 ml de filtrado. Diluir 2 ml de esta solución a 50 ml con HCl al 2%. Diluir 5 ml de esta solución a 50 ml con HCl al 2%.

Marcar 4 tubos de ensayo de la siguiente forma: 2 designados "blancos", otro estándar y el último como muestra:

TUBO # 1 — BLANCO ESTANDAR

TUBO # 2 — BLANCO MUESTRA

TUBO # 3 — ESTANDAR

TUBO # 4 — MUESTRA

Agregar a los tubos # 1 y 3, 5 ml de solución estándar a cada uno.

A los tubos 2 y 4 adicionar 5 ml de muestra cada uno.

A los tubos denominados blancos agregar 3 ml de NaOH 3.5N. Mezclar, usando la misma pipeta agregar 3 ml de solución oxidante a los tubos denominados muestra y estándar. A los 4 tubos adicionar 15 ml de isobutanol y agitar durante 90 segundos. Adicionar 2 ml de alcohol absoluto y agitar suavemente. Descartar la fase de abajo de todos los tubos. Leer la solución en un fluorómetro, a una activación máxima de 365 nm y una fluorescencia máxima de 435 nm. (28)

CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA:

## REACTIVOS

- Alcohol isopropílico.
- Solución de clorimida: Disolver 40 mg de 2-6 dicloroquina-clorimida en 100 ml de alcohol isopropílico.
- Buffer de amoniaco-cloruro de amonio: Disolver 16 g de -- cloruro de amonio en 70 ml de agua. Adicionar 16 ml de -- hidróxido de amonio concentrado, diluir a 100 ml con agua y mezclar.
- Solución de ácido bórico (5%): Disolver y diluir 5 g de - ácido bórico en 90 ml de agua caliente, enfriar y aforar a 100 ml con agua.
- Solución de acetato de sodio (20%): Disolver y diluir 40 g de acetato de sodio a 100 ml con agua.
- NaOH 1N: Disolver y diluir 40 g de NaOH a 1000 ml con --- agua.
- Acido clorhídrico concentrado.
- Acido clorhídrico 0.1N: Diluir 10 ml de HCl concentrado a 1000 ml con agua.
- Dióxido de manganeso:
- Solución estándar: Transferir 24-26 mg de clorhidrato de piridoxina a un matraz volumétrico de 250 ml de bajo actinio. Disolver y diluir al volumen con HCl 0.1N. Diluir - 10.0 ml de esta solución a 100 ml con agua.

ENSAYO:

Transferir en un matraz volumétrico de 250 ml de bajo actinio, una cantidad de muestra equivalente a 5 mg de clorhidrato de pirodoxina. Añadir 2.5 ml de HCl concentrado, agitar el matraz durante 30 segundos, adicionar 100 ml de agua y agitar para mezclar el contenido. Colocar el matraz en un baño de vapor y calentar durante media hora con frecuente agitación. Quitar el matraz del baño, enfriar y aforar con agua. Filtrar con papel filtro whatman # 3, descartando los primeros 10 ml del filtrado. Transferir 25 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 50 ml. Adicionar 10 ml de --- NaOH 1N, 200 mg de dióxido de manganeso y calentar en un baño de vapor durante 30 minutos. Enfriar y diluir al volumen con agua. Filtrar la mezcla por papel filtro whatman # 1 en un matraz, descartando los primeros 10 ml del filtrado. Centrifugar una porción del filtrado y usar el sobrenadante claro como la muestra.

Transferir 5 ml de solución estándar a un tubo de ensayo y -- agregar 25 ml de alcohol isopropílico.

REACCION:

Precauciones: No agregar la solución de clorimida hasta que esté lista para leer, anotar el tiempo que tarda la muestra en llegar a la máxima absorbancia para que posteriormente se lea el blanco al mismo intervalo de tiempo que se anotó para la muestra o el estándar.

Marcar 4 tubos de ensayo así:

- TUBO # 1 — MUESTRA  
 TUBO # 2 — ESTANDAR  
 TUBO # 3 — BLANCO MUESTRA  
 TUBO # 4 — BLANCO ESTANDAR.

Agregar a cada tubo las siguientes soluciones: 1 ml de buffer de amoniaco-cloruro de amonio, 1 ml de acetato de sodio, 1 ml de agua (y para los blancos en vez de agregar agua se añade 1 ml de solución de ácido bórico) y 1 ml de solución de clorimida. Leer las absorbancias de las muestras y los blancos en un espectrofotómetro a 650 nm de longitud de onda, utilizando agua como blanco para ajustar el aparato. (25)

### NIACINAMIDA:

#### REACTIVOS

- Bromuro de cianógeno (10%): Disolver 100 g de BrCN en --- agua en un matraz volumétrico de 1 lt.
- Buffer de amoniaco: Transferir 87.0 g de fosfato de potasio dibásico y 107.0 g de cloruro de amonio en un matraz volumétrico de 1 lt conteniendo 500 ml de agua. Adicionar 0.7 ml de hidróxido de amonio concentrado, aforar con agua.
- Hidróxido de sodio 5N: Disolver y diluir 20 g de NaOH a 100 ml con agua.
- Acido sulfúrico 5N: A 700 ml de agua, en un matraz de 1 lt adicionar 138 ml de ácido sulfúrico concentrado. Enfriar

y diluir con agua.

- Solución estándar de niacina: Pesar 50 mg de estándar de niacina. Transferir a un matraz volumétrico de 250 ml, disolver y diluir al volumen con agua. Diluir 2 ml de esta solución a 100 ml con agua.

### ENSAYO:

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 100 mg de niacina y transferirlo a un matraz volumétrico de 250 ml. Calentar durante media hora, enfriar y diluir al volumen con agua. Filtrar con papel filtro # 3 descartando los primeros 25 ml del filtrado. Pasar 1 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 100 ml. Adicionar 10 ml de NaOH 5N y 20 ml de agua. Digerir en un baño de vapor durante una hora. Enfriar y acidificar con ácido sulfúrico 5N. Diluir el volumen con agua. Marcar 3 tubos de ensayo así:

TUBO # 1 — BLANCO

TUBO # 2 — ESTANDAR

TUBO # 3 — MUESTRA.

Adicionar al tubo correspondiente al blanco 2 ml de estándar, 3 ml de buffer y 5 ml de agua. A cada uno de los tubos muestra y estándar agregar 2 ml de estándar y muestra (según corresponda), 3 ml de buffer de amoniaco y 5 ml de bromuro de cianógeno. Leer las máximas absorbancias de la muestra y el estándar, utilizando el blanco para ajustar el aparato. La longitud de onda adecuada es 410 nm. (25)

CLORURO DE SODIO:

## REACTIVOS

- Acetato de Uranilo y Zinc: Disolver 24.4 g de acetato de uranilo y zinc en 134.4 ml de agua. Añadir 4 ml de ácido acético glacial y mezclar.
- Alcohol lavado: Saturar alcohol absoluto con un precipitado de acetato de uranilo y zinc de sodio a 20°C.

NOTA: El precipitado de acetato de uranilo y zinc de sodio es preparado adicionando algo de cloruro de sodio a una cantidad de solución de acetato de uranilo y zinc, filtrando, y lavando el precipitado con alcohol y después con éter.

ENSAYO:

Pesar entre 0.90 y 1.10 de muestra y transferirlos a un matraz volumétrico de 250 ml, conteniendo 100 ml de agua destilada. Colocar en un vaso de precipitado, el cual contiene agua hirviendo. Hervir durante 10 minutos, agitando frecuentemente. Enfriar y aforar con agua. Permitir que se sedimente.

Decantar por papel filtro whatman # 42. Transferir 25 ml del filtrado en un vaso de precipitado de 50 ml. Evaporar, hasta tener un volumen aproximado de 1 ml, o tanto como sea posible sin que haya separación de las sales. A la solución concentrada adicionar al menos 10 ml de la solución de acetato de uranilo y zinc por cada

ml de la solución concentrada. Dejar reposar en un baño de agua a 20°C durante 30-45 minutos. Filtrar a través de un crisol Gooch - de vidrio tarado, usando vacío, pasando toda la solución a través del crisol. Lavar el vaso y el precipitado con 10 porciones de 2 ml de la solución de acetato lavado. Finalmente lavar con éter - para remover el alcohol. Secar a 105°C durante media hora. (29)

#### VITAMINA B-12

(Determinación microbiológica método turbidimétrico)

#### REACTIVOS:

Medio basal.- Medio para ensayo de vitamina B-12.

Microorganismo.- *Lactobacillus leichmanii* ATCC 7830.

Inóculo.- Inocular 24 hrs. antes del ensayo en caldo de inóculo para vitamina B-12 e incubar a 35 ó 37°C. Enseguida centrifugar y descartar el sobrenadante claro. Adicionar 10 ml de medio basal, agitar y centrifugar nuevamente. Repetir este procedimiento 3 veces más. Finalmente suspender en 100 ml de medio basal y dispersar.

#### PREPARACION DEL ESTANDAR:

Preparar una solución estándar equivalente a 0.002 microgramos utilizando agua destilada estéril como solvente.

#### PREPARACION DE LA MUESTRA:

Pesar 1 g de muestra en un matraz volumétrico de 250 ml. Agregar 100 ml de agua estéril y agitar alrededor de 15 minutos. Aforar y filtrar. Del filtrado claro tomar 5 ml y llevar a 100 ml.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

Curva estándar. Adicionar por triplicado las siguientes alícuotas en tubos de ensayo:

- 1) 0.01 ml
- 2) 0.025 ml
- 3) 0.04 ml
- 4) 0.055 ml
- 5) 0.07 ml

MUESTRAS:

Agregar por triplicado las siguientes alícuotas en tubos de ensayo:

- 1) 0.025 ml
- 2) 0.04 ml
- 3) 0.055 ml

Continuar de acuerdo al método descrito en AOAC<sup>(28)</sup> o en ---  
U.S.P. (25)

**PANTOTENATO DE CALCIO**

(Determinación microbiológica método turbidimétrico)

**REACTIVOS:**

**Medio basal.**- Medio para ensayo de pantotenato de calcio.

**Microorganismo.**- *Lactobacillus arabinosus* ATCC 8014.

**Inóculo.**- Inocular 24 hrs. antes del ensayo en calco de inóculo para pantotenato de calcio e incubar a 35 ó 37°C. Enseguida centrifugar y descartar el sobrenadante claro. Adicionar 10 ml de medio basal, agitar y centrifugar nuevamente. Repetir este procedimiento 3 veces más. Finalmente suspender en 100 ml de medio basal y dispersar.

**PREPARACION DEL ESTANDAR:**

Preparar una solución estándar de la siguiente manera: Pesar 25.2 mg de estándar de pantotenato de calcio y disolver en buffer de acetatos 0.1 N. Aforar a 500 ml con esta solución buffer. De aquí tomar 1 ml y llevar a 100 ml con agua estéril.

**PREPARACION DE LA MUESTRA:**

Pesar 0.75 g de la muestra en un matraz de 200 ml volumétrico. Agitar durante 15 minutos y aforar con la solución buffer de acetatos. Filtrar y tomar 1 ml de filtrado y llevarlo a 100 ml con agua estéril.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

Curva estándar. Adicionar por triplicado las siguientes alícuotas en tubos de ensayo:

- 1) 0.05 ml
- 2) 0.1 ml
- 3) 0.2 ml
- 4) 0.3 ml
- 5) 0.4 ml

MUESTRAS

Agregar por triplicado las siguientes alícuotas en tubos de ensayo:

- 1) 0.1 ml
- 2) 0.2 ml
- 3) 0.3 ml

Continuar de acuerdo al método descrito en U.S.P. (25):

**METODOLOGIA DE ANALISIS - MEZCLA FINAL (Producto terminado)****VITAMINA A:****REACTIVOS**

- Alcohol.
- Alcohol U.S.P.
- Hidróxido de potasio 50%: Preparar una solución de hidróxido de potasio 1 en 2.
- Eter.
- Sulfato de sodio anhidro.
- Alcohol isopropílico.

**ENSAYO:**

Pesar una muestra equivalente a 20,000 - 35,000 unidades de vitamina A a un matraz erlenmeyer de 125 ml. Adicionar 30 ml de alcohol y 3 ml de solución de hidróxido de potasio. Conectar a un condensador de aire y reflujar en un baño de vapor durante 30 minutos. Enfriar y transferir a un embudo de separación de 250 ml con ayuda de 30 ml de agua. Extraer la muestra saponificada con 100 ml de éter durante 2 minutos. Drenar la capa acuosa a un segundo embudo de separación de 250 ml. Añadir 30 ml de éter y extraer por 2 minutos. Descartar la capa acuosa. Transferir la capa etérea al primer embudo de separación. Enjuagar el embudo vacío con una pequeña cantidad de agua. Lavar los extractos etéreos con 50

ml de agua. Repetir esta operación 2 veces más hasta que la capa acuosa del lavado sea negativa con la fenoftaleina T.S. Filtrar la capa de éter lavada a través de un embudo conteniendo sulfato de sodio anhidro, colectando el éter seco en un matraz volumétrico de 250 ml. Enjuagar el embudo de separación con varias porciones pequeñas de éter, colectando los enjuagues en el matraz volumétrico. Aforar con alcohol isopropílico. En seguida, diluir 10 ml a 100 ml con alcohol isopropílico. Determinar la absorbancia de esta solución a 325 nm con alcohol isopropílico como blanco. (25, 29)

### VITAMINA E:

#### REACTIVOS

- Alcohol absoluto.
- Cloruro férrico 0.1%: Transferir 0.1 g de cloruro férrico sublimado ó 0.14 g de cloruro férrico hexahidratado en un matraz volumétrico de 100 ml de bajo actinio. Disolver en 5 ml de alcohol absoluto, después diluir al volumen con benceno.
- 2,2'-Bipiridina: Disolver y diluir 0.25 g de 2,2'-Bipiridina a 100 ml con benceno en un matraz volumétrico de bajo actinio.
- Solventes etanol-benceno 1:4: Mezclar 100 ml de etanol con 400 ml de benceno.
- Acido pirogálico.

- Hidróxido de potasio.
- Eter.
- Sulfato de sodio anhidro.
- Florisil.
- Columna cromatográfica: Usar un tubo de vidrio con un diámetro interno de 10 mm, 300 mm de longitud equipado con una llave de teflón.
- Preparación de la columna: Empacar la columna uniformemente con florisil hasta que el florisil esté a 50 mm de alto. Secar y lavar la columna con 50 ml de benceno.

#### ENSAYO:

Pesar una cantidad de muestra equivalente a 15 unidades de vitamina E. Transferir a un matraz de saponificación de bajo acti-  
nio. Adicionar 20 ml de alcohol absoluto y 0.2 g de ácido pirogá-  
lico, conectar un condensador de aire y refluja durante 10 minu-  
tos. Mientras la solución está hirviendo, adicione a través del -  
condensador, 20 ml de solución alcohólica de potasa (0.9 g de pota-  
sa en 20 ml de alcohol absoluto) y continuar refluja durante 30  
minutos. Enfriar y transferir el contenido del matraz a un embudo  
de separación de 500 ml usando agua en la transferencia. Extraer  
con una porción de 200 ml de éter, permitir que las fases se sepa-  
ren y descartar la capa acuosa. A la fase etérea agregar 6 gotas  
de ácido acético glacial, mezclar y lavar con 40 ml de agua, des-  
cartando la capa acuosa. Acidificar y lavar la capa de éter y re-  
petir la operación anterior. Filtrar la fase de éter lavada a tra

vés de sulfato de sodio anhidro, colectando el filtrado en un matraz erlenmeyer de 250 ml. Evaporar el éter a sequedad en un baño de vapor bajo una corriente de nitrógeno. Al residuo, inmediatamente adicionar 20 ml de benceno y disolver. Pasa la solución de benceno por la columna de florisil, colectando el eluido en un matraz volumétrico de 100 ml de bajo actinio. Enjuagar el matraz erlenmeyer con tres porciones de 20 ml de benceno, pasando cada enjuague a través de la columna. Eluir hasta que 90 ml de eluido se ha colectado en el matraz, después diluirá a 100 ml con benceno.

Solución estándar: Pesar 23-27 mg de estándar de d-alfa acetato de tocoferilo. Proceder como en la preparación de la muestra.

Procedimiento de reacción: Marcar tres matraces volumétricos de 100 ml de bajo actinio como ESTANDAR, MUESTRA y BLANCO. Colocar 5 ml de estándar y 10 ml de muestra en sus respectivos matraces. Adicionar a cada uno de los tres matraces las siguientes soluciones en el orden anotado: 20 ml de solución de etanol-benceno, 8 ml de 2,2'-Bipiridina, 50 ml de solución de etanol-benceno, 8 ml de solución de cloruro férrico y finalmente aforar con la solución de etanol-benceno. Dejar reposar 25 minutos. Medir las absorbancias de las soluciones a 520 nm usando la solución de etanol-benceno como blanco. (25, 29)

### CALCIO:

Pesar 2.5 g de muestra y transferirla a un vaso de precipitado de 500 ml. Con agitación, añadir 30 ml de ácido nítrico y 5 ml de ácido clorhídrico. Digerir en un baño de vapor durante media hora. Agregar 25 ml de agua y filtrar con papel filtro whatman # 3 en un matraz volumétrico de 100 ml.

NOTA: Guardar esta solución para el ensayo de fósforo.

Transferir una alícuota de 25 ml a un vaso de precipitado de 500 ml y adicionar 100 ml de agua. Hacerlo alcalino usando hidróxido de amonio. Después hacerlo ácido con ácido acético al 6%. Añadir 1 ml de ácido glacial y mezclar. Adicionar 50 ml de oxalato de amonio T.S. y digerir en un baño de vapor durante media hora. Digerir media hora más. Enfriar y filtrar a través de un crisol gooch preparado. Lavar el vaso, el crisol y su contenido con agua caliente hasta que el último lavado permanezca rosa cuando una gota de solución de permanganato de potasio 0.1N es adicionada.

Descartar el filtrado y los lavados. Transferir el crisol y su contenido a un vaso de precipitado de 500 ml. Añadir 30 ml de ácido sulfúrico diluido (1 en 3). Calentar a 80°C y titular con permanganato de potasio 0.1N hasta un color rosa. (29, 30)

#### FOSFORO:

Transferir una alícuota de 25 ml de la solución guardada para este ensayo a un vaso de precipitado de 250 ml. Adicionar suficiente hidróxido de amonio para producir un precipitado ligero. Re

disolver el precipitado con ácido nítrico y después adicionar 1 ml de ácido nítrico por cada 20 ml de solución. Ajustar la temperatura a 50°C. Adicionar 75 ml de molybdato de amonio T.S. y mantener a 50°C durante media hora. Filtrar a través de un crisol Gooch, -- transfiriendo todo el precipitado al Gooch. Lavar el precipitado con nitrato de potasio 1% hasta que el último lavado dé una prueba negativa para calcio con amoniaco T.S. y oxalato de amonio --- T.S. Transferir el Gooch a un vaso de precipitado de 500 ml, añadir 40 ml de hidróxido de sodio 1N (solución valorada) y disolver completamente el precipitado. Titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 0.5N (solución valorada), usando fenoftaleína T.S. como indicador. (29)

#### VITAMINA D

REACTIVOS: Ver U.S.P. (25)

Preparación de la muestra: Pesar 20 g de muestra en un matraz de reflujo de bajo actinio. Adicionar 3 ml de KOH al 50%, 25 ml de etanol absoluto y 10 ml de agua destilada. Re flu jar en baño de vapor durante 30 minutos. Enfriar y transferir la muestra sapo nificada a embudo de separación de 500 ml con ayuda de agua destilada.

Adicionar 100 ml de éter etílico y extraer durante 2 minutos. Transferir la capa acuosa a un segundo embudo de separación de --- 250 ml. Combinar los extractos etéreos y lavar con 50 ml de agua -

destilada agitando suavemente. Repetir los lavados hasta que el último de éstos no muestre color rosa al agregarle fenoftaleína.

Pasar la muestra a un vaso de precipitados de 400 ml y evaporar a sequedad con corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en una pequeña cantidad de solvente hexano y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 ml. Aforar y mezclar bien.

Procedimiento: Continuar de acuerdo a procedimiento descrito en U.S.P. (25)