



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA



MEJORAMIENTO DE LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO AMITRACK®
DURANTE EL ALMACENAMIENTO

Tutor Académico: Prof. Celeste Fernández

Tutor Industrial: Lic. Amelia Tovar

Autores:

PÉREZ, Ana

SOSA, Gody

Valencia, Abril del 2008



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA



MEJORAMIENTO DE LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO AMITRACK®
DURANTE EL ALMACENAMIENTO

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO ANTE LA ILUSTRE UNIVERSIDAD DE CARABOBO
PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO QUÍMICO

Tutor Académico: Prof. Celeste Fernández

Tutor Industrial: Lic. Amelia Tovar

Autores:

PÉREZ, Ana

SOSA, Gody

Valencia, Abril del 2008

AGRADECIMIENTOS



A nuestras familias por el apoyo y colaboración constante e incondicional que nos brindaron en cada momento a lo largo de esta investigación.

A la Profesora Celeste Fernández, en su carácter de tutora académica, quien desde el inicio nos presto su colaboración y apoyo para terminar exitosamente el Trabajo Especial de Grado

A nuestra tutora industrial, Licenciada Amelia Tovar, agradecemos su entera disposición y fiel compromiso, brindándonos su optimismo permitiéndonos desarrollar el tema central de este trabajo.

Al Prof. Henry Labrador, por habernos guiado y cedido las instalaciones del Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química de la facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT) de la Universidad de Carabobo, para el desarrollo de ensayos correspondientes a la fase experimental; así como también a la técnico Lesbia Martínez, quien nos acompaño durante nuestra permanencia en el laboratorio, de la que recibimos orientaciones en la realización de los experimentos, gracias por la colaboración brindada y sus excelentes atenciones.

Al Profesor Carlos Hernández, por su incondicional colaboración para llevar acabo nuestra investigación.

A la Licenciada Mary Labady, del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), cuando de forma desinteresada y sin conocernos nos brindó su ayuda en la realización de pruebas espectroscópicas.

A los profesores Daniel Vega y Daniel Arias de la facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT) de la Universidad de Carabobo, quienes nos aportaron numerosas ideas para el desarrollo de nuestra investigación.

AGRADECIMIENTOS



Al Profesor Carlos Reggio, cuando de forma desinteresada nos suministro la información y asesoría necesaria para el análisis estadístico desarrollado en nuestro trabajo.

Al técnico Victor Pérez del laboratorio de instrumental de la facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT) de la Universidad de Carabobo, quien nos suministro los equipos necesarios para realizar los ensayos preliminares de la investigación.

Al Licenciado Luís Ricardo Galindo, por su colaboración en la realización de pruebas experimentales.

Al Licenciado Mario Rossi, por su colaboración y consejos en los inicios de nuestra investigación.

A la Técnico Luicelvy Salphati, del Laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Carabobo, por su valiosa y desprendida colaboración.

Al personal de Tracker Agro Industrial C.A., por su colaboración para la realización del presente trabajo.

A nuestras amigas Vanessa, Paola Rodríguez, Paola Navarro, Yolimar, Kerli, Micbellis, Kizzy, María del Pilar, Norelys y nuestros amigos Gustavo Guerrero, Gustavo López, Ricardo, William; por todas las experiencias que compartimos, y que guardaremos en un rincón especial de nuestra memoria y corazón.

Finalmente, a todos aquellos que de alguna forma u otra nos brindaron su colaboración y ayudaron a conformar este trabajo, al que nos hemos dedicado con mucho amor para llevarlo a feliz término.

¡MUCHAS GRACIAS!



SUMARIO

El objetivo principal del presente trabajo fue mejorar la estabilidad del producto Amitrack[®], elaborado por la empresa Tracker Agro Industrial C.A., durante el almacenamiento.

Los experimentos se realizaron en el laboratorio de Tracker Agro Industrial C.A. y el Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT).

El análisis experimental del producto se llevó a cabo en tres etapas: en la primera etapa se realizó la caracterización fisicoquímica del producto Amitrack[®] líquido y la caracterización fisicoquímica y espectroscópica del sólido que se forma durante el almacenamiento del mismo. En la segunda etapa se analizaron las variables que influyen en la estabilidad del producto seleccionándose las que pudieran generar alguna alteración en el mismo. Se escogieron tres factores y dos niveles para realizar un diseño experimental factorial completo, a fin de examinar la incidencia de los factores en el producto sometido a condiciones de envejecimiento prematuro por radiación UV. Posteriormente se elaboraron los productos con las distintas formulaciones a nivel de laboratorio. En la tercera etapa se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos, seleccionando la formulación que presentó mejor comportamiento, de acuerdo a las variables respuestas, y se le realizó un estudio económico.

Entre las conclusiones más relevantes está que las características fisicoquímicas del sólido estudiado coinciden con los grupos funcionales hallados en los estudios espectroscópicos. El sólido es el resultado del proceso de degradación del ingrediente activo amitraz, el punto de fusión del mismo se encuentra entre $[(112 - 118) \pm 2]$ °C superior al del ingrediente activo $[(72 - 76) \pm 2]$ °C. La mezcla de ingredientes xileno-Detex es la más óptima para mantener los parámetros de calidad del producto Amitrack[®], evitando la degradación del componente activo.

Se recomienda elaborar el producto a nivel de proceso siguiendo la metodología adecuada y respetando el orden de adición de los ingredientes y tiempo de mezclado; así como la realización de estudios más rigurosos y prolongados a condiciones extremas con la nueva formulación.



ÍNDICE GENERAL

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción del problema	3
1.2 Formulación del problema	4
1.2.1 Situación actual	5
1.2.2 Situación deseada	5
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación del problema	6
1.5 Limitaciones	7
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO-REFERENCIAL	9
2.1 Antecedentes de la investigación	9
2.2 Consideraciones sobre los garrapaticidas	14
2.2.1 El amitraz	15
2.2.2 Solventes	17
2.2.3 Surfactante	21
2.2.4 Emulsificantes	23
2.2.5 Envases de almacenamiento	24
2.3 Cromatografía	26
2.3.1 Cromatografía líquida de alta resolución	27
2.4 Análisis de sólidos	28
2.5 Calidad	30
2.5.1 Indicadores de calidad	30
2.5.2 Herramientas básicas de la gestión de la calidad	31
2.6 Control estadístico de procesos	34
2.7 Diseños de experimentos	35
2.7.1 Diseño 2 ³	37
2.8 Escala experimental	41



2.9 Evaluación económica	41
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	43
3.1 Caracterización del producto Amitrack [®] por medio de un análisis fisicoquímico y espectroscópico	44
3.1.1 Análisis fisicoquímico del producto Amitrack [®] líquido	44
3.1.2 Análisis fisicoquímico del sólido	44
3.1.3 Análisis espectroscópico del sólido	45
3.2 Análisis de las variables que influyen en la estabilidad del producto amitrack [®]	45
3.2.1 Análisis de los diagramas IDEFO y causa-efecto	46
3.2.2. Análisis de los ingredientes del Amitrack [®]	49
3.2.3 Análisis de la temperatura	49
3.2.4 Análisis de los envases	49
3.2.5 Selección de las variables que pudieran generar alteración en el producto.	49
3.3. Realización de un diseño de experimentos seleccionando las variables a mejorar y sus respectivos niveles	49
3.3.1 Selección de los factores de estudio	49
3.3.2 Selección de los niveles del diseño de experimentos	50
3.4 Caracterización de los productos elaborados y realización pruebas de envejecimiento prematuro	51
3.4.1 Elaboración de las formulaciones	51
3.4.2 Planificación de los experimentos a diferente temperatura	52
3.4.3 Planificación de los experimentos sometidos a radiación ultravioleta (UV)	53
3.4.4 Diseño de los instrumentos de recolección de datos	53
3.5 Análisis de los resultados obtenidos durante las pruebas de envejecimiento prematuro	53
3.5.1 Análisis de las muestras sometidas a temperaturas de calentamiento y/o enfriamiento	53
A. Efecto simple de los factores estudiados	53



B. Efecto principal de los factores estudiados	54
3.5.2 Análisis de las muestras sometidas a radiación ultravioleta	54
3.6 Elaboración del producto seleccionado a nivel de proceso	54
3.7 Análisis económico del producto Amitrack®	55
3.7.1 Estimación de los costos	55
3.7.2 Estimación del beneficio del producto Amitrack® elaborado	57
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	58
4.1 Caracterización del producto Amitrack® por medio de un análisis físicoquímico y espectroscópico	58
4.2 Análisis de las variables que influyen en la estabilidad del producto Amitrack®	72
4.3 Realización de un diseño de experimentos seleccionando las variables a mejorar y sus respectivos niveles	76
4.4 Caracterización los productos elaborados y realización pruebas de envejecimiento prematuro	79
4.5 Análisis de los resultados obtenidos durante las pruebas de envejecimiento prematuro	85
4.6 Elaboración del producto seleccionado a nivel de proceso	93
4.7 Análisis económico del producto Amitrack®	96
CONCLUSIONES	97
RECOMENDACIONES	99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
APÉNDICES	105
APÉNDICE A: Metodología Experimental	105
APÉNDICE B: Tablas de datos experimentales	130
APÉNDICE C: Modelos de cálculo	150
APÉNDICE D: Resultados estadísticos	156
APÉNDICE E: Resultados de pruebas experimentales	162
ANEXOS	167



ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO-REFERENCIAL	
TABLA 2.1: Propiedades fisicoquímicas de los compuestos	19
TABLA 2.2: Toxicología de los compuestos utilizados durante la formulación del garrapaticida	20
TABLA 2.3: Absorciones infrarrojas de los grupos funcionales	29
TABLA 2.4: Herramientas de gestión de la calidad y su técnica	31
TABLA 2.5: Representación de las combinaciones generadas con el diseño 2^3	37
TABLA 2.6: Escalas experimentales utilizadas en el diseño de procesos	41
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	
TABLA 3.1: Factores y niveles estudiados con el diseño de experimentos 2^3	50
TABLA 3.2: Niveles en los que se encuentran los factores estudiados en cada una de las combinaciones de experimentos realizados con dos niveles y tres factores	50
TABLA 3.3: Valores de los parámetros de calidad considerados como normales por la empresa Tracker	51
TABLA 3.4: Cantidad de producto formulado y envases a utilizar para el producto Amitrack [®]	55
TABLA 3.5: Costos de la materia prima del producto Amitrack [®]	56
TABLA 3.6: Costo de los recipientes utilizados para el envasado del producto Amitrack [®]	56
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
TABLA 4.1: Características generales de los productos que presentan sólidos	60
TABLA 4.2: Propiedades del ingrediente activo, formulación original y defectuosa de Amitrack [®]	60
TABLA 4.3: Resultados de las pruebas de solubilidad realizadas al sólido en estudio presente en las formulaciones actuales de Amitrack [®]	61
TABLA 4.4: Resultados de las pruebas de solubilidad realizadas al ingrediente activo (amitraz) en grado técnico	63
TABLA 4.5: Matriz de selección de la mejor formulación según	84



comportamiento ante situaciones adversas a lo largo del tiempo	
TABLA 4.6: Valores promedio de concentración de ingrediente activo al calentar las formulaciones	85
TABLA 4.7: Efecto promedio de los factores estudiados al calentar las formulaciones	87
TABLA 4.8: Valores promedio de concentración de ingrediente activo al refrigerar las formulaciones	87
TABLA 4.9: Efecto promedio de los factores estudiados al refrigerar las formulaciones	88
TABLA 4.10: Concentraciones y grado de acidez de los tratamientos al quinto día de exposición a la luz ultra violeta	89
TABLA 4.11: Resumen de los resultados del análisis de varianza para la concentración del ingrediente activo obtenido con el programa STATGRAPHICS plus versión 5.0	90
TABLA 4.12: Resultados del análisis de varianza para del grado de acidez obtenido con el programa STATGRAPHICS plus versión 5.0	92
TABLA 4.13: Valores promedio de concentración y grado de acidez de la formulación óptima sometida durante un mes a radiación UV	
TABLA 4.14: Costo del producto Amitrack [®] seleccionado y el elaborado actualmente	96
APÉNDICE B. TABLAS DE DATOS EXPERIMENTALES	
TABLA B.1: Propiedades físicas de las formulaciones experimentales sometidas a radiación UV	131
TABLA B.2: Propiedades físicas de las formulaciones experimentales sometidas a temperatura de calentamiento	139
TABLA B.3: Propiedades físicas de las formulaciones experimentales sometidas a refrigeración	143
TABLA B.4: Propiedades físicas de la formulación seleccionada sometida a radiación UV	147
APÉNDICE C. MODELOS DE CÁLCULO	
TABLA C.1: Cantidades de materia prima a utilizar en las presentaciones del	153



producto Amitrack®



ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
FIGURA 1.1: Proceso de elaboración del producto	4
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO-REFEENCIAL	
FIGURA 2.1: Estructura molecular del amitraz	16
FIGURA 2.2: Estructuras de los productos de degradación del amitraz	17
FIGURA 2.3: Estructuras del xileno	18
FIGURA 2.4: Diagrama de un sistema HPLC	28
FIGURA 2.5: Construcción de un gráfico de control	32
FIGURA 2.6: Construcción del diagrama de Pareto	33
FIGURA 2.7: Ejemplo de un diagrama causa-efecto	34
FIGURA 2.8: Representación gráfica de la presencia o ausencia de interacción de los factores en un diseño de experimentos factorial	38
FIGURA 2.9: Ejemplo de los efectos ordenados para un diseño factorial 2^4	40
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	
FIGURA 3.1: Máximo nivel del diagrama IDEFO para la elaboración del garrapaticida Amitrack [®]	46
FIGURA 3.2: Segundo nivel del diagrama IDEFO para la elaboración del garrapaticida Amitrack [®]	47
FIGURA 3.3: Diagrama causa-efecto del mejoramiento de la estabilidad del producto Amitrack [®]	48
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
FIGURA 4.1: Espectroscopia infrarroja experimental de la muestra de sólido indeseado	66
FIGURA 4.2: Espectroscopia infrarroja del amitraz técnico empleando bromuro de potasio (KBr) obtenido de la Base de Datos Espectrales para Compuestos Orgánicos (SDBS) del Nacional Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) – Japón.	66
FIGURA 4.3: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear en núcleos de hidrógeno realizada a la muestra de sólido	67



FIGURA 4.4: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear en núcleos de carbono 13 (C ¹³) realizada a la muestra de sólido	67
FIGURA 4.5: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear en núcleos de hidrógeno del amitraz técnico obtenido de la Base de Datos Espectrales para Compuestos Orgánicos (SDBS) del Institute Nacional Institute of Advanced	68
FIGURA 4.6: Simulación de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear para el amitraz obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5	69
FIGURA 4.7: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante 2,4-dimetilanilina	69
FIGURA 4.8: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil) formamida	70
FIGURA 4.9: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante y N-N'-di(2,4-dimetilfenil) metanimidamida.	70
FIGURA 4.10: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil) N' metilmetanimidamina.	71
FIGURA 4.11: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil) metoximina.	71
FIGURA 4.12: Diagrama causa-efecto del mejoramiento de la estabilidad del producto Amitrack [®]	74
FIGURA 4.13: Variación del grado de acidez de las formulaciones con respecto al tiempo al calentar	81
FIGURA 4.14: Variación de la concentración del ingrediente activo en las formulaciones con respecto al tiempo al calentar	81
FIGURA 4.15: Variación del grado de acidez de las formulaciones con respecto al tiempo al refrigerar	81
FIGURA 4.16: Variación de la concentración del ingrediente activo en las formulaciones con respecto al tiempo al refrigerar	81



FIGURA 4.17: Comportamiento de la concentración del ingrediente activo en los ocho tratamientos elaborados al exponerlos a radiación UV	83
FIGURA 4.18: Comportamiento del pH en los ocho tratamientos elaborados al exponerlos a radiación UV	83
FIGURA 4.19: Gráfico de los efectos estimados e interacción para la concentración del ingrediente activo al calentarse	86
FIGURA 4.20: Gráfico de los efectos estimados e interacción para la concentración del ingrediente activo al refrigerarse	88
FIGURA 4.21: Probabilidad normal para la concentración del ingrediente activo al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0	90
FIGURA 4.22: Efectos principales para la concentración al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0	91
FIGURA 4.23: Probabilidad normal del pH al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0	92
FIGURA 4.24: Efectos principales para el pH al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0	93
FIGURA 4.25: Comportamiento de la concentración del ingrediente activo al envejecer con luz UV durante un mes a la formulación elaborada con Xileno, Detex y envase Coex.	95
FIGURA 4.26: Comportamiento del grado de acidez al envejecer con luz UV durante un mes a la formulación elaborada con Xileno, Detex y envase Coex.	95
APÉNDICE A. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	
FIGURA A.1: Información de la muestra en el instrumento para el Amitraz	106
FIGURA A.2: Progreso del análisis de la muestra en el equipo	107
FIGURA A.3: Formación del pico correspondiente al amitraz	107
FIGURA A.4: Selección de la opción de nueva calibración para la muestra inyectada	108
FIGURA A.5: Asignación del valor de concentración de Amitraz para la calibración del instrumento	108



FIGURA A.6: Vista del reporte correspondiente a la concentración de la muestra	109
FIGURA A.7: Equipo HPLC	109
FIGURA A.8: Balanza Analítica digital	109
FIGURA A.9: Baño ultrasónico	109
FIGURA A.10: Pesaje del balón aforado en la balanza analítica	110
FIGURA A.11: Pantalla del equipo Hanna Instruments 420A.	112
FIGURA A.12: pHmetro Hanna Instruments	112
FIGURA A.13: Adición del producto al agua	113
FIGURA A.14: Agitación de la emulsión	113
FIGURA A.15: Formación de la capa de producto luego de 30 minutos	113
FIGURA A.16: Sellamiento de un capilar	115
FIGURA A.17: Capilar sellado	115
FIGURA A.18: Fusiómetro Electrothermal MEL - TEMP	115
FIGURA A.19: Perilla reguladora del Fusiómetro Electrothermal MEL - TEMP	115
FIGURA A.20: Tubo micro para puntos de ebullición	117
FIGURA A.21: Montaje del equipo para determinar el punto de ebullición	117
FIGURA A.22: Muestras sometidas a radiación UV	120
FIGURA A.23: Conexión de las mangueras de goma al agua de enfriamiento de la campana extractora	123
FIGURA A.24: Montaje del equipo para el calentamiento de las muestras	123
FIGURA A.25: Muestras sometidas a una temperatura de 40 °C	123
FIGURA A.26: Ventana de inicio del programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows	124
FIGURA A.27: Ventana desplegada para el arreglo de la estructura utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows	125
FIGURA A.28: Ventana desplegada para la obtención del espectro utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows	125
FIGURA A.29: Espectro RMN en núcleos de hidrógeno teórico del 2,4-dimetilanilina obtenido utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows	126



FIGURA A.30: Ventana de inicio del programa estadístico STATGRAPHICS para Microsoft Windows	128
FIGURA A.31: Selección de la barra de herramientas del programa STATGRAPHICS el ícono para la creación del diseño experimental	128
FIGURA A.32: Ventana para la selección del número de variables respuestas y factores experimentales para crear el diseño experimental en el programa STATGRAPHICS	128
FIGURA A.33: Ventana para la definición de los factores experimentales para crear el diseño experimental en el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows	128
FIGURA A.34: Información del diseño experimental a realizar creado por el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows	129
FIGURA A.35: Selección de la barra de herramientas del programa STATGRAPHICS el ícono para el análisis del diseño experimental	129
FIGURA A.36: Ventana con los resultados estadísticos correspondientes al diseño experimental creado en el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows.	129
APÉNDICE D. RESULTADOS ESTADÍSTICOS	
FIGURA D.1: Resumen del diseño factorial arrojado por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV	156
FIGURA D.2: Análisis de varianza por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV	157
FIGURA D.3: Respuesta optimizada por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV	157
FIGURA D.4: Resumen del diseño factorial arrojado por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV	158
FIGURA D.5: Análisis de varianza por el programa STATGRAPHICS Plus	159



versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV	
FIGURA D.6: Respuesta optimizada por el programa STATGRAPHICS Plus	159
versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV	
FIGURA D.7: Gráfico de pareto estandarizado para la concentración del	160
ingrediente activo al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el	
paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0	
FIGURA D.8: Gráfico de pareto para la concentración del ingrediente activo al	160
calentarse obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión	
5.0	
FIGURA D.9: Gráfico de pareto para la concentración del ingrediente activo al	161
refrigerarse obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión	
5.0	
FIGURA D.10: Gráfico de pareto estandarizado para el pH al exponer los	161
tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus	
versión 5.0	
APÉNDICE E. RESULTADOS DE PRUEBAS EXPERIMENTALES	
FIGURA E.1: Cromatograma del solvente utilizado para la elaboración del	162
producto Amitrack®	
FIGURA E.2: Cromatograma del surfactante utilizado para la elaboración del	163
producto Amitrack®	
FIGURA E.3: Cromatograma del emulsificante utilizado para la elaboración del	164
producto Amitrack®	
FIGURA E.4: Cromatograma del sólido estudiado presente en el producto	165
Amitrack®	
FIGURA E.5: Cromatograma del ingrediente activo amitraz	166
ANEXOS	
FIGURA 1: Coloración y sólido desconocido presente en el producto Amitrack®	167
FIGURA 2: Apariencia del sólido desconocido presente en el producto	167
Amitrack®	
FIGURA 3: Apariencia de las soluciones del producto Amitrack® óptimo y con	168
alteraciones	



FIGURA 4: Apariencia de la solución y envase del producto Amitrack [®] óptimo	168
--	-----



INTRODUCCIÓN

En la presente investigación se determinaron las variables que influyen en el almacenamiento de un producto veterinario como es el garrapaticida Amitrack® para mejorar la estabilidad del mismo. Esto se lleva a cabo mediante la caracterización del producto, al análisis de las variables involucradas en la elaboración y almacenamiento del mismo, la elaboración de un diseño de experimentos seleccionando los factores y niveles de estudio, la realización de pruebas de envejecimiento prematuro y análisis de resultados obtenidos al finalizar los experimentos.

Este estudio se encuentra dentro del área agrícola, específicamente en la rama de los productos veterinarios, salud animal, aplicados para el control de los ectoparásitos; estos productos deben seguir estándares de calidad antes de llegar a las manos de los clientes, por ello es muy importante que el mismo no presente alteraciones de ningún tipo. Los objetivos propuestos permiten analizar las variables que pudieran generar alteración y como mejorar la estabilidad de este producto cuando se encuentra en almacenamiento.

La fase experimental del estudio se presenta a través de los siguientes procedimientos: inicialmente se caracteriza el producto Amitrack® realizando análisis fisicoquímicos al contenido líquido y sólido, así como ensayos de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) al sólido que se forma durante el almacenamiento del producto. Posteriormente se analizan las variables que influyen en la elaboración y almacenamiento de producto, utilizando herramientas gráficas para el diseño de experimentos, seleccionando los factores que pueden generar alguna alteración y los niveles de estudio a los cuales se realiza el diseño experimental factorial; seguidamente se elaboran los productos a nivel de laboratorio, siguiendo la metodología adecuada para su preparación, cambiando la formulación de acuerdo a los factores seleccionados. Luego se realizan las pruebas de envejecimiento prematuro, las formulaciones se exponen a variaciones de temperatura, calor y frío por un periodo de tiempo, alternando el mismo para medir las variables respuestas y observar los cambios físicos de cada una. Seguidamente se someten a radiación ultravioleta igualmente por un periodo de tiempo y alternado para determinar los parámetros requeridos. Posteriormente se analizan los resultados obtenidos y se selecciona la



formulación que presente el mejor comportamiento de acuerdo a las variables respuestas. Finalmente se presentan las recomendaciones para elaborar el producto a nivel de proceso y su estudio económico para determinar el costo-beneficio de la nueva formulación.

El trabajo esta conformado por cuatro capítulos: capítulo I, consta de la descripción y formulación del problema, la situación actual y deseada, así como el objetivo general y los objetivos específicos propuestos. En el capítulo II se presentan los conceptos, definiciones y enfoques que conforman y se relacionan con la investigación. En el capítulo III se demuestra el tratamiento metodológico aplicado a cada uno de los objetivos planteados en la investigación. En el capítulo IV se exponen los resultados obtenidos y el análisis realizado a cada uno. Adicionalmente se presenta una sección de apéndices que incluyen los cálculos típicos, tablas, metodologías experimentales y resultados de pruebas espectroscópicas. Finalmente se encuentran los anexos.



ANEXOS

En esta sección se presentan las figuras recopiladas en el desarrollo de la investigación



Figura 1: Coloración y sólido desconocido presente en el producto Amitrack®



Figura 2: Apariencia del sólido desconocido presente en el producto Amitrack®



Figura 3: Apariencia de las soluciones del producto Amitrack[®] óptimo y con alteraciones



Figura 4: Apariencia de la solución y envase del producto Amitrack[®] óptimo



APÉNDICE A. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

En este apéndice se presentan todos los métodos para la manipulación de equipos utilizados en el desarrollo de la fase experimental de la investigación

APÉNDICE A.1. DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN POR HPLC.

Instrumentos empleados:

- Balanza analítica digital
- Baño ultrasónico
- Cromatógrafo líquido HPLC Marca Agilent Modelo 1100
- Detector UV-Visible
- Columna Zorbax ODS, Hypersyl
- Microjeringa graduada de 20 μ L

Reactivos empleados:

- Amitraz técnico
- Solvente utilizado: Acetonitrilo grado HPLC

Procedimiento:

1. Se calibró el equipo.
 - 1.1 Se pesó aproximadamente ($0,0660 \pm 0,0001$) g de amitraz técnico y se determinó su concentración con el porcentaje de pureza de la muestra.
 - 1.2 Se disolvió el sólido en acetonitrilo para luego transferirlo a un balón de 100 mL completar con el solvente y aforar la solución.
 - 1.3 Se colocó el balón en el baño ultrasónico por 5 minutos.
 - 1.4 Se encendió el equipo y seleccionar la opción de amitraz, verificar que la información de muestra 'SAMPLE INFO' se muestre correctamente (ver figura A.1).
 - 1.5 Se inyectó la muestra en el equipo con ayuda de la microjeringa y se esperó a que el tiempo de retención del amitraz (3 minutos aproximadamente) haya transcurrido (ver figuras A.2 y A.3).
 - 1.6 Se seleccionó la opción Data Análisis y luego la opción CALIBRATION seleccionar 'New calibration table' (ver figura A.4). Se colocó el valor de concentración del amitraz determinado como se muestra en figura A.5.



- 1.7 Se eligió el pico correspondiente al amitraz y se le asignó el nombre y a continuación se seleccionó en “View Report” (ver figura A.6) y se verificó que el valor de la concentración sea el asignado en el paso 1.6 (se comprobó que el valor estuviera en porcentaje, %).
- 1.8 Se inyectó nuevamente la muestra para confirmar que el valor de la concentración de amitraz sea el determinado.
2. Se determinó la cantidad de producto Amitrack[®] a pesar, según la siguiente ecuación:

$$C_{PA} = \frac{C_A}{A} * 100 \quad (A.1)$$

Donde:

C_{PA} : Concentración de amitraz utilizado en la calibración (%p/v)

A: Parámetro que indica la concentración teórica del amitraz en el producto Amitrack[®] (12,5 %p/v).

3. Se pesó la cantidad de Amitrack[®] determinada en el paso 2 y repetir los pasos 1.2 y 1.3.
4. Se seleccionó la opción ‘Sample Info’ y se le asignaron en los recuadros correspondientes la densidad del producto a analizar y la cantidad pesada del mismo.
5. Se repitió el paso 1.5
6. Se observó el reporte y se anotó el valor de concentración.

Sample Info: Instrument 1

Operator Name: Lic. Amelia Tovar

Data File

Prefix/Counter Manual

Prefix: DELTPL Counter: 10

Subdirectory: AMITRACK

Path: C:\HPCHEM\1\DATA\

Sample Parameters

Location: Vial 1 (blank run if no entry)

Sample Name: AMITRACK

Sample Amount: 0 Multiplier: 1

ISTD Amount: 0 Dilution: 10

Comment:

AMITRACK 12,5
LOTE STANDAR

Run Method OK Cancel Help

Figura A.1: Información de la muestra en el instrumento para el amitraz.

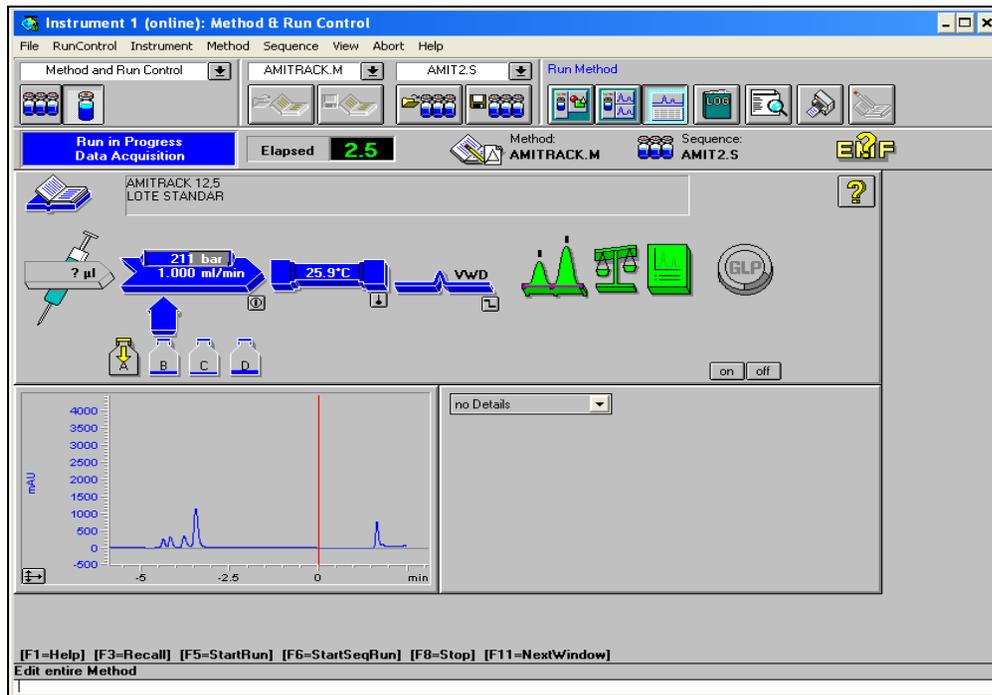


Figura A.2: Progreso del análisis de la muestra en el equipo.

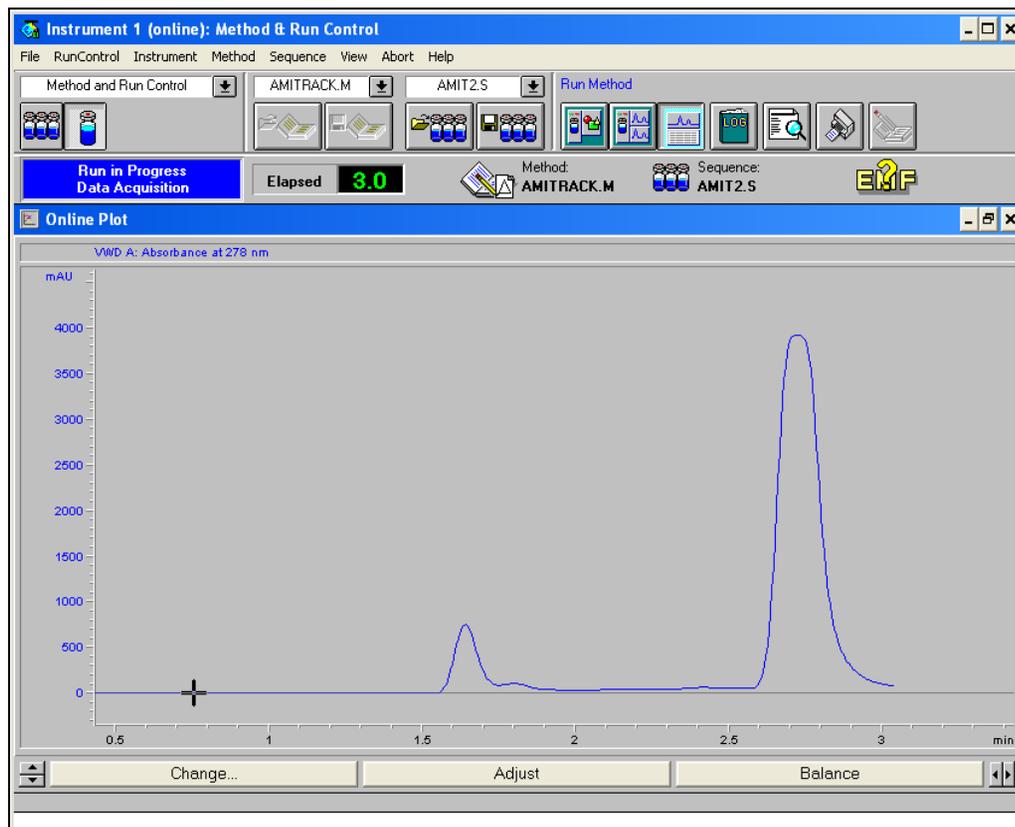


Figura A.3: Formación del pico correspondiente al amitraz

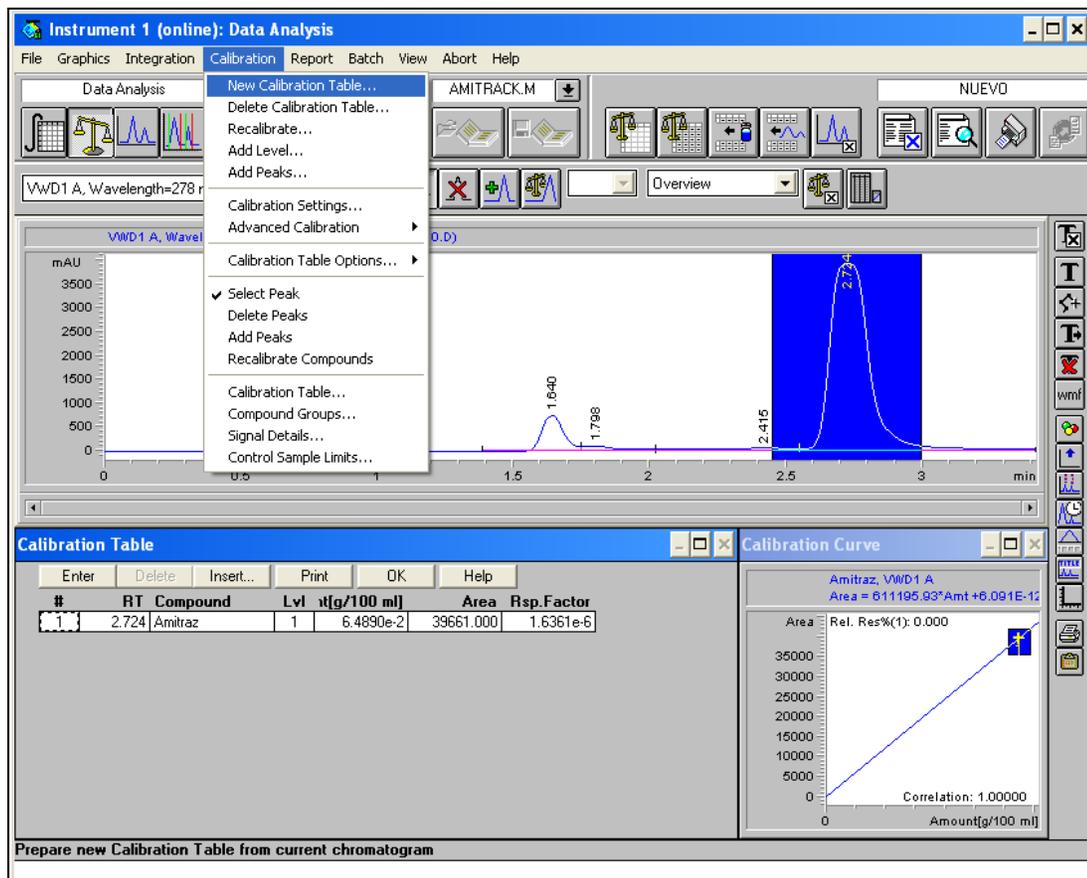


Figura A.4: Selección de la opción de nueva calibración para la muestra Inyectada

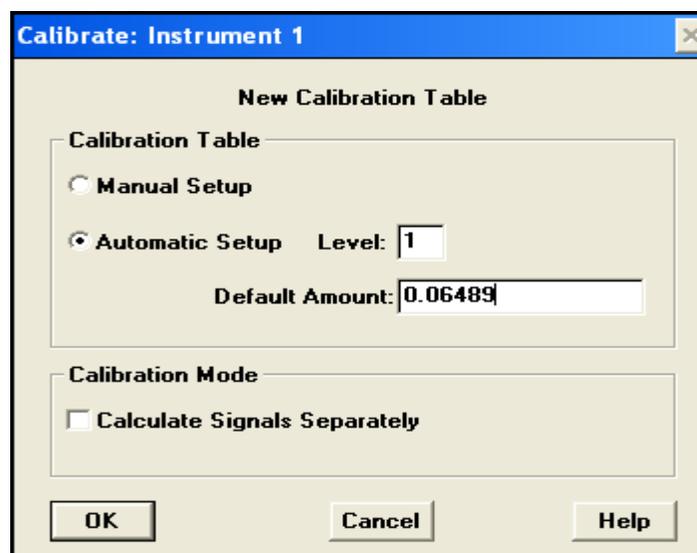


Figura A.5: Asignación del valor de concentración de amitraz para la calibración del instrumento.

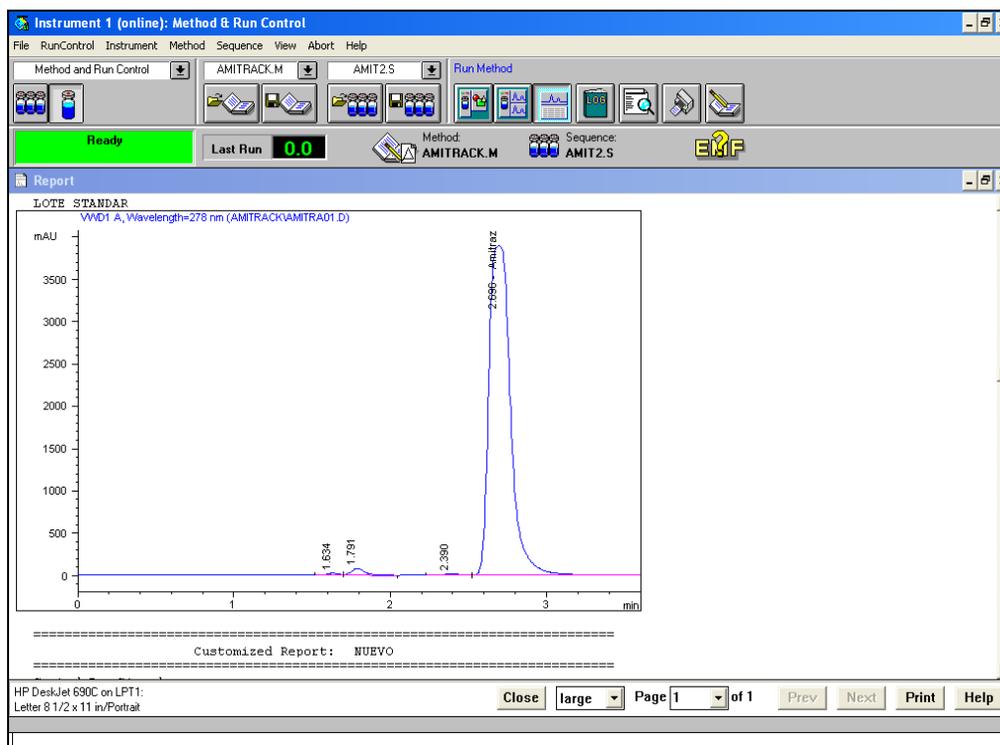


Figura A.6: Vista del reporte correspondiente a la concentración de la muestra.



Figura A.7: Equipo HPLC



Figura A.8: Balanza analítica digital



Figura A.9: Baño ultrasónico



APÉNDICE A.2. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD.

Instrumentos empleados:

- Balanza analítica digital.
- Balón aforado de 10 mL

Procedimiento:

1. Se lavaron con agua y jabón los balones aforados de 10 mL.
2. Se conectó una manguera de goma a la boquilla dispensadora de aire que posee la campana extractora a fin de secar los balones aforados de 10 mL.
3. Se verificó la calibración de la balanza analítica para luego tararla.
4. Se pesó el balón aforado de 10 mL en la balanza analítica. Se registró el peso del instrumento vacío.
5. Se llenó cuidadosamente el balón aforado de 10 mL con el líquido al que se le desea medir la densidad.
6. Se pesó el balón de 10 mL lleno. Se registró el peso.
7. Se aplicó la expresión matemática siguiente para obtener el valor de densidad;

$$D_m = \frac{m_b}{V_b} \quad (\text{A.2})$$

Donde:

D_m : Densidad de la muestra que se analiza (g/mL)

m_b : Masa del balón aforado utilizado (g)

V_b : Volumen del balón aforado utilizado (mL)

8. Medir temperatura y presión ambiente.



Figura A.10: Pesaje del balón aforado en la balanza analítica



APÉNDICE A.3. DETERMINACIÓN DEL pH.

Instrumentos empleados:

- pHmetro Hanna Instruments modelo 420A de apreciación 0.01
- Vaso de precipitados de capacidad 250 mL

Reactivos:

- Solución tampón de pH 4, 7 y 10; las cuales deben poseer su certificado de calidad proveniente de un laboratorio acreditado.
- Frasco de lavado con agua destilada

Procedimiento:

1. Se verificó la calibración del pHmetro Hanna Instruments modelo 420A, para ello seguir los siguientes pasos:
 - 1.1 Se encendió el equipo en el botón POWER
 - 1.2 Se pulsó la tecla MODE hasta en la pantalla la señal ▼ aparezca alineada a la leyenda pH. (ver figura A.10)
 - 1.3 Se presionó la tecla CAL
 - 1.4 Se seleccionó la solución tampón teniendo en cuenta que se debe comenzar la calibración con la solución de menor pH, es decir, primero la solución buffer de pH 4, luego la de pH 7 y finalmente la de pH 10.
 - 1.5 Se introdujo el electrodo en el recipiente contenedor de la solución buffer. Se agitó moderadamente para que el electrodo se estabilizara rápidamente, llegado ese momento en la pantalla se muestra el valor provisional de pH y el mensaje "READY".
 - 1.6 Se presionó la tecla CFM cuando el valor del primer tampón se haya estabilizado y el valor indicado en la pantalla no difiera de ± 0.02 unidades del valor de pH que se esta comprobando.
 - 1.7 Se removió el electrodo del primer tampón (pH 4), se enjuagó con agua destilada y luego se secó.
 - 1.8 Inmediatamente en pantalla aparece la señal indicadora para que se introduzca el segundo tampón y se repitieron los pasos 1.5 al 1.7



2. Se enjuagó el electrodo con agua destilada, se secó, se introdujo en la muestra que se desee medir y se agitó moderadamente, esperando a que en pantalla apareciera el valor provisional de pH y el mensaje "READY".
3. Reportar el resultado.

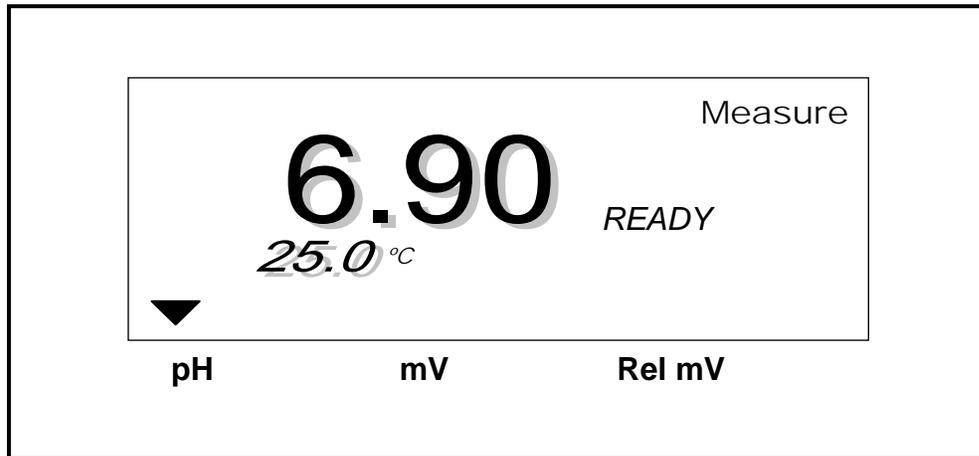


Figura A.11: Pantalla del equipo Hanna Instruments 420A.



Figura A.12: pHmetro Hanna Instruments



APÉNDICE A.4. DETERMINACIÓN DE LA EMULSIONABILIDAD.

Instrumentos empleados:

- Cilindro graduado de 250 mL
- Pipeta de 5 mL

Procedimiento:

1. Se llenó el cilindro graduado con 100 mL de agua corriente.
2. Se adicionaron 5 mL del producto utilizando la pipeta (ver figura A.12)
3. Se agitó vigorosamente. Se esperaron 30 minutos. (ver figura A.13)
4. Se observar la capa de grasa producto formada y sus características físicas (color y aspecto) a fin de determinar si la emulsión es la esperada.



Figura A.13: Adición del producto al agua



Figura A.14: Agitación de la emulsión



Figura A.15: Formación de la capa de producto luego de 30 minutos



APÉNDICE A.5. DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE FUSIÓN DEL SÓLIDO ESTUDIADO

Instrumentos empleados:

- Tubos capilares PYREX de tamaño 0.8 – 1.1 x 90 mm
- Mechero Bunsen
- Fusiómetro Electrothermal MEL - TEMP
- Termómetro [-4, 300] °C de apreciación ± 2 °C

Reactivos:

- Muestra sólida a la que se le determinará el punto de fusión

Procedimiento:

1. Se pulverizó (con ayuda de un mortero) la muestra sólida a la que se le determinará el punto de fusión.
2. Se conectó la manguera de suministro de gas al mechero Bunsen, seguidamente se encendió hasta obtener una llama azulada.
3. Se cerraron 6 tubos capilares, para ello se siguieron los siguientes pasos:
 - 3.1 Se sostuvo el capilar por el extremo desprovisto del cintillo indicador y se introdujo el extremo libre a la zona periférica de la llama girando continua y rápidamente hasta que se observó el cambio (la franja color azul pasó a blanco), indicando que ese extremo del capilar se encontraba sellado. (figuras A.16 y A.17)
 - 3.2 Se presionó la extremidad abierta del capilar (hasta unos 3 mm) con la muestra pulverizada.
 - 3.3 Se tomó una varilla de vidrio y se hizo descender por gravedad el capilar con la punta de franja blanca hacia abajo.
 - 3.4 Se repitió el paso anterior con el restante de los capilares a utilizar.
4. Se encendió el fusiómetro haciendo pasar el botón verde (ubicado en la parte superior) a la posición “--- “ a fin de cerrar el circuito.
5. Se introdujeron 3 de los capilares en las cavidades del fusiómetro (ubicadas detrás del lente) dispuestas para ello.



6. Se ajustó de forma ascendente el poder de calentamiento a través de la perilla hasta dejarlo en una posición fija (seleccionar la posición 4).
7. Se observó el incremento de temperatura en el termómetro y la evolución del cambio de estado esperado a través del lente frontal.
8. Se registró la temperatura a partir de la cual se comienza a observar el cambio a estado líquido de la muestra.
9. Se registró la temperatura a la cual termina la fusión del sólido.
10. Se giró la manivela hasta la posición "0"
11. Se pulsó el botón de encendido del equipo para desconectar el circuito (posición "O").



Figura A.16: Sellamiento de un capilar



Figura A.17: Capilar sellado

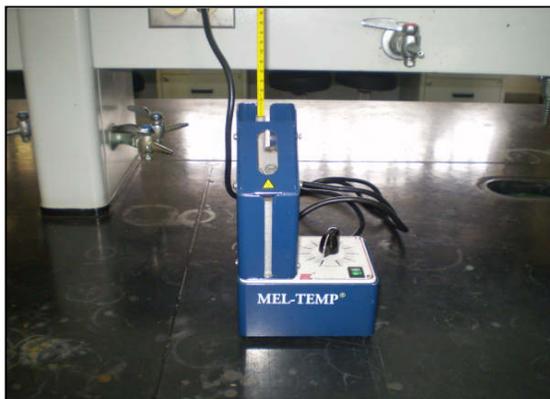


Figura A.18: Fusiómetro Electrothermal MEL - TEMP



Figura A.19: Perilla reguladora del Fusiómetro Electrothermal MEL - TEMP



APÉNDICE A.6. DETERMINACIÓN DEL PUNTO DE EBULLICIÓN DEL PRODUCTO AMITRACK®.

Instrumentos empleados:

- Tubos capilares PYREX de tamaño 0.8 – 1.1 x 90 mm
- Mechero Bunsen
- Tubos Thile
- Termómetro [-4 , 300] °C de apreciación ± 2 °C
- Tubos micros para puntos de ebullición

Reactivos:

- Muestra líquida del producto Amitrack®
- Parafina líquida de temperatura de ebullición de 650°C

Procedimiento:

1. Se llenó aproximadamente el 80% del tubo Thile con parafina (baño), se realizó su montaje con ayuda de las pinzas en el soporte.
2. Se llenó con 2 gotas de la muestra del producto Amitrack® el tubo micro para punto de ebullición.
3. Se cerró el capilar, siguiendo el procedimiento del paso 3 apéndice A.6
4. Se colocó el tubo capilar dentro del tubo micro para punto de ebullición (ver figura A.20)
5. Se fijó el tubo micro al termómetro con una banda de hule (caucho).
6. Se colocó el termómetro en el soporte, con ayuda de la pinza, y se introdujo en la solución de parafina del tubo Thile hasta que cubra la muestra del producto contenida en el tubo micro para puntos de ebullición. (ver figura A.21)
7. Se encendió el mechero y se calentó la solución de parafina con la llama del mismo. Al elevarse la temperatura se observó una rápida y continua corriente de burbujas, que pasa a través del líquido, momento en el cual se retiró la llama y se apagó el mechero.
8. Se dejó enfriar el baño hasta observar la temperatura que hay en el instante que dejan de salir las burbujas del capilar y justo antes de que el líquido entre a él. Esta temperatura es el punto de ebullición.
9. Se repitió el procedimiento para verificar los resultados.

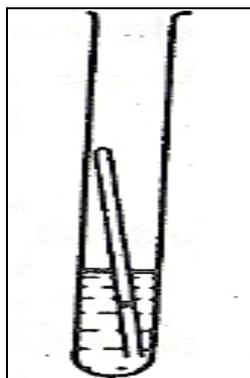


Figura A.20: Tubo micro para punto de ebullición



Figura A.21: Montaje del equipo para determinar el punto de ebullición



APÉNDICE A.7. MÉTODO OPERATORIO PARA LA PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS A NIVEL DE LABORATORIO.

Instrumentos empleados:

- Balanza analítica digital.
- Plancha de agitación.
- Vaso de precipitados de 2 L
- Agitador magnético.
- Vaso precipitados de 100 mL.
- Paleta de madera
- Envases PET, COEX y de metal de 300 mL

Reactivos:

- Solvente (xileno o Solvesso)
- Amitraz técnico.
- Aceite de soya.
- Emulsificante (Detex o Emulsogen IT)

Procedimiento:

1. Se conectar la plancha de agitación y se colocó el vaso de precipitados de 2 L en el plato.
2. Se adicionó $\frac{3}{4}$ del solvente a utilizar en el vaso precipitados (xileno o Solvesso), se introdujo el agitador magnético en el mismo y se colocó en nivel 5 la agitación de la plancha.
3. Se pesó en la balanza analítica digital la cantidad de amitraz técnico determinada para preparar 1L de producto, recordando que el amitraz debe tener una composición de 12,5 % en el producto final.
4. Se pesó en la balanza analítica digital las cantidades correspondientes de aceite de soya y emulsificante (ver apéndice B).
5. Se adicionó en el vaso de precipitados donde se encuentra el solvente el amitraz pesado y esperar 20 minutos.
6. Se adicionó el emulsificante y el aceite de soya, luego que transcurra el tiempo (20 minutos) en el vaso precipitado con ayuda de la paleta, seguidamente añadir solvente hasta completar el volumen de solución a preparar; esperar 30 minutos.



7. Se detuvo la agitación (apagar la plancha).
8. Se determinaron los parámetros de calidad del producto: densidad, pH y concentración; tomando una pequeña porción del producto terminado
9. Se envasó el producto en los recipientes respectivos de 300 mL.



APÉNDICE A.8. MÉTODO OPERATORIO PARA LA MANIPULACIÓN DEL EQUIPO DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA.

Instrumentos empleados:

- Equipo de radiación ultravioleta contentivo de cuatro (4) bombillas de luz ultravioleta (UV) tipo General Electric 20 W

Reactivos:

- Envases de 300 mL contenedores de las diferentes formulaciones preparadas

Procedimiento:

1. Se verificó que la fuente de poder se encuentre en la posición de apagado (posición “○”) y también los botones controladores de la iluminación interna.
2. Se enchufó la fuente de poder del equipo de radiación ultravioleta.
3. Se pulsó el botón trasero para cerrar el circuito (posición “—”).
4. Se pulsó uno a uno los botones controladores de la iluminación interna, hasta encender tantas bombillas como se desee (se encendieron las 4 bombillas).
5. Se introdujeron los envases, distribuyéndose de tal forma todos ellos reciban equitativamente la incidencia de la luz. No exponer el cuerpo ni los ojos a la incidencia directa de este tipo de iluminación (usar gafas oscuras).
6. Se cerró la tapa del equipo.
7. Se dejó funcionando el equipo tanto tiempo como fuera necesario. Se rotaron las posiciones de los envases y se agitaron diariamente.
8. Se abrió la tapa del equipo cuando era necesaria la toma de las muestras.

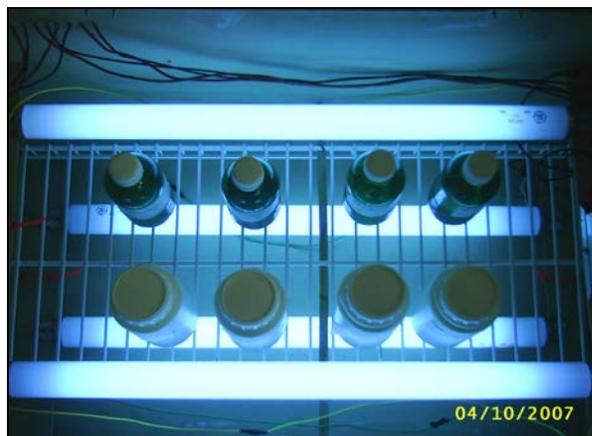


Figura A.22: Muestras sometidas a radiación UV



APÉNDICE A.9. MÉTODO OPERATORIO PARA EL MONTAJE Y REALIZACIÓN DE LOS ENSAYOS A TEMPERATURA SUPERIOR A LA AMBIENTAL.

Instrumentos empleados:

- 4 Tubos de enfriamiento en espiral
- 4 Balones PYREX de 250 mL
- 4 Balones aforados de (25.00 ± 0.04) mL
- 4 Mantas de calentamiento
- 4 Varillas de vidrio
- 4 Soportes universales
- 4 Pinzas sostenedoras
- 4 Tapones
- 6 Mangueras de goma
- 4 Propipetas
- 4 Termómetro $(-4, 300)$ °C de apreciación ± 2 °C
- Campana extractora

Reactivos:

- 4 Formulaciones a evaluar
- Agua de enfriamiento

Procedimiento:

1. Se hizo pasar la varilla del soporte universal por la parte trasera de la manta de calentamiento, se enchufó ésta última y se verificó su funcionamiento mediante el encendido de la luz roja frontal.
2. Se colocó sobre la manta de calentamiento el balón PYREX de 250 mL
3. Se introdujeron en agua los extremos de las mangueras de goma para conectarlas a la alimentación de agua de enfriamiento de la campana extractora y a la boquilla lateral inferior del tubo de enfriamiento en espiral. (ver figura A.23)
4. Se colocó el tubo de enfriamiento en la boca del balón PYREX de 250 mL y se sostuvo con una pinza del soporte universal.
5. Se introdujo en una de las boquillas laterales del balón PYREX de 250 mL un tapón y en la otra un tapón agujerado para introducir el termómetro.



6. Se conectó uno de los extremos de otra manguera de goma a la boquilla superior del tubo de enfriamiento de espiral y su otro extremo a la entrada del siguiente tubo de enfriamiento.
7. Se repitieron los pasos del 1 al 5 para cada uno de los tubos de enfriamiento
8. Se abrieron poco a poco la válvula indicada como “CW” la cual proporcionará el agua de enfriamiento, se fijó en una posición que no permitía el desajuste de las mangueras.
9. Se vertieron las formulaciones a estudiar en los respectivos balones PYREX de 250 mL
10. Se registró la temperatura de cada una de las formulaciones.
11. Se giró la perilla hasta la posición 1 de las cuatro mantas de calentamiento al mismo momento.
12. Se verificó continuamente la temperatura, una vez llegada a aproximadamente los 38 °C girar la perilla a la posición 0.
13. Se esperó a que la formulación alcance los (40 ± 2) °C y se mantuvo a esta temperatura. Se tomaron nota de la hora de inicio y fin.
14. Se adaptó la propipeta a la varilla de vidrio correspondiente a la formulación que primero concluya el tiempo previsto para su calentamiento.
15. Una vez transcurridas dos horas de calentamiento, se desajustó el tapón de la boquilla lateral del balón PYREX y se introdujo la varilla de vidrio succionando con ayuda de la propipeta.
16. Se descargó el líquido de la varilla en los recipientes recolectores identificados para cada formulación a fin de proceder a realizarle el restante de los ensayos.

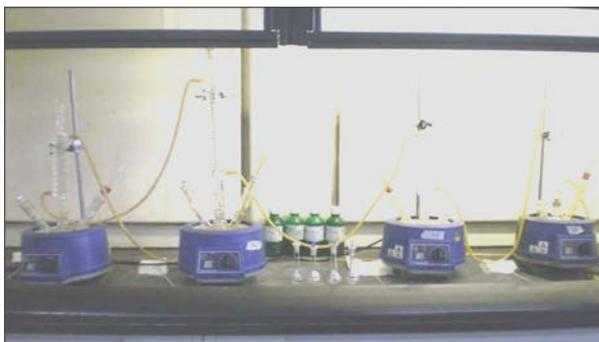


Figura A.23: Conexión de las mangueras de goma al agua de enfriamiento de la campana extractora



Figura A.24: Montaje del equipo para el calentamiento de las muestras



Figura A.25: Muestra sometida a una temperatura de 40 °C



APÉNDICE A.10: MÉTODO OPERATORIO PARA SIMULAR LOS ESPECTROS TEÓRICOS CORRESPONDIENTES A RMN POR MEDIO DE PROGRAMA ACD/LABS CHEMSKETCH PARA MICROSOFT DE WINDOWS.

Procedimiento:

1. Se presenta la ventana de inicio del programa simulador, tal como se muestra en la figura A.26
2. Se crea la estructura molecular del compuesto que desea obtener el espectro teórico, para lo cual bastará con arrastrar el icono del elemento que la conforme y seleccionar la ubicación de los dobles enlaces y sus sustituyentes.
3. Seguidamente, para una mejor visualización de la estructura se seleccionó de la barra de tareas superior el icono Tool y del menú desplegado elegir la opción Clean Structure, tal como se muestra en la figura A.27.
4. Se selecciona de la barra de tareas el icono ACD/labs y del menú desplegado la opción de HNMR (ver figura A.28)
5. Posteriormente se calcula el espectro utilizando el icono Calc Spectrum de la barra de tareas, finalmente se mostrara el espectro RMN en núcleos de hidrogeno. (ver figuras A.29)

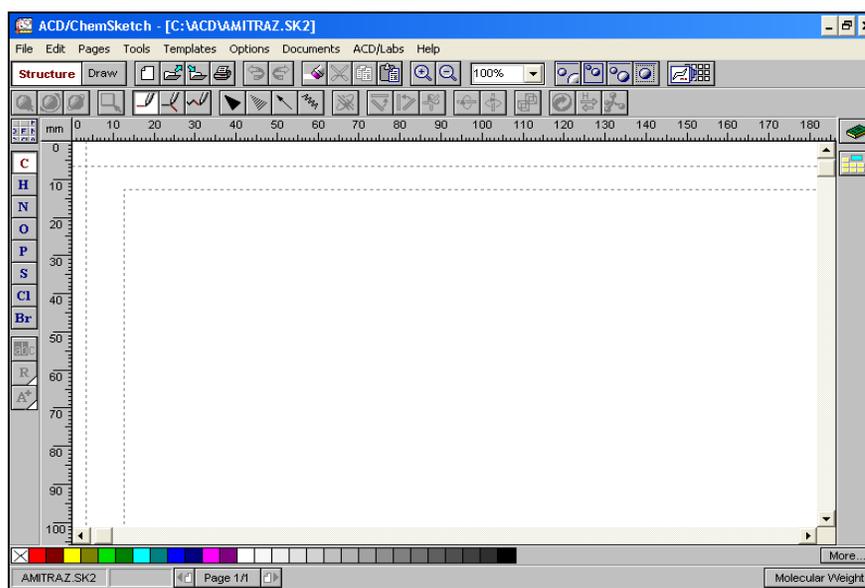


Figura A.26: Ventana de inicio del programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows

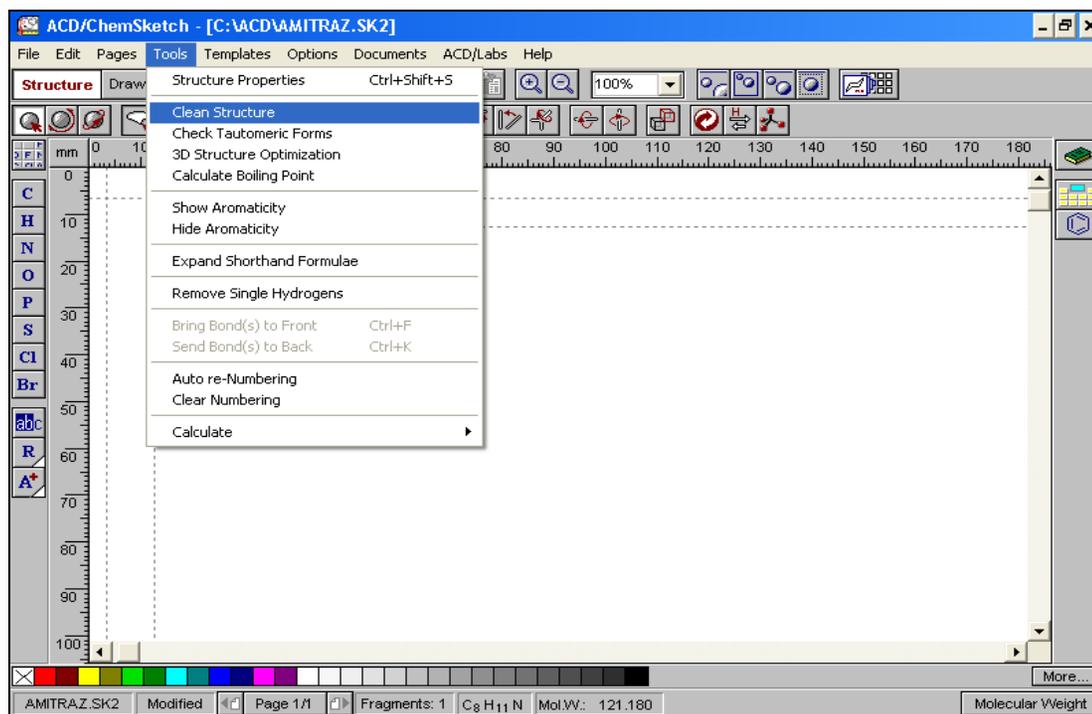


Figura A.27: Ventana desplegada para el arreglo de la estructura utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows

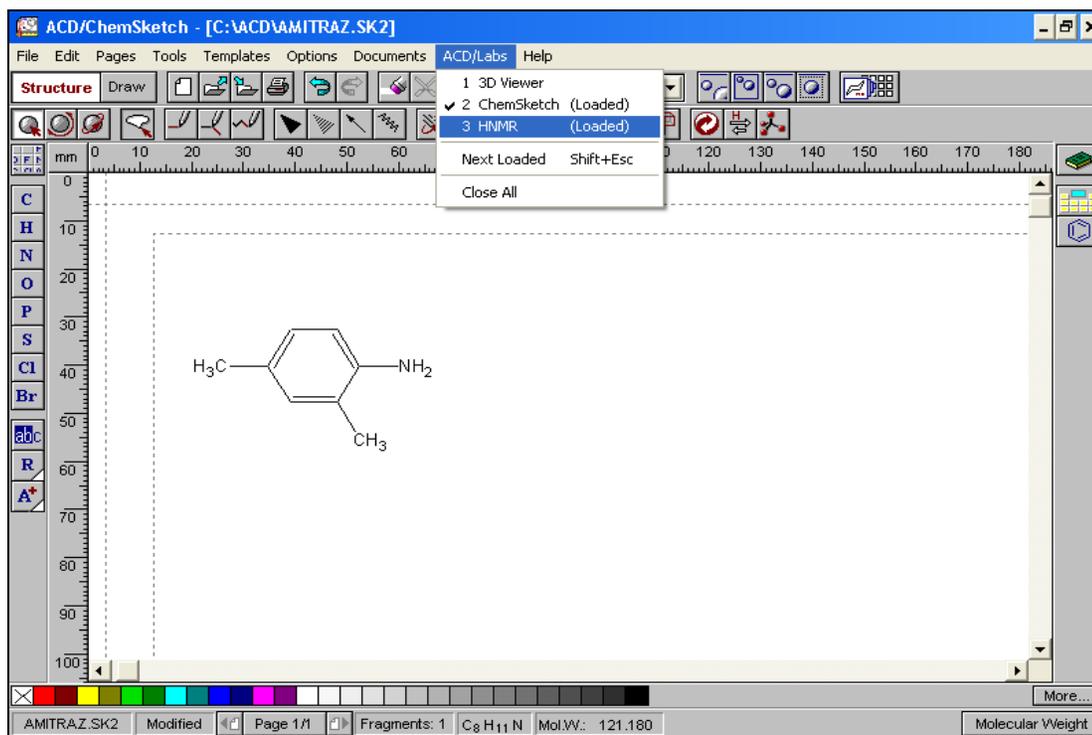


Figura A.28: Ventana desplegada para la obtención del espectro utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows

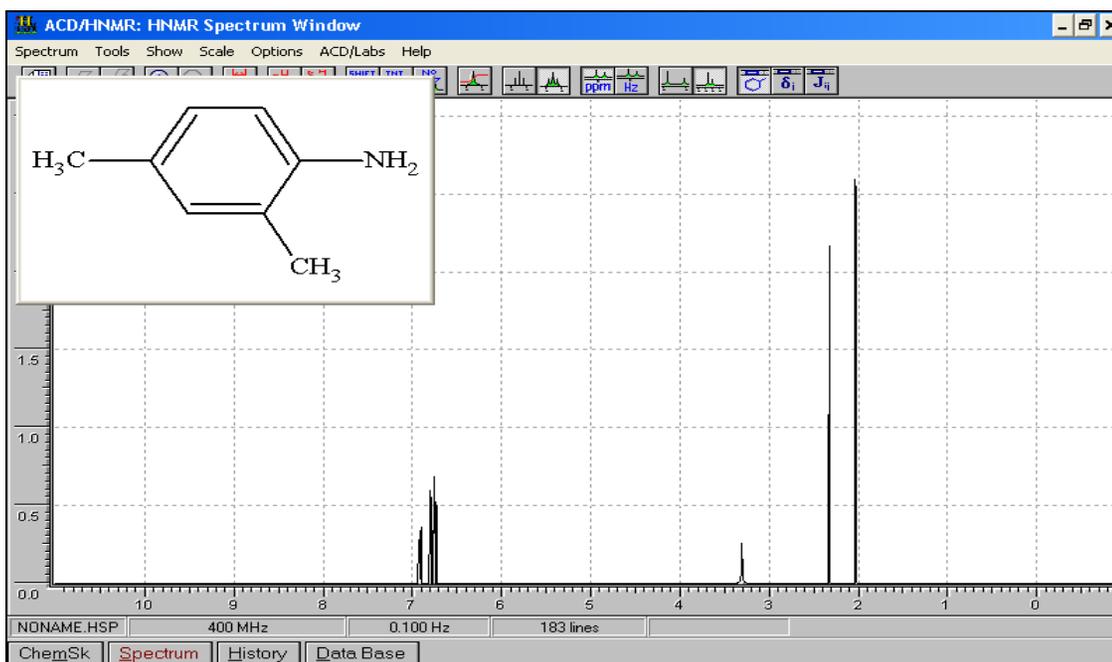


Figura A.29: Espectro RMN en núcleos de hidrogeno teórico del 2,4-dimetilanilina obtenido utilizando el programa ACD/ChemSketch para Microsoft de Windows



APÉNDICE A.11: MÉTODO OPERATORIO PARA DETERMINAR LA INFLUENCIA DE CADA UNA DE LAS VARIABLES EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO POR MEDIO DEL PROGRAMA STAGRAPHS PLUS.

Procedimiento:

1. Se muestra la ventana de inicio del programa estadístico STATGRAPHICS como se muestra en la A.30.
2. A continuación, para crear el diseño experimental se selecciona el icono **Avanzado** en la barra de herramientas, del cual se despliegan varias herramientas estadísticas, donde se elige la opción de **Diseño Experimental** y finalmente **Crear diseño**, tal como se muestra en la figura A.31.
3. Al elegir la opción **Crear diseño**, se muestra una ventana donde se coloca el número de los factores de estudio y variables respuestas que se desean obtener; a continuación se definen los niveles alto y bajo para cada factor, finalmente se le asigna el nombre y unidades a las variables respuestas. Recordando que el diseño experimental tiene 3 factores y una variable respuesta (figura A.32 y A.33)

Una vez realizado los pasos anteriores el programa proporciona la información del diseño de experimentos a realizar, lo cual sería los atributos del diseño, como se muestra en la figura A.34.

4. En la hoja de datos se deben introducir los valores de las variables respuestas, seleccionar del icono **Avanzado** la opción **Diseño Experimental** y finalmente **Analizar diseño**, tal como se muestra en la figura A.35.

Finalmente se muestra una ventana con los resultados estadísticos para cada una de las variables respuestas, (véase figura A.36)

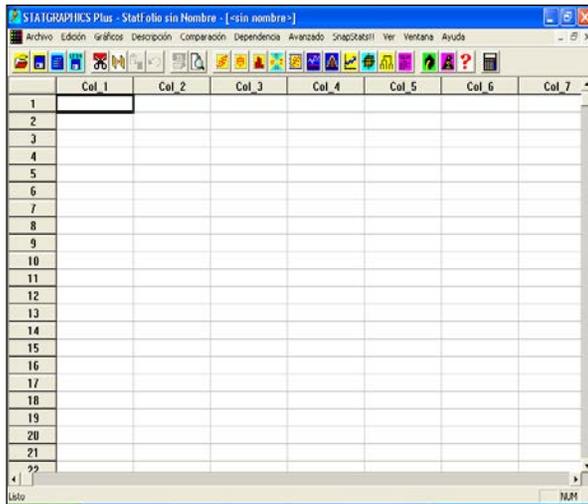


Figura A.30: Ventana de inicio del programa estadístico STATGRAPHICS para Microsoft Windows

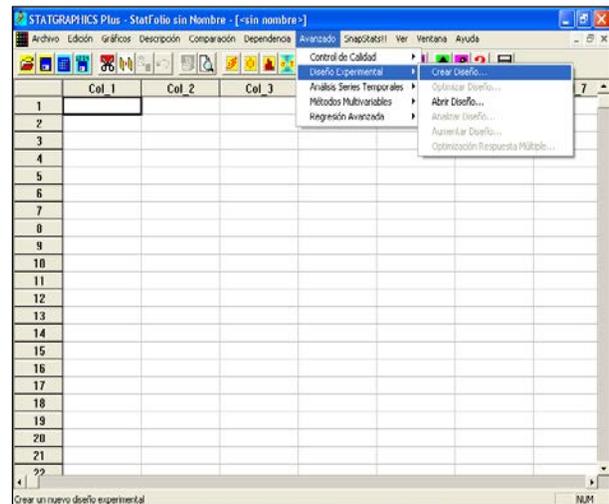


Figura A.31: Selección de la barra de herramientas del programa STATGRAPHICS el icono para la creación del diseño experimental

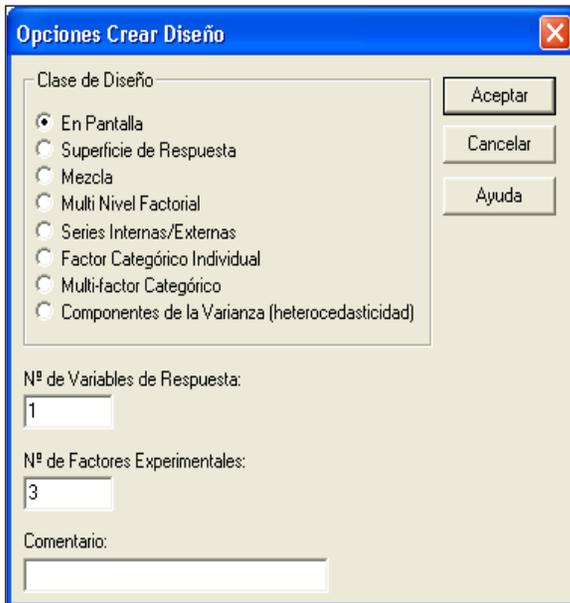


Figura A.32: Ventana para la selección del número de variables respuestas y factores experimentales para crear el diseño experimental en el programa STATGRAPHICS

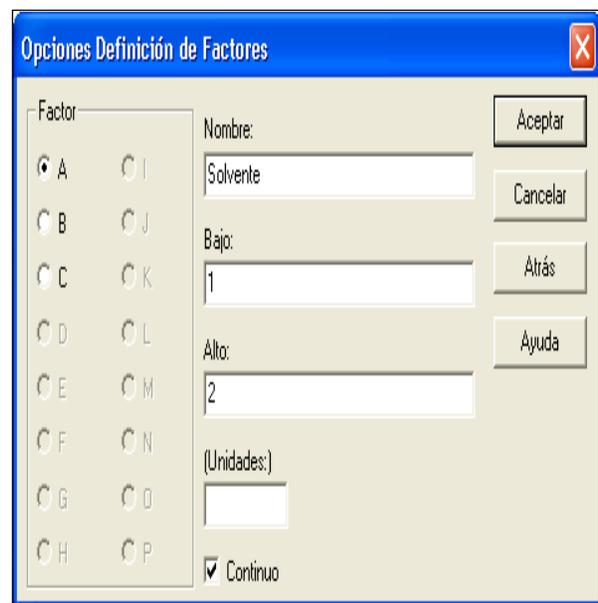


Figura A.33: Ventana para la definición de los factores experimentales para crear el diseño experimental en el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows

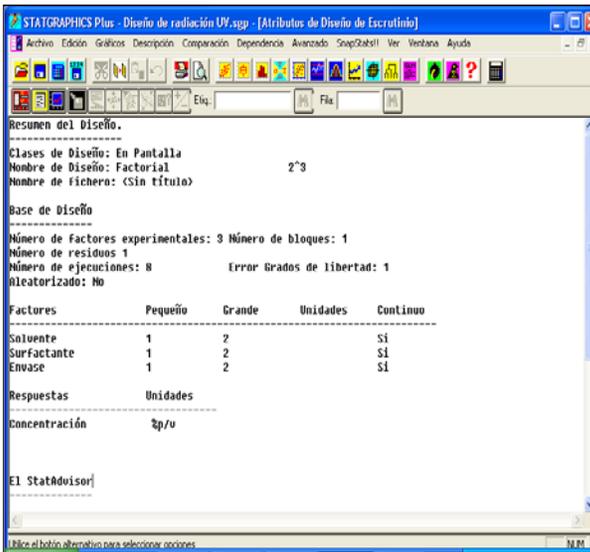


Figura A.34: Información del diseño experimental a realizar creado por el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows

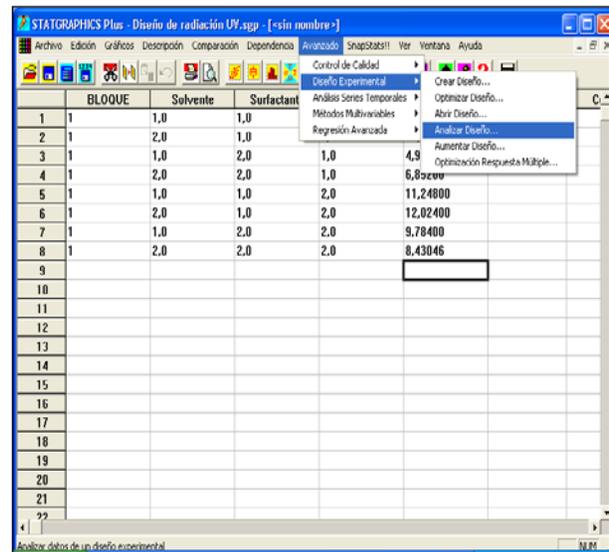


Figura A.35: Selección de la barra de herramientas del programa STATGRAPHICS el icono para el análisis del diseño experimental

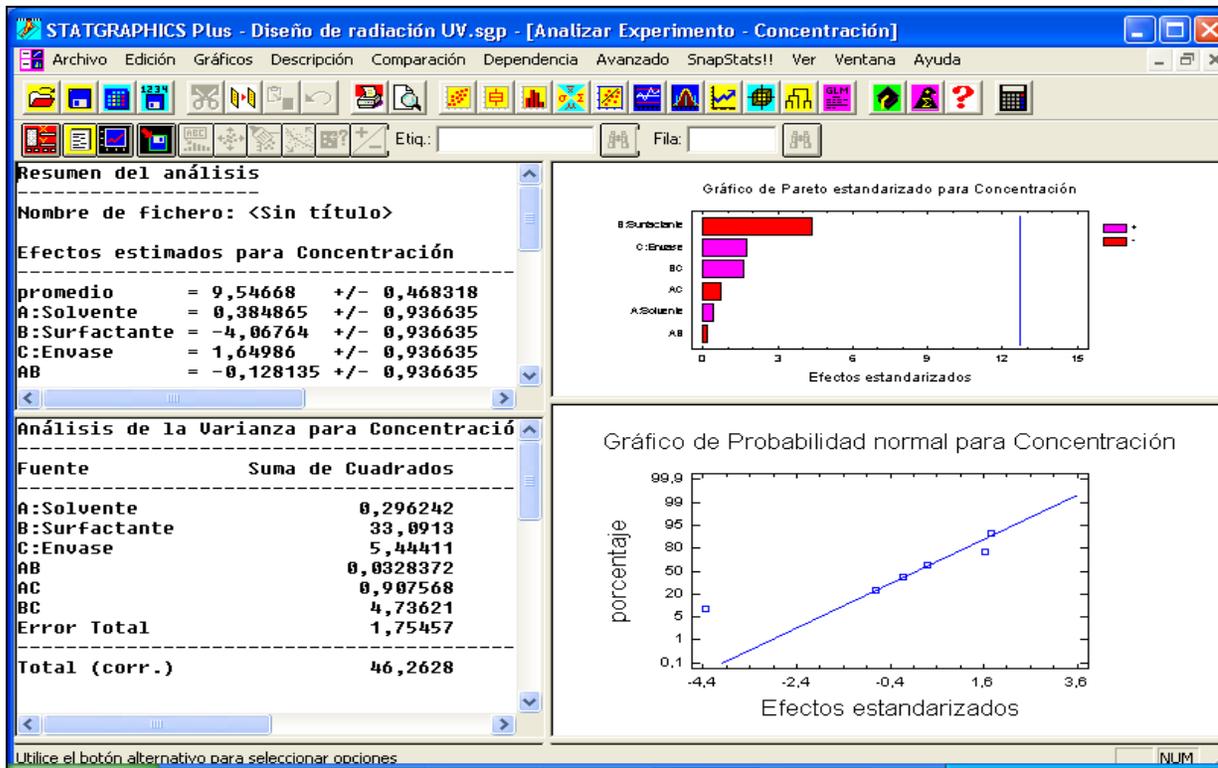


Figura A.36: Ventana con los resultados estadísticos correspondientes al diseño experimental creado en el programa STATGRAPHICS para Microsoft Windows.

TABLA B.1

PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV

Código de la muestra: AM1 (xileno, EmulsogenIT, PET)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	12,37750	9,20	0,8979	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
24	10,01313	9,55	0,8978	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	14	---
48	7,88700	9,75	0,8950	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	SI	12	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
72	7,75200	10,09	0,8927	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	SI	14	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
96	7,69192	10,46	0,8828	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	SI	14	Presencia de pequeñas escamas color blanco y cristales hexagonales.
120	6,85200	10,94	0,8874	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	SI	12	Presencia de pequeñas escamas color blanco y cristales hexagonales.

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM2 (xileno,EmulsogenIT,COEX)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	12,37750	9,20	0,8979	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
24	10,01313	9,35	0,8962	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
48	10,08137	9,75	0,8920	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
72	10,06000	10,94	0,8915	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	14	---
96	10,052251	11,23	0,8872	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	14	---
120	8,43046	11,32	0,8932	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	14	---

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM3 (Solvesso100, EmulsogenIT, PET)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	12,09100	8,86	0,9035	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	11	---
24	11,53010	9,07	0,8934	Anaranjado Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
48	6,71514	9,53	0,8891	Anaranjado Oscuro Traslúcido	Característico	SI	12 Emulsión amarillenta en la superficie.	Presencia de pequeñas escamas color blanco y cristales hexagonales.
72	6,12500	9,78	0,9022	Anaranjado Oscuro Traslúcido	Característico	SI	12 Emulsión amarillenta en la superficie.	Presencia cristales hexagonales alargados.
96	5,87740	10,20	0,9037	Marrón Traslúcido	Característico	SI	12 Emulsión amarillenta en la superficie.	Presencia cristales hexagonales alargados.
120	4,98500	10,69	0,9052	Marrón Traslúcido	Característico	SI	12 Emulsión amarillenta en la superficie.	Presencia cristales hexagonales alargados.

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM4 (Solvesso100, Emulsogen IT, COEX)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	12,09100	8,86	0,9035	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	11	---
24	11,75860	9,25	0,9058	Anaranjado Claro Traslúcido	Característico	NO	11	---
48	10,34600	9,65	0,8944	Anaranjado Claro Traslúcido	Característico	NO	10	---
72	10,12700	10,43	0,8921	Anaranjado Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
96	9,86200	10,83	0,9031	Anaranjado Claro Traslúcido	Característico	NO	10	---
120	9,78400	11,62	0,9023	Anaranjado Oscuro Traslúcido	Característico	NO	12	---

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM5 (xileno, Detex, COEX)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,46734	7,22	0,8961	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
24	13,10126	7,52	0,9001	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
48	13,06900	7,66	0,8994	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
72	12,80691	8,42	0,8901	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	---
96	12,05800	9,01	0,8985	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	12	---
120	12,02400	9,59	0,9010	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	---

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM6 (xileno, Detex, PET)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,46734	7,22	0,8961	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
24	13,36978	7,44	0,8941	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
48	13,03337	7,66	0,8917	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
72	12,36616	8,09	0,8982	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
96	11,65700	8,28	0,8877	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
120	11,65000	8,40	0,9064	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	Presencia de pequeñas escamas color blanco.

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM7 (Solvesso100, Detex, PET)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas o días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,20360	7,51	0,9009	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
24	12,82059	8,47	0,8799	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
48	11,92110	8,54	0,9069	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	---
72	11,66600	8,58	0,9035	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
96	11,40900	9,39	0,8883	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8	Presencia de pequeñas escamas color blanco.
120	11,40000	9,59	0.9078	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10	Presencia de pequeñas escamas color blanco.

TABLA B.1
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A RADIACIÓN UV
(Continuación)

Código de la muestra: AM8 (Solvesso100, Detex, COEX)				Fecha de elaboración: 6/8/2007				
Tiempo (horas)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsionabilidad (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,20360	7,51	0,9009	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
24	12,16000	7,58	0,9089	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
48	11,51600	7,98	0,8993	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
72	11,47300	9,17	0,9001	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	6	---
96	11,25453	9,26	0,8993	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	8	---
120	11,24800	10,38	0,8956	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	8	---

TABLA B.2
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS
A TEMPERATURA DE CALENTAMIENTO

Código de la muestra: AMH1 – Contiene: xileno y Emulsogen IT

Tiempo (horas)	Temperatura		Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
	Inicial (°C)	Final (°C)			Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28		12,37750	0,8979	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,20
4	28	40	11,20923	0,9025	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,24
8			11,16711	0,9022	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,80
12			11,10073	0,8998	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	11,56
16			11,07248	0,8965	Ámbar Claro Traslúcido	Característico	NO	11,74
20			11,04595	0,8974	Ámbar Claro Traslúcido	Característico	NO	12,00

TABLA B.2
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS
A TEMPERATURA DE CALENTAMIENTO (Continuación)

Código de la muestra: AMH2 – Contiene: Solvesso100 y Emulsogen IT

Tiempo (horas)	Temperatura		Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
	Inicial (°C)	Final (°C)			Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28		12,09100	0,9035	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8,86
4	28	40	11,55503	0,9006	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,58
8			11,15702	0,9019	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,45
12			11,02273	0,9033	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	9,48
16			10,43540	0,8997	Ámbar Claro Traslúcido	Característico	NO	9,54
20			9,66243	0,8981	Ámbar Claro Traslúcido	Característico	NO	10,39

TABLA B.2
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS
A TEMPERATURA DE CALENTAMIENTO (Continuación)

Código de la muestra: AMH3 – Contiene: xileno y Detex

Tiempo (horas)	Temperatura		Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
	Inicial (°C)	Final (°C)			Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28		13,46734	0,8961	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	7,22
4	28	40	13,43889	0,9100	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,08
8			13,41623	0,9087	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,12
12			13,39510	0,9092	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,80
16			13,35408	0,9068	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,80
20			13,33092	0,9043	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,81

TABLA B.2
PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS
A TEMPERATURA DE CALENTAMIENTO (Continuación)

Código de la muestra: AMH4– Contiene: Solvesso100 y Detex

Tiempo (horas)	Temperatura		Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
	Inicial (°C)	Final (°C)			Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28		13,20360	0,9009	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	7,51
4	28	40	11,53220	0,9052	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,57
8			11,50396	0,9042	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,13
12			11,49676	0,9081	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,69
16			11,49002	0,9057	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,92
20			11,48733	0,9056	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,20

TABLA B.3

PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A REFRIGERACIÓN

Código de la muestra: AMC1 – Contiene: xileno y Emulsogen IT

Tiempo (horas)	Temperatura (T±2)°C	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
				Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28	12,37750	0,8979	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,20
18	-4	11,60813	0,8908	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,81
36		8,20143	0,9051	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,92
54		8,13790	0,9058	Amarillo Claro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	9,77
72		8,11238	0,9053	Amarillo Claro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	10,46
90		8,05383	0,8897	Amarillo Claro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	10,21

TABLA B.3

PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A REFRIGERACIÓN

(Continuación)

Código de la muestra: AMC2 – Contiene: Solvesso100 y EmulsogenIT

Tiempo (horas)	Temperatura (T±2)°C	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
				Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28	12,09100	0,9035	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8,86
18	-4	11,77726	0,8998	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,91
36		10,03631	0,9065	Amarillo Oscuro Traslúcido	Característico	NO	10,81
54		10,02956	0,9035	Amarillo Oscuro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	10,56
72		10,02828	0,8992	Amarillo Oscuro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	10,75
90		8,85447	0,8910	Amarillo Oscuro con Turbidez	Característico	Presencia de pequeñas escamas color blanco.	10,39

TABLA B.3

**PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A REFRIGERACIÓN
(Continuación)**

Código de la muestra: AMC3 – Contiene: xileno y Detex

Tiempo (horas)	Temperatura (T±2)°C	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
				Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28	13,46734	0,8961	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	7,22
18	-4	12,93522	0,8946	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,91
36		12,88282	0,9094	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	8,85
54		12,83042	0,9055	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,96
72		12,08339	0,9009	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,80
90		11,75187	0,8965	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,86

TABLA B.3

**PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS FORMULACIONES EXPERIMENTALES SOMETIDAS A REFRIGERACIÓN
(Continuación)**

Código de la muestra: AMC4 – Contiene: Solvesso100 y Detex

Tiempo (horas)	Temperatura (T±2)°C	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Grado de acidez (pH±0.01)
				Color	Olor	Presencia de cristales	
0	28	13,20360	0,9009	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	7,51
18	-4	12,00051	0,8987	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	10,02
36		11,47596	0,9110	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,42
54		11,38141	0,9022	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,34
72		11,12120	0,8990	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,42
90		11,02888	0,8971	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	9,56

TABLA B.4
PROPIEDADES FÍSICAS DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA SOMETIDA A RADIACIÓN UV

Código de la muestra: AV1 (xileno, Detex, COEX)				Fecha de elaboración: 14/01/2008				
Tiempo (días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsión en agua (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,15163	7,40	0,8872	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
4	13,15595	7,60	0,8920	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
8	13,14966	7,55	0,8985	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
12	13,13958	7,65	0,9002	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
16	13,13856	7,35	0,8947	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
20	13,13823	7,55	0,8993	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
24	13,13000	7,68	0,8980	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
28	13,13967	7,60	0,8945	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
32	13,13430	7,35	0,8988	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	4	---

TABLA B.4
PROPIEDADES FÍSICAS DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA SOMETIDA A RADIACIÓN UV
(CONTINUACIÓN)

Código de la muestra: AV2 (Xileno, Detex, COEX)				Fecha de elaboración: 14/01/2008				
Tiempo (días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsión en agua (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,15226	7,35	0,8872	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
4	13,14856	7,55	0,8890	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
8	13,14826	7,62	0,8915	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
12	13,15023	7,62	0,8955	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
16	13,15131	7,52	0,8948	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
20	13,14764	7,52	0,8984	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
24	13,13000	7,70	0,8965	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
28	13,12988	7,44	0,8944	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	4	---
32	13,13058	7,33	0,8980	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	4	---

TABLA B.4
PROPIEDADES FÍSICAS DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA SOMETIDA A RADIACIÓN UV
(CONTINUACIÓN)

Código de la muestra: AV3 (Xileno, Detex, COEX)				Fecha de elaboración: 14/01/2008				
Tiempo (días)	Concentración del ingrediente activo (C±0.00001)%p/v	Grado de acidez (pH±0.01)	Densidad (ρ±0.0001)g/mL	Propiedades organolépticas			Emulsión en agua (E±2)mL	Observaciones
				Color	Olor	Presencia de cristales		
0	13,14856	7,30	0,8872	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
4	13,14702	7,48	0,8885	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
8	13,15204	7,59	0,8899	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
12	13,14965	7,60	0,9005	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
16	13,15001	7,48	0,8920	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	6	---
20	13,14848	7,59	0,8915	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
24	13,13895	7,60	0,8910	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
28	13,11286	7,80	0,8935	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	5	---
32	13,11069	7,28	0,8940	Amarillo Claro Traslúcido	Característico	NO	4	---



APÉNDICE B. TABLAS DE DATOS EXPERIMENTALES

En este apéndice se presentan todas las tablas utilizadas para la recolección de datos de los ensayos experimentales realizados



APÉNDICE C. MODELOS DE CÁLCULOS

En esta sección se presentan los ejemplos de los cálculos realizados para el análisis de los resultados experimentales.

1. Determinación de la cantidad de Amitraz técnico.

Para preparar 1L de formulación correspondientes al tratamiento 1 de la tabla 3.2, se sustituye en la ecuación 3.1, la cantidad de 1L y el porcentaje de pureza del amitraz, en este caso es de 98,32%, se tiene:

$$M_A = 1000\text{mL} * \frac{12,5\%}{98,32\%}$$

$$M_A = 127,1359\text{g}$$

2. Determinación de la cantidad de emulsificante (aceite de soya)

Para preparar 1L de formulación correspondientes al tratamiento 1 de la tabla 3.2, se sustituye en la ecuación 3.2, si el parámetro utilizado por es de 0,05 g/mL, se tiene:

$$M_{AU} = 1000\text{mL} * 0,05\text{g} / \text{mL}$$

$$M_{AU} = 50\text{g}$$

3. Determinación de la cantidad de surfactante

Para preparar 1L de formulación correspondientes al tratamiento 1 de la tabla 3.2, se sustituye en la ecuación 3.3, si el parámetro utilizado por es de 0,07 g/mL, se tiene:

$$M_{SU} = 1000\text{mL} * 0,07\text{g} / \text{mL}$$

$$M_{SU} = 70\text{g}$$

4. Determinación de los efectos simples de los factores estudiados

Tomando los valores reportados de la tabla B2 del apéndice B para el quinto día de experimentación al calor de los tratamientos (1), a, b y ab; fueron sustituidos en las ecuaciones 3.4 y 3.5 de allí se obtiene:

$$\text{Efecto de A en nivel } b_1: A_1 = a_2 b_1 - a_1 b_1 \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow A_1 = a - (1)$$

$$A_1 = (13,33092 - 11,48733)\%p / v = 1,84359\%p / v$$



Efecto de A en nivel b_2 : $A_2 = a_2b_2 - a_1b_2 \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow A_2 = ab - b$

$$A_2 = (11,04595 - 9,66243)\%p/v = 1,38352\%p/v$$

- En forma alternativa para el factor B:

Efecto de B en nivel a_1 : $B_1 = b_2a_1 - b_1a_1 \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow A_1 = b - (1)$

$$B_1 = (9,66243 - 11,48733)\%p/v = -1,82490\%p/v$$

Efecto de B en nivel a_2 : $B_2 = b_2a_2 - b_1a_2 \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow B_2 = ab - a$

$$B_2 = (11,48733 - 13,33092)\%p/v = -2,28497\%p/v$$

5. Determinación de los efectos principales en los factores estudiados

Los valores sustituidos en la ecuación 3.8 y 3.9 corresponden a la tabla B2 del apéndice B de los experimentos realizados al calentar los tratamientos (1), a, b y ab.

$$A = \frac{1}{2}[11,04595 - 9,66243 + 13,33092 - 11,48733]\%p/v$$

$$A = 1,61356\%p/v$$

- El efecto principal del factor B, se determina de forma análoga, ecuación 3.9

$$B = \frac{1}{2}[11,04595 - 13,33092 + 9,66243 - 11,48733]$$

$$B = -2,05494\%p/v$$

Por medio de la ecuación 3.10 se determina el efecto de la interacción principal;

$$AB = \frac{1}{2}[11,04595 - 13,33092 - 9,66243 + 11,48733]\%p/v$$

$$AB = -0,23004\%p/v$$



6. Determinación del valor promedio de concentración o grado de acidez de las formulaciones.

El promedio de los valores de concentración y grado de acidez de las formulaciones sometidas a envejecimiento por radiación UV, se determinan por medio de la siguiente ecuación:

$$P = \sum_{i=0}^m \frac{P_i}{m} \quad \text{C.1}$$

Donde:

P : Valor promedio de cualquiera de las dos variables consideradas (concentración o grado de acidez)

P_i : Valor de la variable en estudio

m : Cantidad de valores.

Para el grado de acidez se toman los valores de las tablas B.4, en la que se desea determinar el promedio para cada uno de los días, haciendo uso de la ecuación C.1, se tiene que:

$$P = \frac{7,40 + 7,35 + 7,30}{3} = 7,35 \text{ adim}$$

Este valor corresponde al día 0, para la formulación seleccionada, de igual forma se determina para el resto de los días y para los valores de concentración.

7. Determinación de la cantidad y costo de la materia prima involucrada en la elaboración del producto Amitrack®

Por medio de las ecuaciones 3.1, 3.2 y 3.3 y los datos de la tabla 3.8 se determina la cantidades de materia prima a utilizar para elaborar las 2 presentaciones del producto Amitrack® (1L y 300 mL), con estas cantidades y los valores de la tabla 3.9 y 3.10, y la ecuación 3.11 los costos correspondientes a materia prima y envases.



TABLA C.1
CANTIDADES DE MATERIA PRIMA A UTILIZAR EN LAS PRESENTACIONES DEL
PRODUCTO AMITRACK®

	Amitraz técnico al 98%p/v (g)		Surfactante (g)		Emulsificante (g)		Solvente (L)	
	1L	300 mL	1L	300 mL	1L	300 mL	1L	300 mL
Cantidades	125000	63775,5102	68600	35000	49000	25000	860	440

- Costo del amitraz técnico.

Para la formulación de 1L:

$$C_{MPA} = \frac{125000g}{1000g / Kg} * 45,52Bs.F / Kg = 5690Bs.F$$

Para la formulación de 300 mL:

$$C_{MPA} = 2903,06Bs.F$$

- Costo del surfactante en este caso Detex

Para la formulación de 1L:

$$C_{MPD} = \frac{68600g}{1000g / Kg} * 11,56Bs.F / Kg = 793,02Bs.F$$

Para la formulación de 300 mL:

$$C_{MPD} = 404,60Bs.F$$

- Costo del emulsificante

Para la formulación de 1 L:

$$C_{MPE} = \frac{49000g}{1000g / Kg} * 12,25Bs.F / Kg = 600,25Bs.F$$

Para la formulación de 300 mL:

$$C_{MPE} = 306,25Bs.F$$

- Costo del solvente en este caso Xileno.

Para la formulación de 1 L:

$$C_{MPX} = 860L * 4,22Bs.F / L = 3629,20Bs.F$$

Para la formulación de 300 mL:



$$C_{MPX} = 440l * 4,22Bs.F / L = 1856,80Bs.F$$

- Costo del envase, en este caso COEX.

Para la formulación de 1 L:

$$C_{MPC} = 980unidades * 1,95Bs.F / unidad = 1911Bs.F$$

Para la formulación de 300 mL:

$$C_{MPC} = 1666unidades * 0,97Bs.F / unidad = 1616,02Bs.F$$

Finalmente el costo correspondiente a la materia prima se determina por medio de la ecuación 3.12, en donde se sustituyen los valores correspondientes a cada una de las presentaciones del producto Amitrack®

- Para la presentación en envases de 1 L en COEX, se tiene que:

$$C_{PA} = 5690Bs.F + 793,02Bs.F + 600,25Bs.F + 3629,20Bs.F + 1911Bs.F = 12623,47Bs.F$$

El costo que representa cada unidad de producto (envases de 1L), se determina por medio de la ecuación 3.13, por lo que cada litro de formulación tiene el siguiente costo:

$$C_{PAM} = \frac{12623,47BsF}{980} = 12,88BsF$$

- Para la presentación en envases de 300 mL en COEX, se tiene que:

$$C_{PA} = 7086,73Bs.F$$

El costo que representa cada unidad de producto es de 4,25 Bs.F/300 mL

Para Tracker Agro Industrial el costo del producto (sólo el gasto de materia prima) envasado en recipientes PET, utilizando la mezcla de ingredientes Solvesso-Detex, representa por unidad el siguiente valor:

- Para la presentación de envases de 1L 13,10 Bs.F/L
- Para la presentación de envases de 300 mL 4,06 Bs.F/300mL



8. Determinación del costo-beneficio del producto Amitrack[®]

Si las pérdidas anuales son de 20000 L, 14000 L en envases de 1 L y 6000 L en envases de 300 mL; el costo que representan las pérdidas ocasionadas por el traslado del producto con alteraciones a los depósitos para desecharlos de forma adecuada, representa el 15% del costo del producto, siendo este valor de aproximadamente **39.000,00 Bs.F** por la cantidad total de producto.

Inicialmente se determina la diferencia de los costos del producto anterior con el producto seleccionado por medio de la ecuación 3.15, se tiene;

- Para la presentación de 1L

$$\Delta C_{PA} = (13,10 - 12,88)Bs.F / L * 14.000L = 3080Bs.F$$

- Para la presentación de 300 mL

$$\Delta C_{PA} = (4,06 - 4,25)Bs.F / 300mL * 6000 * 10^3 mL = -3800Bs.F$$

El signo negativo en este último representa que el producto seleccionado tiene un costo mayor que el anterior.

Por medio de la ecuación 3.14, el valor que representa las pérdidas y lo determinado anteriormente para ambas presentaciones, se tiene que;

$$CB = 39000Bs.F + 3080Bs.F - 3800Bs.F = 38280Bs.F$$



APÉNDICE D. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

En este apéndice se presentan los resultados estadísticos obtenidos a través del programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0

Resumen del Diseño.

Cases de Diseño: En Pantalla
 Nombre de Diseño: Factorial 2^3
 Nombre de archivo: <Sin título>

Base de Diseño

Número de factores experimentales: 3 Número de bloques: 1
 Número de residuos 1
 Número de ejecuciones: 8 Error Grados de libertad: 1
 Aleatorizado: No

Factores	Pequeño	Grande	Unidades	Continuo
Solvente	1	2		Si
Superfrente	1	2		Si
Envase	1	2		Si

Respuestas Unidades

Concentración %/v

El Stat Advisor

Ha creado Factorial de diseños que estudiarán los efectos de 3 factores en 8 ejecuciones. El diseño será ejecutado en un solo bloque. El orden de los experimentos no se ha aleatorizado. Si las variables ocultas están presentes, pueden falsear los resultados. Sólo está disponible 1 grado de libertad para estimar el error experimental. Por consiguiente, los tests estadísticos sobre los resultados serán muy débiles. Se recomienda que agregue suficientes puntos centrales para darle por lo menos 3 grados de libertad para el error.

NOTA: si ha utilizado Aumentar Diseño para añadir un fragmento a un diseño factorial fraccionario, debe verificar el Modelo Alias utilizando Opciones Tabulares. Si hay confusiones extrañas, el número de grados de libertad para estimar el error experimental puede ser mayor que el mostrado en el resumen.

FIGURA D.1: Resumen del diseño factorial arrojado por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV.



Análisis de la Varianza para Concentración

Fuente	Suma de Cuadrados	Gr	Cuadrado medio	F-Ratio	P-Valor
A: Solvente	0,296242	1	0,296242	0,17	0,7518
B: Surf act ant e	33,0913	1	33,0913	18,86	0,1441
C: Envase	5,44411	1	5,44411	3,10	0,3287
AB	0,0328372	1	0,0328372	0,02	0,9134
AC	0,907568	1	0,907568	0,52	0,6031
BC	4,73621	1	4,73621	2,70	0,3481
Err or Tot al	1,75457	1	1,75457		
Tot al (corr.)	46,2628	7			

R-cuadrado = 96,2074 por ciento
R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 73,4517 por ciento
Error Estándar de Est. = 1,3246
Error absoluto de la media = 0,468318
Estadístico Durbin-Watson = 2,5
Autocorrelación residual Lag 1 = -0,375

El Stat Advisor

La tabla de ANOVA divide la variabilidad en Concentración en distintos segmentos separados para cada uno de los efectos. Después pruebe la significación estadística de cada efecto comparando la media al cuadrado contra una estimación del error experimental. En este caso, 0 de los efectos tienen los p-valores inferiores a 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero al 95,0% de nivel de confianza.

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo así ajustado explica el 96,2074% de la variabilidad en Concentración. El estadístico R-cuadrado ajustado, el cual es más adecuado para la comparación de números diferentes de variables independientes, es 73,4517%. El error estándar de la estimación muestra la desviación normal de los residuos para ser 1,3246. El error absoluto de la media (MAE) de 0,468318 es el promedio del valor de los residuos. El estadístico Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay cualquier correlación significativa basada en el orden en el que se suceden en el fichero de datos.

FIGURA D.2: Análisis de varianza por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV.

Respuesta Optimizada

Método: maximizar Concentración

Valor Objetivo = 12,1183

Factor	Inferior	Mayor	Objetivo
Solvente	1,0	2,0	2,0
Surfactante	1,0	2,0	1,0
Envase	1,0	2,0	1,0

El Stat Advisor

Esta tabla muestra la combinación de niveles de factores que maximizar Concentración por encima de la región indicada. Utilice el cuadro de diálogo Opciones del Análisis para indicar la región en la que se realizará la optimización. Puede determinar el valor de uno o más factores para una constante fijando los límites inferior y superior en ese valor.

FIGURA D.3: Respuesta optimizada por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de concentración al quinto día de exposición a radiación UV.



Resumen del Diseño.

Cases de Diseño: En Pantalla
 Nombre de Diseño: Factorial 2^3
 Nombre de fichero: <Sin título>

Base de Diseño

Número de factores experimentales: 3 Número de bloques: 1
 Número de residuos: 1
 Número de ejecuciones: 8 Error Grados de libertad: 1
 Aleatorizado: No

Factores	Pequeño	Grande	Unidades	Continuo
Solvente	1	2		Si
Surfactante	1	2		Si
Envase	1	2		Si

Respuestas Unidades

pH adim

El Stat Advisor

Ha creado Factorial de diseños que estudiarán los efectos de 3 factores en 8 ejecuciones. El diseño será ejecutado en un solo bloque. El orden de los experimentos no se ha aleatorizado. Si las variables ocultas están presentes, pueden falsear los resultados. Sólo está disponible 1 grado de libertad para estimar el error experimental. Por consiguiente, los tests estadísticos sobre los resultados serán muy débiles. Se recomienda que agregue suficientes puntos centrales para darle por lo menos 3 grados de libertad para el error.

NOTA: si ha utilizado Aumentar Diseño para añadir un fragmento a un diseño factorial fraccionario, debe verificar el Modelo Alias utilizando Opciones Tabulares. Si hay confusiones extrañas, el número de grados de libertad para estimar el error experimental puede ser mayor que el mostrado en el resumen.

FIGURA D.4: Resumen del diseño factorial arrojado por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV.



Análisis de la Varianza para pH

Fuente	Suma de Cuadrados	Gr. Cuadrado	Medio	F-Ratio	P-Valor
A: Solvente	0,515112	1	0,515112	4,57	0,2787
B: Surfactante	5,46151	1	5,46151	48,41	0,0909
C: Envase	1,35301	1	1,35301	11,99	0,1790
AB	0,465613	1	0,465613	4,13	0,2912
AC	0,0028125	1	0,0028125	0,02	0,9003
BC	0,0561125	1	0,0561125	0,50	0,6090
Error Total	0,112812	1	0,112812		
Total (corr.)	7,96699	7			

R-cuadrado = 98,584 por ciento
R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 90,088 por ciento
Error Estándar de Est. = 0,335876
Error absoluto de la media = 0,11875
Estadístico Durbin-Vatson = 2,5
Autocorrelación residual Lag 1 = -0,375

El Stat Advisor

La tabla de ANOVA divide la variabilidad en pH en distintos segmentos separados para cada uno de los efectos. Después pruebe la significación estadística de cada efecto comparando la media al cuadrado contra una estimación del error experimental. En este caso, 0 de los efectos tienen los p-valor inferiores a 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero al 95,0% de nivel de confianza.

El estadístico R-cuadrado indica que el modelo así ajustado explica el 98,584% de la variabilidad en pH. El estadístico R-cuadrado ajustado, el cual es más adecuado para la comparación de números diferentes de variables independientes, es 90,088%. El error estándar de la estimación muestra la desviación normal de los residuos para ser 0,335876. El error absoluto de la media (MAE) de 0,11875 es el promedio del valor de los residuos. El estadístico Durbin-Vatson (D.V) examina los residuos para determinar si hay cualquier correlación significativa basada en el orden en el que se suceden en el fichero de datos.

FIGURA D.5: Análisis de varianza por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV.

Respuesta Optimizada

Método: maximizar pH

Valor Óptimo = 11,5013

Factor	Inferior	Mayor	Óptimo
Solvente	1,0	2,0	1,0
Surfactante	1,0	2,0	2,0
Envase	1,0	2,0	2,0

El Stat Advisor

Esta tabla muestra la combinación de niveles de factores que maximizará el pH por encima de la región indicada. Utilice el cuadro de diálogo Opciones del Análisis para indicar la región en la que se realizará la optimización. Puede determinar el valor de uno o más factores para una constante fijando los límites inferior y superior en ese valor.

FIGURA D.6: Respuesta optimizada por el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0 para la data de pH al quinto día de exposición a radiación UV.

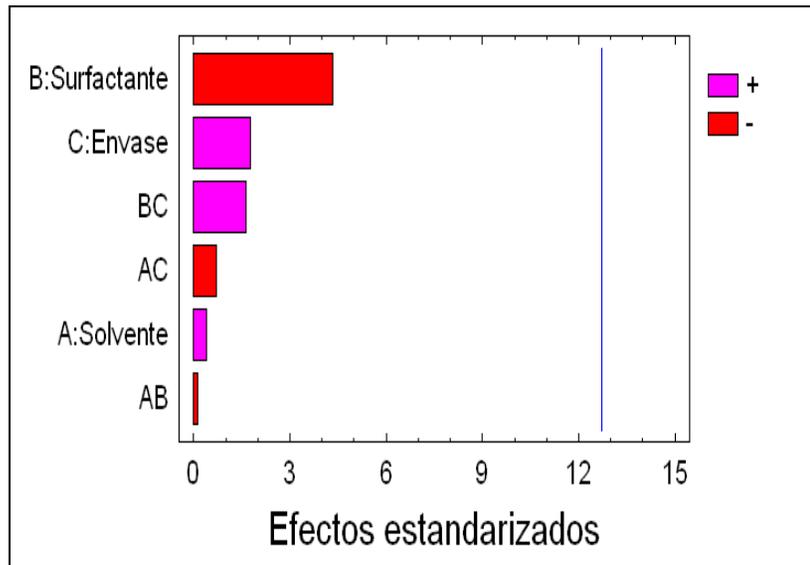


FIGURA D.7: Gráfico de pareto estandarizado para la concentración del ingrediente activo al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0.

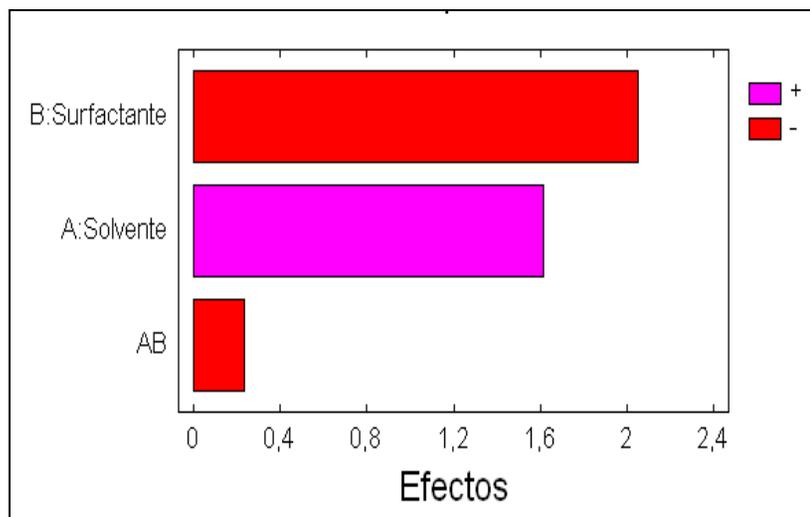


FIGURA D.8: Gráfico de pareto para la concentración del ingrediente activo al calentarse obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0

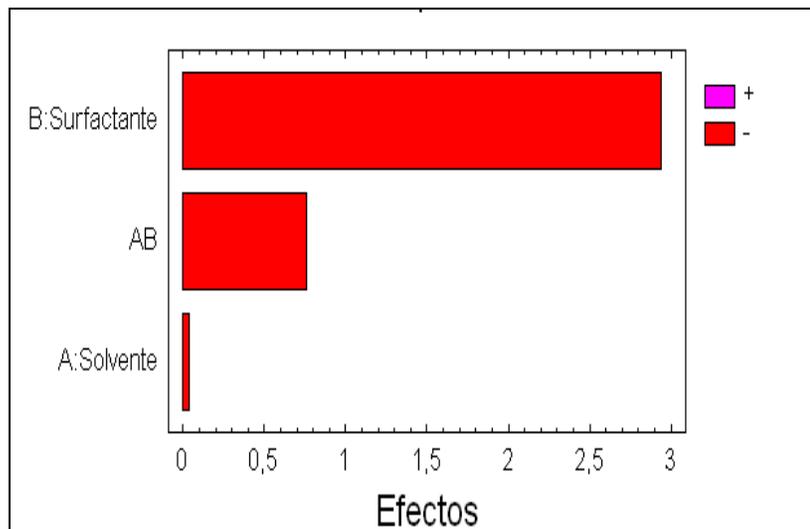


FIGURA D.9: Gráfico de Pareto para la concentración del ingrediente activo al refrigerarse obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0

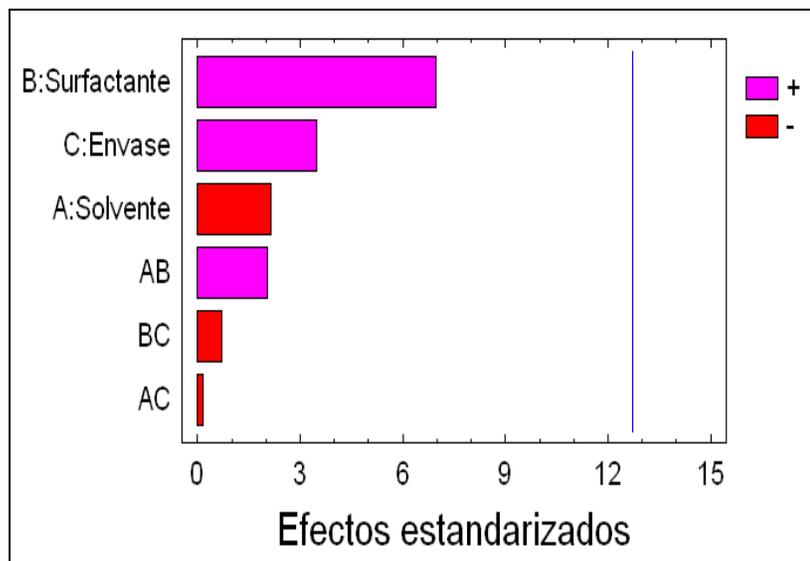


FIGURA D.10: Gráfico de Pareto estandarizado para el pH al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0



CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este capítulo se presenta de manera detallada el problema en estudio; su propósito, así como la situación actual y deseada, el objetivo general y los objetivos específicos de la investigación. De igual manera se describen las razones que justifican la investigación.

1.1 Descripción del problema

Tracker Agro Industrial C.A. es una empresa ubicada en la zona Industrial de Santa Cruz en el estado Aragua, fundada en 1990. Desde 1996 desarrollan la línea de productos veterinarios especialmente para mascotas y grandes animales. La empresa tiene como objetivo suministrar a los clientes lo relacionado al control de ectoparásitos.

La línea de salud animal es muy importante y conocida por la calidad de sus productos, la cual ofrece: champús, garrapaticidas, mosquicidas, matagusanos, entre otros. La buena salud de las mascotas es un beneficio tanto para la empresa que elabora los productos como para los clientes y los animales, no solo porque genera ganancias económicas sino porque están beneficiando a sus clientes con productos de óptima calidad debido al bienestar que sienten los dueños de estos animales al tener en sus manos productos de confianza, y a las mascotas porque están siendo liberados de esa plaga tan incómoda para ellos como son las garrapatas y la sarna.

El Amitrack[®] es un garrapaticida sarnicida de animales grandes y mascotas. Dicho producto está compuesto principalmente por el amitraz (12,5%), el cual es el ingrediente activo, otros aditivos y solventes, en una composición del 87,5%. Se utiliza como acaricida e insecticida en el tratamiento de la dermatosis generalizada, en perros y para el control de ácaros en ganado bovino y ovino.

El amitraz es un producto farmacéutico veterinario que puede ocasionar intoxicación en seres humanos, por lo que requiere de una adecuada manipulación por sus propiedades toxicológicas y químicas. Básicamente el proceso de elaboración del producto comprende: El amitraz se pesa de acuerdo a la cantidad de producto a elaborar y se adiciona al tanque de mezclado que contiene 40% del solvente, se lleva a cabo la agitación de los componentes en dilución por 20 minutos. Al terminar el tiempo de agitación se le agrega el surfactante y estabilizante al tanque de mezclado, se sigue



el proceso de agitación y se completa la mezcla con solvente, de esta manera se obtiene el producto final. Posterior a este procedimiento se verifica que se cumplan los requerimientos del control de calidad y se procede a envasar el mismo para el almacenamiento o distribución en el mercado (ver figura 1.1)

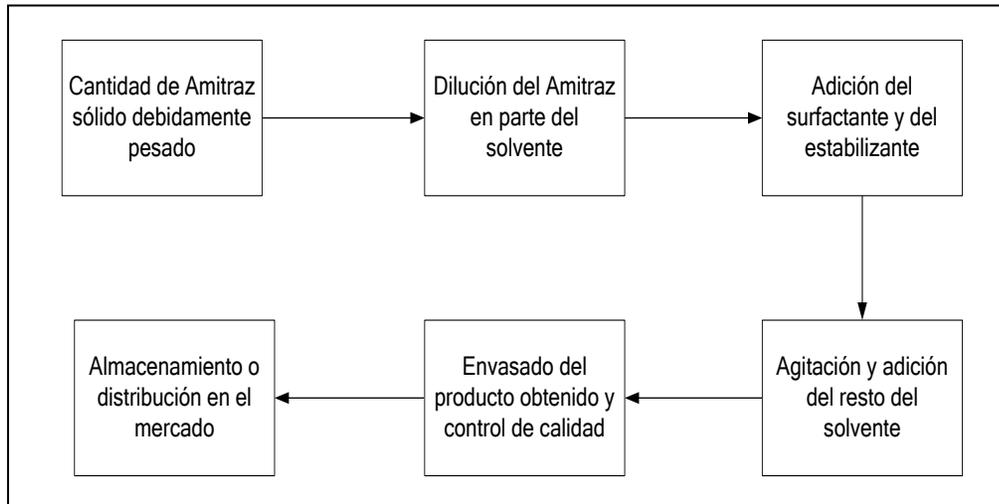


Figura 1.1: Proceso de elaboración del producto

Posterior al procedimiento de elaboración y durante el almacenamiento del producto se observa la presencia de partículas extrañas y la formación de un precipitado cristalino, el cual es desconocido por los fabricantes; esta situación afecta a los consumidores, ocasionando pérdidas a la empresa.

Teniendo en cuenta esta situación, y en la búsqueda de ofrecer una solución para que los compradores puedan obtener este producto, se plantea evaluar las condiciones bajo las cuales se elabora dicho producto como lo son: la composición de los componentes y el proceso de elaboración del mismo, siguiendo un diseño de experimentos, a fin de determinar cuál o cuáles de estas condiciones afecta al Amitrack[®].

1.2 Formulación del problema

En la actualidad la empresa ha dejado de elaborar el Amitrack[®] debido a la existencia de agentes extraños en el producto final, lo cual afecta a los consumidores de este producto y a los animales por la ausencia del mismo. En vista de la situación, se



plantea la interrogante de evaluar las condiciones de elaboración del producto, para así determinar las causas que pueden afectar la composición del Amitrack® y que dan lugar al sólido que se produce en la solución.

Por consiguiente, se plantean las siguientes situaciones:

1.2.1 Situación actual

El Amitrack® producido por la empresa presenta un sólido desconocido posterior a su elaboración y durante el tiempo que permanece en almacenamiento desde aproximadamente 3 años, lo cual ha limitado la producción y distribución del producto.

1.2.2 Situación deseada

La empresa requiere disponer de un estudio que determine las causas que originan la formación del sólido desconocido, para eliminar la presencia del mismo y así obtener el producto con un estándar de calidad óptimo, para la posterior distribución en el mercado de consumidores.

En cuanto al alcance, se realizarán las pruebas a nivel de laboratorio con base en los requerimientos y disponibilidades de la empresa a fin de conocer como influyen los factores a estudiar en el problema planteado.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general:

Mejorar la estabilidad del producto Amitrack® durante el almacenamiento, con la finalidad de establecer las variables que influyen en el comportamiento del producto luego de su elaboración.

1.3.2 Objetivos específicos:

1. Caracterizar el producto Amitrack® por medio de un análisis fisicoquímico y espectroscópico, con el propósito de determinar sus características y propiedades.
2. Analizar las variables que influyen en la estabilidad del producto Amitrack®, con el fin de determinar los factores que generan alteración en el producto.
3. Realizar un diseño de experimentos seleccionando las variables a mejorar y sus respectivos niveles, a fin de elaborar distintas versiones del producto Amitrack®.



4. Caracterizar los productos elaborados y realizar pruebas de envejecimiento prematuro, con la finalidad de evaluar el comportamiento del producto frente a situaciones adversas y obtener la mejor combinación de los factores estudiados.
5. Analizar los efectos de los cambios realizados en la elaboración del producto Amitrack[®], con el propósito de determinar su influencia en la estabilidad del producto.
6. Elaborar el producto seleccionado a nivel de proceso, a fin de verificar los resultados y reajustar los cambios realizados.
7. Realizar un análisis económico del producto elaborado, con el fin de estimar el beneficio de las mejoras propuestas.

1.4 Justificación del Problema

Durante los últimos diez años una empresa vinculada al sector agroindustrial se ha dedicado a elaborar una gran variedad de productos a fin de mejorar la calidad de vida del hombre y del medio que le rodea. Para que un producto garrapaticida pueda llevar a cabo su función (mientras se encuentre dentro del tiempo de vida útil) debe mantener sus propiedades originales aun después de fabricado, almacenado y destapado.

La conveniencia de este proyecto está asociada a la determinación de las causas y posibles soluciones a uno de los problemas que en los últimos tres años ha llamado la atención de los ingenieros a cargo de dicha empresa el cual consiste en la aparición de un sólido posterior a la elaboración del producto Amitrack[®], siendo esta situación poco conveniente ya que disminuye la calidad del producto final que se ofrece al público y representa la pérdida a nivel económico de aproximadamente 60000 L de este producto.

Para la elaboración de este trabajo se hace necesario poner en práctica los fundamentos adquiridos a lo largo del estudio de la carrera, específicamente los relacionados con el área de la química orgánica, del análisis de los materiales y del manejo de datos de forma estadística. Además ofrece una extraordinaria oportunidad en el ámbito laboral e industrial.



Esta investigación basa su importancia en el hecho de que otras pequeñas y medianas industrias del ramo agroindustrial, tal vez, presentan inconvenientes similares con la gama de productos que ofrecen o simplemente en un futuro cuando deseen realizar ciertas modificaciones a su producto podrán tomar los resultados de esta investigación como referencia, permitiendo que sean competitivas en el campo de la parasitología veterinaria.

Para la búsqueda y ataque de las distintas interrelaciones que favorecen la formación de estos sólidos indeseables se empleará un diseño experimental, lo cual ayudará a resolver un problema práctico – industrial.

Adicionalmente esta investigación presenta un aporte metodológico, ya que partiendo de un problema particular y estableciendo una estrategia apropiada se determinan y evalúan las posibles causas y efectos del fenómeno desconocido, ofreciendo la oportunidad de conocer en mayor medida el comportamiento e interrelación de las variables de proceso y el surgimiento de recomendaciones para mejorar la forma de manipular las mismas. A su vez presenta la posibilidad de que la exploración resulte fructífera u origine nuevas áreas de estudio.

Por último, es de relevancia para la Universidad de Carabobo, en especial para los estudiantes de las facultades de Ingeniería y Licenciatura en Química, pues se pone en práctica y se analizan los resultados mediante el diseño de experimentos, el cual es un tema de amplia e interesante aplicación en dichas carreras y no es impartido directamente dentro del pensum de estudio.

1.5 Limitaciones

Se podrían considerar como condiciones adversas para el desarrollo de esta investigación el tiempo de ejecución destinado para el proyecto, pues podría prolongarse a causa del número de repeticiones que deben realizarse durante la recolección de datos en los estudios experimentales y a la falta de algún reactivo o al daño de equipos necesarios para realizar las pruebas de caracterización del producto final.

Otra de las restricciones sería el suministro de la información o búsqueda de la misma, por parte del personal que labora en la empresa, ya que el análisis del producto



va dirigido básicamente a cada uno de los componentes que lo integran y al método bajo el cual es elaborado.



CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO - REFERENCIAL

En esta sección se presenta el sustento de la situación problema a fin de reflejar los conceptos, definiciones y enfoques que conforman y se relacionan con la investigación, así como trabajos especiales de grado y proyectos relacionados, haciéndose énfasis en los objetivos que persiguen cada uno de los estudios.

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Acosta, Wilmer (2006). **Formulación de un bioinsecticida usando aceite Neem como agente activo.** Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias y Tecnología. Departamento de Química.

El objetivo general de este trabajo de investigación fue formular un bioinsecticida a base de aceite de Neem extraídos de las semillas del árbol de Neem, para lo cual se realizó una técnica de extracción del aceite y se determinó la estabilidad y resistencia de las mezclas en el tiempo. Finalmente se comprobó la efectividad del producto en las diferentes etapas de crecimiento de la mosca blanca (*Bemisia tabaci*). Con base en los resultados obtenidos se determinó que las mejores mezclas son las que utilizan aceite de ricino y sésamo. También se observó que al aumentar la temperatura disminuye la concentración de azadiractina, el ingrediente activo de la formulación.

Este trabajo presenta similitud con la investigación en desarrollo debido a que dentro de los objetivos propuestos se encuentra la formulación, aplicación de técnicas de análisis instrumental, ensayos de temperatura y de radiación UV. La diferencia con la nueva investigación es que se trata de un producto garrapaticida con un componente activo diferente.

Barton, Robert (1997). **Pre – Experiment plainning for designed experiment: Graphical methods (Planificación Pre – experimental para el diseño de experimentos: Métodos Gráficos)** Journal of Quality Technology.



El autor de este artículo científico aplicó las fases pre - experimentales para el diseño de experimento a fin de reconocer los factores que afectan el audio de un disco de video durante su proceso de fabricación. Para ello explicaba explícitamente la elaboración e interpretación de diagramas (IDEFO y causa – efecto) y gráficos que ayudan a clasificar las variables, jerarquizar las posibles causas y determinar el modelo o hipótesis matemática que mejor se ajusta para encontrar la interrelación entre las variables independientes y dependientes.

El aporte que brindó este artículo a la investigación en cuestión es significativa, ya que se podrían considerar las técnicas mencionadas al momento de elaborar el plan de trabajo, lo cual asegura un análisis inicial completo, un establecimiento del propósito de cada experimento y el empleo de técnicas gráficas que facilitan al investigador los resultados estadísticos obtenidos, haciendo apreciar aspectos importantes que harán más eficaces los experimentos a realizar. Este artículo discrepa con la investigación a desarrollar no sólo en el ejemplo para el cual se aplicaron estas fases sino también en el hecho de que no se buscarán expresiones matemáticas que traten de simular y adaptarse a los fenómenos que puedan generarse en el curso de esta exploración.

Bernal, J. y Jiménez, J. (1997). **Influence of solvent and storage conditions on the stability of acaricide standard stock solutions (Influencia de solventes y condiciones de almacenamiento sobre la estabilidad de soluciones con acción acaricida en condiciones estándares)**. Journal of Chromatography.

Esta investigación buscó probar la estabilidad del bromopropilato, coumafos, amitraz y soluciones de clorodimetilformol en metanol y n-hexano durante 80 días, según las condiciones de almacenaje (exposición a luz solar directa y refrigeración a 4°C) ya que estos productos con el paso del tiempo sufren degradación de sus componentes. Los autores encontraron que las soluciones acaricidas en metanol son más inestables que en n-hexano, siendo las soluciones de amitraz las menos estables pues comienza a degradarse justo después de su preparación, concluyendo que todas



estas soluciones es conveniente almacenarlas en lugares protegidos de la luz solar y a bajas temperaturas.

Este trabajo presenta una gran similitud en la metodología con la cual se llevará la investigación que se pretende desarrollar debido que se llevaron estudios minuciosos no sólo a nivel del amitraz en soluciones (aunque no son las que se emplean para la formulación del garrapaticida a estudiar) sino de los compuestos que se degradan incluyendo su identificación y evolución. Sin embargo las diferencias presentes son los tipos de solventes utilizados y que la solución que contiene al amitraz tiene presentes otros compuestos químicos.

Boweles, M. y Montgomery, D. (1998). **How to formulate the ultimate margarita: a tutorial on experiments with mixture (Cómo lograr la mejor formulación de una margarita: una explicación a cerca del diseño de experimentos con mezclas).** Revista Quality Engineering.

Este artículo científico tuvo como finalidad lograr la mejor formulación de un producto si se poseen varios componentes, los cuales se añaden según unas determinadas proporciones Para ello siguen un diseño de experimentos con mezclas, ya que usando la técnica de experimentos para mezcla, requiere una inversión menor de tiempo que el método tradicional para el diseño de experimentos.

Por tal motivo tomaron como ejemplo la preparación de una bebida alcohólica conocida como margarita, la cual está compuesta por cuatro ingredientes (tequila, jugo de limón, mezcla comercial para margarita y triple sec) y empleando el sistema de coordenadas triangular encontraron optimizar y elaborar la gráfica de propiedades y rangos máximos de respuesta permitidos.

Su similitud con la investigación a realizar parte del hecho que entre los objetivos planteados se desea encontrar la mejor combinación de los factores a estudiar pues según la literatura muchas variaciones en la elaboración de productos se presentan por problemas en la mixtura original. Esto a su vez origina la principal diferencia ya que estos autores analizan el problema a partir de la reformulación de dicha bebida debido a



que no se conocen los límites mínimos y máximos entre los cuales puede estar una proporción específica.

Brimecombe, R. y Limson, J. (2006). **Electrochemical Investigation of the Effect of pH and Solvent on Amitraz Stability (Investigación electroquímica del efecto del pH y el solvente en la estabilidad del Amitraz)**. Fundación nacional de la investigación (NRF) de Sudáfrica y Universidad de Rhodes.

Este artículo examinó particularmente la degradación del amitraz y de la naturaleza de los intermediarios toxicológicos formados debido a la acción del pH y el tipo de solvente utilizado. Usaron métodos electroquímicos para examinar el comportamiento del amitraz e identificar los intermediarios que afectan la estabilidad del mismo. Los estudios demostraron degradación rápida del amitraz al 2,4-dimetilanilina y es aún más rápida si el pH es mayor a 3, formándose el 2,4-dimetilfenilformamida y el 2,4-dimetilanilina. Adicionalmente se comprueba que el amitraz degrada al 2,4-dimetilfenilformamida en etanol y metanol y es estable en acetonitrilo y dimetilsulfóxido.

La contribución de este artículo con la investigación en desarrollo es muy importante, debido a que sugiere cuáles son los factores que influyen en la inestabilidad del producto amitraz; adicional al uso de métodos electroquímicos rápidos que permiten el análisis de los resultados que se obtienen en el proceso de experimentación. Las diferencias presentes con la investigación es que no se examinan los productos de degradación, sólo se determina su presencia en el producto y se identifican.

Brimecombe, R. y Limson, J. (2006). **Voltammetric análisis of the acaricide amitraz and its degradant, 2,4-dimethylaniline (Análisis voltamétrico del acaricida amitraz y su degradante el 2,4-dimetilanilina)**. Fundación nacional de la investigación (NRF) de Sudáfrica y Universidad de Rhodes.

Esta investigación fue desarrollada utilizando un voltámetro cíclico para la oxidación irreversible del amitraz y su producto de degradación final. Determinando que



el solvente ideal para la disolución del amitraz y de la 2,4-dimetilanilina, y el almacenador intermediario más adecuado es el acetonitrilo y el Britton – Robinson (BR), respectivamente. Además se demostró que el método electroquímico utilizado es adecuado para el análisis directo del amitraz.

Entre las semejanzas que presenta esta investigación con la actual es que entre los solventes utilizados durante la determinación de la concentración de amitraz por HPLC se encuentra el acetonitrilo, adicionalmente proporciona alternativas para la exploración del amitraz y sus derivados. La discrepancia con la investigación en desarrollo es que no se realiza un análisis voltamétrico directo al amitraz.

Corta, E. y Bakkali, A. (1998). **Kinetics and mechanism of amitraz hydrolysis in aqueous media by HPLC and GC-MS (Cinética y mecanismo de hidrólisis del Amitraz en medio acuoso por HPLC y GC-MS)** Departamento de química analítica de la Universidad de Basque Country. España.

En este artículo científico se examinaron los procesos de degradación del amitraz en medios acuosos por medio de la espectrometría, HPLC y GC-MS. Se demostró que el amitraz sufre reacciones de hidrólisis en una gama de pH ácidos y básicos, en donde fueron identificados los principales productos de estas reacciones como el 2,4-dimetilanilina en pH muy ácidos ($\text{pH} < 3$), el N-(2,4-dimetilfenil) formamida en pH menos ácidos ($\text{pH}: 3-6$) y el N-(2,4-dimetilfenil) metoxiimina en pH básico. Se concluyó que el amitraz es inestable en toda la gama de pH y que sufre una hidrólisis rápida en pH ácidos.

La contribución de este artículo con la investigación es muy significativa, ya que sugiere cuales son los productos de degradación del amitraz y dentro de que valores de pH se pueden presentar. Adicionalmente mostró el uso de las técnicas espectrométricas utilizadas para la determinación de los mismos. Las diferencias presentes con la investigación en desarrollo es que se quieren evaluar las causas de la hidrólisis del amitraz y generar las posibles soluciones al problema planteado.



Roy, A. y Prasad, G. (1999). **Reduction of gold – plating thickness variation (Variación de espesor en el proceso de recubrimiento con oro)**. Revista Quality Engineering.

Este artículo presentó un resumen del estudio de las variables que afectan la uniformidad del espesor en el recubrimiento de oro que poseen los relojes, a fin de obtener un ahorro económico considerable. Luego de aplicar un análisis de varianza a los resultados obtenidos se concluyó que el pH, la gravedad específica, el diseño del transportador y la agitación eran factores que causaban variaciones importantes en el espesor; obteniendo la mejor combinación de los factores que podrían disminuir aún más la variación del espesor en los engastes.

Este antecedente presenta similitud con la investigación que se lleva a cabo ya que aplica una metodología análoga con la cual se desea identificar y examinar la naturaleza y las fuentes de variación hasta obtener una combinación apropiada de los parámetros del proceso. Sin embargo, los materiales para los cuales se aplicó la técnica y los equipos empleados para la obtención de la variable respuesta, no corresponden con los que se utilizarán en esta investigación.

2.2. CONSIDERACIONES SOBRE LOS GARRAPATICIDAS

Un garrapaticida o acaricida es un insecticida que se utiliza para matar o eliminar, controlar, prevenir, repeler o atenuar la presencia o acción de los ácaros de distintos tipos, en cualquier medio. Suelen utilizarse para combatir ácaros parásitos de otros animales como es el caso de la garrapata. La garrapata figura como uno de los ectoparásitos de mayor importancia económica a escala mundial, por las mermas que ocasiona en la producción de ganado bovino, caprino, lanar y caballar.

La importancia que adquiere el control de estos ectoparásitos, como la garrapata, es que ocasiona pérdidas millonarias en la economía pecuaria mundial, pues una consecuencia directa de su infestación es la disminución en la cantidad de alimentos que ingiere el ganado, las pérdidas de peso por toxinas e irritación, las anemias



producidas por pérdida de sangre, transmisión de hemoparásitos, acceso de bacterias, micosis dermales y lavas de moscas a través de las perforaciones y la considerable depreciación de las pieles a causa de los piquetes para succionar la sangre (Kemp, 2005).

Desde el punto de vista comercial existen siete géneros importantes de garrapatas: Ixodidae (*Amblyomma* spp., *Boophilus* spp., *Dermacentor* spp., *Haemaphysalis* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* y *Rhipicephalus*) y dos de Argasidae (*Ornithodoros* spp. y *Otobius* spp.)

Diversos productos químicos son utilizados actualmente para la lucha contra la garrapata (arseniacaes, clorinados, organofosforados, carbamatos y más recientemente, amidinas y piretroides).

El Amitrack® es un producto garrapaticida formulado con diferentes ingredientes, los cuales se describen a continuación.

2.2.1 El amitraz

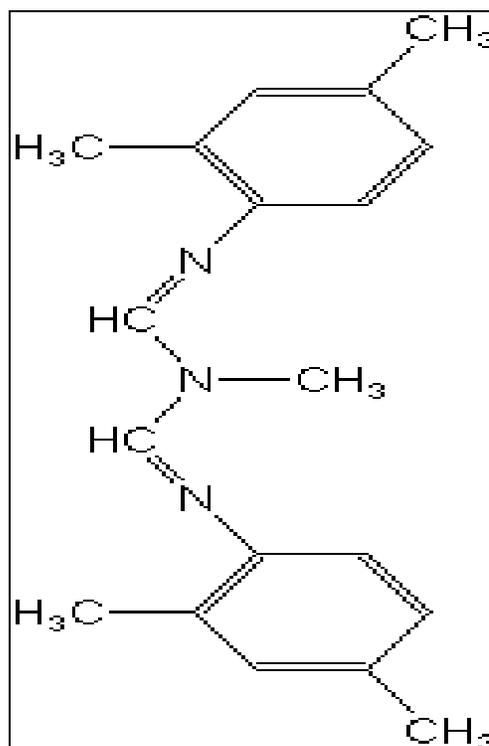
Es un producto farmacéutico veterinario y la única droga aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) para el tratamiento de la dermodicosis generalizada en perros y para el control de ácaros en ganado bovino y ovino; y que ha simplificado el régimen terapéutico para el cliente y el veterinario.

Es un compuesto amidina, con propiedades insecticidas y acaricidas, el cual pasa por una conversión metabólica y se convierte en un metabolito activo. El amitraz sólo es ligeramente soluble en agua, pero es soluble en solventes orgánicos, requiere de aguas duras (mayores a 120 ppm de dureza total) y de grado de acidez alcalino, para que no se hidrolicen sus activos o sus emulsificantes. Su estructura molecular se muestra en la figura 2.1.

Se emplea como ingrediente activo de algunos insecticidas y acaricidas que comúnmente son utilizados para eliminar los ácaros que infesten al ganado, debido a que actúa a nivel del metabolismo energético de los parásitos provocando un rápido desprendimiento de las garrapatas presentes en el animal. Esto demuestra su alta efectividad y baja toxicidad para los animales (aún los gestantes, la fauna silvestre y el hombre) degradándose en el suelo en aproximadamente 24 horas. El amitraz también



es conocido comercialmente como Acarac, Acadrex, Azodieno, Baam, Bumetran, Daniant, Ectodex, Edrizar, Istambul, Maitac, Mitac, Ovasyn, Tactic, Triatix, Triatox, Topline, Tudy, entre otros.



Fuente: Bernal y Nozal, 1997

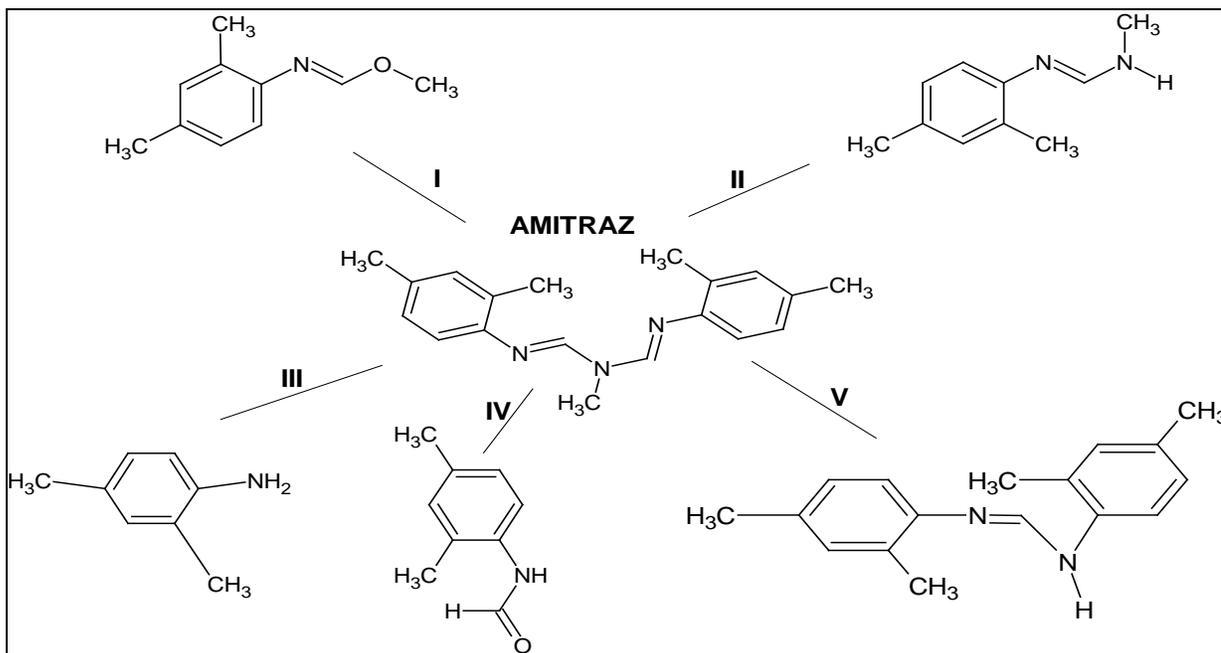
Figura 2.1. Estructura molecular del amitraz

El amitraz se hidroliza fácilmente bajo las siguientes condiciones: exposición a la luz del sol (exposición a la luz ultravioleta), grado de acidez (pH) bajo, a través del metabolismo por la acción de las bacterias, tales como las especies presentes en las heces del ganado. Otras condiciones son las características de las soluciones, como la fuerza iónica, la temperatura y la solubilidad (Brimecombe y Limson, 2006).

La reacción de hidrólisis varía de acuerdo al valor del pH siendo más rápida en pH ácidos. Por medio de diferentes estudios se han identificado diferentes productos de degradación, como lo son: La 2,4-dimetilanilina en pH muy ácidos (pH<3), el N-(2,4-dimetilfenil) formamida en pH menos ácidos (pH: 3-6) y el N-(2,4-dimetilfenil) metoxiimina en pH básico, también se han encontrado compuestos como la N-(2,4-dimetilfenil)-N-metilmetanimidamida; y N, N'-di(2,4-dimetilfenil) metanimidamida. Las



estructuras de estos compuestos de degradación se muestran en la figura 2.2 bajo la denominación de: III, IV, I, II y V respectivamente (Bernal y Nozal, 1997).



Fuente: Bernal y Nozal, 1997

Figura 2.2 Estructuras de los productos de degradación del amitraz.

Las concentraciones de este elemento pueden variar según sea el animal a tratar. Se emplea en diversas modalidades, las cuales varían según el fabricante y las necesidades del usuario, entre ellas se encuentran: baños de inmersión con algún producto que contenga amitraz como ingrediente activo o impregnado los collares (hechos de cloruro de polivinilo) de los animales. Además se le atribuye la propiedad de disminuir la fertilidad en ratas y conejos.

2.2.2 SOLVENTES

El amitraz por ser un compuesto orgánico es soluble en compuestos con carácter de hidrocarburos aromáticos; por lo que en su dilución se utiliza el solvesso 100 y el xileno.



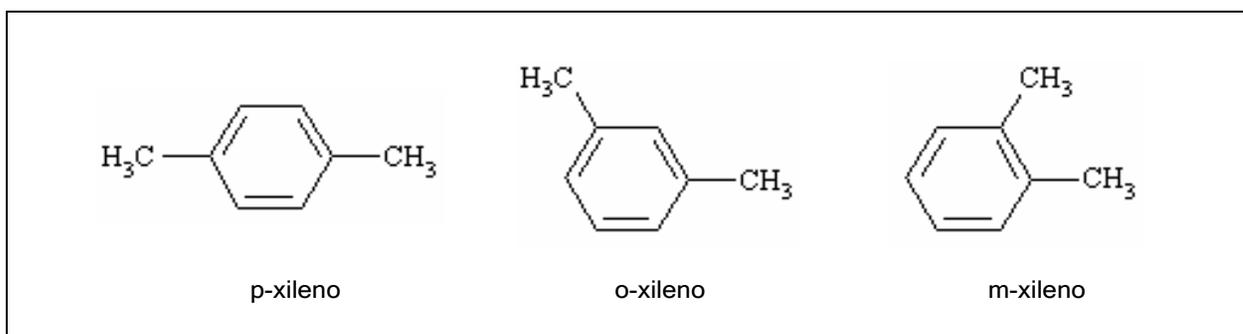
A. Solvesso 100

El solvesso 100 conocido también como shellsol AB es un hidrocarburo aromático. Se presenta en diferentes grados los cual se diferencia por el contenido de carbonos presentes. El shellsol AB tiene una mezcla de hidrocarburos (C9) y un contenido mayor al 99% en aromáticos.

Este tipo de solvente se utiliza en la industria de procesos químicos, tintas de impresión, limpiadores en preservativos de la madera y en formulaciones de pesticidas; su evaporación es lenta y es no inflamable. Las propiedades fisicoquímicas de este compuesto se resumen en la tabla 2.1, así como su toxicología en la tabla 2.2 (Shellsol, 2006).

B. Xileno

El xileno también llamado dimetilbenceno es un hidrocarburo aromático, según la posición relativa de los grupos metilos en el anillo, se diferencian los orto, meta y para-xileno (figura 2.3).



Fuente: Morrison y Boyd, 1990

Figura 2.3: Estructuras del xileno

El producto comercial y utilizado como solvente es una mezcla de los isómeros. Los xilenos son buenos disolventes y se usan como tales en la dilución de compuestos orgánicos; además forman parte de muchas formulaciones de combustibles de gasolina donde destacan por su elevado índice octano. Las propiedades fisicoquímicas de este compuesto se resumen en la tabla 2.1 y las propiedades toxicología en la tabla 2.2 (Xileno, 2005).



TABLA 2.1
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS

Factores \ Compuesto	Amitraz [*]	Solveso 100 ^{**}	Xileno ^{***}
Ficha de seguridad	SDBS N° 45540		
Fórmula química	C ₁₉ H ₂₃ N ₃	—	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂
Peso molecular	293,4	—	106
Punto de ebullición (°C)	—	170,0	137,0-143,0
Punto de fusión (°C)	86	—	>-34,0
Densidad relativa (agua = 1)	1,1	0,8765	0,8672
Solubilidad en agua	Ninguna	Insoluble	Insoluble
Presión de vapor (Pa)	Muy baja	< 1300	700
Índice de refracción @ 20 °C	—	1,5070	1,5000
Estado físico (color y olor)	Cristales incolores	Líquido incolore con olor aromático	Líquido incolore con olor aromático

Fuentes: ^{*} Manual Bayer, (2000), ^{**} Centro Químico, (2006), ^{**} Shell Chemicals, (2006), ^{***} Fichas internacionales de seguridad química, (2000), ^{***} Hoja de datos de seguridad, (2005)



TABLA 2.2
TOXICOLOGÍA DE LOS COMPUESTOS UTILIZADOS DURANTE LA
FORMULACIÓN DEL GARRAPATICIDA

COMPUESTO	EXPOSICIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO	MEDIDAS PREVENTIVAS
Amitraz *	- <u>Inhalación</u> : Evaporación a 20°C es despreciable pero de encontrarse en forma de polvo puede alcanzar una concentración nociva de partículas en el aire. - <u>Absorción</u> : a través de la piel.	- <u>Absorción</u> : Ruborización transitoria de la piel - <u>Inhalación e ingestión</u> : Alteraciones cardíacas, disminución de la tensión arterial, hipotermia.	Aire limpio, reposo y proporcionar asistencia médica.	- Quitar ropas contaminadas - Aclarar y lavar la piel con agua y jabón - Utilizar guantes y traje protector. - No comer, ni beber ni fumar durante el trabajo. - Ventilación adecuada. - Gafas protectoras.
Solvesso 100 **	- <u>Inhalación</u> - <u>Ingestión</u> - <u>absorción</u>	<u>Absorción</u> : Piel seca, enrojecimiento. - <u>Inhalación</u> : vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, pérdida del conocimiento. - <u>Ingestión</u> : sensación de ardor. - <u>Ojos</u> : Enrojecimiento, dolor	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada. Si el daño es en los ojos lave con abundante agua, por 15 minutos aproximadamente. En caso de presentar signos en la piel lavar la parte afectada con agua y jabón, aplicar crema rica en emolientes.	- Higiene estricta. - En caso de emergencia usar mascarilla respiratoria. - Guantes y gafas protectoras. - Ventilación apropiada y adecuada extracción de aire. - No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo
Xileno ***	- <u>Inhalación</u> - <u>Ingestión</u> - <u>absorción</u>	<u>Absorción</u> : Piel seca, enrojecimiento. - <u>Inhalación</u> : vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, pérdida del conocimiento. - <u>Ingestión</u> : Dolor abdominal, sensación de quemazón	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada. En caso de ingestión no provocar el vómito y proporcionar asistencia médica.	- Higiene estricta. - Evitar la exposición de mujeres embarazadas. - Guantes y gafas protectoras. - Ventilación apropiada. - No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo

Fuentes: Manual Bayer, (2000), ** Centro Químico, (2006), *** Fichas internacionales de seguridad química, (2000)



2.2.3 SURFACTANTES

La palabra surfactante, agente activo de superficie, se utiliza para denotar a una sustancia que posee una actividad superficial o interfacial, con una naturaleza química o estructura no polar, con tendencia a localizarse en la interfase formando una capa monomolecular adsorbida en la misma que cambia el valor de la tensión superficial. También se le atribuye el significado de tensoactivo, que se refiere a una actividad o acción sobre la tensión superficial o interfacial, es decir sobre la energía libre de Gibbs (una propiedad de la sustancia). Este término es equivalente si se supone que la actividad superficial o interfacial se traduce necesariamente por un descenso de la tensión.

Las propiedades generales y comportamiento de los agentes tensoactivos se deben al carácter dual de sus moléculas (grupo hidrófilo y lipófilo). Es así como el antagonismo entre estas dos secciones de su molécula y el equilibrio entre ellas es la que da al compuesto sus propiedades activas de superficie. El grupo hidrófilo ejerce un efecto solubilizante y tiende a llevar a la molécula a disolución completa. El grupo hidrófobo o lipófilo, en cambio, debido a su insolubilidad tiende a contrarrestar la tendencia del otro. Si se logra el equilibrio adecuado entre los dos grupos, se observa que la sustancia no se disuelve por completo, concentrándose en la interfase con sus moléculas orientadas de tal forma que los grupos hidrófilos se orientan hacia la fase acuosa, mientras que los hidrófobos hacia la no acuosa o a la fase vapor (Fernández y Salager, 2004).

Desde el punto de vista comercial los surfactantes se clasifican según aplicación, sin embargo muchos surfactantes son susceptibles de ser utilizados en aplicaciones diferentes.

- Los surfactantes aniónicos.
- Los surfactantes no iónicos.
- Los surfactantes catiónicos.

Las materias primas utilizadas en la elaboración de los surfactantes tiene orígenes diversos y su transformación puede seguir un camino simple o complejo según sea el caso. La materia prima para obtener la parte hidrófoba o lipofílica de los surfactantes, y también el óxido de etileno es de origen orgánico; y los grupos



hidrofílicos (compuestos del nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo) son productos químicos corrientes.

En la formulación del garrapaticida se utiliza el surfactante de tipo no iónico; el cual en solución acuosa no se ioniza, puesto que posee grupos hidrófilos del tipo alcohol, fenol, éter o amida. Una alta proporción de este tipo de surfactante puede tornarse relativamente hidrofílico gracias a la presencia de una cadena poliéter del tipo polióxido de etileno. El grupo hidrofobo es generalmente un radical alquilo o alquil benceno y a veces una estructura de origen natural como un ácido graso, sobre todo cuando se requiere una baja toxicidad.

Los surfactantes no iónicos tienen la ventaja de que son estables con la mayoría de los productos químicos en las concentraciones usuales de empleo. Al no ionizarse en agua, no forman sales con los iones metálicos y son igualmente efectivos en aguas blandas y duras. Su naturaleza química los hace compatibles con otros tensoactivos aniónicos, catiónicos y coloides cargados positiva y negativamente. Estas características, los hace valiosos como materia prima para la formulación de diversos productos industriales.

En los agentes no iónicos el grupo hidrofóbico está formado por una cadena larga que contienen una serie de grupos débilmente solubilizantes (hidrofílicos) tales como enlaces etéreos o grupos hidroxilos en sus moléculas. La repetición de estas unidades débiles tiene el mismo efecto que un hidrófilo fuerte, pero no hay ninguna ionización.

Los surfactantes no-iónicos son buenos detergentes, humectantes y emulsionantes. Algunos poseen excelentes propiedades espumantes, un muy bajo nivel de toxicidad y se utilizan en la fabricación de fármacos, cosméticos y alimentos. Existen numerosos tipos, sin embargo el mercado lo dominan los productos etoxilados, aquellos donde el grupo hidrofílico es una cadena polióxido de etileno fijada por la función hidroxilo o amina (Salager, 2002).

A. El *Detex*

El *Detex* se encuentra dentro de este grupo como un alquil-fenol etoxilado, el cual se produce al sustituir una olefina de tipo trímero o tetrámero de propileno o dímero del isobutileno en el núcleo aromático para producir respectivamente los nonil, dodecil y



octal fenoles. Estos productos son evidentemente ramificados y por tanto poco biodegradables, son particularmente apreciados en las formulaciones con ambiente fuertemente electrolítico, ácidos para limpieza de metales, detergentes para la industria láctea, emulsiones agrícolas, entre otras (Salager, 2002).

B. Emulsogen IT

El *emulsogen IT* al igual que el Detex es un tensoactivo noiónico utilizado también en las formulaciones del garrapaticida; es un líquido pastoso o pasta color amarillenta. Está compuesto de aceite de ricino hidrogenado etoxilado con óxido de etileno, es muy soluble en agua, soluble en alcohol y acetato de etilo (Emulsogen, 2004).

2.2.4 Emulsificantes

Los emulsificantes son sustancias que hacen posible una emulsión, sirviendo como agente dispersante al adicionarse a la mezcla de dos fases miscibles entre sí. En la preparación del garrapaticida se hace uso de un emulsificante para mantener la mezcla homogénea. El emulsificante utilizado es el aceite de soya, al cual se le hace referencia a continuación.

Aceite de soya

Las grasas son sustancias biológicas insolubles en agua, pero solubles en solventes no polares como éter, cloroformo, benceno, acetona y otros similares. La grasa de la soya se extrae en forma de aceite, cuyo contenido de grasas saturadas es bajo en comparación a las grasas de origen animal (como manteca de cerdo, tocino, entre otras). El aceite de soya tiene tanto aplicaciones en la industria de alimentos como en la industria manufacturera.

Los cinco principales ácidos grasos presentes en el aceite de soya son el ácido palmítico, esteárico, linoléico y linolénico. Los ácidos difieren en el número de carbonos e hidrógenos que contienen. Aproximadamente de 1,5 a 2,5% de la grasa presente en la soya se encuentra en forma de lecitina. La lecitina es un fosfolípido que se separa del aceite de soya a través de un proceso de desgomado y se vende como un producto de alto valor comercial (Aceite de soya, 2004).



La lecitina también es un emulsificante natural utilizado como agente humectante, dispersante, lubricante, modificador de viscosidad instantaneizador, siendo muy eficaz, por lo cual se adiciona en pequeñas cantidades a diferentes productos alimenticios u otros productos para asegurar una mezcla homogénea de todos los ingredientes presentes, está integrada por dos fosfolípidos conocidos como: colina e inositol (Lecitina de soya, 2006).

2.2.5 Envases de almacenamiento

A. PET

El PET, cuyo nombre técnico es Polietileno Tereftalato, fue patentado como un polímero para fibra por J.R. Whinfield y J.T. Dickinson en 1941. Es un polímero plástico que se obtiene mediante un proceso de polimerización de ácido tereftálico y monoetilenglicol. Es un polímero lineal, con un alto grado de cristalinidad y termoplástico en su comportamiento, lo cual lo hace apto para ser transformado mediante procesos de extrusión, inyección, inyección-soplado y termoformado.

La fórmula química del polietileno tereftalato o politereftalato de etileno, es la siguiente:



El PET es un material caracterizado por su gran ligereza y resistencia mecánica a la compresión y a las caídas, alto grado de transparencia y brillo, por conservar el sabor y aroma de los alimentos, además de poseer una buena resistencia a la intemperie, estabilidad cromática, resistencia a la radiación UV, por ser una barrera contra los gases, por ser 100% reciclable y con posibilidad de producir envases reutilizables, lo cual lo ha llevado a desplazar a otros materiales como por ejemplo al PVC. Su temperatura de fusión y relativa es de 255 y 155 °C, respectivamente.

El PET presenta buena resistencia química a grasas y aceites presentes en alimentos, soluciones diluidas de ácidos minerales, álcalis, sales, jabones, hidrocarburos alifáticos y alcoholes y poca resistencia a solventes halogenados, aromáticos y cetonas de bajo peso molecular (Envases Pet, 2006).



Su empleo actual es muy diverso. Como envase se emplea en bebidas carbónicas, aceite, aguas minerales, zumos, té y bebidas isotónicas, vinos y bebidas alcohólicas, salsas y otros alimentos, detergentes y productos de limpieza, productos cosméticos, productos químicos, lubricantes, productos para tratamientos agrícolas, fabricación de piezas o partes sometidas a trabajos duros en equipos eléctricos y electrónicos (carcasa de condensadores), componentes de sistemas de incendio, asas de hornos, depósitos de combustible, partes de carburadores y piezas para automóviles sometidas a vicios intensivos, carretes de bobinas y sistemas de aislamiento, y como sustituyente de aluminio en motores eléctricos (Hans, 1993).

B. COEX

El envase coextruido está formado por tres capas: una barrera interna de nylon y una externa de polietileno de alta densidad. Debido a que solo los plásticos similares se pueden soldar, se ha dispuesto de una capa adhesiva entre ambas.

La coextrusión es la forma más efectiva de combinar las características favorables de estos materiales. La capa interna de nylon, es un copolímero de vinil, alcohol y etileno, que constituye una excelente barrera contra la permeabilidad de olores y de ciertos gases incluyendo al oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y helio.

El polietileno de alta densidad, proporciona una considerable resistencia mecánica, además de ser considerado un excelente polímero para las sustancias químicas y con especial resistencia a los factores ambientales.

En la industria agroquímica, los envases coextruidos confieren seguridad y confiabilidad en el envasamiento, garantizando la retención de sustancias tóxicas y evitando la fuga del producto riesgoso hacia el exterior del envase. De acuerdo con el producto a envasar se deben seleccionar los materiales y la cantidad de capas, dependiendo de esta elección la eficacia del envase.

Para agroquímicos se usan cuatro capas: la capa interior de poliamida (PA), en contacto con el producto, es la capa de barrera; la segunda el agente adhesivo, que establece la unión entre la capa de barrera y las capa portadora de polietileno de alta densidad (HDPE) o tercer capa, que absorbe al material generado como scrap del mismo proceso, más HDPE virgen; la cuarta capa, de decoración es de polietileno de



alta densidad y alto peso molecular más el pigmento deseado (Coex de Venezuela, 2004).

C. ALUMINIO

El aluminio es un metal que reúne una serie de propiedades mecánicas excelentes dentro del grupo de los metales no férreos, de ahí su elevado uso en la industria; debido a que la ligereza, la densidad del aluminio (2,70 g/cm) es realmente baja comparada con la del hierro (7,90 g/cm). Presenta muy buena resistencia a la corrosión gracias a la película de alúmina, que se forma en su superficie de forma espontánea y lo protege de la corrosión.

Como propiedades físicas del aluminio caben resaltar, su alta conductividad térmica y eléctrica, esta última la hace adecuado para muchas aplicaciones dentro de la industria eléctrica, su baja temperatura de fusión y a su elevada temperatura de ebullición hacen al aluminio idóneo para la fundición.

A nivel industrial en la elaboración de recipientes de almacenaje, el aluminio ofrece grandes ventajas en comparación con otros envases: protegen el contenido durante largos periodos ante la entrada de oxígeno y contra la luz, son muy ligeras, son difíciles de romper, presentan una gran comodidad de manejo y ocupan muy poco espacio (Aluminio, 2000).

2.3 CROMATOGRAFÍA

Engloba a un conjunto de técnicas basadas en la separación de los componentes de una mezcla y su posterior detección. Las técnicas cromatográficas son muy variadas, pero en todas ellas hay una fase móvil que consiste en un fluido (gas, líquido o fluido supercrítico) que arrastra a la muestra a través de una fase estacionaria que se trata de un sólido o un líquido fijado en un sólido.

Los componentes de la mezcla interactúan en distinta forma con la fase estacionaria y con la fase móvil. De este modo, los componentes atraviesan la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando. Después de haber pasado los componentes por la fase estacionaria y haberse separado pasan por un detector que



genera una señal que depende de la concentración y del tipo de compuesto (Quattrocchi y Abelaira, 1992).

La cromatografía se puede clasificar dependiendo de las fases (móvil o estacionaria) que estén en interacción, las cuales pueden ser líquidas, sólidas o gaseosas. Particularmente se estudia a profundidad la cromatografía líquida, en la que destaca la cromatografía líquida de alta resolución o High performance liquid chromatography (HPLC), también denominada cromatografía líquida de alta presión, la cual es el tipo de cromatografía de elución más versátil y ampliamente utilizada. Se utiliza para determinar diversos compuestos orgánicos, inorgánicos y biológicos. En cromatografía líquida, la fase móvil es un disolvente líquido (Skoog y West, 2005).

2.3.1 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

El HPLC es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la fase estacionaria.

En el HPLC el compuesto pasa por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil. El tiempo que tarda un compuesto en ser eluido de la columna se denomina tiempo de retención, característico de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria. La utilización de presión en este tipo de cromatografías incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro la columna mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales, o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la estabilidad y separación de los compuestos.

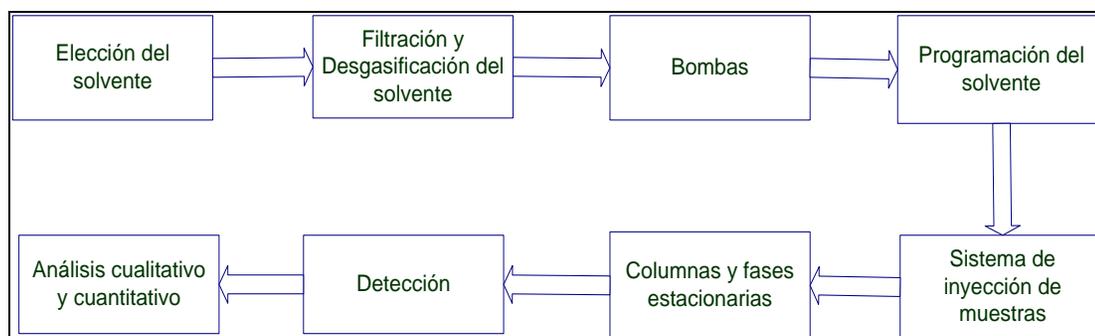
Para identificar el compuesto de HPLC primero debe ser seleccionado un detector. Una vez que el detector se seleccione y se fije a las configuraciones óptimas de la detección, debe ser desarrollado un análisis de la separación. Los parámetros de



este análisis deben ser tales que un pico limpio de una muestra conocida sea observado en el cromatógrafo. El pico que se identifica debe tener un tiempo razonable de retención y se debe separar bien de picos extraños en los niveles de la detección en los cuales el análisis será realizado. Para alterar el tiempo de retención de un compuesto, pueden ser manipulados varios parámetros. El primero es la opción de la columna, otra es la opción de la fase móvil, y la última es la opción del flujo. La identificación de un compuesto de HPLC se logra investigando la literatura y por el ensayo y error. Se debe utilizar una muestra de un compuesto conocido para asegurar la identificación del compuesto desconocido.

La eficiencia de un detector cromatográfico depende de la relación entre la cantidad física medida y la composición del efluente, así como también de las características de la señal transferida (Quattrocchi y Abelaira, 1992).

En sistema HPLC se sigue en diagrama básico, como el que se muestra a continuación:



Fuente: Quattrocchi y Abelaira, 1992

Figura 2.4. Diagrama de un sistema HPLC

2.4. Análisis de sólidos

En el estado sólido las moléculas están prácticamente inmóviles y cada una de ellas experimenta un entorno electrónico ligeramente diferente dando lugar a una señal diferente. Esta variación del entorno electrónico disminuye la resolución de las señales y dificulta su interpretación, sin embargo existen diferentes técnicas que permiten caracterizar a las muestras en estado sólido entre ellas se encuentra la espectroscopia la cual es una técnica instrumental basada en la interacción de la radiación



electromagnética con un analito para identificar sus grupos funcionales o determinar su concentración.

La espectroscopia de resonancia magnética (RMN) es una técnica en la cual los electrones se encuentran sometidos a un campo magnético externo y absorben radiación electromagnética dependiendo del núcleo atómico presente. Para la aplicación de esta técnica es necesario que el momento magnético sea diferente de cero. Esta condición no la cumplen los núcleos con número másico y número atómico par. Los núcleos más importantes en química orgánica son: ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F y ^{15}N . Otros núcleos importantes: ^{29}Si , ^{77}Se , ^{117}Sn , ^{195}Pt , ^{199}Hg , ^{203}Tl , ^{205}Tl , ^{207}Pb .

La espectroscopia infrarroja (IR) (ver tabla 2.3) es un tipo de espectroscopia vibracional donde se mide la longitud de onda e intensidad de la absorción de luz infrarroja media de una muestra. Esto implica el análisis de los movimientos de torsión, rotatorios y de vibración de los átomos en una molécula. Cada longitud de onda de las bandas de absorción infrarroja es típica de enlaces químicos específicos, por ello permite identificar moléculas orgánicas y organometálicas (Streitwieser y Heathcock, 1989).

TABLA 2.3
ABSORCIONES INFRARROJAS CARACTERÍSTICAS DE LOS
GRUPOS FUNCIONALES

Grupo funcional	Banda (cm^{-1})	intensidad
$\text{C}-\text{H}$	2960-2850	Media
$\text{C}=\text{C}-\text{H}$	3100-3020	Media
$\text{C}=\text{C}$	1680-1620	Media
$\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	3350-3300	Fuerte
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'$	2260-2100	Media
$\text{Ar}-\text{H}$	3030-3000	Media
	1600, 1500	Fuerte
$\text{OR}-\text{H}$	3650-3400	Fuerte, ancha
$-\text{C}-\text{O}-$	1150-1050	Fuerte
$\text{C}=\text{O}$	1780-1640	Fuerte
$\text{R}_2\text{N}-\text{H}$	3500-3300	Media, ancha
$-\text{C}-\text{N}-$	1230-1030	Media
$-\text{C}\equiv\text{N}$	2260-2210	Media
RNO_2	1540	Fuerte

Fuente: Streitwieser y Heathcock, 1989



2.5. Calidad

La palabra calidad tiene múltiples significados, sin embargo debemos basarnos en aquella que mas difusión tenga y utilizar las demás como un complemento para profundizar, o como referencia para comprender su aplicación en las distintas ramas empresariales. La calidad según ISO 9000:2000, es el grado en el que el conjunto de características inherentes cumplen con los requisitos.

Una característica puede ser inherente o asignada, cualitativa o cuantitativa, es el rango diferenciador de un producto, proceso o sistema. Las características pueden ser: físicas, sensoriales, de comportamiento, de tiempo, ergonómicas, funcionales.

El requisito es la necesidad o expectativa establecida, generalmente implícita u obligatoria.

Desde una perspectiva de producto la calidad es diferenciarse cualitativamente y cuantitativamente respecto de algún atributo requerido, esto incluye la cantidad de un atributo no cuantificable en forma monetaria que contiene cada unidad de un atributo (Berlinches, 2002).

Parámetros de la calidad

- Calidad de diseño: es el grado en el que un producto o servicio se ve reflejado en su diseño.
- Calidad de conformidad: Es el grado de fidelidad con el que es reproducido un producto o servicio respecto a su diseño.
- Calidad de uso: el producto ha de ser fácil de usar, seguro, fiable, etc.
- El cliente es el nuevo objetivo: las nuevas teorías sitúan al cliente como parte activa de la calificación de la calidad de un producto, intentando crear un estándar en base al punto subjetivo de un cliente. La calidad de un producto no se va a determinar solamente por parámetros puramente objetivos sino incluyendo las opiniones de un cliente que usa determinado producto o servicio.

2.5.1 Indicadores de la calidad

Los factores fundamentales relacionados con la calidad facilitan el análisis y resolución de problemas. Al presentarse problemas se abre una oportunidad para la mejora pues es un evento no deseado que, por lo general no es detectable hasta que comienza a causar rechazos.



A fin de saber la evolución de las medidas implementadas con respecto a un determinado problema es necesario la elección de un buen indicador de medida de la calidad (imágenes de especificaciones, índices, porcentajes, entre otros) estando siempre dirigida al procesos y a sus resultados. La única vía a través de la cual es posible seguir las no conformidades, representar el progreso y lograr establecer comparaciones entre las situaciones pasadas y actuales (Berlinches, 2002).

Entre los requisitos de los indicadores de la calidad se encuentran:

- Reflejar lo que se quiere decir lo más fielmente posible
- Ser objetivos
- Ser comprensibles para quienes los manejan
- Ser cuantificables
- Ser consistentes a lo largo del tiempo
- Ser sencillos de obtener
- Suficientes en número (ni muchos ni pocos)
- Representativos de la actividad de la empresa

2.5.2 Herramientas básicas de la gestión de la calidad

La identificación de factores y problemas de la calidad se presentan en forma continua en las actividades de cualquier empresa. A través de los años se han desarrollado una serie de herramientas de utilidad en distintas áreas de la gestión de la calidad.

TABLA 2.4
HERRAMIENTAS DE GESTIÓN DE LA CALIDAD Y SU TÉCNICA

Tipo de herramienta	Técnica
- De creatividad	- Tormenta de ideas
- De selección	- Diagrama de Pareto
- De análisis	- Diagrama causa/efecto. - Histograma. - Diagrama de dispersión
- De medición	- Lista de verificación. - Gráfica de control

Fuente: Gestión de la calidad, 2000

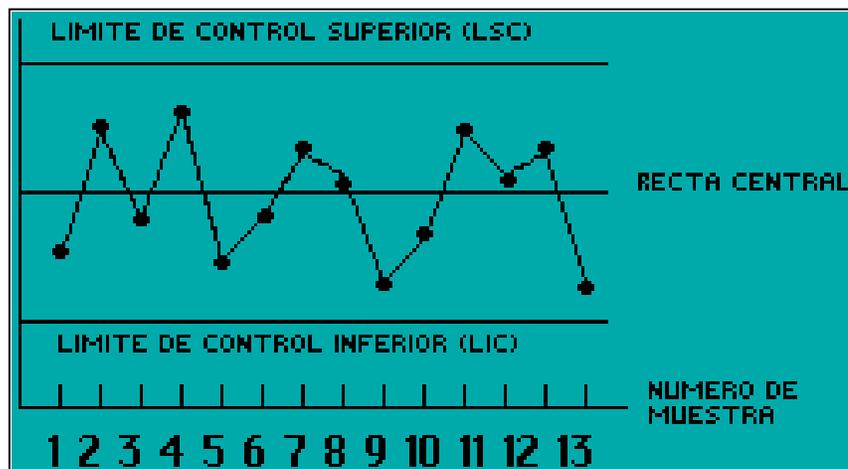


Para propósitos de esta investigación se utilizarán las siguientes técnicas para la identificación de factores y problemas de calidad:

- Gráfico de control

Con los gráficos de control se pretende detectar anomalías que permitan tomar acciones correctivas o detener el proceso. De esta manera es posible mantener las variaciones dentro de las tolerancias especificadas, orientando sobre las causas que aparecen y quien debe actuar ante su aparición. La aparición de puntos fuera de los límites de control indicará la existencia de causas especiales (asignables) de variación indicando la falta de control estadístico, por lo cual se deberá tomar las acciones correctoras necesarias y se debe proceder a recalcular los límites de control, para continuar identificando y eliminando las causas cada vez que aparezcan.

Los límites de control indican los valores entre los que se encuentra la variación de las medidas y de los recorridos de las muestras cuando sólo actúan causas comunes de variación. Ellos corresponden a más o menos tres veces la desviación típica de las medias muestrales ($\sigma\bar{x}$) colocadas a cada lado de la media total. De este modo, si la distribución de probabilidad de medias muestrales se asemeja aproximadamente a la distribución de probabilidad normal, dentro de los límites de control se encontrará el 99,97% de las observaciones realizadas (Gestión de la calidad, 2000).



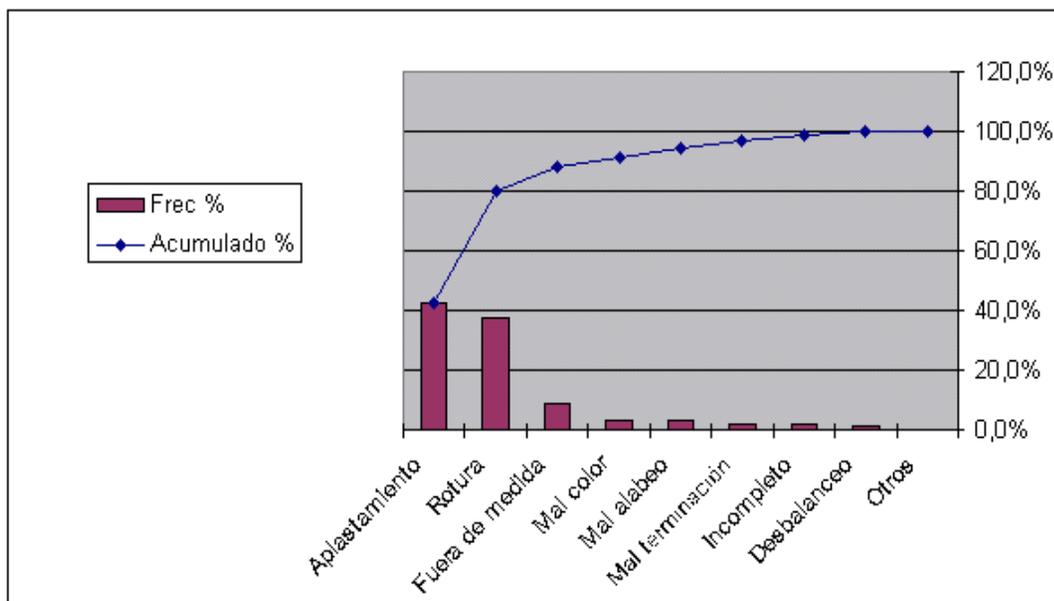
Fuente: Gestión de la calidad, 2000

Figura 2.5: Construcción de un gráfico de control



- Diagrama de Pareto

El Diagrama de Pareto o ABC también conocido como 20-80 es una gráfica donde se organizan descendientemente los datos para calificar las causas, de modo que se puedan asignar prioridades. Esta herramienta indica que el 80% de los problemas que ocurren son ocasionados por el 20% de los elementos que intervienen en producirlos, distinguiendo los muchos triviales de los pocos vitales. Las causas de la zona A son las que deben ser tratadas en primer término con lo cual se reducirá el 80% del problema, la zona B tiene menor importancia que la zona A y permitirá reducir el 10% de los problemas mientras que en la zona C se encuentran las causas triviales que requerirán mucho esfuerzo y pocos resultados (Gestión de la calidad, 2000).



Fuente: Gestión de la calidad, 2000

Figura 2.6: Construcción del diagrama de Pareto

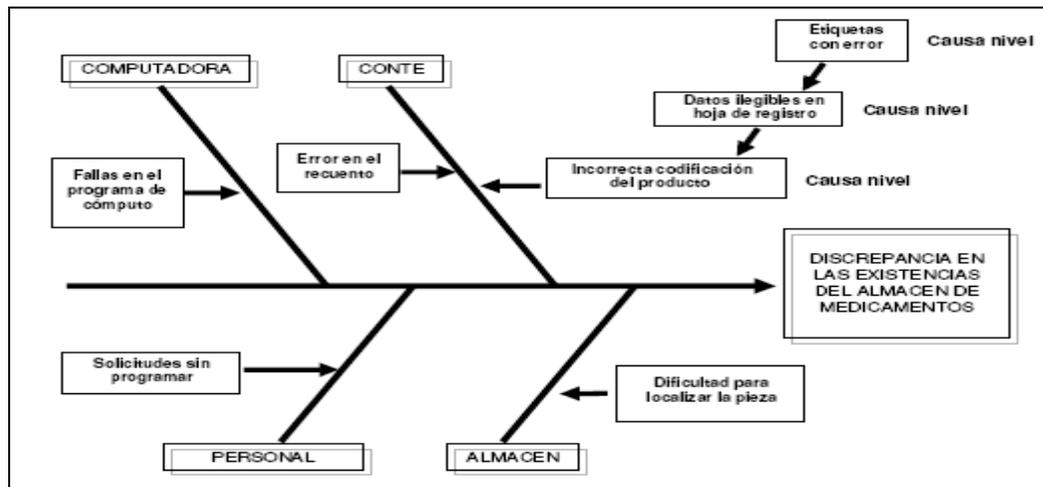
- Diagrama causa – efecto

El diagrama causa efecto es también llamado de espina de pescado por la forma características de tiene, o diagrama de Ishikawa por quien le dio origen, o de las seis M: Máquina, Material, Mano de Obra, Medio ambiente, Medición y Método. Es una



herramienta que permite representar la relación existente entre los resultados de un proceso y las razones técnicas que ejercen un efecto sobre el proceso.

El efecto es la característica de calidad que es necesario mejorar, mientras que las causas por lo general se dividen en las causas principales de métodos de trabajo, materiales, mediciones, personal y entorno.



Fuente: Gestión de la calidad, 2000

Figura 2.7: Ejemplo de un diagrama causa – efecto

2.6. Control Estadístico de Proceso

Cuando intervienen causas aleatorias o no asignables es porque el modelo estadístico de variación se mantiene en el tiempo y el proceso es estable pues la variabilidad que producen es homogénea y continua ya que siempre están presentes. En cambio cuando las causas de variación son asignables (cambio de materiales, cambio de operarios, desajuste de máquinas, error humano, desgaste de una máquina, fallo en el control, etc) el modelo estadístico no se mantiene en el tiempo y el proceso se considera inestable, pues sólo intervienen en determinados momentos produciendo una fuerte variabilidad la cual termina una vez que se elimina la fuente de variabilidad lo cual se ratifica al repetir el proceso en condiciones análogas y obtener resultados distintos.



Para lograr que un proceso se encuentre bajo control, es decir que su variabilidad permanece constante, se hace necesario detectar, investigar y eliminar las causas asignables (Montgomery, 1985).

2.7. Diseño de experimentos

Para cualquier fenómeno en el que existe incertidumbre, el procedimiento adecuado es experimentar con él, de manera que puedan identificarse las características de interés. Así un sistema puede ser observado bajo las condiciones de interés de tal manera que su comportamiento pueda conocerse (Canavos, 1992).

Un experimento diseñado es la planificación y ejecución de una serie de pruebas con la finalidad de determinar cuales de los factores estudiados afecta una situación particular (Clements, 1991).

Entre los términos que se emplean están:

- *Factor*: es una causa que el experimentador puede variar a su voluntad (variable independiente).
- *Nivel*: hace referencia a los diferentes ajustes, clases, dosis, estado o cantidades particulares de un factor.
- *Respuesta*: es el resultado de un experimento, se encuentra condicionada por los objetivos del experimento (variable dependiente).
- *Tratamiento*: combinación de factores experimentales en niveles específicos
- *Corrida*: una sola prueba de un tratamiento específico
- *Repeticiones*: se refiere al número de muestras que se toma en cada corrida experimental.
- *Replicaciones*: se refiere a las repeticiones de las combinaciones experimentales y la toma de muestras en cada cambio.

Dentro del diseño de experimentos se deben identificar todas las posibles fuentes de variación, entre las fuentes se encuentran los factores nuisance, que no son más que los factores o variables de bloque y de ruido.

Los factores de bloque es una variable que se sabe que puede intervenir en los niveles de la variable en estudio, se decide eliminar su influencia mediante el control de



la misma, creando bloques de observaciones, en los que esta variable, asume un valor constante (Montgomery, 1991).

Los factores de ruido son aquellos que no se pueden controlar o que resulta muy caro controlarlos. Los factores de ruido causan variabilidad y pérdida de calidad. Por esto es necesario diseñar un sistema el cual sea insensible a los factores de ruido. Son la causa de que las observaciones en un mismo nivel de tratamiento no necesariamente arrojen el mismo valor de medida. Ejemplos típicos de factores de ruido externo son las condiciones ambientales, temperatura, humedad y presión atmosférica (Montgomery, 1991).

Para que en un sistema se obtenga la mejor combinación, a fin de que el producto sea funcional y ayude a obtener un alto nivel, se diseña el método del diseño Robusto propuesto por el Dr. Taguchi. Este método lo que plantea es que el diseño debe ser robusto a los factores de ruido. Existen 8 pasos para hacer un ciclo de diseño robusto; en los primeros 5 pasos se planea el experimento, en el paso 6 se conduce el experimento y del 7 al 8 se analizan y verifican los resultados. Los pasos son los siguientes:

1. Identificar la función principal del diseño
2. Identificar los factores de ruido.
3. Identificar la característica de calidad que van a ser observadas y el objetivo.
4. Identificar los factores de control y los niveles alternativos.
5. Construcción de arreglos ortogonales.
6. Conducir la matriz de experimentos
7. Análisis de datos para determinar los niveles óptimos de los factores de control.
8. Verificación de los resultados.

Al aplicar un diseño de experimentos factorial se pueden cambiar aquellas variables que se consideran críticas para el diseño y se estudian sus efectos sobre el proceso, siendo cada uno de los posibles tratamientos una combinación particular de un nivel de cada uno de los factores en estudio. De esta manera es posible conocer si cada factor ejerce un efecto independiente del resto de los factores variables o si su efecto está relacionado a los cambios de niveles de otros factores (Chacín, 2000).



2.7.1 Diseño 2³

Cuando un diseño posee tres factores A, B y C cada uno con dos niveles se le denomina diseño factorial 2³; siendo ocho las combinaciones de tratamiento que pueden representarse gráficamente y cuya notación se representa generalmente como (1), a, b, ab, c, ac, bc y abc. También se emplean otras dos notaciones denominadas geométrica por utilizar los signos “+” y “-”, y una última donde se utilizan los dígitos 1 y 0 para representar el nivel alto y bajo (Ver Tabla 2.5).

TABLA 2.5

REPRESENTACIÓN DE LAS COMBINACIONES GENERADAS CON EL DISEÑO 2³

Corrida	A	B	C	Combinaciones de Tratamientos	A	B	C
1	-	-	-	(1)	0	0	0
2	+	-	-	a	1	0	0
3	-	+	-	b	0	1	0
4	+	+	-	ab	1	1	0
5	-	-	+	c	0	0	1
6	+	-	+	ac	1	0	1
7	-	+	+	bc	0	1	1
8	+	+	+	abc	1	1	1

Fuente: Clements, 1991

De acuerdo al número de factores y al número de niveles que intervienen se puede clasificar y conocer el total de posibles combinaciones de tratamientos.

$$\text{Grupo} = P^K \quad (\text{Montgomery, 1991}) \quad (2.1)$$

Donde:

P: Número de niveles (adimensional)

K: Número de factores todos al mismo número de niveles (adimensional)

En caso de no ser el número de factores igual al número de niveles, conformaría otro grupo (P x Q x R x...) donde para cada factor se indica el número de niveles al cual se encuentra, respectivamente.

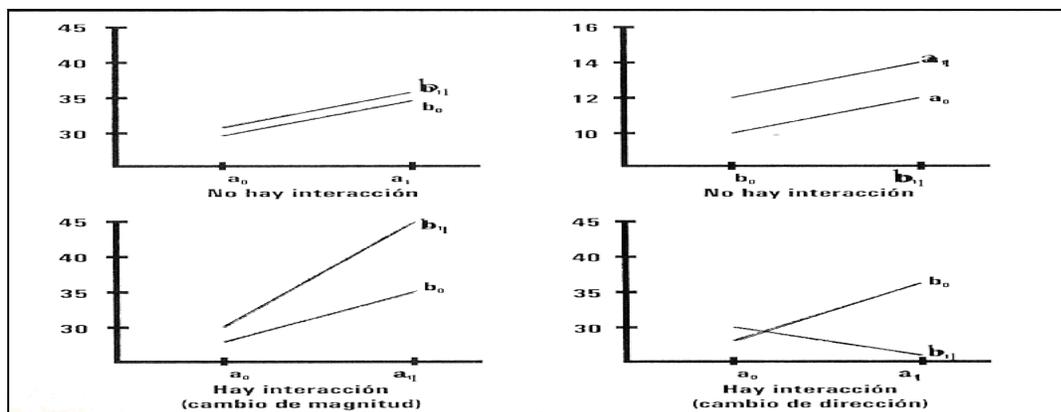


Luego de conocida la cantidad total de combinaciones se hace necesario desglosarlas, a fin de saber en que nivel se encontrará cada factor en cada combinación lo cual se logra al multiplicar los signos representativos de los niveles (+ para nivel alto y – para nivel bajo (ver tabla 2.5) y se realizarán los cálculos pertinentes de igual forma que con los factores simple (Clements, 1991).

En el diseño 2^3 existen siete grados de libertad entre las ocho combinaciones, perteneciendo tres de ellos a los efectos principales: A, B y C, y los cuatro restantes a las interacciones entre ellos: AB, AC, BC y ABC.

Es necesario que dentro de la planificación de los experimentos se tome en cuenta la validez y la confiabilidad de los mismos, a fin de que otros investigadores confíen en los resultados obtenidos, además se debe seguir una secuencia aleatorizada a fin de evitar que los resultados sean alterados por los efectos de variables desconocidas (Montgomery, 1991).

Al realizar un diseño factorial esto implica que se deben analizar los efectos de los factores a fin de verificar si el efecto de un factor es independiente del otro factor o si existe interacción, lo cual ocurre cuando uno o más factores crean un efecto significativo. Para ello se emplean ecuaciones o software estadísticos y se elaboran gráficos a partir de los resultados anteriormente obtenidos, los cuales se interpretaran como lo indica la figura 2.8.



Fuente: Chacín, 2000

Figura 2.8: Representación gráfica de la presencia o ausencia de interacción de los factores en un diseño de experimentos factorial



En caso de no existir interacción los efectos principales serán las mejores estimaciones de los efectos y sobre los cuales se basarían las interpretaciones de la investigación, en caso contrario es necesario examinar e interpretar la naturaleza de la interacción (Chacín, 2000).

La variabilidad, dispersión o extensión es una medida que indica que tan lejanos o cercanos están los números de una distribución, teniendo un valor grande en caso de que también así lo sean estos puntajes (Naiman, 1987).

El término desviación estándar (s) fue incorporado a la estadística por Kart Pearson en 1984 (aunque también es conocida como desviación típica) es una medida de incertidumbre y representa que tan alejados o cercanos están los valores puntuales de la media. La varianza (s^2) es una medida de la variabilidad que se define matemáticamente como la media de los cuadrados de las desviaciones.

Para la interpretación de los resultados se empleará un análisis de varianza (conocido por sus siglas en español como ANDEVA y en inglés como ANOVA), la cual permite probar si las hipótesis sobre las medias de los tratamientos y las conclusiones se aplican a los niveles del factor considerado.

En la prueba de varianza con dos poblaciones se calcula el coeficiente de varianzas muestrales (ecuación 2.2) y se verifica con arreglo a la distribución F. Se parte de la suposición de que todas las poblaciones tienen la misma varianza sin importar si sus medias son iguales, en caso de ser válida ésta hipótesis se utiliza la distribución F.

$$F^* = \frac{s_A}{s_{error^*}} \quad (\text{Clements, 1991}) \quad (2.2)$$

Donde:

F^* : Relación F estimada

s_A : Varianza del factor "A"

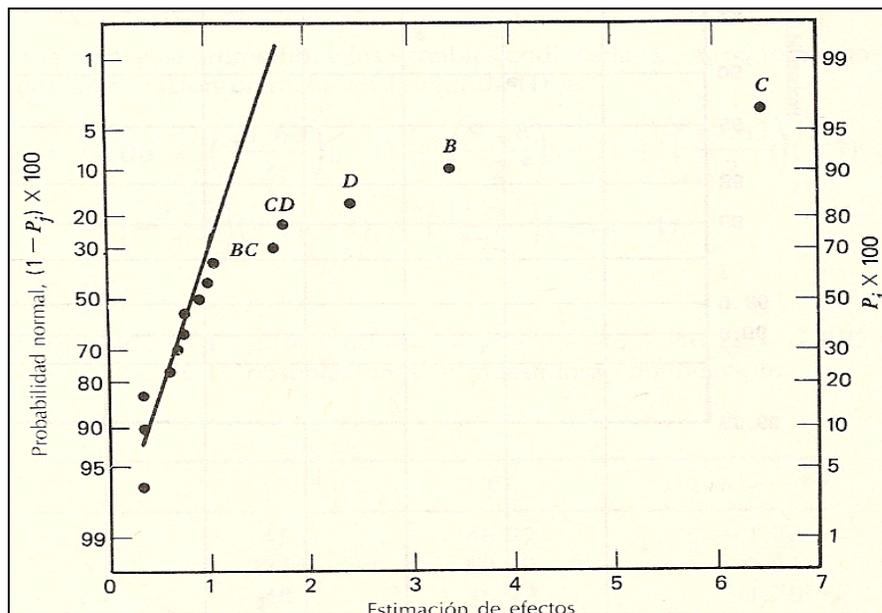
s_{error^*} : Varianza del error acumulado

Para ello se ubica en las tablas de distribución estadística F el valor que corresponda según los grados de libertad del numerador y del denominador de la



ecuación 2.2 y se compara el resultado tabulado con el obtenido de dicha ecuación. De ser $F < F^*$ entonces los factores o interacciones que cumplan con esto son significativas (Clements, 1991).

Sin embargo, cuando se realizan diseños de experimentos no replicados (es decir cuando se realiza una repetición individual de un diseño 2^k) no hay estimación del error y en ocasiones se observan interacciones de orden superior, siendo inapropiado en estos casos el uso del cuadrado medio de error obtenido por combinación o agrupamiento de interacciones de orden superior por suponerse despreciables. Para resolver este problema, Daniel en 1959 sugiere graficar las estimaciones de los efectos en papel de probabilidad normal donde como puede verse en la figura 2.9, los efectos que son despreciables se distribuyen normalmente, con media cero y varianza σ^2 . Tienden a ubicarse a lo largo de una línea recta en ésta gráfica, mientras que los efectos significativos tendrán medias distintas de cero y no se ubicarán en la línea recta (Montgomery, 1991).



Fuente: Montgomery, 1991

Figura 2.9: Ejemplo de los efectos ordenados para un diseño factorial 2^4



2.8. Escala experimental

El escalamiento utiliza el método axiomático, método que señala las condiciones necesarias y suficientes que deben de cumplir los datos para que se de un determinado nivel de medida siguiendo una deducción lógico formal.

Un experimento piloto es un modelo original que utiliza un número pequeño de observaciones y presenta todas las características técnicas y prestaciones del nuevo producto, a fin de completar y verificar la lista de acciones a realizar. Tal como se empleará en esta investigación su construcción y utilización forma parte de la investigación y desarrollo (I+D) ya que su principal objetivo es adquirir experiencia y reunir datos técnicos que se utilizarán posteriormente, mas no se empleará para operar como unidad de producción.

TABLA 2.6
ESCALAS EXPERIMENTALES UTILIZADAS EN EL DISEÑO DE PROCESOS

ESCALA	Tipo de proceso	
	DISCONTÍNUO	CONTÍNUO
Laboratorio	0,1 – 1000 gr	10 – 100 gr/h
Banco	1 – 100 Kg	0,1 – 10 Kg/h
Piloto	10 – 1000 Kg	10 – 100 Kg/h
Semi – Industrial	1000 – 10000 Kg	100 – 1000 Kg/h

Fuente: Chemical Engineers, abril 1993

2.9. Evaluación económica

Es el conjunto de métodos que proporcionan información sobre los costos y consecuencias de los servicios y procedimientos para llevar a cabo un proyecto, investigación, entre otros. Se usa para identificar cuál de varias alternativas requiere los mínimos recursos por unidad de producción o produce los mejores resultados con los recursos disponibles.



Para determinar si un proyecto es factible, es necesario evaluar las alternativas por medio de unos indicadores de rentabilidad, entre los que se tiene el valor actual neto (VA), y el equivalente anual (EA).

Inicialmente se deben establecer cuales van hacer los ingresos brutos de las ventas del producto, lo cual involucra la cantidad de producto a vender en el año y el precio al cual se ofrece en el mercado. Posteriormente se debe establecer los costos operacionales, que involucran:

- *Materia prima.*
- *Mano de obra*
- *Servicios*
- *Mantenimiento de equipos*

Se establecen los costos y/o estimación de los mismos para finalmente aplicar los indicadores de rentabilidad y de esta manera obtener información sobre la factibilidad del proyecto, producto, entre otros.

Si el proyecto o el producto a lo que se le quiere determinar la evaluación económica, no posee una inversión inicial con que comparar los valores que se obtengan a futuro y así determinar los indicadores de rentabilidad, se debe estimar el beneficio que proporcionará el proyecto o producto en el periodo de tiempo establecido; lo cual es una comparación de los costos de la materia prima, mano de obra y/o servicios de lo innovador, con respecto a lo que se tiene en la actualidad (Foncrei, 2002).



CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En esta sección se presenta la metodología que se aplicó a cada uno de los objetivos planteados en esta investigación, estableciéndose las estrategias con las cuales se trató el estudio.

A partir de los objetivos planteados se puede definir el tipo de investigación a realizar como de campo ya que el problema a desarrollar existe actualmente y se desea explicar sus causas y efectos, haciendo uso de métodos característicos o enfoques de investigación conocidos; adicionalmente la información requerida se recolectará directamente.

El nivel al cual se llevó a cabo esta investigación fue explicativo ya que se deseaba identificar las relaciones potenciales entre variables además de descubrir las causas y condiciones que originaron el problema, lo cual establecerá las pautas para posteriores investigaciones. El diseño a seguir para desarrollar la investigación fue de tipo experimental debido a que se manipularán deliberadamente las variables independientes y se midió el efecto que esta tiene sobre la ocurrencia del fenómeno.

Las etapas que se siguieron para el logro de los objetivos propuestos son:

- Caracterización del producto Amitrack®
- Análisis de las variables que influyen en la estabilidad del producto
- Planificación y elaboración del diseño de experimentos, selección de las pruebas a aplicar.
- Ejecución de los experimentos
- Caracterización de los productos y sometimiento de los mismos a condiciones adversas.
- Procesamiento y análisis de los resultados obtenidos
- Reformulación del producto.
- Evaluación económica de la nueva formulación.



3.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO AMITRACK® POR MEDIO DE UN ANÁLISIS FISICOQUÍMICO Y ESPECTROSCÓPICO

La caracterización del producto Amitrack® se llevó a cabo en dos fases las cuales son la caracterización del producto líquido y la otra es la caracterización del sólido que se forma durante el almacenamiento del producto.

3.1.1 Análisis fisicoquímico del producto Amitrack® líquido

Las propiedades organolépticas determinadas para el producto líquido corresponden al color, olor y apariencia, atribuidas de acuerdo a la observación del producto envasado, el cual se seleccionó al azar del almacén de la empresa. Adicionalmente se realizaron las pruebas de concentración, densidad, pH, emulsionabilidad y punto de ebullición.

La concentración se determinó por medio de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en los laboratorios de la empresa. En el apéndice A.1 se describe la metodología utilizada; así mismo en los apéndices A.2, A.3, A.4 y A.6 se explica detalladamente los pasos a seguir para la determinación de la densidad, pH utilizando un pH-metro Hanna Instruments modelo 420 A, emulsionabilidad y punto de ebullición, respectivamente.

Antes de efectuar el análisis fisicoquímico del sólido, se realizó un estudio de los componentes del Amitrack®, se determinó la concentración de cada componente por separado, por medio de HPLC (ver apéndice A.1). Al amitraz técnico se le comprobó la solubilidad en diferentes solventes orgánicos e inorgánicos y propiedades físicas como el punto de fusión (ver apéndice A.5) en un Fusiómetro Electrothermal MEL – TEMP. Estos ensayos se realizaron en el Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química de la facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT).

3.1.2 Análisis fisicoquímico del sólido

Las propiedades físicas del sólido correspondiente al color y apariencia se determinaron de acuerdo a la observación del mismo; se realizaron ensayos para determinar el punto de fusión del sólido, además de las pruebas de solubilidad, para las cuales se utilizaron diferentes solventes orgánicos como: Xileno, tolueno, solvesso, n-hexano, cloroformo, alcoholes, solventes ácidos (ácido clorhídrico al 5% y ácido sulfúrico) y un solvente básico (hidróxido de sodio al 5%). Estos ensayos se llevaron a



cabo en el Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química de la facultad de Ciencias y Tecnología (FACyT), con asesoría del técnico a cargo del laboratorio.

3.1.3 Análisis espectroscópico del sólido

Para la identificación del sólido se efectuaron pruebas de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN); las cuales se realizaron en el Instituto Venezolano de Investigación Científica (IVIC). Este ensayo se realizó al sólido proveniente de dos envases, con lote y fecha de elaboración diferente, seleccionados al azar, con la finalidad de determinar diferencias entre uno y otro envase de producto Amitrack®.

Adicionalmente se utilizó el programa ACD/Labs ChemSketch para Microsoft de Windows versión 3.5 con el objetivo de simular los espectros teóricos correspondientes a RMN (en núcleo de hidrógeno) para los compuestos que se obtienen de la degradación del amitraz que fueron investigados durante la revisión bibliográfica (ver apéndice A.10).

El procedimiento del apéndice A.10 se siguió para cada uno de los compuestos provenientes del amitraz, que según la literatura se deberían formar y degradar con el transcurso del tiempo.

3.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO AMITRACK®

Con la finalidad de analizar las variables que influyen en la estabilidad del Amitrack® se elaboró un diagrama IDEFO, herramienta gráfica importante para el diseño de experimentos, ya que permite visualizar de forma simple todas las variables que intervienen en el proceso y distinguir entre las que se consideran como dependientes e independientes. Ver figuras 3.1 y 3.2

Adicionalmente se realizó un diagrama causa – efecto (figura 3.3) en conjunto con el personal de la empresa, a fin de identificar y escoger cuáles son los factores que intervienen durante el proceso de fabricación y almacenaje, ocasionando la inestabilidad del producto. Las variables consideradas fueron el material, la maquinaria, la medición, medio ambiente, método y mano de obra.



3.2.1 Análisis de los diagramas IDEFO y causa-efecto

Para analizar las causas que conllevan a la formación de sólidos no deseados en el producto Amitrack® se elaboró el diagrama causa-efecto (figura 3.3). Junto con el personal de la empresa se realizó una lista de las posibles causas que afectan la inestabilidad del producto. Se consideraron variables como el orden de adición de los ingredientes y el tiempo de mezclado, sin embargo éstas pueden ser controladas en el momento de la elaboración del producto. No obstante se cree que variables como la temperatura, la radiación solar y la humedad pueden ocasionar alteraciones en el producto final.

En el diagrama causa-efecto en la rama de materiales se encuentra el tipo de envase, este debe brindar la suficiente hermeticidad al producto, de tal forma que no permita el paso de los rayos ultravioleta que pueda degradar el componente activo, así como de evitar la evaporación espontánea o fuga del producto. Al investigar con el personal de la empresa se encontró que el material del envase actual (PET) puede ser sustituido por otros que brindan mayor confiabilidad como son los envases coextruidos (COEX), de aluminio o ámbar.

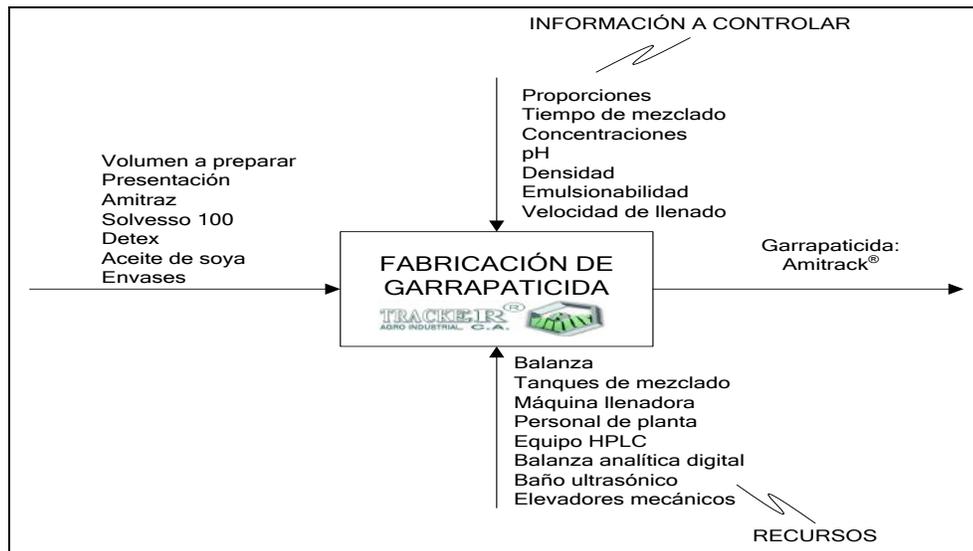


Figura 3.1: Máximo nivel del diagrama IDEFO para la elaboración del garrapaticida Amitrack®

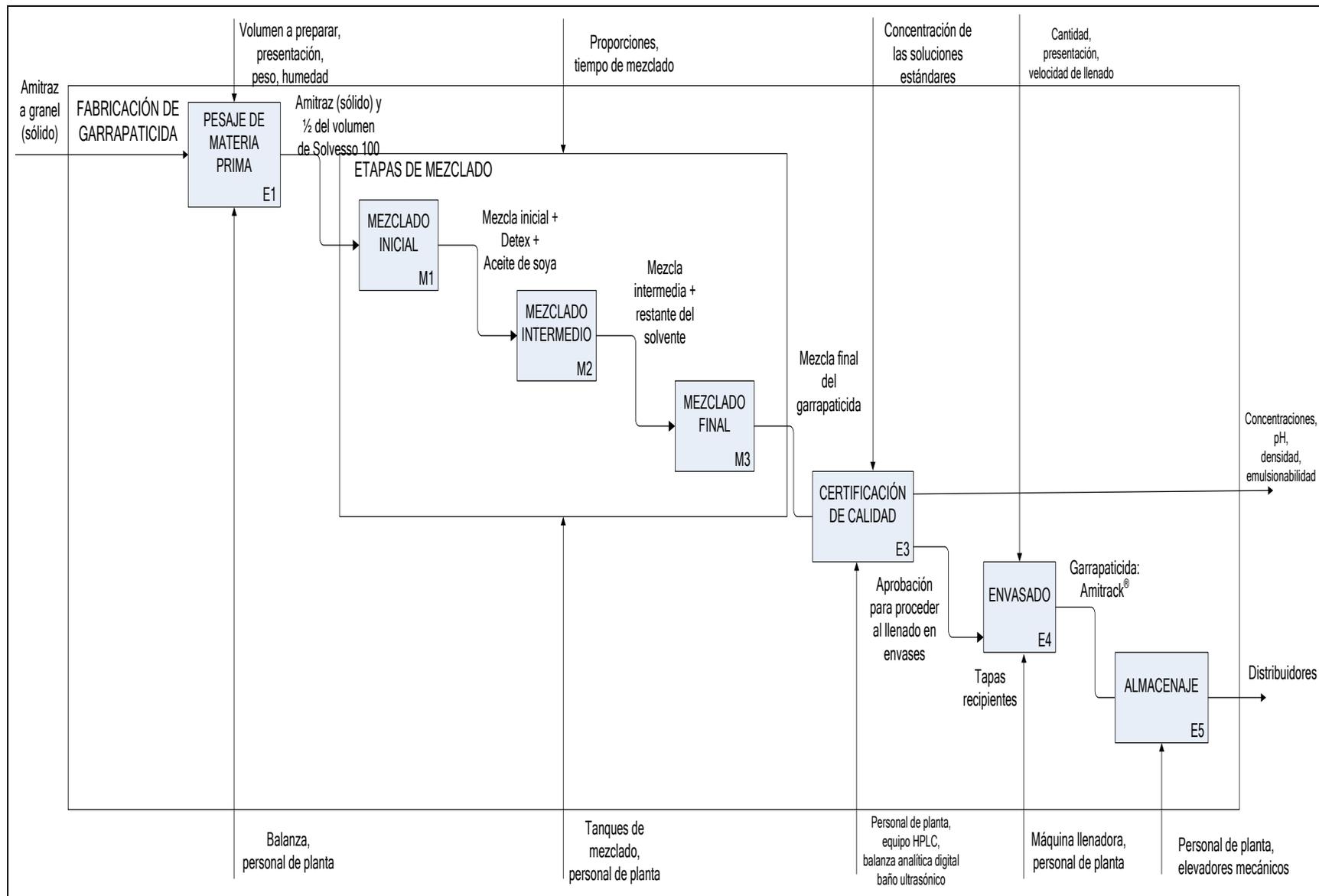


Figura 3.2: Segundo nivel del diagrama IDEF0 para la elaboración del garrapaticida Amitrack®

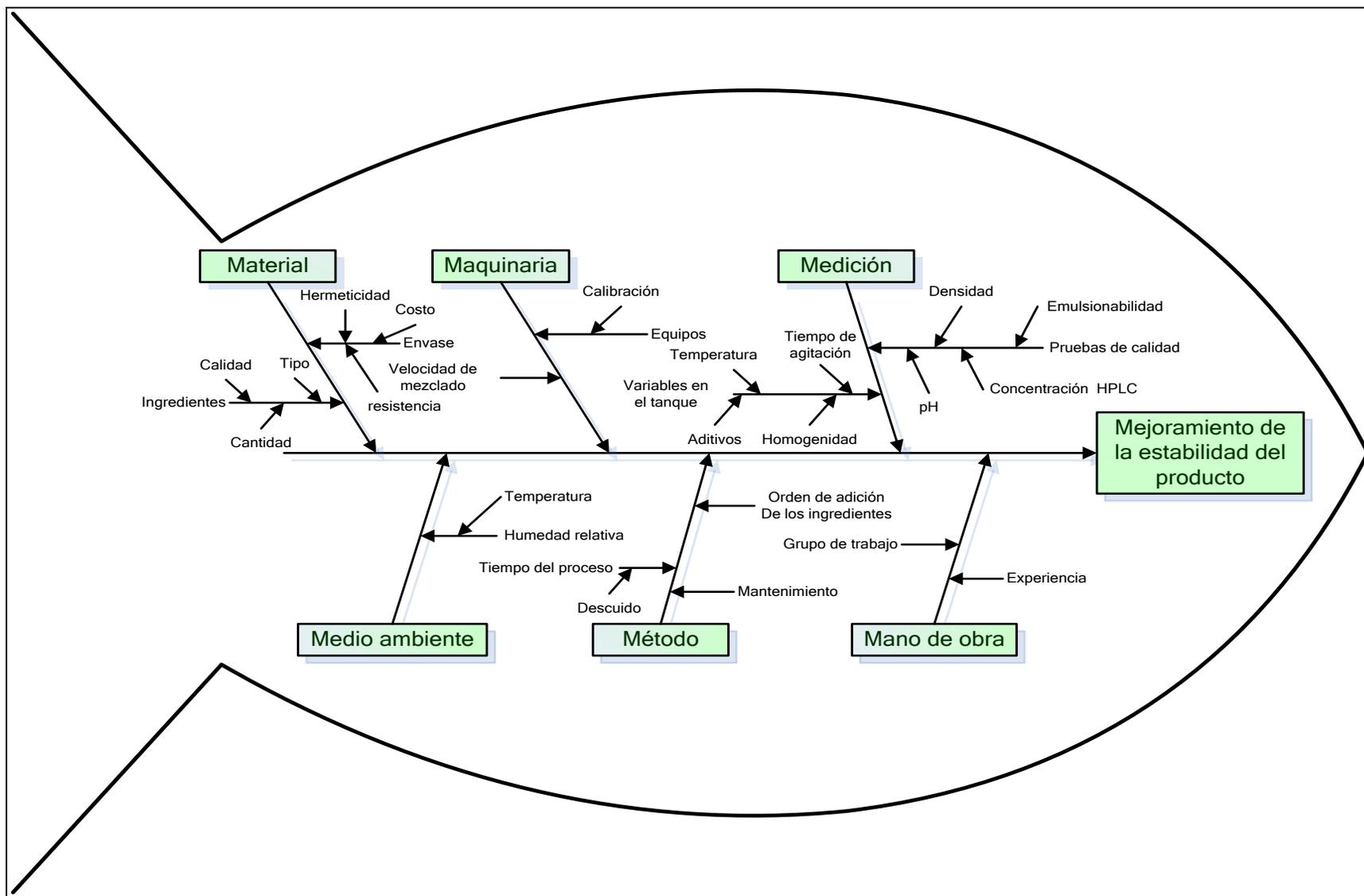


Figura 3.3: Diagrama causa-efecto del mejoramiento de la estabilidad del producto Amitrack®



Para mejorar la estabilidad del producto no fue objetivo de esta investigación variar la composición química del producto ya que el departamento de investigación de la empresa ha elaborado el producto utilizando diferentes concentraciones y proporciones llegando a una proporción óptima. Además ha empleado diversos solventes, surfactantes, emulsificantes y estabilizantes; demostrando que el producto final sigue siendo efectivo para el exterminio de ectoparásitos. Por ello se experimentó con materias primas que sustituyen a las actuales, manteniendo la composición del ingrediente activo y el apego a las disposiciones legales para el empleo de productos veterinarios.

3.2.2. Análisis de los ingredientes del Amitrack®

Los ingredientes que conforman el producto Amitrack® se detallan en la literatura. Cabe destacar que aquellos que se cambiaron poseen la misma tipología a los actuales pero ofrecidos por nuevos proveedores y cuyas características ya han sido evaluadas por el departamento de control de calidad e investigación de la compañía.

3.2.3 Análisis de la temperatura

La temperatura es un parámetro que varía de acuerdo al lugar donde se elabore el producto, por lo cual este parámetro se alteró para la elaboración de las formulaciones al realizar ensayos, con una temperatura mayor a la temperatura ambiente habitual en la zona de Santa Cruz de Aragua.

3.2.4 Análisis de los envases

Se realizó un estudio del comportamiento del producto Amitrack® en los diferentes envases dispuestos por la empresa y proveedores, tomando en cuenta que los mismos deben brindar la suficiente hermeticidad.

3.2.5 Selección de las variables que pudieran generar alteración en el producto.

Se seleccionó la variable de la radiación ultravioleta, para estudiar la influencia de la misma en los factores de estudio.

3.3. REALIZACIÓN DE UN DISEÑO DE EXPERIMENTOS SELECCIONANDO LAS VARIABLES A MEJORAR Y SUS RESPECTIVOS NIVELES

3.3.1 Selección de los factores de estudio



Se seleccionaron los factores de tipo de envase y el tipo de solvente y surfactante, como factores que pueden generar la inestabilidad en el producto Amitrack®.

3.3.2 Selección de los niveles del diseño de experimentos

La elección de los niveles se basó en los antecedentes y revisión; dos niveles por cada factor seleccionado, esto corresponde a un diseño 2^k , donde k es el número de factores, como se muestra en la tabla 3.1.

TABLA 3.1
FACTORES Y NIVELES ESTUDIADOS CON EL DISEÑO DE EXPERIMENTOS 2^3

Nivel	1	2
Factor		
Tipo de solvente (A)	Solvesso 100	Xileno
Tipo de surfactante (B)	Detex	Emulsogen IT
Tipo de envase (C)	PET	Coex

TABLA 3.2
NIVELES EN LOS SE ENCUENTRAN LOS FACTORES ESTUDIADOS EN CADA UNA DE LAS COMBINACIONES DE EXPERIMENTOS REALIZADOS CON DOS NIVELES Y TRES FACTORES

Factor	A	B	C	Notación
Tratamiento				
1	1	1	1	(1)
2	2	1	1	a
3	1	2	1	b
4	2	2	1	ab
5	1	1	2	c
6	2	1	2	ac
7	1	2	2	bc
8	2	2	2	abc



Al aplicar el diseño factorial 2^3 , se determinó la influencia que tiene cada uno de los factores: tipo de envase, solvente y surfactante a los dos niveles de estudio, para lo cual se registraron los cambios a lo largo del tiempo, cuando son sometidos a radiación UV los ocho tratamientos de la tabla 3.2

Por no ser de gran tamaño la cantidad de tratamientos diferentes a aplicar y para tomar en consideración todos los detalles en la elaboración y puesta a prueba de las formulaciones, el diseño de experimentos aplicado fue de tipo factorial completo. Debido al prolongado tiempo que requiere su evaluación y a la cantidad de materia prima disponible se realizó sin replicaciones.

3.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS Y REALIZACIÓN PRUEBAS DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

Entre los parámetros que se tomaron como variables respuesta se encuentran aquellos que son importantes para la empresa, a fin de garantizar la calidad del producto tales como: densidad, pH, concentración de amitraz en la mezcla final y emulsionabilidad. Los valores considerados como estándares dentro de los parámetros de calidad de la empresa se muestran en la tabla 3.3.

TABLA 3.3
VALORES DE LOS PARÁMETROS DE CALIDAD CONSIDERADOS COMO
NORMALES POR LA EMPRESA TRACKER

CARACTERÍSTICA	RANGO DE VALORES ESTÁNDARES
Grado de acidez (pH)	(6,31 - 9,31)
Densidad	(0,88 - 1,00) mL
Concentración de amitraz	(11,25 - 13,75) % p/v
Emulsionabilidad	Máximo 1% de separación

3.4.1 Elaboración de las formulaciones

Se elaboraron las cuatro formulaciones diferentes (ver en la tabla 3.2 los contenidos de los tratamientos 1, a, c y ac), se siguió el procedimiento del apéndice A.7. Para conocer las proporciones y cantidades de los ingredientes a utilizar, se estableció



que las formulaciones se envasan en recipientes de 300 mL, que se tiene un total de 4 muestras en envases de 300 mL PET y COEX y como cada formulación es diferente, se prepara 1L de cada una.

De acuerdo a la información de la empresa las ecuaciones a utilizar para determinar las cantidades se presentan a continuación:

$$M_A = M_{PA} * \frac{12,5\%}{\%P} \quad (3.1)$$

Donde:

M_A : Cantidad de amitraz técnico a utilizar (g)

M_{PA} : Cantidad de producto Amitrack[®] a elaborar (mL)

$\%P$: Porcentaje de pureza en el amitraz técnico (%)

$$M_{AU} = M_{PA} * PA \quad (3.2)$$

Donde:

M_{AU} : Cantidad de aceite a utilizar (mL)

PA : Parámetro de la empresa para el aceite de soya (g/mL)

$$M_{SU} = M_{PA} * PS \quad (3.3)$$

Donde:

M_{SU} : Cantidad de surfactante a utilizar (mL)

PS : Parámetro de la empresa para el surfactante (g/mL)

3.4.2 Planificación de los experimentos a diferente temperatura

Para someter las formulaciones a pruebas de calor fue necesario realizar el montaje y procedimiento que se describe en el apéndice A.9 en el Laboratorio de Química Orgánica del Departamento de Química de FACyT a fin de lograr mantener por dos horas la temperatura a 40 °C, de las 4 formulaciones (1, a, c y ac), para luego tomar alícuotas de cada muestra, y repetir este procedimiento hasta alcanzar un tiempo total de 20 horas.



Para lograr temperaturas inferiores a la del ambiente las cuatro formulaciones preparadas (1, a, c y ac) se envasaron y se llevaron a un refrigerador cuya temperatura se mantiene a $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un tiempo total de 90 horas y se toman alícuotas de cada muestra cada 18 horas.

3.4.3 Planificación de los experimentos sometidos a radiación ultravioleta (UV)

Se elaboraron las cuatro formulas siguiendo el procedimiento del apéndice A.7. En este caso, se envasaron en los materiales PET y COEX obteniendo los ocho tratamientos correspondientes a un diseño experimental completo 2^3 (ver tabla 3.2). Seguidamente se introdujeron en el equipo de radiación ultravioleta (ver apéndice A.8) por 120 horas continuas (5 días), tomando alícuotas de cada muestra envasada cada 24 horas.

3.4.4 Diseño de los instrumentos de recolección de datos

Para la recolección de la data experimental, durante el estudio de temperatura y radiación ultravioleta, se diseñaron un conjunto de tablas que contienen las variables involucradas para registrar los cambios durante el proceso.

3.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LAS PRUEBAS DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

3.5.1 Análisis de las muestras sometidas a temperaturas de calentamiento y/o enfriamiento

La influencia de la temperatura (calentamiento y/o enfriamiento) en las muestras se determinó el efecto simple y principal de los factores estudiados.

A. Efecto simple de los factores estudiados

Los efectos simples vienen dados por el incremento de un factor A desde su nivel bajo (a_1) al alto (a_2) así se tienen dos efectos de A para cada nivel del factor B.

$$\text{Efecto de A en nivel } b_1: A_1 = a_2 b_1 - a_1 b_1 \quad (3.4)$$

$$\text{Efecto de A en nivel } b_2: A_2 = a_2 b_2 - a_1 b_2 \quad (3.5)$$

Los efectos simples para el factor B desde su nivel bajo (b_1) al alto (b_2), proporciona dos efectos de B para cada nivel del factor A.

$$\text{Efecto de B en nivel } a_1: B_1 = b_2 a_1 - b_1 a_1 \quad (3.6)$$



$$\text{Efecto de B en nivel } a_2: B_2 = b_2a_2 - b_1a_2 \quad (3.7)$$

B. Efecto principal de los factores en estudio

Los efectos principales, se obtienen como una estimación del efecto del factor A dada por el promedio de los efectos simples, como muestra la ecuación siguiente:

$$A = \frac{1}{2}(a_2b_2 - a_1b_2 + a_2b_1 - a_1b_1) \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow A = \frac{1}{2}[ab - b + a - (1)] \quad (3.8)$$

De igual manera el efecto principal del factor B vendrá dado por el promedio de sus efectos simples, según ecuación 3.9.

$$B = \frac{1}{2}(a_2b_2 - a_2b_1 + a_1b_2 - a_1b_1) \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow B = \frac{1}{2}[ab - a + b - (1)] \quad (3.9)$$

Finalmente se determina el efecto principal de la interacción de los efectos AB, el cual se define como la diferencia promedio entre el efecto de A en su nivel superior de B y su efecto en nivel inferior de B; como lo muestra la ecuación 3.10.

$$AB = \frac{1}{2}(a_2b_2 - a_2b_1 - a_1b_2 + a_1b_1) \rightarrow \text{Tratamiento} \rightarrow AB = \frac{1}{2}[ab - a - b + (1)] \quad (3.10)$$

3.5.2 Análisis de las muestras sometidas a radiación ultravioleta

La influencia de la radiación UV en cada una de las formulaciones se determinó por medio del programa STATGRAPHICS Plus versión 5.1. Como se muestra en el apéndice A.11.

3.6 ELABORACIÓN DEL PRODUCTO SELECCIONADO A NIVEL DE PROCESO

La formulación que presentaron los parámetros dentro de los criterios de calidad, se elaboró a nivel de proceso y se envasó en recipiente COEX; se sometieron 3 envases a radiación ultravioleta por un mes continuamente, tomando muestra cada 4 días.

Los resultados obtenidos respecto al experimento realizado en el producto Amitrack[®] envasado en recipiente COEX, se envían al departamento de investigación y control de calidad de Tracker Agro Industrial C.A. Se lleva a cabo una reunión con el personal encargado de la elaboración del producto en la empresa para informarles sobre los resultados obtenidos basados en los criterios de calidad, a fin de realizar las recomendaciones necesarias.



3.7. ANÁLISIS ECONÓMICO DEL PRODUCTO AMITRACK®

A la formulación obtenida del análisis de resultado se le determinó el costo total por elaboración, siendo este costo la herramienta que permita estimar el costo-beneficio sobre los cambios efectuados en el producto Amitrack®.

3.7.1 Estimación de los costos del producto

Para mejorar la estabilidad en el producto Amitrack® se efectuaron cambios en el tipo de solvente, surfactante y envase; de acuerdo a estos cambios se determinó el costo que representa el producto con respecto a la nueva materia prima a emplear.

El costo por materia prima se determinó de acuerdo a la cantidad de producto a formular. El producto Amitrack® tiene dos presentaciones, que varían de acuerdo al envase, en envases de 300 mL y en envases de 1 L. En la siguiente tabla se muestran las cantidades a envasar en los diferentes recipientes:

TABLA 3.4
CANTIDAD DE PRODUCTO FORMULADO Y ENVASES A UTILIZAR PARA EL PRODUCTO AMITRACK®

Envases (mL)	Cantidad de producto formulado (mL)	Cantidad de recipientes a utilizar
300	500000	1666
1000	980000	980

Con los valores de la tabla 3.4 y las ecuaciones 3.1, 3.2 y 3.3 se determinaron las cantidades de materia prima a utilizar en las dos presentaciones del producto Amitrack® (ver tabla C.1); en la tabla 3.5 se presentan los costos de la materia prima a utilizar y en la tabla 3.6 el costo de los envases.

Al tener la cantidad de materia prima y/o envases a utilizar el costo de los mismos se determinó por medio de la siguiente ecuación:

$$C_{MPi} = Cd_{MPi} * Ct_{MPi} \quad (3.11)$$

Donde:

C_{MPi} : Costo de la materia prima o envase a utilizar (Bs.F)

Cd_{MPi} : Cantidad de materia prima o envases a utilizar



$C_{t_{MPi}}$: Costo de la materia prima o envase por unidad (Bs.F/unidad)

TABLA 3.5
COSTOS DE LA MATERIA PRIMA DEL PRODUCTO AMITRACK®

Materia prima		Costo (Bs.F)
Amitraz técnico (Kg)		45,52
Surfactante	Detex (Kg)	11,56
	Emulsogen IT (Kg)	8,79
Solvente	Xileno (L)	4,22
	Solvesso 100 (L)	5,72
Emulsificante (aceite de soya) (Kg)		12,25

TABLA 3.6
COSTO DE LOS RECIPIENTES UTILIZADOS PARA EL ENVASADO DEL PRODUCTO AMITRACK®

	Envase PET		Envase COEX	
	1 L	300 mL	1 L	300 mL
Costo (Bs.F/unidad)	0,85	0,38	1,95	0,97

Finalmente el costo del producto se determinó por medio de la ecuación 3.6

$$C_{PA} = \sum_i^n C_{MPi} \quad (3.12)$$

Donde:

C_{PA} : Costo del producto Amitrack® (Bs.F)

Para determinar el costo por unidad de producto mejorado, se utilizó la siguiente ecuación:

$$C_{PAM} = \frac{C_{PA}}{n} \quad (3.13)$$



Donde:

C_{PAM} : Costo del producto Amitrack® mejorado por unidad (L)

n : Cantidad de producto a envasar

3.7.2 Estimación del beneficio del producto Amitrack® elaborado

La información suministrada por Tracker Agro Industrial C.A. de la cantidad de producto Amitrack® elaborado, que a su vez es reintegrado por presentar el sólido estudiado, indica que es de aproximadamente 20.000 L (14.000 L en envases de 1L y 6.000 L en envases de 300 mL). Con las pérdidas en términos de dinero que representa el traslado del producto a las instalaciones de la empresa y luego al depósito para ser desechado de forma adecuada, se determina el beneficio que se obtendrá del producto Amitrack® con las mejoras propuestas.

$$CB = CT + \Delta C_{PA} \quad (3.14)$$

$$\Delta C_{PA} = (C_{PAE} - C_{PAM}) * CD \quad (3.15)$$

Donde:

CB : Beneficio del producto Amitrack® elaborado (Bs.F/año)

CD : Cantidad de producto reintegrado (L/año)

ΔC_{PA} : Diferencia del costo de producto elaborado y el producto mejorado (Bs.F)

C_{PAE} : Costo del producto Amitrack® sin mejoras (Bs.F/L)

CT : Costo anual del traslado del producto con alteraciones (Bs.F)



CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A continuación se presenta un análisis de los resultados obtenidos para cada uno de los objetivos planteados

4.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRODUCTO AMITRACK® POR MEDIO DE UN ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO Y ESPECTROSCÓPICO.

A fin de caracterizar el producto Amitrack®, envasado en recipientes PET, se le realizaron diversos ensayos a la parte líquida y sólida de las muestras garrapaticidas que presentan la alteración. Las tablas 4.1 y 4.2 resumen las características encontradas y propiedades determinadas. Con respecto a estas propiedades se observó que los valores de concentración, pH y densidad se encontraban desviados con respecto al rango de especificación que deberían poseer ya que los productos analizados aún se encontraban dentro del tiempo especificado de vida útil (3 años).

Nótese en la tabla 4.2 que las variables densidad y grado de acidez no poseen un valor específico sino que se denominan simplemente como “variable”, ya que se encontró que ambos valores fluctúan según el tiempo transcurrido desde la elaboración del producto hasta la aparición de los sólidos. Encontrándose para aquellas muestras cuyo tiempo de elaboración excedía los 2 años valores de pH ácido de $(4,00 \pm 0,01)$ unidades y para pH básico de $(12,00 \pm 0,01)$ unidades, con respecto a la densidad los valores estaban alrededor de $(0,8000 \pm 0,0001)$ gr/mL.

Adicionalmente se observó que las concentraciones del ingrediente activo en las muestras defectuosas siempre se encontraba por debajo de los rangos de especificación (menor a $(12,5000 \pm 0,0001)$ %p/v) reportados al momento de su certificación de calidad. Sin embargo al obtener el rango de punto de ebullición del líquido que conforma las formulaciones defectuosas, se aprecia que éste parámetro se mantiene cercano al valor de la formulación considerada como óptima cuando la misma se encuentra recién elaborada indicando que, a diferencia de muchos líquidos, éste no es higroscópico.

En el análisis de los componentes del Amitrack® presentados en el apéndice E, figuras E.1, E.2 y E.3, muestran que el pico correspondiente al ingrediente activo (amitraz) no es significativo, debido a que ninguno de los compuestos que integran la



formulación presenta características similares al amitraz. Sin embargo; la presencia de picos poco elevados y cercanos al tiempo de retención del amitraz se debe a trazas del producto presente en el equipo al momento de realizar las pruebas. La figura E.4 correspondiente al cromatograma del sólido en estudio exhibe un pico significativo en un tiempo menor al del amitraz técnico, figura E.5, sin embargo no es el mismo compuesto.

Al sólido estudiado también se le determinó su punto de fusión encontrándose una diferencia, entre la temperatura inicial y final, superior a cinco unidades. Esto indica que dicho sólido no es un compuesto puro ni se trata de amitraz técnico, pues el punto de fusión de éste último es bastante menor que el del sólido estudiado indicando que la red cristalina presente en el sólido es más fuerte de vencer que la del amitraz técnico para que ocurra el cambio de la fase sólida a líquida. Por tales motivos podría tratarse de degradante(s) del ingrediente activo o alguna mezcla de sustancias que no producen depresión del punto de fusión cuando se encuentran en una determinada composición.

Al realizar las pruebas de solubilidad al sólido y al ingrediente activo (ver tablas 4.3 y 4.4) a fin de comparar con los datos bibliográficos y continuar con futuros ensayos, se puede decir que ambas sustancias se comportan como compuestos inertes ya que resultaron negativas sus solubilidades en agua (indicando que podría tratarse de un compuesto monofuncional con más de cinco átomos), hidróxido de sodio diluido (por tanto no presenta grupo funcional ácido), ácido clorhídrico diluido y ácido sulfúrico concentrado. Adicionalmente ambos sólidos pueden ser disueltos completamente, bajo las condiciones ambientales trabajadas, por solventes orgánicos apróticos con grupos sustituyentes dadores de densidades electrónicas tales como: el cloroformo (triclorometano: CHCl_3) y la acetona (propanona: $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) y con aromáticos tales como: el benceno (ciclohexatrieno: C_6H_6) y el tolueno (metilbenceno: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) observándose una disminución de la solubilidad a medida que posee mayor cantidad de sustituyentes hidrocarbonados. También se encuentra que el ingrediente activo (amitraz grado técnico) es soluble en diclorometano, hexano, etanol, metanol y éter, corroborando así la información reportada por Bernal y Nozal (1997) y coincidiendo con los valores teóricos del proveedor.



TABLA 4.1
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PRODUCTOS QUE
PRESENTAN SÓLIDOS

Propiedades organolépticas	Color	Olor	Aspecto
Líquido	Amarillo intenso-naranja oscuro	Característico	_____
Sólido	Incoloro	Característico	Sólido de forma hexagonal, alargado, tamaño diverso

TABLA 4.2
PROPIEDADES DEL INGREDIENTE ACTIVO, FORMULACIÓN
ORIGINAL Y DEFECTUOSA DE AMITRACK®

PROPIEDAD	AMITRAZ TÉCNICO (sólido)	FORMULACIÓN ORIGINAL (óptima)	FORMULACIONES DEFECTUOSAS	
			Líquido	Sólido
Densidad ($\rho \pm 0,00$) gr/mL	1,1*	[0,8825–0,9225]	Variable	Variable
Concentración de amitraz ($C_a \pm 0,0001$) %p/v	98*	[11,25 – 13,75]	Inferior a 12,5000	---
Grado de acidez (pH $\pm 0,01$) adimensional	---	[6,31 – 9,31]	Variable	---
Punto de ebullición ($P_E \pm 2$) °C	---	[178 - 180]	180	---
Punto de fusión ($P_F \pm 2$) °C	[72-76] (86*)	---	---	[112 - 118]

* Valor bibliográfico



TABLA 4.3
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD REALIZADAS AL SÓLIDO EN
ESTUDIO PRESENTE EN LAS FORMULACIONES
ACTUALES DE AMITRACK®

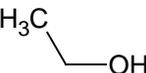
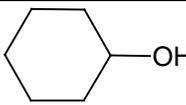
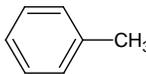
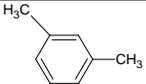
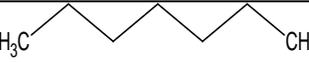
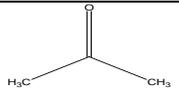
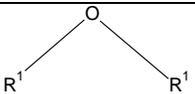
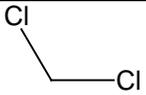
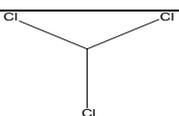
SOLVENTE	ESTRUCTURA MOLECULAR O FÓRMULA QUÍMICA	SOLUBILIDAD	
		FRÍO (28±2)°C	CALOR (75±1)°C
Agua	H ₂ O	Insoluble	Muy soluble
Ácido clorhídrico (99,5%)	HCl	Moderadamente soluble	Muy soluble
Ácido clorhídrico (1N)		Insoluble	Muy soluble
Ácido sulfúrico (99,5%)	H ₂ SO ₄	Insoluble	Muy soluble
Ácido sulfúrico (5%)		Moderadamente soluble	Muy soluble
Hidróxido de sodio (99,5%)	NaOH	Insoluble	Insoluble
Hidróxido de sodio (5%)		Insoluble	Insoluble
Etanol		Moderadamente soluble	Muy soluble
Ciclohexanol		Insoluble	Muy soluble
Benceno		Muy soluble	---



TABLA 4.3
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD REALIZADAS AL SÓLIDO EN
ESTUDIO PRESENTE EN LAS FORMULACIONES
ACTUALES DE AMITRACK® (Continuación)

SOLVENTE	ESTRUCTURA MOLECULAR O FÓRMULA QUÍMICA	SOLUBILIDAD	
		FRÍO (28±2)°C	CALOR (75±1)°C
Tolueno		Moderadamente soluble	Muy soluble
Xileno		Insoluble	Moderadamente soluble
n-Hexano		Insoluble	Insoluble
n-Heptano		Insoluble	Insoluble
Acetona		Muy soluble	---
Éter		Moderadamente soluble	Moderadamente soluble
Diclorometano		Moderadamente soluble	Moderadamente soluble
Triclorometano		Muy soluble	---

Temperatura ambiental: (29,0 ± 0,5) °C

Presión ambiente: (712,40 ± 0,05) mmHg



TABLA 4.4
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD REALIZADAS AL
INGREDIENTE ACTIVO (AMITRAZ) EN GRADO TÉCNICO

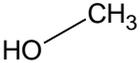
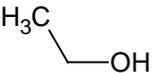
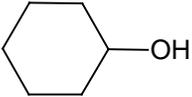
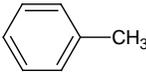
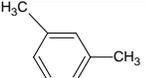
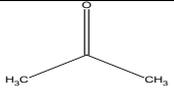
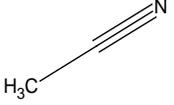
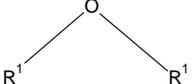
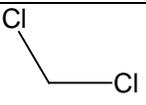
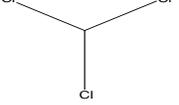
SOLVENTE	ESTRUCTURA MOLECULAR O FÓRMULA QUÍMICA	SOLUBILIDAD	
		FRÍO (28±2)°C	CALOR (75±1)°C
Agua	H ₂ O	Insoluble	Muy soluble
Ácido clorhídrico (99,5%)	HCl	Insoluble	Moderadamente soluble
Ácido clorhídrico (1N)		Insoluble	Insoluble
Ácido sulfúrico (99,5%)	H ₂ SO ₄	Insoluble	Moderadamente soluble
Ácido sulfúrico (5%)		Insoluble	Moderadamente soluble
Hidróxido de sodio (99,5%)	NaOH	Insoluble	Insoluble
Hidróxido de sodio (5%)		Insoluble	Insoluble
Metanol		Muy soluble	---
Etanol		Muy soluble	---
Ciclohexanol		Insoluble	Muy soluble



TABLA 4.4
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SOLUBILIDAD REALIZADAS AL
INGREDIENTE ACTIVO (AMITRAZ) EN GRADO TÉCNICO (Continuación)

SOLVENTE	ESTRUCTURA MOLECULAR O FÓRMULA QUÍMICA	SOLUBILIDAD	
		FRÍO (28±2)°C	CALOR (75±1)°C
Benceno		Moderadamente soluble	Muy soluble
Tolueno		Muy soluble	---
Xileno		Muy soluble	---
n-Hexano		Muy soluble	---
n-Heptano		Muy soluble	---
Acetona		Muy soluble	---
Acetonitrilo		Muy soluble	---
Éter		Muy soluble	---
Diclorometano		Muy soluble	---
Triclorometano		Muy soluble	---

Temperatura ambiental: (29,0 ± 0,5) °C

Presión ambiente: (712,40 ± 0,05) mmHg



Al realizar los ensayos de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (IRFT) y resonancia magnética nuclear en núcleos de carbono y protones (RMN – C^{13} y RMN – H) en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (I.V.I.C) a muestras defectuosas escogidas al azar y cuya fecha de elaboración diferían en años, se obtuvieron resultados casi idénticos para ambos estudios. A través de los estudios espectroscópicos realizados no fue posible identificar completamente al sólido ya que la interpretación de sus espectros es de gran complejidad por la diversidad de grupos funcionales presentes, requiriendo conocimientos profundos y experiencia en el área. Sin embargo se logró disipar la duda de que dicho sólido se tratara del ingrediente activo (amitraz).

A través del estudio de IRFT se pudo conocer los grupos funcionales que integran al sólido estudiado. En la figura 4.1 se encuentra el espectro experimental del sólido, pudiéndose identificar en la región de valores inferiores a 1000 cm^{-1} las señales correspondientes a los hidrógenos unidos a anillos aromáticos. La banda alrededor de 1600 cm^{-1} indica la presencia de dobles enlaces de carbono ($C = C$). La línea que indica $1695,59\text{ cm}^{-1}$ podría pertenecer a enlaces carbono – oxígeno ($C = O$) o aminas ($C = N$). Finalmente los picos correspondientes a las longitudes de onda entre $2872,95$ y $3159,76\text{ cm}^{-1}$ corresponden a enlaces $C - H$ de tipo sp , sp^2 y sp^3 , respectivamente, y a la humedad ambiental adquirida por la muestra durante su traslado y exploración. Al comparar el espectro de IRFT del sólido (figura 4.1) con el del amitraz técnico (figura 4.2) se observa que ambos comparten ciertos picos, siendo los de la primera de estas figuras más numerosos por ende más complejos de identificar. Esto indica que el sólido y el ingrediente activo comparten algunos grupos funcionales bien sea originados por degradación del ingrediente activo o porque trazas del mismo integran la composición del sólido.

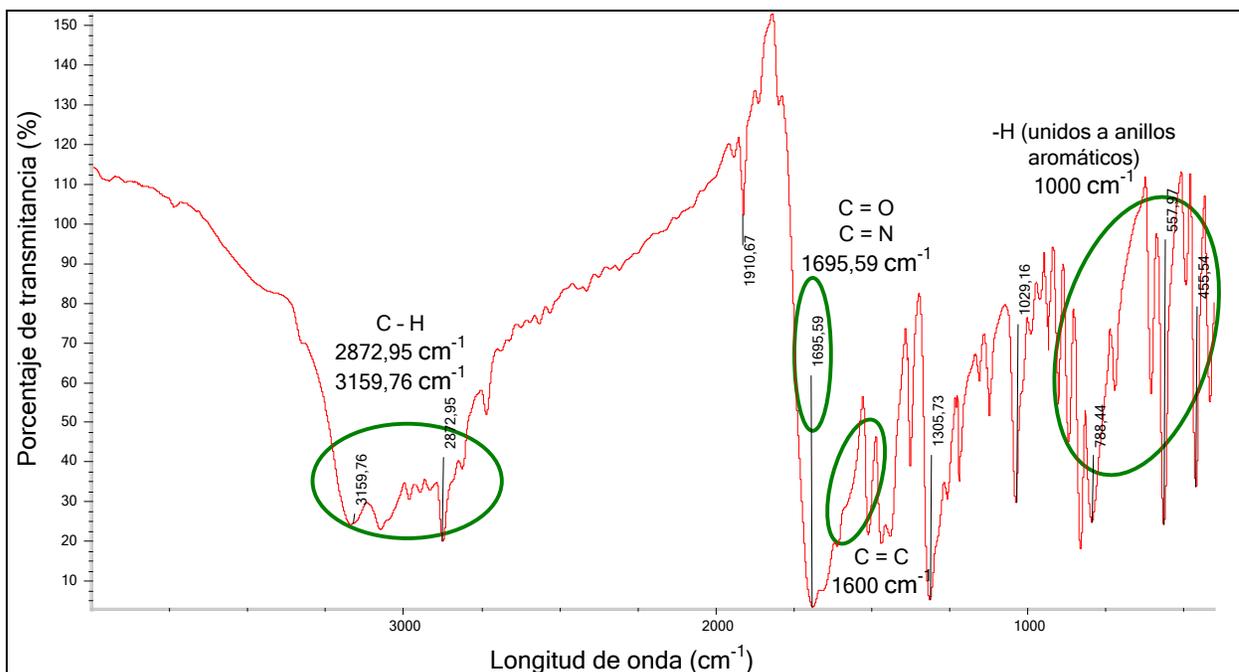


Figura 4.1. Espectroscopia infrarroja experimental de la muestra de sólido estudiado

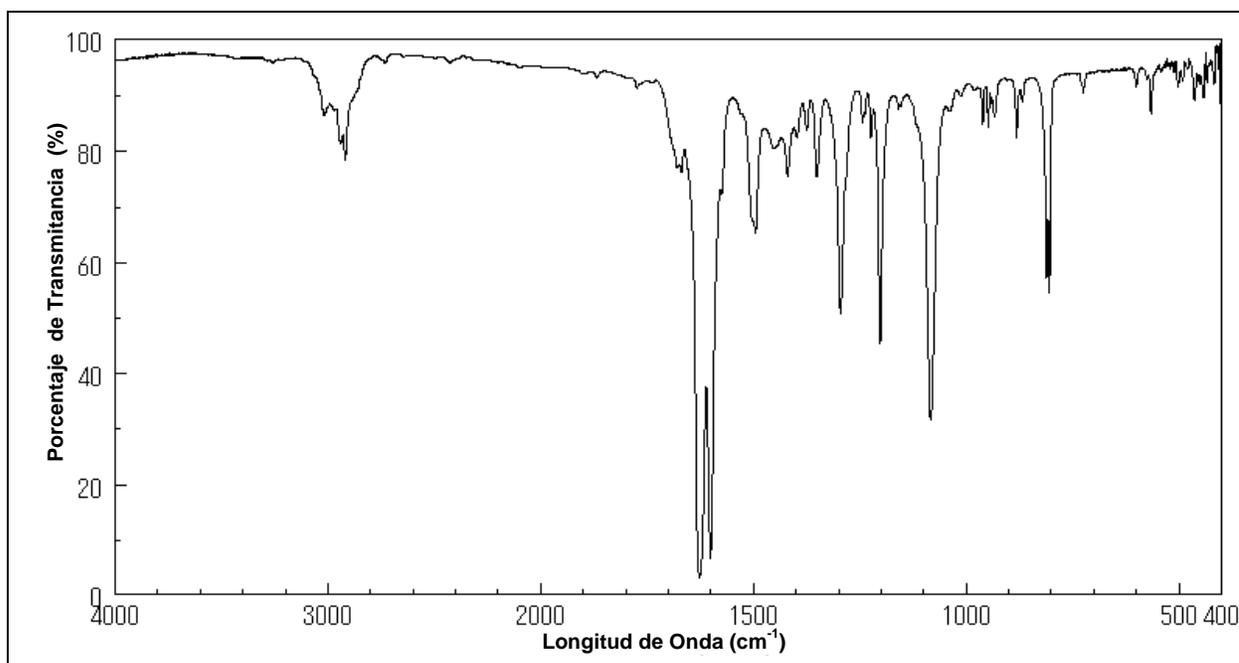


Figura 4.2: Espectroscopia infrarroja del amitraz técnico empleando bromuro de potasio (KBr) obtenido de la Base de Datos Espectrales para Compuestos Orgánicos (SDBS) del National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) – Japón.

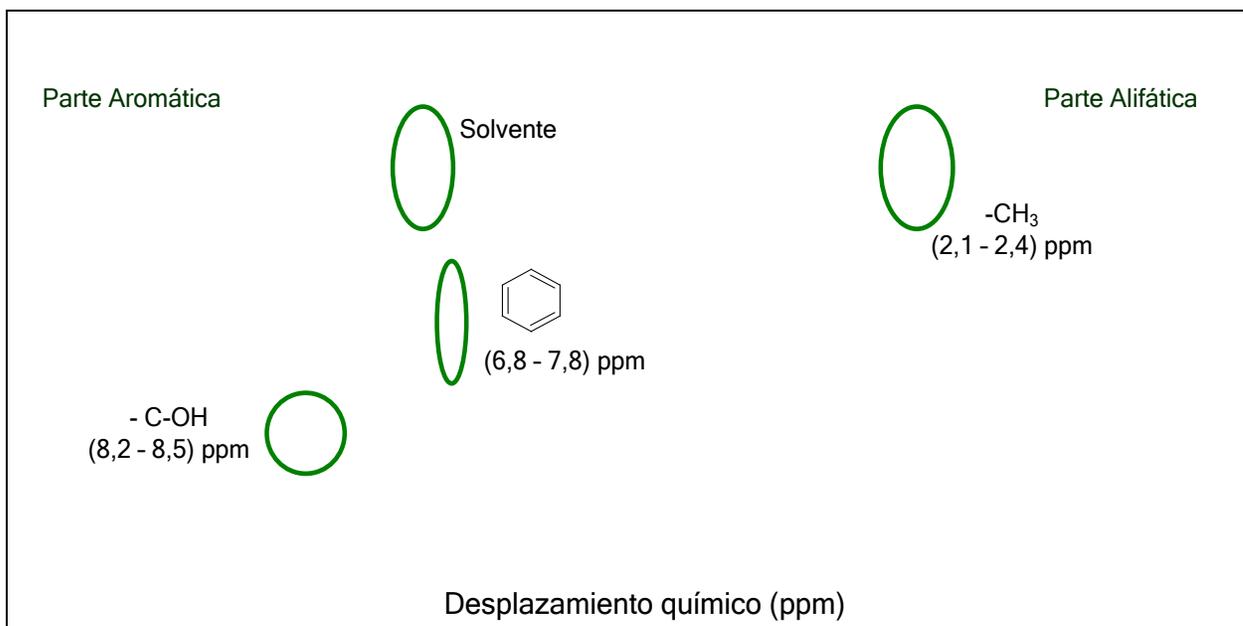


Figura 4.3: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear en núcleos de hidrógeno realizada a la muestra de sólido

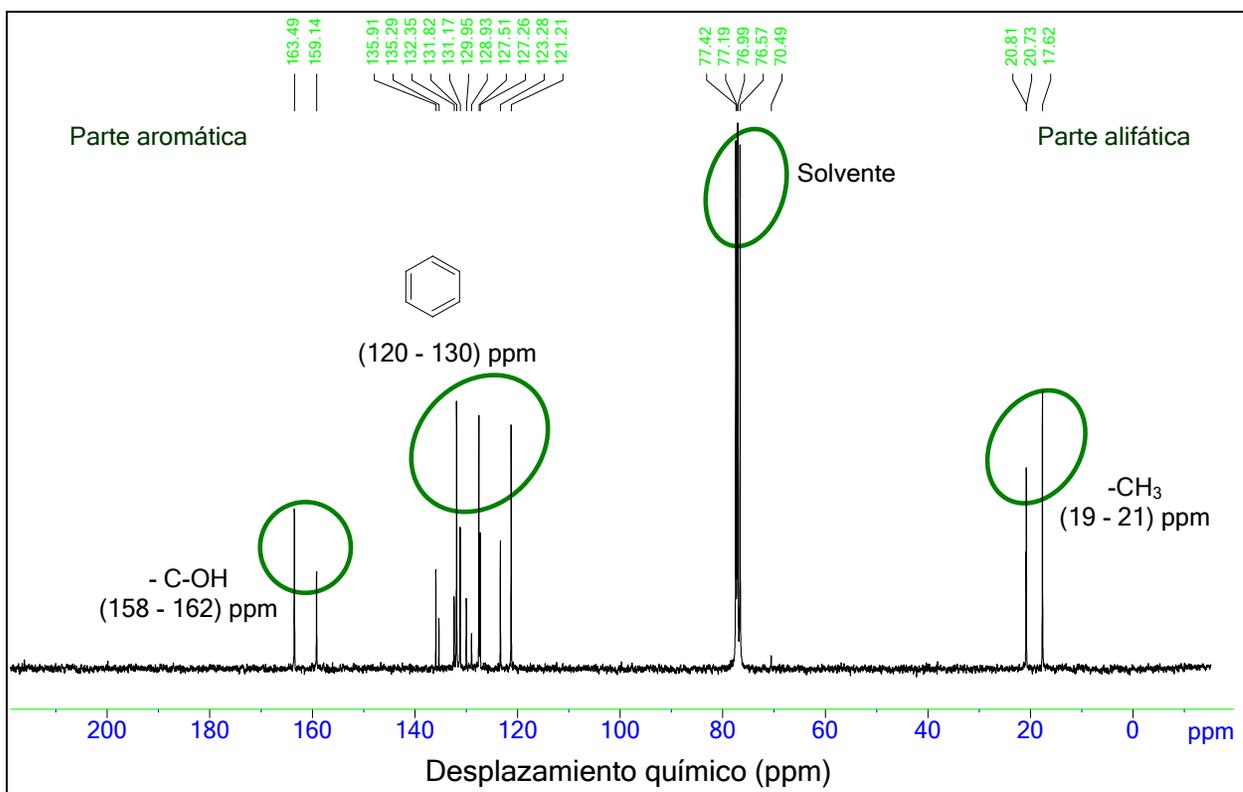


Figura 4.4: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear en núcleos de carbono 13 (C¹³) realizada a la muestra de sólido.



En el estudio de RMN – H (ver figura 4.3) se observa que los picos correspondientes al campo alto del espectro, parte alifática, oscilan entre (2,1 - 2,4) ppm indicando la presencia de grupos metilos unidos al anillo aromático. Hacia la región del campo bajo, parte aromática, se observan los picos entre (6,8 - 7,8) ppm correspondientes a los hidrógenos unidos al anillo aromático polisustituido, encontrándose entre ellos un pico a 7,2 ppm correspondiente al solvente (cloroformo o triclorometano: CCl_3) utilizado por el I.V.I.C para la disolución de la muestra. Finalmente se encuentran entre (8,2 - 8,5) ppm los picos indicativos de la presencia grupos carbonilos, para este caso aldehído. Estas señales de desplazamiento químico se pueden observar mejor en el espectro experimental en núcleos de carbono 13 (C^{13}) (ver figura 4.4).

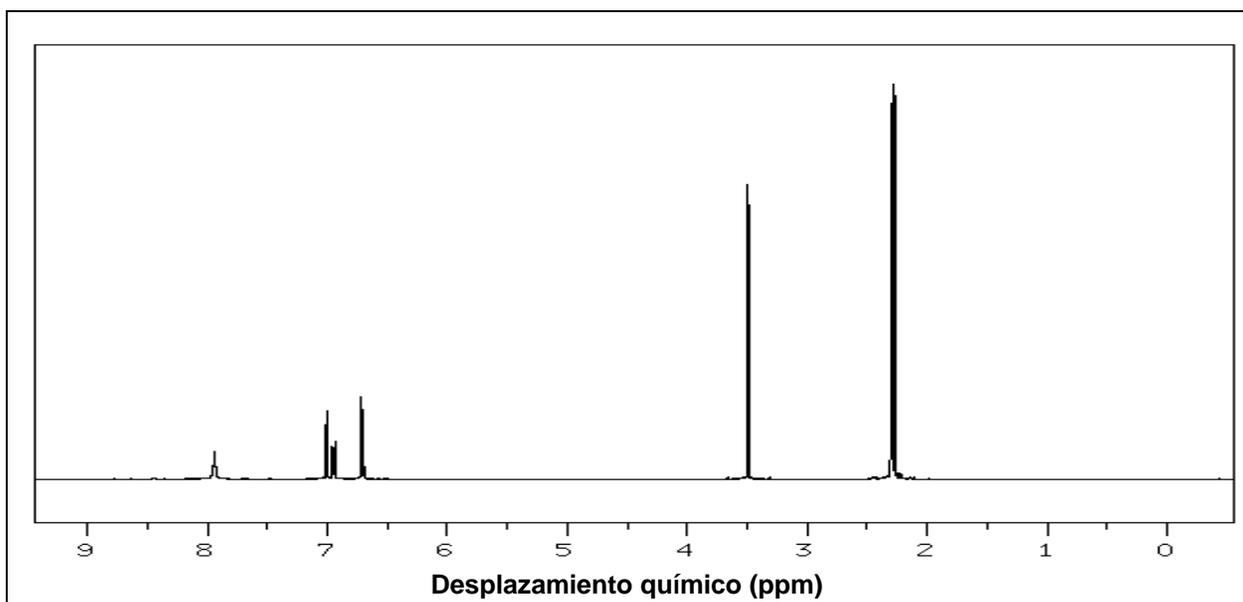


Figura 4.5: Espectroscopia resonancia magnética nuclear en núcleos de hidrógeno del amitraz técnico obtenido de la Base de Datos Espectrales para Compuestos Orgánicos (SDBS) del Nacional Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) – Japón.

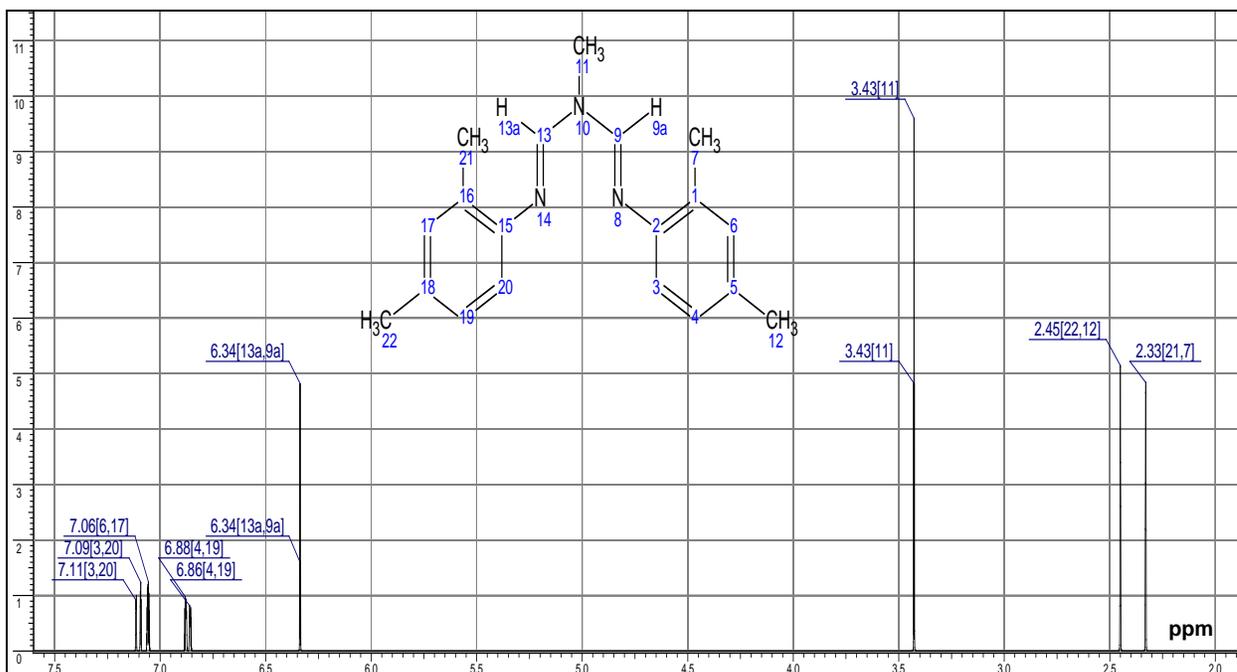


Figura 4.6: Simulación de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear para el amitraz obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5.

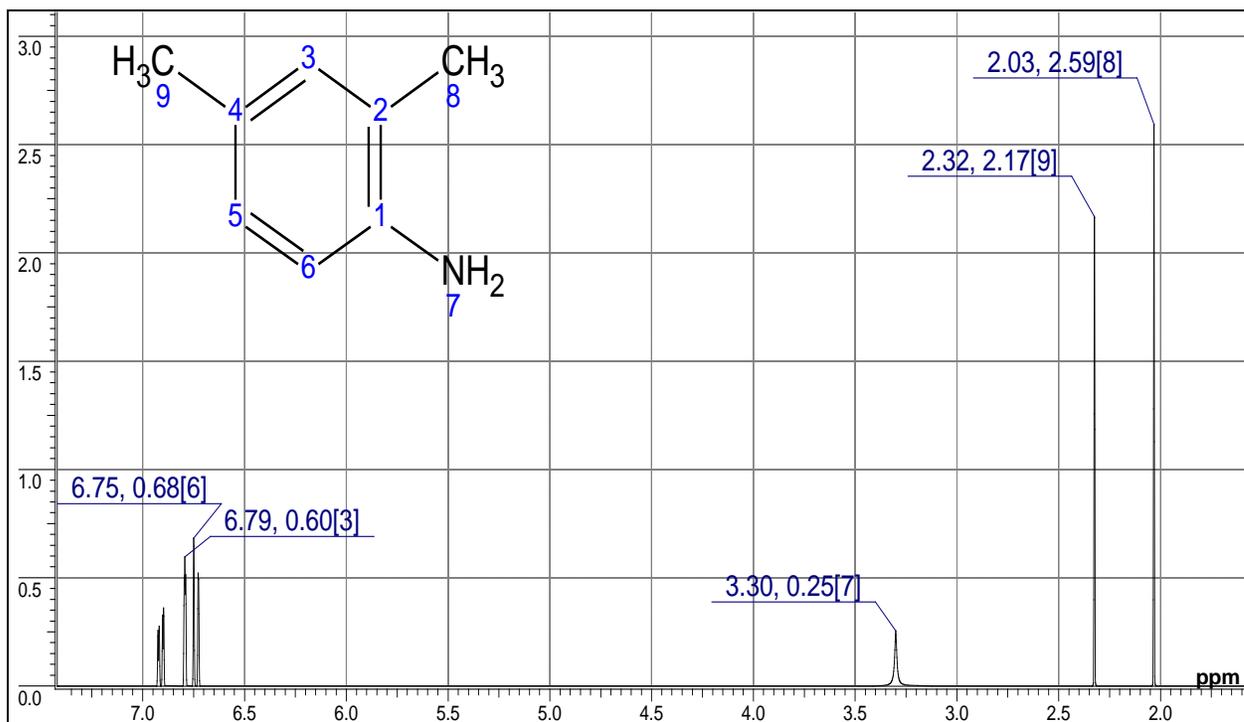


Figura 4.7: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante 2,4-dimetilanilina

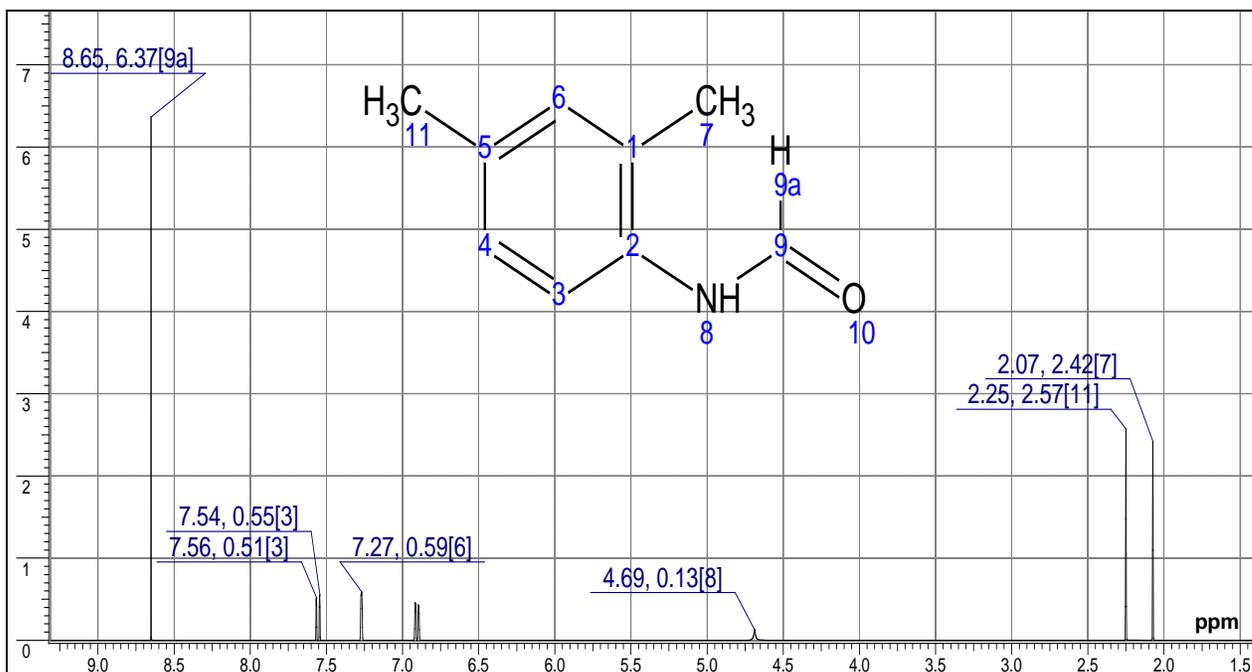


Figura 4.8: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil)-formamida

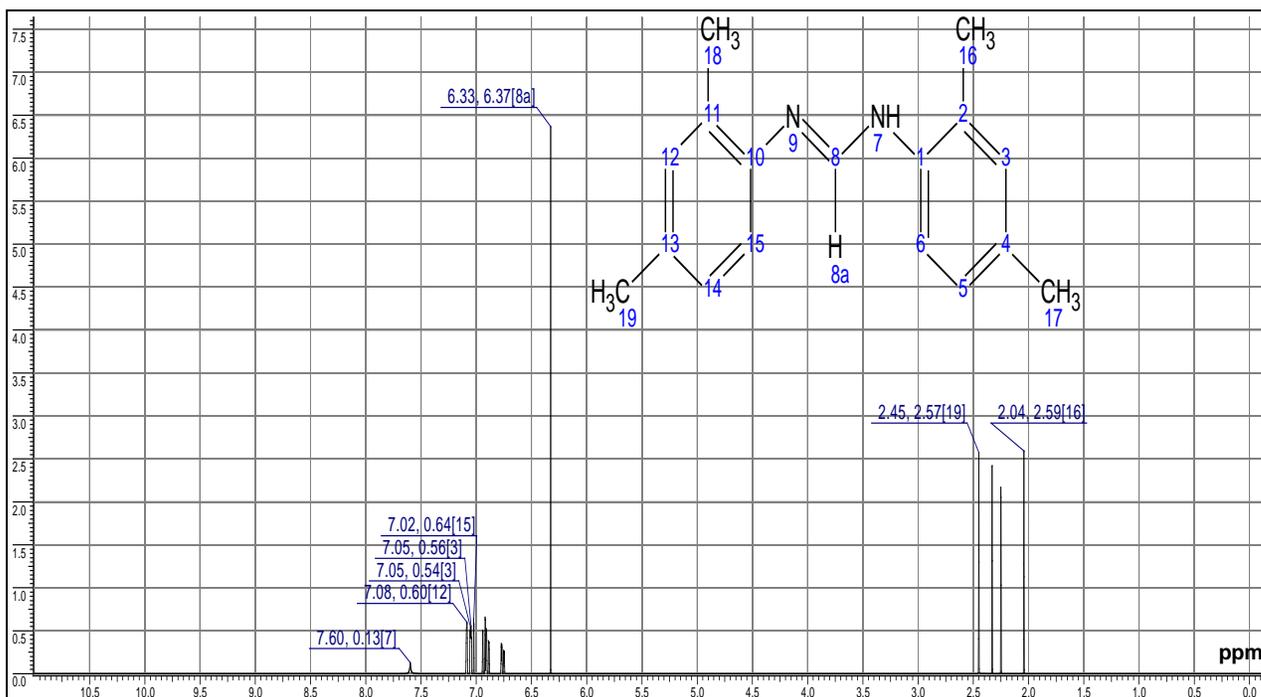


Figura 4.9: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante y N-N'-di(2,4-dimetilfenil)-metanimidamida.

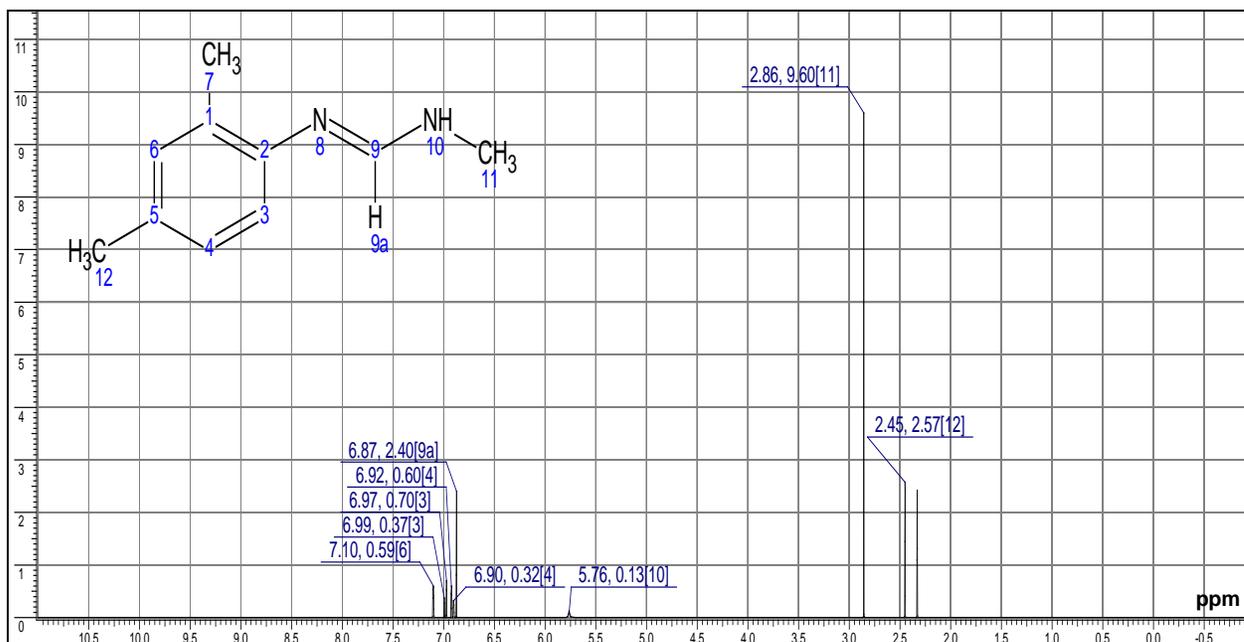


Figura 4.10: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil) N'-metilmetanimidamina.

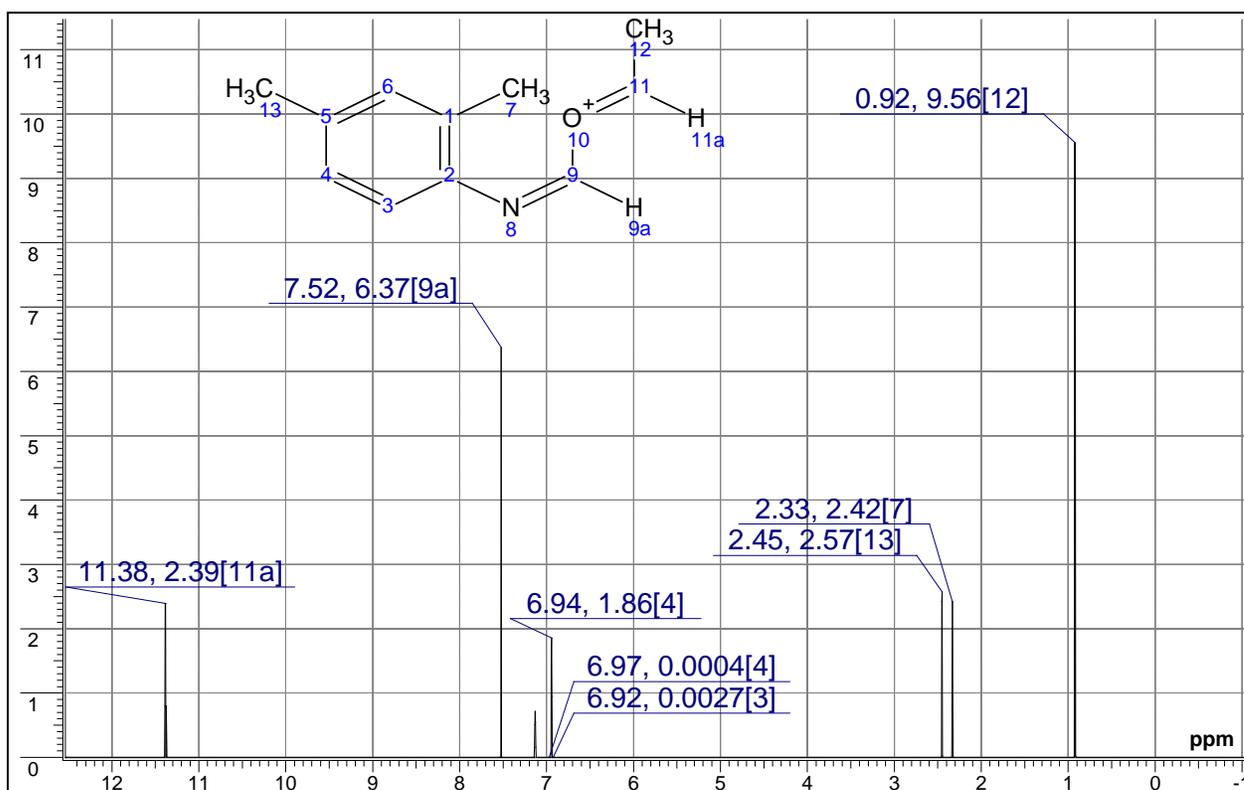


Figura 4.11: Espectroscopia de resonancia magnética nuclear teórica obtenida por el programa ACD Lab versión 3.5 para el degradante N-(2,4-dimetilfenil)-metoximina.



Seguidamente se comparó el espectro experimental de RMN H^1 del sólido con los espectros simulados mediante el programa ACD/Lab versión 3.5 basado en la estructura del ingrediente activo (figura 4.6) y sus degradantes (figuras 4.7 al 4.11), verificándose la cercanía de las simulaciones de éstos últimos con la de los espectros obtenidos experimentalmente a partir de compuestos puros suministrados por la Base de Datos Espectrales para Compuestos Orgánicos (SDBS) del Nacional Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) – Japón (figura 4.5). Cabe destacar que la cercanía y repetitividad de los valores se debe a la simetría de la molécula.

Al comparar la figura 4.6 con la figura 4.3 se encontraron coincidencias en la presencia de los grupos metilos y aromáticos. La señal de 3,40 ppm de la figura 4.6 correspondiente al grupo metilo unido al nitrógeno central no aparece en la figura 4.3, por lo tanto se puede suponer que la estructura inicial se rompe para dar lugar a otros compuestos. Al comparar la figura 4.3 con los espectro simulados de los cinco degradantes del amitraz, según la bibliografía, se encuentra que solo tres de ellos posiblemente sean los que precipiten: 2,4-dimetil anilina por su gran coincidencia en los valores de los picos y porque posiblemente esa ligera señal a 3,5 ppm de la figura 4.3 sea el correspondiente a 3,30 ppm de la amina en la figura 4.7; N-(2,4-dimetilfenil) formamida por poseer la señal del enlace C-OH y N-N'-di(2,4-dimetilfenil) metanimidamida por poseer la señal del enlace C=N. Se descarta la N-(2,4-dimetilfenil) N'-metilmetanimidamina (figura 4.10) por encontrarse el pico a 2,84 ppm del grupo metilo unido a la amina y la N-(2,4-dimetilfenil) metoximina por ser un compuesto altamente inestable por la carga positiva que pesa sobre el oxígeno (O^+) y por la señal a 0,92 ppm mostrada en la figura 4.11 la cual se encuentra casi al extremo del campo alto. El análisis anterior resultó coherente con la información encontrada y reportada en los antecedentes, pudiéndose concluir que el sólido estudiado es una mezcla de compuestos degradantes del amitraz lo cual impide su total identificación.

4.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO AMITRACK®

Para identificar cada una de las etapas por las cuales pasa el producto antes de llegar al consumidor se elaboró el diagrama IDEFO. A través de él se consideraron las



etapas de transformación de materia prima y almacenaje del producto (Ver en figura 3.3 E1, E2 y E5) como decisivas para la preservación de las cualidades iniciales el producto Amitrack®.

Las etapas E1 y E2 se consideraron críticas ya que involucran el pesaje de las proporciones en que se agregan los ingredientes involucrados en la formulación según sea el volumen de producto solicitado por el mercado y la compatibilidad de las características químicas de los mismos. Por ello de haber errores en el pesaje de los mismos bien sea por el factor humano y/o instrumental se alterará de una u otra forma la calidad final del garrapaticida (concentración, capacidad de dispersarse en el agua, tolerancia de los animales a los ingredientes utilizados, entre otros). Además se debe cuidar el lugar donde se almacene el amitraz técnico, ya que por ser un sólido higroscópico se endurece en presencia de humedad excesiva.

También se logra identificar el tiempo de agitación como otro factor perturbante de la estabilidad del producto, pues en muchas ocasiones los operarios no cumplen con los tiempos reglamentarios para cada etapa según las normativas de la empresa, dejándose llevar por su intuición y/o experiencia.

La etapa E5 correspondiente al almacenaje del producto final fue incluida dentro de éste análisis por involucrar en ella la hermeticidad de los envases utilizados y ciertos factores medioambientales influyentes para la estabilidad de las emulsiones. Como es de recordar el precipitado se presenta aún sin abrir los envases.

A través del diagrama causa – efecto (figura 4.12) se discutieron y evaluaron cada una de las posibles causas y sus consecuencias, considerando como causas críticas las variables que a continuación se mencionan según su orden de prioridad:

1. Materia prima → Variar el proveedor
2. Tiempo de agitación → Cuidado al elaborar el producto
3. Condiciones medio ambientales → Radiación UV
4. Tipo de envases utilizados → Material y diseño

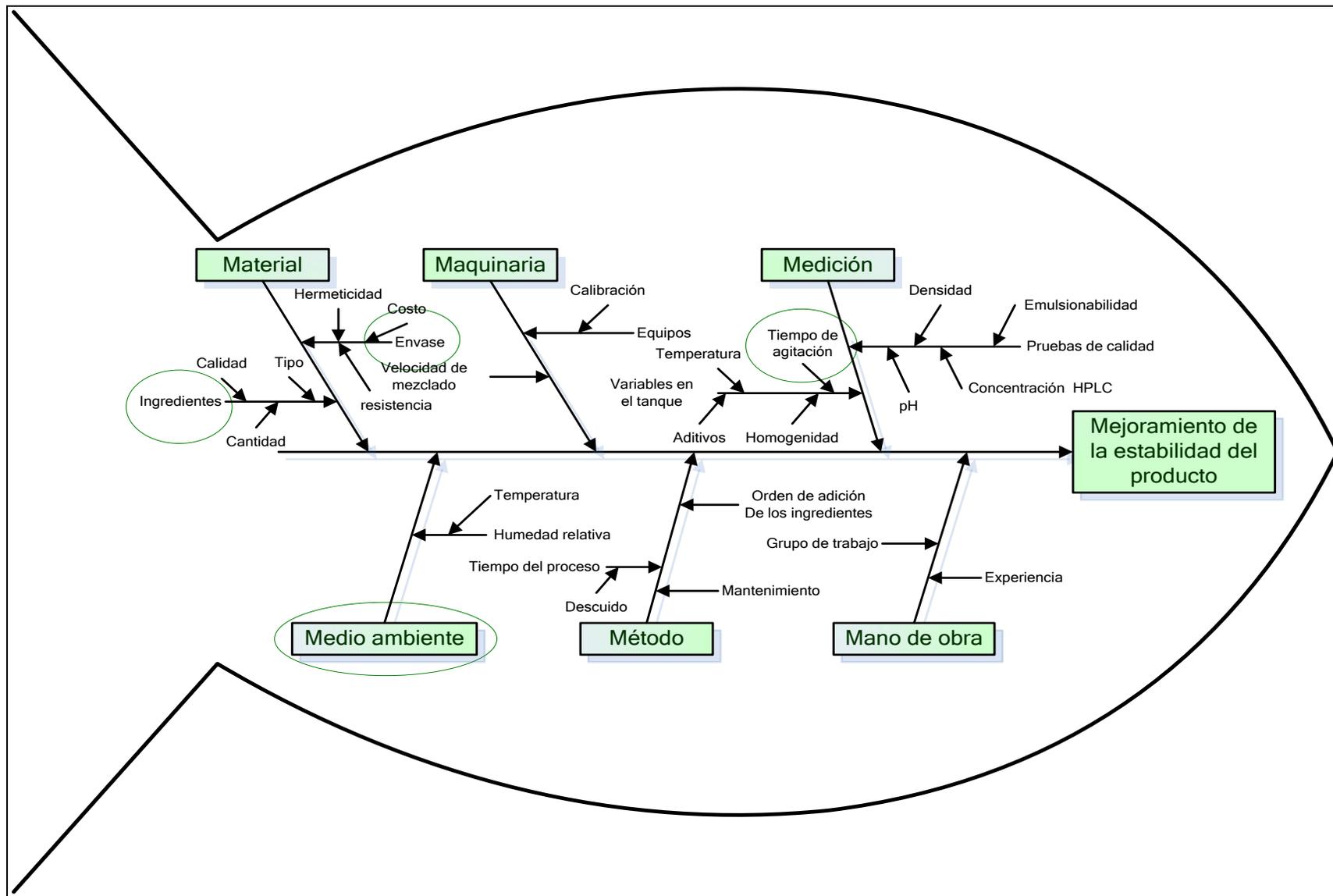


Figura 4.12: Diagrama causa-efecto del mejoramiento de la estabilidad del producto Amitrack®



El primero de éstos factores fue considerado importante por los miembros de empresa ya que deseaban probar con nuevos proveedores y evaluar los resultados; el segundo porque podría no quedar bien homogeneizada la emulsión y al pasar el tiempo parte de sus ingredientes (en especial el activo) precipitaría; el tercero por ser la condición medio ambiental a la que el producto está sometido desde su elaboración hasta su agotamiento por el consumidor; y el cuarto porque de no ser lo suficientemente herméticos el solvente se estaría evaporando o no ofrecería la protección necesaria de la formulación a las condiciones externas.

Se debe recordar que este producto es aplicado por los seres humanos a los animales con cuadros de dermoficosis generalizada siendo las materias primas productos inocuos para ambos; así como el envase que los contiene deben ser resistentes a la acción física y química del plaguicida, no deben ser de vidrio ni los destinados para bebidas, si el cierre es de rosca deben poseer un precinto que asegure la inviolabilidad del envase y un tipo de sellado que asegure el cierre hermético; todo esto para dar cumplimiento a las normas nacionales e internacional de plaguicidas.

Por tal motivo se ha de tomar en cuenta que las condiciones medio ambientales bajo las cuales se puede tener cierto control es la intensidad a la radiación ultravioleta (UV) y la interacción con el medio que pudiera tener el producto desde su envase; pues éste una vez adquirido por los consumidores estará continuamente sometido a temperatura, presión y humedad ambiental característica de ésta región tropical.

La versión alternativa del tipo de envase PET fue del tipo COEX puesto que teóricamente debería ser mas hermético y resistente al ataque del contenido, a fin de examinar en qué medida las formulaciones realizadas mantienen o no interacción con el medio y si las mismas son afectadas por la radiación ultravioleta.

El primero de estos factores fue considerado importante por los miembros de empresa, ya que deseaban probar con nuevos proveedores y evaluar los resultados. El segundo porque podría no quedar bien homogeneizada la emulsión y al pasar el tiempo parte de sus ingredientes (en especial el activo) precipitaría. El tercero por ser la condición medio ambiental a la que el producto está sometido desde su elaboración hasta su agotamiento por el consumidor y el cuarto porque de no ser lo suficientemente



herméticos el solvente se estaría evaporando o no ofrecería la protección necesaria de la formulación a las condiciones externas.

Se debe recordar que este producto es aplicado por los seres humanos a los animales con cuadros de dermodicosis generalizada, por tanto las materias primas deben ser productos inocuos para ambos. Adicionalmente el envase que contiene al garrapaticida debe ser resistente a su acción física y química, no deben ser de vidrio ni los destinados para bebidas, y de ser su cierre tipo rosca deben poseer un precinto que asegure la inviolabilidad del envase y un tipo de sellado que asegure el cierre hermético; todo esto para dar cumplimiento a las normas nacionales e internacionales de plaguicidas.

Por tal motivo se ha de tomar en cuenta que las condiciones medio ambientales bajo las cuales se puede tener cierto control es la intensidad a la radiación ultravioleta (UV) y la interacción con el medio que pudiera tener el producto desde su envase, pues éste una vez adquirido por los consumidores estará continuamente sometido a temperatura, presión y humedad ambiental característica de esta región tropical.

La versión alternativa del tipo de envase PET fue del tipo COEX puesto que teóricamente debería ser mas hermético y resistente al ataque del contenido, a fin de examinar en qué medida las formulaciones realizadas mantienen o no interacción con el medio y si las mismas son afectadas por la radiación ultravioleta.

4.3 REALIZACIÓN DE UN DISEÑO DE EXPERIMENTOS SELECCIONANDO LAS VARIABLES A MEJORAR Y SUS RESPECTIVOS NIVELES

Al unir la información suministrada por los ensayos al sólido y amitraz técnico, los diagramas IDEFO y causa-efecto se seleccionaron los siguientes factores a estudiar:

1. Tipo de solvente
2. Tipo de surfactante
3. Tipo de envase

El primero de los factores escogidos fue el tipo de solvente, ya que posiblemente el que se emplea actualmente (Solvesso 100) no sea el más adecuado para disolver y mantener a un sólido tan inestable como el amitraz, pues la bibliografía consultada lo



describe como un compuesto sensible a los cambios de pH, radiación UV, condiciones de almacenaje, entre otros.

El otro factor a evaluar es el tipo de surfactante. Estos agentes tensoactivos contienen partículas que en algunas ocasiones no son solubles por completo en el tipo de solvente utilizado, debido a que las interacciones moleculares no ocurren adecuadamente. Además son altamente sensibles según el medio en que se encuentren. Por todo esto se consultó con la casa proveedora de este componente a fin de describirle la problemática y características del producto, para finalmente incluir este factor dentro de los experimentos y compararlo con otro emulsificante recomendado (Emulsogen IT) el cual es empleado por otras industrias del ramo agro industrial.

Por último se estudió el tipo de envase empleado para la comercialización del producto, pues al no contar con la hermeticidad necesaria permite la volatilización del solvente haciendo que las concentraciones internas y/o condiciones medioambientales alteren sus características y originen alteración de sus propiedades.

En vista de la cantidad y variedad de materia prima proporcionada por los proveedores se decidió estudiar cada factor a dos niveles: A (nivel bajo: 1) y B (nivel alto: 2) a fin de evaluar los componentes que integran inicialmente el producto y las otras opciones ofrecidas por los proveedores. Por ello al aplicar la ecuación 4.1 se obtienen el número total de tratamientos que deben aplicarse:

$$\text{Grupo} = P^K = 2^3 = 8 \quad (\text{Montgomery, 1991}) \quad (4.1)$$

Donde:

P: Número de niveles (adimensional)

K: Número de factores, todos al mismo número de niveles (adimensional)

En el capítulo III, tabla 3.2 se muestran las combinaciones de experimentos ha realizar con los respectivos niveles y factores de estudio. Dichos tratamientos se sometieron a la condición de envejecimiento prematuro por radiación ultravioleta ya que es el medio al cual estará sometido el producto antes, durante y después de su elaboración, para posteriormente procesar los resultados de las variables respuestas por el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus Versión 5.0 y posteriormente interpretados.



Como variables respuestas más representativas de la calidad del producto y seguimiento del mismo se encuentran: concentración de amitraz en porcentaje peso-volumen (%p/v), grado de acidez (pH), densidad (g/mL), volumen de grasa luego de la dispersión (emulsionabilidad), propiedades organolépticas y presencia de cristales conforme transcurre el tiempo de exposición a la luz ultravioleta. Se consideraron sólo las dos primeras al introducir los datos en el paquete estadístico mencionado, por ser las de mayor representatividad de la calidad del producto y las que mostraron una fuerte variabilidad al realizar los ensayos preliminares de temperaturas.

El diseño de experimentos factorial completo fue 2^3 por ser el que mejor se adapta a la cantidad de factores y niveles que se deseaban estudiar. Posee siete (7) grados de libertad entre las ocho (8) combinaciones, perteneciendo tres (3) de ellos a los efectos principales: A, B y C, y los cuatro (4) restantes a las interacciones entre ellos: AB, AC, BC y ABC.

Cuando se realiza un diseño experimental la selección de los tratamientos se encuentran dictados más o menos por la meta del experimento, y en este caso lo que se deseaba era tener una visión amplia sobre la influencia de la temperatura y la radiación UV sobre ciertas características del producto cuando se varían algunos de sus constituyentes. Entre las limitaciones encontradas para el desarrollo de un diseño de este tipo se encontraron:

- A la tardanza de los proveedores en entregar las muestras de las materias primas solicitadas.
- A las cantidades de materia prima suministradas para la realización de las diferentes combinaciones (tanto para las pruebas preliminares de temperatura como para el envejecimiento UV). No se optó por un experimento fraccionado o un arreglo ortogonal de Taguchi ya que la empresa solicita el estudio completo de los tratamientos.
- A la reserva que se debió poseer de cada uno de los ingredientes a fin de verificar los resultados.
- Al tiempo en que la variable respuesta sufre cambios perceptibles.
- A la disponibilidad y horario de trabajo del laboratorio donde se efectuaron los ensayos preliminares a diferentes temperaturas.



- A las limitaciones de espacio dentro del equipo de envejecimiento prematuro
- Al rápido consumo del solvente utilizado (acetónitrilo) para la preparación de las muestras a las que se le desea medir su concentración por HPLC, trayendo como consecuencia altos costos del proyecto. Además la búsqueda y recepción de este solvente se hace difícil.

Por todo lo anteriormente expuesto el diseño experimental empleado es no replicado, a pesar de no ser lo ideal la información presentada cumple con los objetivos planteados y el análisis de sus resultados se hace conforme a los criterios que lo rigen.

4.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS Y REALIZACIÓN DE PRUEBAS DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

La compañía TRACKER Agro Industrial C.A. fabrica el producto Amitrack® para consumo de un cierto porcentaje del mercado nacional. Como se mencionó anteriormente éste se encuentra antes, durante y después de su fabricación bajo condiciones ambientales; siendo la temperatura ambiente un punto variable e incontrolable puesto que no en todo el país, ni durante todo el año, se mantienen idénticas las condiciones climáticas. Por ello se sometieron las formulaciones codificadas según la tabla 3.2 del capítulo III, como (1), a, b y ab (las cuales sólo incluyen en su formulación los cambios de solvente y emulsificante) a fin de explorar sobre su comportamiento al someterse a una temperatura inferior [$(-4 \pm 2)^{\circ}\text{C}$] y otra superior [$(40 \pm 2)^{\circ}\text{C}$] a la ambiental [$(28 \pm 2)^{\circ}\text{C}$]. La primera de estas temperaturas fue empleada por ser la que proporcionaba el equipo de refrigeración disponible. Mientras que la segunda fue escogida previendo las temperaturas que se alcanzaría en la época de sequía, la cual se logró mantener mediante el montaje de laboratorio utilizado.

Los resultados obtenidos a lo largo del tiempo de exposición para este ensayo preliminar se muestran en las tablas B.2 y B.3 (apéndice B). En ellos se puede verificar que ambas condiciones extremas alteran las propiedades críticas del producto. Su comportamiento puede apreciarse mejor en las figuras 4.13, 4.14, 4.15 y 4.16 conjuntamente con los límites de especificación superior (LES), inferior (LIS) y valor nominal (VN) establecidos por la empresa para considerar al producto como aceptable. En dichas figuras se observa la progresiva disminución de la concentración del



ingrediente activo involucra aumentos del pH, siendo consecuencia de la degradación del amitraz lo cual origina turbidez en algunos tratamientos y formación de notables sólidos en las formulaciones “b” y “ab”.

Al calentarse a (40 ± 2) °C el grado de acidez (ver figura 4.13) aumenta con el tiempo en todas las formulaciones, sufriendo un cambio drástico hasta cumplidas las primeras ocho horas de tratamiento y luego continua en ascenso paulatino. Nótese que la formulación “ab” es la que presenta mayor desvío a lo largo del tiempo además fue la única que formó el sólido en estudio al finalizar la prueba. El tratamiento “a” incrementa su pH pero no de forma tan abrupta, siendo menor su diferencia con respecto al límite superior establecido. El resto de las formulaciones se comporta de forma similar, a pesar de salirse desde el primer período de exposición de los límites permitidos por la empresa, por tal motivo carece de lógica los valores arrojados por los gráficos de efectos e interacción de los factores estudiados por ello no se reportan ni mencionan en esta investigación.

Al calentarse a (40 ± 2) °C en todas las formulaciones aumenta con el tiempo el grado de acidez (ver figura 4.13), sufriendo un cambio drástico hasta cumplidas las primeras ocho horas de tratamiento y luego continua en ascenso paulatino, nótese que la formulación “ab” es la que presenta mayor desvío a lo largo del tiempo además fue la única que formó el sólido en estudio al finalizar la prueba. El tratamiento “a” incrementa su pH pero no de forma tan abrupta, siendo menor su diferencia con respecto al límite superior establecido. El restante de las formulaciones se comporta de forma similar a pesar de salirse desde el primer período de exposición de los límites permitidos por la empresa, lo cual podrían ser errores asociados a la calibración y funcionamiento del equipo utilizado. Por tal motivo carece de lógica los valores arrojados por los gráficos de efectos e interacción de los factores estudiados por ello no se reportan ni mencionan en esta investigación.

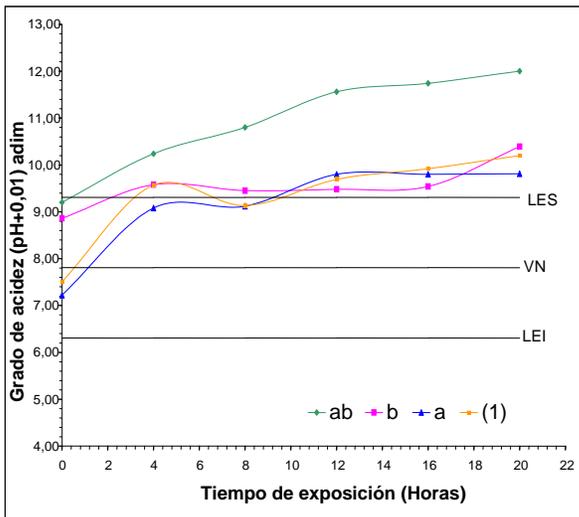


FIGURA 4.13: Variación del grado de acidez de las formulaciones con respecto al tiempo al calentar.

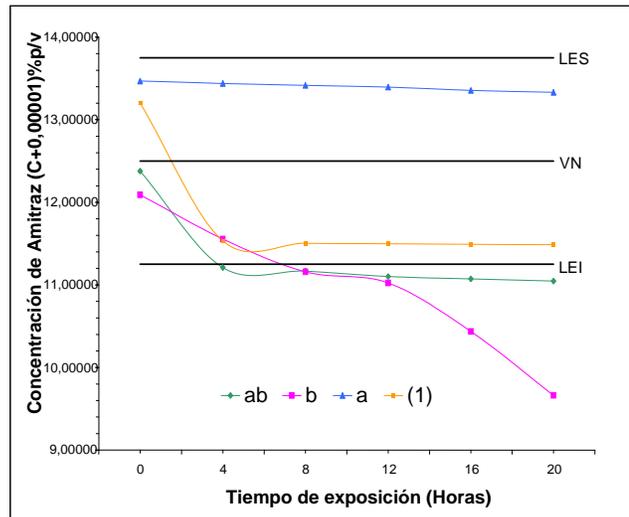


FIGURA 4.14: Variación de la concentración del ingrediente activo en las formulaciones con respecto al tiempo al calentar.

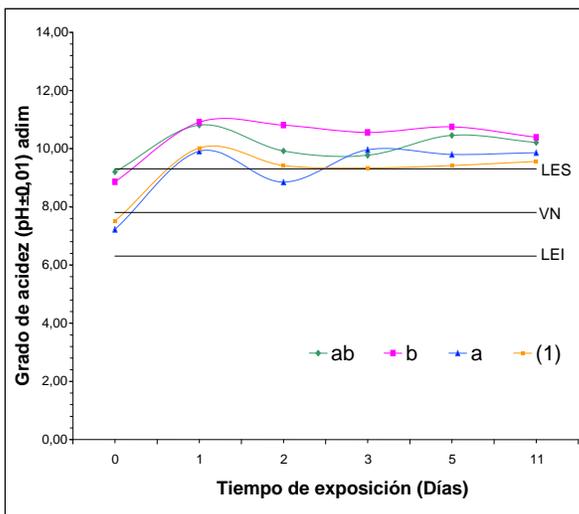


FIGURA 4.15: Variación del grado de acidez de las formulaciones con respecto al tiempo al refrigerar.

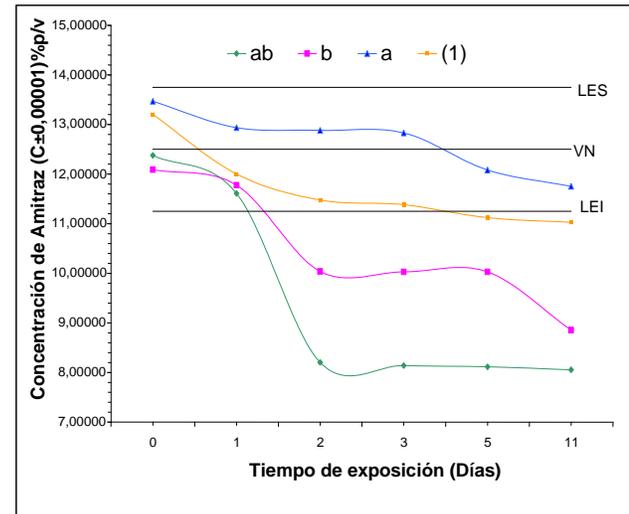


FIGURA 4.16: Variación de la concentración del ingrediente activo en las formulaciones con respecto al tiempo al refrigerar.

El tiempo de refrigeración a $(-4 \pm 2)^{\circ}\text{C}$ fue mucho mayor que el de calentamiento ya que la velocidad de la reacción de degradación fue menor y los cambios no son tan notorios como al inducirla con el aumento de temperatura. Sin embargo, se sigue observando (figura 4.15 y 4.16) un comportamiento parecido que al calentar las muestras sólo que menos brusco, tendiendo a estabilizarse pasado el primer día de exposición. Esto hace pensar que transcurrido ese tiempo los contenidos alcanzan temperatura homogénea. Las formulaciones “a” y (1) alcanzaron primero dicha



estabilización para luego oscilar cercanos al límite superior del rango admisible de pH y viceversa para la concentración.

Cuando estas cuatro formulaciones se calentaron o enfriaron se observó en la figura 4.14 y 4.16 que la concentración del ingrediente activo en las formulaciones (1) y “a” permanece dentro de los límites considerados por la empresa como aceptables a pesar de sufrir un descenso en la concentración del ingrediente activo a lo largo del tiempo. Dicho descenso inicial es más brusco y cercano al límite inferior permitido para la formulación primero mencionada que para la segunda. Además se observó turbidez (primeros indicios de la formación del sólido) al finalizar el ensayo. Este comportamiento también se verificó para el tratamiento “ab” y “b”, evidenciándose en ambos pequeños sólidos completamente formados de las características ya mencionadas y discutidas.

Una vez conocido el comportamiento del garrapaticida a las mencionadas condiciones de temperatura, se envasaron las cuatro formulaciones anteriores en dos tipos de envase. Se obtuvieron un total de ocho tratamientos correspondientes al diseño experimental factorial completo 2^3 , para posteriormente exponerlos por 120 horas continuas a la luz ultravioleta tomando alícuotas de las mismas cada 24 horas (1 día). Durante este período se pudo observar que inicialmente todas las formulaciones presentaron propiedades organolépticas, densidad y emulsionabilidad propias del producto, sin embargo al transcurrir el tiempo, se pudo ver como las emulsiones pasaban de una tonalidad amarillenta a anaranjada y como lo que inicialmente era una emulsión totalmente traslúcida posteriormente presentaban pequeños sedimentos que caían al agitarse, hasta que al culminar el período de exposición (en algunos casos) se encontraban sólidos de tamaño significativo y de apariencia idéntica a la de aquellos encontrados y analizados en el objetivo 1. Los valores de densidad y emulsionabilidad (ver tabla B.1) no sufrieron mayor variación con respecto a la inicial. Es importante señalar que tanto el envase PET como el COEX no sufrieron daños ni deterioros visibles durante los cinco días continuos de exposición a la luz ultra violeta (UV).

Las figuras 4.17 y 4.18 muestran la variación de la concentración subversivos del ingrediente activo y pH a lo largo del tiempo, al ser expuestas las muestras a radiación ultravioleta. El comportamiento general de estos tratamientos es el descenso paulatino de la concentración (con un aumento de pH) hasta estabilizarse y luego



continuar en descenso la concentración (y en aumento el pH). Esta conducta se justifica ya que los primeros dos días la en formulación empieza a formarse alguno de los cinco compuestos degradantes del amitraz, lo cual se evidencia con la formación de turbidez en las muestras. Una vez precipitado cierta cantidad de éste compuesto continúa la degradación del amitraz dando origen a una segunda precipitación y así sucesivamente, hasta acumularse e ir formando el evidente e indeseable sólido anteriormente descrito.

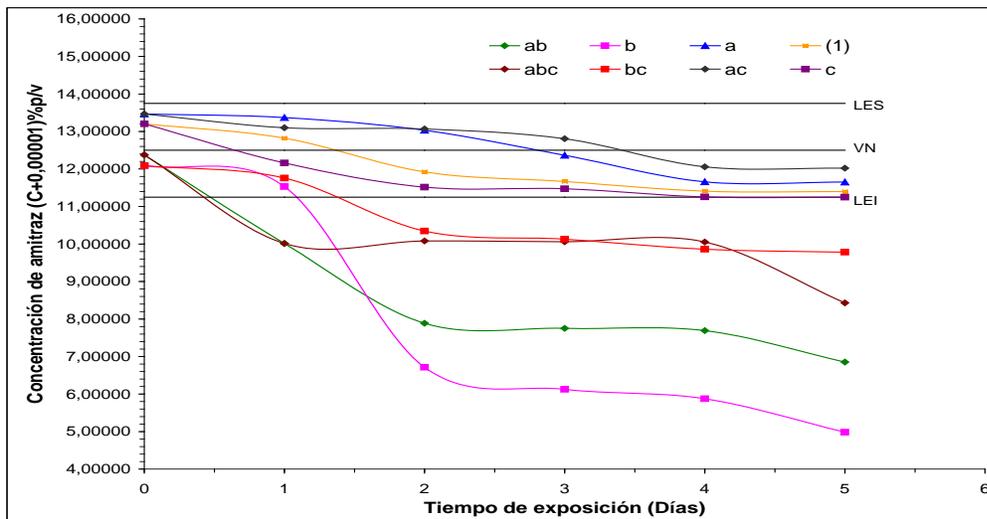


FIGURA 4.17: Comportamiento de la concentración del ingrediente activo en los ocho tratamientos elaborados al exponerlos a radiación UV

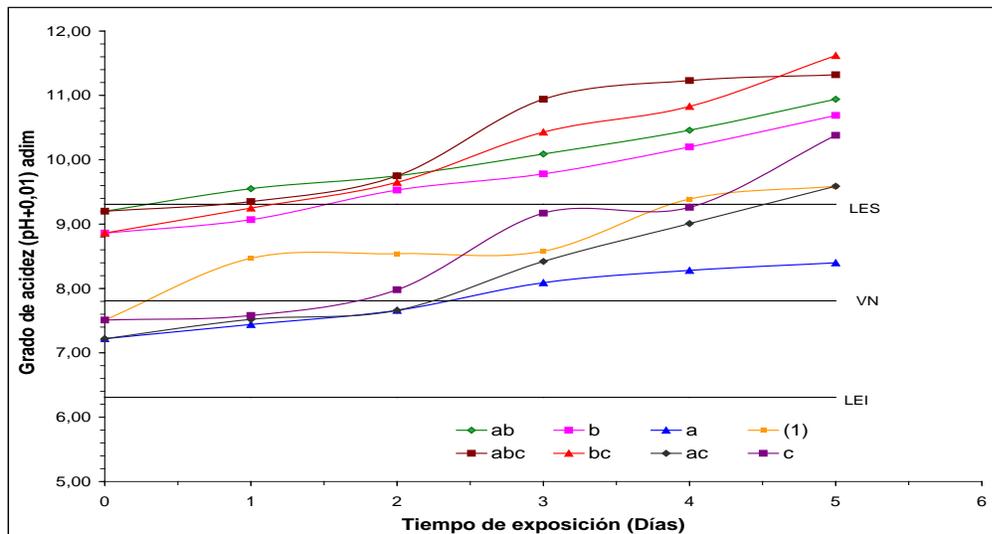


FIGURA 4.18: Comportamiento del pH en los ocho tratamientos elaborados al exponerlos a radiación UV



Durante este período los tratamientos b, ab, bc y abc se degradaban en menor tiempo que el resto, saliéndose de los rangos admisibles para la empresa desde el segundo día de exposición. Mientras que ambas variables respuesta permanecieron variando lentamente dentro de los rangos permitidos en los tratamientos (1), a, c y ac.

A fin de evaluar el comportamiento general tanto de las formulaciones como el envase que las contiene, se optó por emplear una matriz de selección (tabla 4.5) en la cual se señala con el símbolo “X” cuando la actuación del tratamiento frente a la condición adversa a lo largo del tiempo es negativa y el símbolo “✓” si ocurre todo lo contrario. De esta manera es posible resumir la información de las figuras 4.13 a la 4.18 y evaluar en conjunto todas las formulaciones y combinaciones propuestas bajo el criterio de que el tratamiento en cuestión debe permanecer el mayor tiempo posible dentro del rango de especificación (tolerancia) permitido por la empresa. Como resultado se tiene que las combinaciones “a” y “ac” poseen un comportamiento favorable a lo largo del tiempo en estudio. Cabe destacar que ambas poseen una misma formulación, es decir, los componentes que integran la mezcla son los mismos pero envasada en recipientes diferentes.

TABLA 4.5
MATRIZ DE SELECCIÓN DE LA MEJOR FORMULACIÓN SEGÚN
COMPORTAMIENTO ANTE SITUACIONES ADVERSAS
A LO LARGO DEL TIEMPO

Código	Factor			Respuesta a la condición adversa a lo largo del tiempo				Nº Total de aciertos
	A	B	C	CALOR	FRÍO	UV _{concentración}	UV _{pH}	
(1)	-	-	-	X	X	✓	✓	2
a	+	-	-	✓	✓	✓	✓	4
b	-	+	-	X	X	X	X	0
ab	+	+	-	X	X	X	X	0
c	-	-	+	X	X	✓	✓	2
ac	+	-	+	✓	✓	✓	✓	4
bc	-	+	+	X	X	X	X	0
abc	+	+	+	X	X	X	X	0



4.5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LAS PRUEBAS DE ENVEJECIMIENTO PREMATURO

De acuerdo a los valores obtenidos y las gráficas presentadas anteriormente se procedió a realizar el análisis de estos resultados, presentando en la tabla 4.6 los valores de concentración del ingrediente activo el último día de la prueba de calentamiento y en la figura 4.19 su representación gráfica. Se observó que las rectas obtenidas no son paralelas, por tanto los factores A y B no actúan independientemente, pues la interacción viene dada por una diferencia en la magnitud de la variable respuesta y por ello las interpretaciones deben basarse en los contrastes de los efectos simples. Los efectos simples se obtuvieron de la diferencia de valores medios obtenidos entre pares de tratamientos (ver apéndice C). La representación gráfica de la tabla 4.7 se muestra en la figura 4.19 donde el efecto simple del factor B en A al nivel alto es mucho mayor (-2,28 %p/v) que el de B en A al nivel bajo (-1,82 %p/v) mientras que el efecto simple de A en nivel alto B (1,38352 %p/v) es menor que el de A en el nivel bajo de B (1,84 %p/v).

TABLA 4.6
VALORES PROMEDIO DE CONCENTRACIÓN DE INGREDIENTE ACTIVO AL
CALENTAR LAS FORMULACIONES

Factor B				
Factor A	Niveles	b ₁	b ₂	Media ($\bar{\mu}_a$)
	a ₁	11,48733	9,66243	10,57488
	a ₂	13,33092	11,04595	12,18844
	Media ($\bar{\mu}_b$)	12,40913	10,35419	

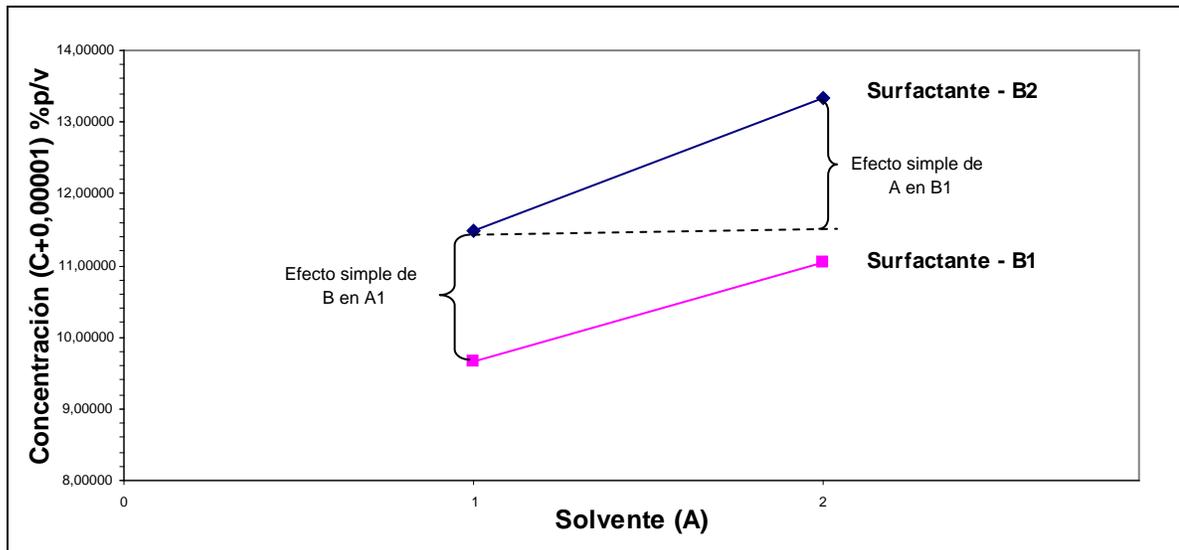


FIGURA 4.19 Gráfico de los efectos estimados e interacción para la concentración del ingrediente activo al calentarse

Al realizar un análisis del promedio de los efectos principales de cada uno de los factores estudiados (tabla 4.7) se encontró que el signo positivo en el Factor A (tipo de solvente) sugiere que realizar el cambio de Solvesso100 por xileno incrementa la concentración del ingrediente activo, mientras que el signo negativo en el factor B indica que un cambio en el tipo de emulsificante reduce la concentración. Al parecer el efecto de la interacción $A \times B$ es pequeño en comparación con los dos efectos principales; sugiriendo así que para optimizar el garrapaticida se debería utilizar la formulación del tratamiento "a" (empleando xileno y Detex) para que su estabilidad mejore a una temperatura superior a la ambiente.

La tabla 4.8 contiene los datos a partir de la cual fue elaborada figura 4.20 la cual representa la concentración del ingrediente activo el último día del ensayo a baja temperatura. En ella se evidencia nuevamente el no paralelismo de las rectas y sus efectos simples son mucho más evidentes que al calentar los tratamientos. Se encontró que el efecto del factor A entre un nivel y otro de B son muy cercanos; 0,72299 y 0,80064 %p/v respectivamente. Mientras que al contener la formulación el factor B al nivel alto de A se obtiene una importante mejora en la concentración del garrapaticida; de un -2,17441 a -3,69804 %p/v. Es decir, que un cambio de surfactante entre un mismo nivel de solvente es significativo y los resultados mejoran si el surfactante



permanece en el nivel bajo, pero un cambio de solvente entre un mismo nivel de surfactante no lo es; sugiriendo mediante los resultados de los efectos principales reportados en la tabla 4.9, que la formulación que mejoraría la estabilidad del producto es la del tratamiento “a” (empleando xileno y Detex).

TABLA 4.7
EFFECTO PROMEDIO DE LOS FACTORES ESTUDIADOS AL CALENTAR LAS FORMULACIONES

EFECTOS SIMPLES				EFECTOS PRINCIPALES		EFECTO INTERACCIÓN AxB
Factor A al nivel bajo de B (A ₁)	Factor A al nivel alto de B (A ₂)	Factor B al nivel bajo de A (B ₁)	Factor B al nivel alto de A (B ₂)	Factor A	Factor B	
1,84359	1,38352	-1,82490	-2,28497	1,614	-2,055	-0,230

TABLA 4.8
VALORES PROMEDIO DE CONCENTRACIÓN DE INGREDIENTE ACTIVO AL REFRIGERAR LAS FORMULACIONES

Factor B				
	Niveles	b ₁	b ₂	Media ($\bar{\mu}_a$)
Factor A	a ₁	11,02888	8,85447	9,94168
	a ₂	11,75187	8,05383	9,90285
	Media ($\bar{\mu}_b$)	11,39038	8,45415	



TABLA 4.9
EFFECTO PROMEDIO DE LOS FACTORES ESTUDIADOS AL REFRIGERAR LAS FORMULACIONES

EFECTOS SIMPLES				EFECTOS PRINCIPALES		EFECTO INTERACCIÓN AxB
Factor A al nivel bajo de B (A ₁)	Factor A al nivel alto de B (A ₂)	Factor B al nivel bajo de A (B ₁)	Factor B al nivel alto de A (B ₂)	Factor A	Factor B	
0,72299	-0,80064	-2,17441	-3,69804	-0,039	-2,936	-0,762

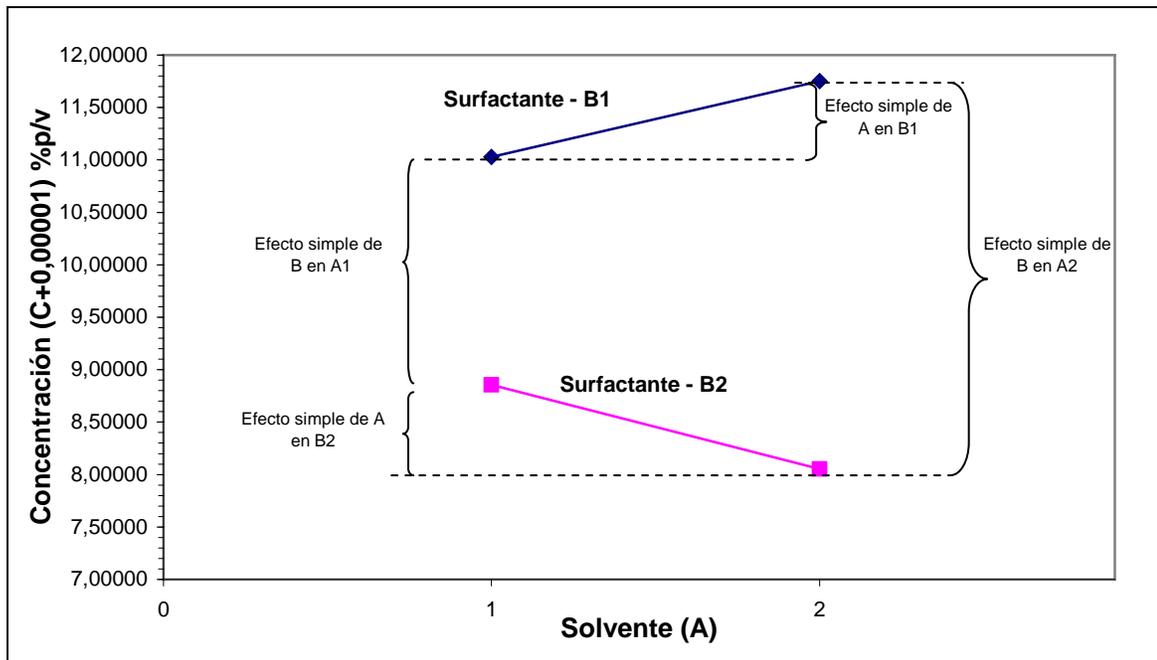


FIGURA 4.20 Gráfico de los efectos estimados e interacción para la concentración del ingrediente activo al refrigerarse

A los resultados experimentales de las pruebas de radiación ultravioleta reportados en la tabla 4.10 se les aplicó un análisis de varianza (ver tabla 4.11) con el paquete STATGRAPHICS Plus versión 5.0 a partir de la hipótesis nula de que ninguno



de los factores estudiados alteran la variable respuesta cuando el producto se encuentra expuesto a la radiación UV. Debido a que el diseño factorial completo 2^3 no posee réplicas y los resultados arrojados por el paquete estadístico en la tabla 4.11 agrupa la interacción $A \times B \times C$, por ser de orden superior, para estimar el error (principio de dispersidad de efectos) cuando en realidad no es posible calcularlo; se hace necesario aplicar el método de Daniel el cual considera como efectos significativos el tipo de envase ($1,64 \pm 0,94$) y surfactante ($-4,34 \pm 0,94$) por encontrarse alejados de la gráfica de probabilidad normal para la concentración (figura 4.20). Los signos de ambos valores sugieren, junto a la figura 4.22, que para maximizar la estabilidad de la concentración debería utilizarse el envase en su nivel alto, el surfactante en su nivel bajo y el solvente en su nivel alto (tratamiento "bc") y se pudieran considerar despreciables las interacciones $A \times B$, $A \times C$ y $C \times B$.

TABLA 4.10
CONCENTRACIONES Y GRADO DE ACIDEZ DE LOS TRATAMIENTOS AL QUINTO
DIA DE EXPOSICIÓN A LA LUZ ULTRA VIOLETA

Tratamiento	Código	Factor			Concentración día 5	pH día 5
		A	B	C		
1	(1)	-	-	-	11,40000	9,59
2	a	+	-	-	11,65000	8,40
3	b	-	+	-	4,98500	10,69
4	ab	+	+	-	6,85200	10,94
5	c	-	-	+	11,24800	10,38
6	ac	+	-	+	12,02400	9,59
7	bc	-	+	+	9,78400	11,62
8	abc	+	+	+	8,43046	11,32
TOTAL					76,37346	82,53



TABLA 4.11
RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA
CONCENTRACIÓN DEL INGREDIENTE ACTIVO OBTENIDO CON EL PROGRAMA
STATGRAPHICS PLUS VERSIÓN 5.0

Fuente	Suma de cuadrados (SS)	Grados de libertad (GL)	Varianza (V)	Efectos estimados ($EE_c \pm 0,94$)
A	0,296	1	0,296	0,38
B	33,091	1	33,091	-4,07
C	5,444	1	5,444	1,65
AxB	0,033	1	0,033	-0,13
AxC	0,907	1	0,907	-0,67
BxC	4,736	1	4,736	1,54
Error	1,754	1	1,754	
Total	46,263	7		

*Al 95% del nivel de confianza

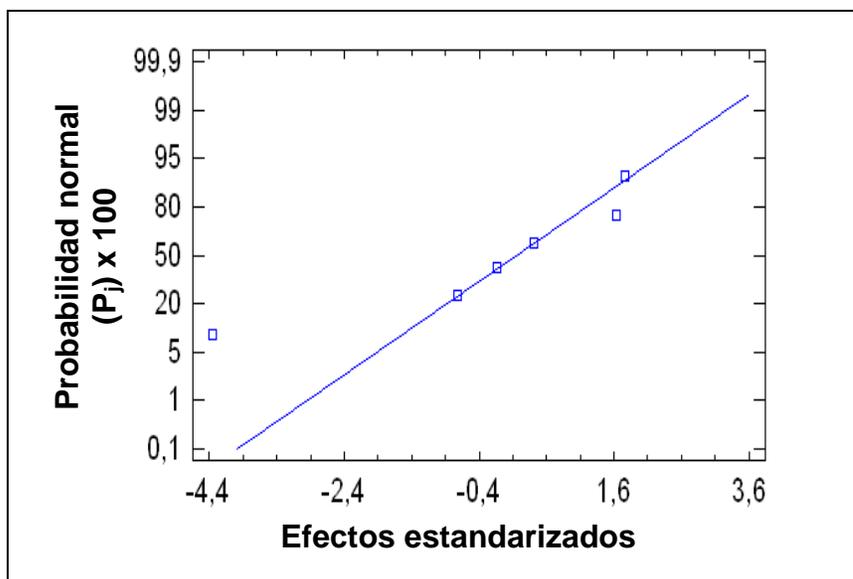


FIGURA 4.21: Probabilidad normal para la concentración del ingrediente activo al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el paquete estadístico STATGRAPHICS Plus versión 5.0

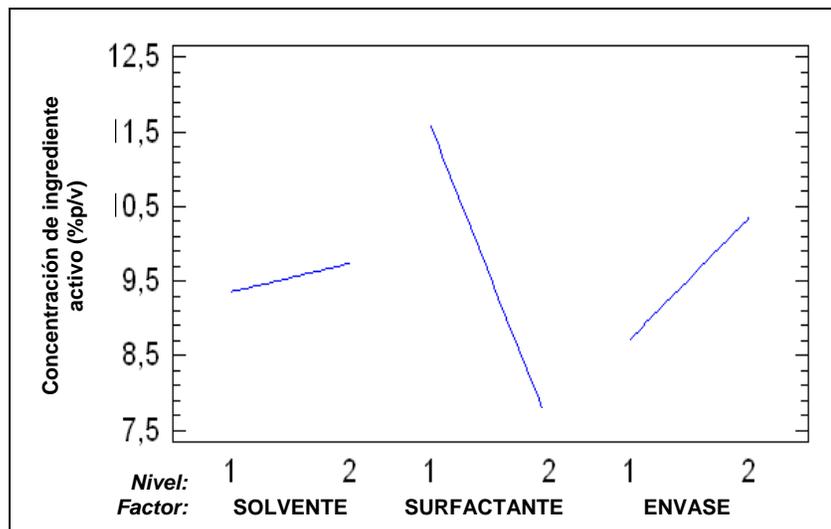


FIGURA 4.22: Efectos principales para la concentración al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0

Para la interpretación de los resultados estadísticos (tabla 4.12) correspondientes a las variaciones de pH para el último día de exposición a la radiación UV nuevamente se empleó el método de Daniel, por lo anteriormente explicado, encontrando según la figura 4.23 que el tipo de surfactante con un efecto de $(6,95 \pm 0,24)$, es el principal de los factores perturbantes del pH al exponerse a la luz UV ya que se encuentra más alejado de la línea recta que describe su probabilidad normal. También en este caso las interacciones $A \times B$, $A \times C$ y $C \times B$ son poco significativas. La figura 4.24 sugiere que debería emplearse el surfactante en el nivel alto, el envase en el nivel alto y el solvente en el nivel bajo, es decir la combinación “bc”, la cual durante los ensayos preliminares es una de las formulaciones más sensible a los cambios de temperatura a lo largo del tiempo (ver tabla 4.5). Por ello se rechaza toda posibilidad de ser seleccionada como mejor formulación.



TABLA 4.12
RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VARIANZA PARA DEL GRADO DE ACIDEZ
OBTENIDO CON EL PROGRAMA STATGRAPHICS PLUS VERSIÓN 5.0

Fuente	Suma de cuadrados (SS)	Grados de libertad (GL)	Varianza (V)	Efecto estimado (EE _{pH} ± 0,24)
A	0,515	1	0,515	-0,51
B	5,461	1	5,461	1,65
C	1,353	1	1,353	0,82
AxB	0,466	1	0,466	0,48
AxC	0,003	1	0,003	-0,04
BxC	0,056	1	0,056	-0,17
AxBxC	0,113	1	0,113	
Total	7,967	7		

*Al 95% del nivel de confianza

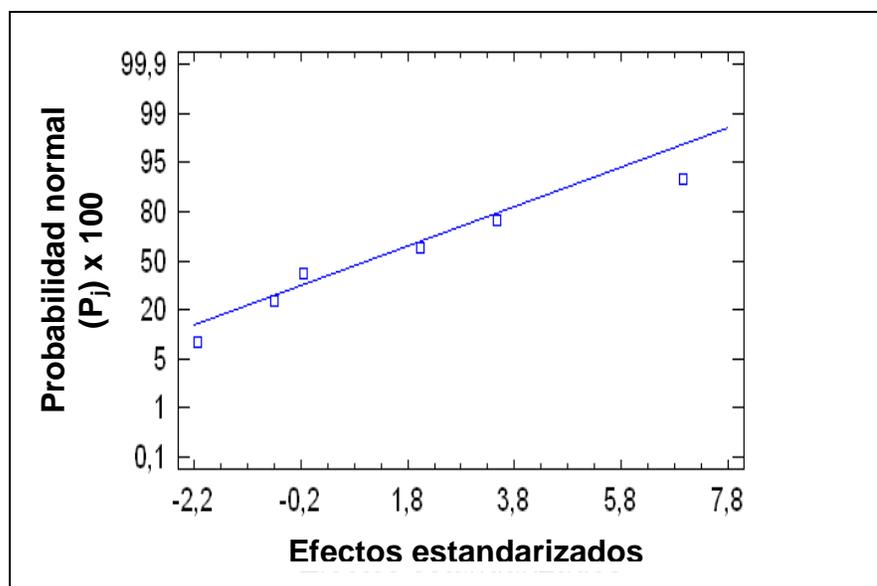


FIGURA 4.23: Probabilidad normal del pH al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0

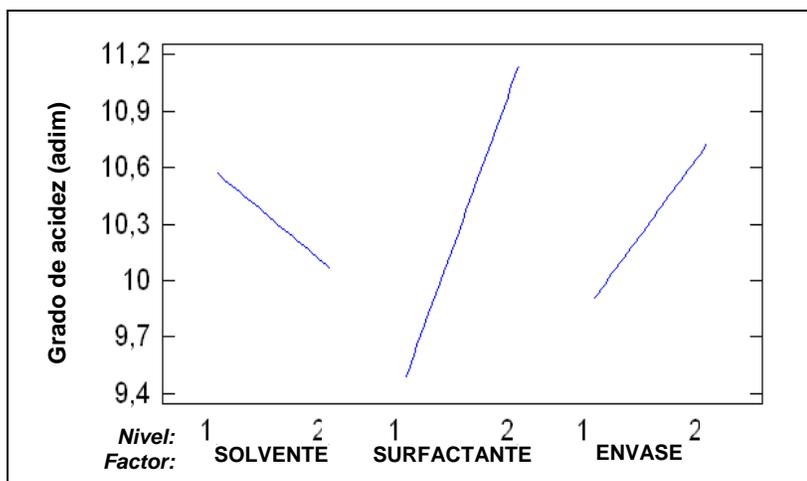


FIGURA 4.24: Efectos principales para el pH al exponer los tratamientos a radiación UV obtenido con el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.0

4.6 ELABORACIÓN DEL PRODUCTO SELECCIONADO A NIVEL DE PROCESO

De acuerdo a los resultados obtenidos, se tiene que la formulación que presenta un comportamiento dentro de los parámetros de calidad establecidos, es la que contiene la mezcla xileno-Detex. Se elabora nuevamente dicha formulación para ser envasada en recipientes Coex a fin de verificar los resultados obtenidos, la cual se sometió durante un mes continuo a la radiación UV.

Los parámetros de calidad como la concentración del ingrediente activo y el grado de acidez del producto a lo largo de la experiencia, presentaron valores dentro de los rangos de tolerancia establecidos por la empresa (ver tabla 4.13). El comportamiento mostrado en las figuras 4.25 y 4.26 sugiere que la mezcla de ingredientes seleccionada es la más óptima al igual que el envase por no permitir que el ingrediente activo amitraz no se degrade en el tiempo para formar el sólido estudiado.

De acuerdo a los resultados se recomienda a Tracker Agro Industrial C.A. elaborar el producto Amitrack[®] respetando y siguiendo los pasos especificados como:

- Respetar el orden de adición de los ingredientes.
- Esperar que el tiempo de agitación sea el estimado (45 minutos), una vez que se ha añadido a la mezcla la cantidad final de solvente.



- No formular el producto en días lluviosos, debido a que el amitraz es higroscópico.
- Evitar almacenar el producto en lugares donde la humedad sea excesiva y la luz solar le incida de manera directa.

Cualquier perturbación en el proceso puede alterar el resultado final del producto, acelerando la degradación del amitraz.

TABLA 4.13
VALORES PROMEDIOS DE CONCENTRACIÓN Y GRADO DE ACIDEZ DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA SOMETIDA DURANTE UN MES A RADIACIÓN UV

Tiempo (t) Días	Concentración promedio (C) %p/v	Grado de acidez (pH) adim
0	13,15048	7,35
4	13,15051	7,54
8	13,14998	7,59
12	13,14649	7,62
16	13,14663	7,45
20	13,14478	7,55
24	13,13298	7,66
28	13,12747	7,61
32	13,12519	7,32

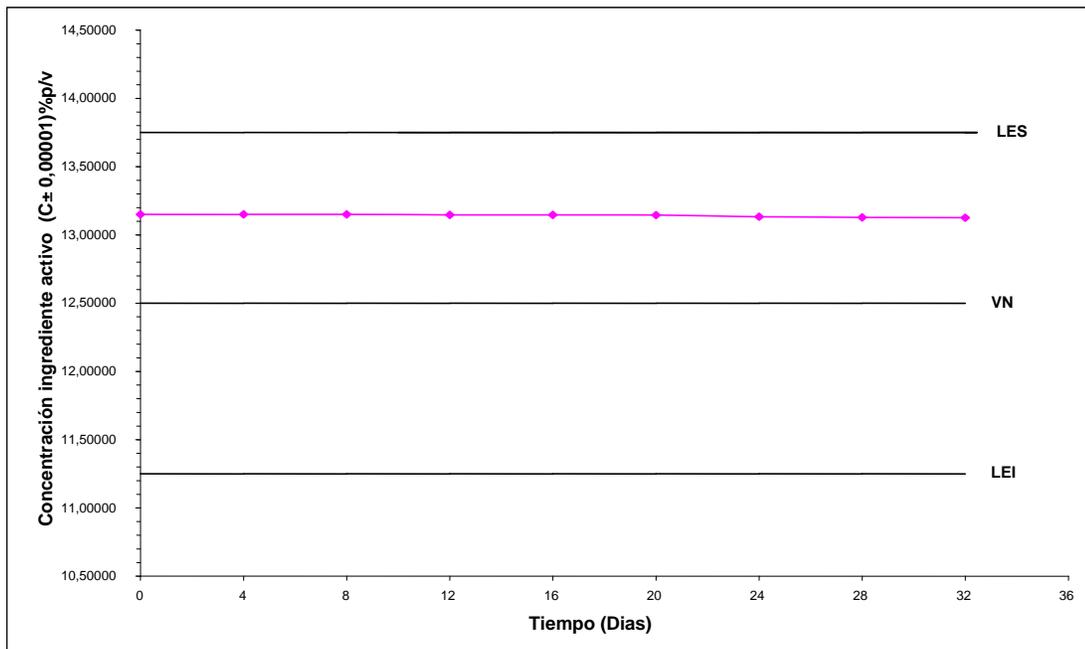


FIGURA 4.25: Comportamiento de la concentración del ingrediente activo al envejecer con luz UV durante un mes a la formulación elaborada con el solvente xileno, surfactante Detex y envase Coex.

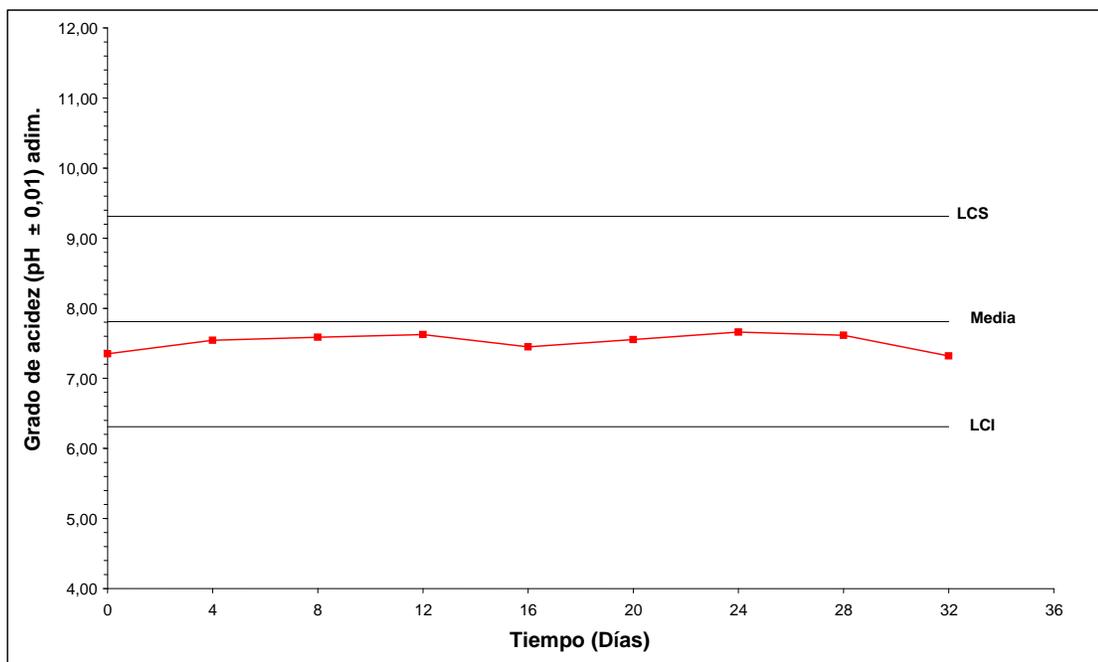


FIGURA 4.26: Comportamiento del grado de acidez al envejecer con luz UV durante un mes a la formulación elaborada con el solvente xileno, surfactante Detex y envase Coex.



4.7 ANÁLISIS ECONÓMICO DEL PRODUCTO AMITRACK®

De acuerdo a la información suministrada referente a los costos de la materia prima y envases, se determinó el costo del producto en las dos presentaciones (envases de 1 L y 300 mL). En la tabla 4.14 se muestra la información correspondiente al costo del producto seleccionado (mezcla de xileno-Detex) y el costo que representa para Tracker Agro Industrial C.A. elaborar la formulación que contiene Solvesso-Detex.

TABLA 4.14
COSTO DEL PRODUCTO AMITRACK® SELECCIONADO Y EL ELABORADO
ACTUALMENTE

Presentación de envases	Costo del producto Amitrack® seleccionado (Bs.F/unidad)	Costo del producto Amitrack® actual (Bs.F/unidad)	Costo del producto Amitrack® seleccionado (Bs.F/año)	Costo del producto Amitrack® actual (Bs.F/año)
1 L	12,88	13,10	180,320	183,400
300 mL	4,25	4,06	85,000	81,200

Según los valores de la tabla 4.14 los costos correspondientes al producto seleccionado son un poco mas elevados en comparación con el producto elaborado actualmente ya que los envases tipo Coex son un poco mas costosos pero a largo plazo estos son una mejor opción si se toma en cuenta que estos ofrecen mayor hermeticidad asegurando que el producto no se degrade con el tiempo por acción de la radiación UV.

Para la estimación del costo-beneficio del producto se parte de los datos históricos suministrados por la compañía, donde anualmente se elaboran 20.000 L producto Amitrack®, de los cuales 14.000 L en envases de 1 L y el resto en envases de 300 mL. Esta cantidad de producto es desperdiciada debido a la presencia del sólido estudiado, por lo que las pérdidas anuales asociadas por las devoluciones, retiro del producto de los anaqueles, traslado a almacenes de la empresa y desecho adecuado



del producto (vía incineración) representan un 15% del costo del producto al año, este valor es de aproximadamente **39000,⁰⁰ Bs.F/año** lo cual se refleja sobre el costo final de ambas presentaciones, 1 L y 300 mL.

El beneficio de elaborar la alternativa seleccionada de producto Amitrack[®] es de **38280,⁰⁰ Bs.F/año** para la empresa Tracker Agro Industrial C.A., dicho costo-beneficio no involucra las ganancias de la empresa por venta del producto, permitiendo evitar el costo por pérdidas que representan las devoluciones. De esta manera es posible obtener una ganancia real por elaborar un producto que cumpla con los parámetros de calidad antes, durante y después de envasado, manteniendo la confianza de los consumidores al adquirir un producto sin alteraciones.



CONCLUSIONES

- 1. Caracterización del producto Amitrack[®] por medio de un análisis fisicoquímico y espectroscópico**
 - 1.1 Las características fisicoquímicas del sólido estudiado coinciden con los grupos funcionales hallados en los estudios espectroscópicos. Su rango de punto de fusión de $[(112 - 118) \pm 2]$ °C superior al del ingrediente activo $[(72 - 76) \pm 2]$ °C.
 - 1.2 El sólido estudiado es una mezcla de los degradantes del ingrediente activo amitraz.
- 2. Análisis de las variables que influyen en la estabilidad del producto Amitrack[®]**
 - 2.1 Las variables como materia prima, tipo de envase utilizado para el almacenaje del producto final y condiciones medio ambientales pueden ser consideradas como causantes de la inestabilidad del producto.
 - 2.2 Las condiciones medioambientales sobre la que se puede tener control en el manejo del producto Amitrack[®] envasado, es la radiación ultravioleta y la temperatura.
- 3. Realización de un diseño de experimentos seleccionando las variables a mejorar y sus respectivos niveles.**
 - 3.1 El diseño experimental fue de tipo factorial completo 2^3 , siendo sus factores el tipo de solvente, surfactante y envase, estudiándose a dos niveles (bajo y alto) cada uno de ellos.
 - 3.2 Las combinaciones derivadas del diseño de experimentos fueron sometidas a pruebas preliminares de temperatura y envejecimiento prematuro por radiación ultravioleta (UV).
- 4. Caracterización de los productos elaborados y realización de pruebas de envejecimiento prematuro.**
 - 4.1 En el comportamiento general del Amitrack[®] a lo largo del tiempo en las diferentes condiciones se observa una disminución progresiva de la concentración de éste, hasta estabilizarse. El comportamiento del pH es contrario bajo las mismas condiciones.



4.2 Durante el tiempo de estudio pautado para las pruebas preliminares de temperatura (calentamiento a (40 ± 2) °C y refrigeración a (-4 ± 2) °C) y envejecimiento prematuro, el tratamiento formulado con xileno y Detex presentó menor variabilidad del pH y concentración de ingrediente activo que las formulaciones restantes.

5. Análisis de los efectos de los cambios realizados en la elaboración del producto Amitrack®

5.1 Durante las pruebas preliminares de temperatura el factor B (tipo de surfactante) registró una mayor influencia en la estabilidad del producto.

5.2 Durante el envejecimiento prematuro por radiación ultravioleta los factores B y C (tipo de surfactante y envase, respectivamente) fueron los que registraron una mayor influencia sobre la estabilidad del producto.

5.3 Los resultados estadísticos sugieren que se debería formular el producto con el factor A (tipo de solvente) en su nivel alto (xileno), el factor B (tipo de surfactante) en su nivel bajo (Detex) y el factor C (tipo de envase) en su nivel alto (Coex).

6. Elaboración del producto seleccionado a nivel de proceso

6.1 Los parámetros de calidad, como concentración y grado de acidez, del producto Amitrack® elaborado se mantuvieron dentro de los rangos establecidos por la empresa, al ser expuesto continuamente a radiación UV durante un mes.

6.2 La mezcla de ingredientes seleccionada fue la más óptima para mantener los parámetros de calidad del producto Amitrack®, evitando la degradación del componente activo.

7. Realización de un análisis económico del producto elaborado

7.1 Los costos del producto seleccionado son menores en la presentación de 1L con respecto al producto que presenta alteraciones, caso contrario se presenta para los envases de 300 mL.

7.2 Se obtiene un beneficio de 38.280,00 Bs.F al año por elaborar el producto Amitrack® seleccionado, dicho valor no involucra las ganancias por venta del producto.



A DIOS TODOPODEROSO, quien me ha dado la fortaleza y paciencia necesaria en los momentos de dificultad, y la sabiduría para comenzar y llegar con éxito al final de una de mis metas.

A mis padres, Magaly y Ricardo, por brindarme amor, comprensión, apoyo y buenos consejos, me enseñaron que con constancia y dedicación se logran alcanzar las metas; gracias por infundir en mi estudio y deseos de superación.

A mi familia, por ustedes he logrado ser lo que soy ahora, gracias por la confianza depositada en mi, siempre me han apoyado.

A mi compañera de tesis y amiga incondicional, Gody este logro es el fruto de nuestro esfuerzo y constancia, gracias por estar presente en los buenos y difíciles momentos, y aquí estamos celebrando y compartiendo nuestro sueño.

A todos mis amigos Gody, Vanessa, Paola Navarro, Paola Rodriguez, María del Pilar, Kerli, Miscbellys, Katherin, Yolimar, Gustavo López, Gustavo Guerreo, William, Norelys, Reilys, Henry, Alexis, y compañeros; quienes compartieron conmigo la vida universitaria, por los momentos que jamás se olvidarán.

A los Profesores de la Escuela de Ingeniería Química por haberme formado profesionalmente y guiado con sus sabios consejos.

Ana Carolina Pérez Molina



A Dios todopoderoso por guiar mis pasos en todo momento

A mis padres; Gody y Manuel, quienes con natural cariño, infinita paciencia y ciega confianza me dejaron huellas de su ejemplo y me acompañan en cada una de mis etapas.

A mis familiares; María Elena, Ilse, Enrique, Beatríz y Tibusay por brindarme consejos oportunos, apoyo incondicional y confiar en que lograría mi meta.

A mi grupo de inolvidables amigos; Ana, Vanessa, Kerli, Norelis, Yolimar, Paola N., Paola R., Micbellis, Kizzy, María Del Pilar, Martha, Gustavo L., Gustavo G., Ricardo, William, Edmundo, Juan Paulo, Ergio y Omar; por compartir junto a mi toda la extraordinaria vida universitaria.

A mi inseparable amiga y compañera de tesis, por su incalculable paciencia y por superar juntas los obstáculos presentados durante la carrera y nuestra investigación.

A la Universidad de Carabobo, Facultad de Ingeniería y Escuela de Ingeniería Química; de donde egreso satisfecha y orgullosa de la educación impartida.

¡¡¡ A todos GRACIAS !!!

Gody Fabiola Sosa Pérez



RECOMENDACIONES

1. Elaborar el producto Amitrack[®] siguiendo las pautas señaladas, respetando cada uno de los pasos, así como las condiciones de temperatura antes de llevar a cabo el proceso.
2. Formular el producto de acuerdo a las órdenes de venta, para evitar de esta manera que el Amitrack[®] permanezca en almacén de la empresa por periodos de tiempo prolongados.
3. Realizar estudios sobre la compatibilidad del ingrediente activo amitraz, con otros solventes y surfactantes, atendiendo a las características y grupos funcionales que le conforman.
4. Realizar estudios más rigurosos y prolongados bajo condiciones extremas a la formulación escogida. Variando parámetros de temperatura, radiación UV, radiación infrarroja y humedad.
5. Realizar a la formulación seleccionada todos los estudios establecidos por la normativa COVENIN y el Servicio Autónomo de Sanidad Animal (SASA), a fin de tramitar los permisos necesarios para la distribución en el mercado del producto mejorado.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acosta, Willmer. (2006). *Formulación de un bioinsecticida usando aceite Neem como agente activo*. Trabajo especial de grado no publicado para optar por el título de Licenciado en Química. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencia y tecnología. Venezuela
2. Aceite de soya (2004). *Introducción sobre la historia de la soya*. [Documento en línea]. Disponible: <http://asamex.nsrl.vivc.edu/panifica.htm>. [Consulta: 2007, Julio 15].
3. Aluminio (2000). *Aluminio propiedades y aplicaciones*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.lenntech.com/espanol/tabla-periodica/Al.htm>. [Consulta: 2007, Agosto 30].
4. Barton, Robert (1997). *Pre – Experiment plainning for designed experiment: Graphical methods*. Journal of Quality Technology. 29(3), 43-50.
5. Berlinches, Andrés. (2002). *Calidad*. Sexta Edición. Thomson Editores. España, 66-79.
6. Bernal, J. y Nozal, M. (1997). *Influence of solvent and storage conditions on the stability of acaricide Standard stock solutions*. Journal of Chromatography, 765(1), 109-114.
7. Boweles, M. y Mongotmery, D. (1998). *How to formulate the ultimate margarita: a tutorial on experiments with mixture*. Revista Quality Engineering, 10(2), 18-21.
8. Brimecombe, R. y Limson, J. (2006). *Voltammetric análisis of the acaricide amitraz and its degradant, 2,4-dimethylaniline*. Talanta, 71(3), 1298-1303.



9. Brimecombe, R. y Limson, J. (2006). *Electrochemical Investigation of the Effect of pH and Solvent on Amitraz Stability*. *Food Chemistry*, 54(21), 8139-8143.
10. Canavos, George (1992). *Probabilidad y estadística, aplicaciones y método*. Editorial Mc Graw Hill. México, 401-405.
11. Centro Químico (2006). *Hoja de seguridad y certificado de calidad del solvesso*. Maracay: Autor
12. Chacín, Franklin. (2000). *Diseño y Análisis de Experimentos*. Ediciones del Vicerrectorado Académico – UCV. Venezuela, 169-180.
13. Clements, Richard. (1991). *The Experimenter's Companion*. ASQC Quality Press. Wisconsin, 3-57.
14. Coex de Venezuela (2004). *Fábrica de envases coextruidos*. [Página en línea]. Disponible: <http://www.coexdevenezuela.com.ve/>. Entradas: Home, productos. [Consulta: 2007, Julio 10].
15. Corta, E. y Bakkali, A. (1998). *Kinetics and mechanism of amitraz hydrolysis in aqueous media by HPLC and GC-MS*. *Talanta*, 48(1), 189-199.
16. Emulsogen, surfactante (2004) *Emulsogen IT y propiedades*. [Documento en línea]. Disponible: http://www.todofarma.com/scripts/fichas/ftc_emulsogen.php. [Consulta: 2007, Julio 15].
17. Envases PET (2006). *Envases de almacenamientos tipo PET* [Documento en línea]. Disponible: <http://www.textoscientificos.com/polimeros/pet>. [Consulta: 2007, Julio 10].



18. Escala de experimentos (s.f.). *Escala experimental*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.uned.es/psico-3-psicometria/2pp/introduc.htm>. [Consulta: 2007, Agosto 30].
19. Fernández, A., Salager J. y Scorzza C. (2004) *Surfactantes Noiónicos*. [Libro en línea]. Modulo de enseñanza en fenómenos interfaciales, cuaderno FIRP S303PP. Disponible: <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S303.pdf>. [Consulta: 2007, Junio 15].
20. Fichas Internacionales de seguridad Química (2000). *Propiedades fisicoquímicas del xileno*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.mtas.es/insht/ipcsnspn/nspn0084.htm>. [Consulta: 2007, Julio 10].
21. Foncrei (Fondo de crédito Industrial) (2002). *Manual para la formulación y Evaluación de proyectos*. Año 1997[Folleto]. Caracas: Autor
22. Gestión de la Calidad (2000). *Las Siete Herramientas Básicas de la Administración de la Calidad*. [Página en línea]. Disponible: <http://www.emagister.com/cursos-gratis/curso-gratis-gestion-calidad-tematica422.htm> [Consulta: 2007, Septiembre 02].
23. Hans, Andrés (1993). *El polietileno tereftalato*. Revista Ingeniería Química, 25(290), 18-22.
24. Hoja de datos de seguridad (2005). *Hoja de datos de seguridad del xileno*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.monfel.com/HDS/Xileno.pdf>. [Consulta: 2007, Julio 15].
25. Kuehi, Robert (2003). *Diseño de experimentos*. Editorial Thomson Learning. 2^{da} Edición. México, 175-190.



-
-
26. Lecitina de Soya (2006). *Lecitina de soya y sus propiedades* [Documento en línea]. Disponible: www.quiminet.com.mx/ar9/ar_%253C%25AD%25F0%257F%2596j%25FA%2527.htm. [Consulta: 2007, Julio 10].
27. Manual Bayer (2000). *Manual Bayer del Amitraz*. [Página en línea]. Disponible: <http://www.emagister.com/manual-bayer-cursos-1001804.htm> [Consulta: 2007, Julio 05].
28. Montgomery, Douglas. (1991). *Diseño y Análisis de Experimentos*. Editorial Grupo Iberoamérica. México, 241-265.
29. Montgomery, Douglas. (1991). *Control Estadístico de la Calidad*. Editorial Iberoamérica. México, 161-162.
30. Morrison, R. y Boyd, R. (1990). *Química Orgánica*. Quinta Edición. Editorial Pearson Educación. México, 556-588.
31. Naiman, A. y Rosenfeld, R. (1987). *Introducción a la Estadística*. Tercera Edición. Editorial McGraw – Hill. México, 128-146.
32. Paez, B. y Tronto, B. (1991). *Estudio de las variables que afectan el comportamiento de diferentes formulaciones para la extrusión en la industria del caucho*. Trabajo especial de grado no publicado para optar el título de Ingeniero Químico. Universidad de Carabobo Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Venezuela
33. Quattrocchi, O. y Abelaria, S. (1992). *Introducción a la HPLC aplicación y práctica*. Primera Edición. Editorial Limusa. Buenos Aires. Argentina, 5-8.



34. Refinería el Palito-Gerencia técnica-Laboratorio (2006). *Certificado de Ensayo de mezclas de xileno*. Datos no publicados.
35. Roy, A. y Prasad, G. (1999). *Reduction of gold – plating thickness variation*. Revista Quality Engineering, 11(1), 38-43.
36. Salager, Jean-Louis (2002). *Surfactantes tipos y usos*. Módulo de la enseñanza en fenómenos interfaciales. cuaderno FIRP S300PP. Disponible: <http://www.firp.ula.ve/cuadernos/S300.pdf>. [Consulta: 2007, Junio 15].
37. Shell Chemicals (2006). *Certificate of Analysis, solvesso 100*. [Hoja informativa].Caracas: Autor.
38. Shellsol (2006). *Solventes aromáticos del tipo shellsol*. [Página en línea]. Disponible: <http://www.shellchemicals.com/products/1,1098,63,00.html>. [Consulta: 2007, Julio 20].
39. Shriner, R., Fuson, R. y Cortin, D. (2005) *Identificación sistemática de compuestos orgánicos*. Editorial Limusa. México, 39-46, 81-83.
40. Skoog, D. y West, D. (2005). *Fundamentos de química analítica*. Octava Edición. Editorial Reverte. España, 985-994.
41. Stretwieser, A. y Heathcock, A. (1989). *Química Orgánica*. Tercera Edición. Editorial Mc. Graw Hill. México, 374-380, 454-469.
42. Waipole, R., Myers, R. y Mayers, S (1998) *Probabilidad y estadística para ingeniería*. Sexta Edición. Editorial Pearson Educación. México, 559-571.