



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE
ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA**

Héctor Antonio Rodríguez Rojas

Asesorado por el Ing. Carlos Daniel Gómez Chica

Guatemala, enero de 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE
ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

HÉCTOR ANTONIO RODRIGUEZ ROJAS
ASESORADO POR EL ING. CARLOS DANIEL GÓMEZ CHICA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, ENERO DE 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Córdoba Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Kevin Vladimir Armando Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Córdoba Estrada
EXAMINADORA	Inga. Adela María Marroquín Gonzáles
EXAMINADOR	Ing. Jorge Rodolfo García Carrera.
EXAMINADOR	Ing. Julio Ricardo Díaz Pappa
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 22 de julio de 2021.



Héctor Antonio Rodríguez Rojas



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala, 21 de julio de 2022.

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela Ingeniería Química
Presente.

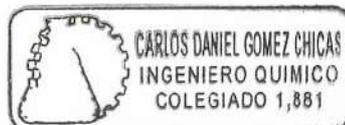
Estimado Ingeniero Álvarez:

Por medio de la presente HAGO CONSTAR que he revisado y dado mi aprobación al Informe final del Trabajo de Graduación **“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA.”**, del estudiante de Ingeniería Química Hector Antonio Rodriguez Rojas quien se identifica con el carné número 201610704 y CUI 3001 55573 0101

Sin otro particular me suscribo de usted,

Atentamente,

Carlos Daniel Gómez Chicas
Ingeniero Químico
Colegiado activo No. 1881
Asesor





Guatemala, 17 de noviembre de 2022.
Ref. EIQ.TG-IF.037.2022.

Ingeniero
Williams Guillermo Álvarez Mejía
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el registro de evaluación, correlativo **038-2021**, le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL

Solicitado por el estudiante universitario: **Héctor Antonio Rodríguez Rojas**.
Identificado con número de carné: **3001555730101**.
Identificado con registro académico: **201610704**.
Previo a optar al título de la carrera: **Ingeniería Química**.
En la modalidad: **Informe Final, Seminario de Investigación**.

Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por:

Carlos Daniel Gómez Chicas, profesional de la Ingeniería Química

Habiendo encontrado el referido trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Carlos Salvador Wong Davi
profesional de la Ingeniería Química
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



C.c.: archivo

Ing. Carlos Salvador Wong Davi
COLEGIADO. No. 561





LNG.DIRECTOR.025.EIQ.2023

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador de Área y aprobación del área de lingüística del trabajo de graduación titulado: **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA**, presentado por: **Héctor Antonio Rodríguez Rojas**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería.

“Id y Enseñad a Todos”



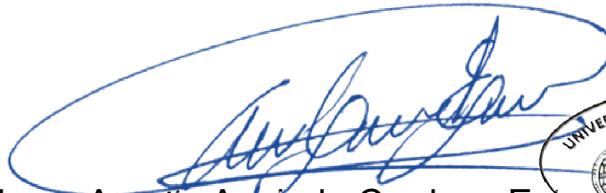
Ing. Williams G. Alvarez Mejia. M.I.Q., M.U.I.E.
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, enero de 2023.

LNG.DECANATO.OI.129.2023

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA EN UNA LÍNEA DE ENVASADO MULTIPRODUCTO DE UNA INDUSTRIA AGROQUÍMICA**, presentado por: **Héctor Antonio Rodríguez Rojas**, después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada

Decana



Guatemala, enero de 2023

AACE/gaoc

ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por darme la sabiduría e inteligencia para lograr mis metas.
- Mi abuela** María Arreaga, por su apoyo incondicional y ejemplo de vida durante mi formación como ingeniero.
- Mis padres** Maya Rojas y Mario Rodríguez (q. e. p. d.), por su apoyo incondicional, paciencia y amor. Por enseñarme a luchar por mis sueños, por enseñarme a soñar en grande.
- Mis hermanos** Diego y Mario Rodríguez, por su valiosa compañía en el proceso, por todas las alegrías y apoyo recibido.

AGRADECIMIENTOS A:

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Mi alma *mater*.

Facultad de Ingeniería

Por ser la facultad de mis sueños y por ser el lugar donde me formé profesionalmente.

**Escuela de Ingeniería
Química**

Por formar mi pensamiento crítico y mis habilidades técnico-profesionales básicas.

**Ing. Carlos Daniel
Gomez Chica**

Por asesorarme en mi proyecto de investigación, confiar en mí y apoyarme en mi desarrollo profesional.

Ing. Carlos Wong

Por tomarse el tiempo de revisar mi proyecto de graduación.

Mis amigos

Daniel Arbizú y Carlos Cruz, por su compañía y apoyo a lo largo de la carrera, los logros y fracasos obtenidos y las enseñanzas compartidas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN	XI
OBJETIVOS.....	XIII
HIPÓTESIS.....	XV
INTRODUCCIÓN	XVII
1. MARCO CONCEPTUAL.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Justificación	4
1.3. Determinación del problema.....	5
1.3.1. Definición	5
1.3.2. Delimitación	6
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1. Agroquímico	7
2.1.1. Componentes de un agroquímico	7
2.2. Clasificación de los agroquímicos	8
2.2.1. Según el hospedante donde actúa el agroquímico	8
2.2.2. Según el grupo químico al cual pertenece.....	9
2.2.2.1. Insecticidas	9
2.2.2.2. Fungicidas	9
2.2.2.3. Herbicidas.....	10
2.3. Formulaciones líquidas.....	10

2.3.1.	Emulsiones concentradas	10
2.3.2.	Suspensiones concentradas	11
2.3.3.	Soluciones líquidas.....	11
2.4.	Limpieza.....	11
2.4.1.	Limpieza manual	12
2.4.2.	Limpieza semiautomática	12
2.4.3.	Limpieza automática.....	13
2.4.4.	Mecanismos de limpieza	13
2.5.	Contaminación	14
2.5.1.	Contaminación cruzada.....	14
2.5.2.	Tipos de contaminación.....	14
2.5.3.	Origen de la contaminación	15
2.6.	Técnicas analíticas.....	16
2.6.1.	Cromatografía líquida de alta eficiencia	16
2.6.2.	Cromatografía de gases	17
3.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	19
3.1.	Localización	19
3.2.	Variables	19
3.3.	Delimitación del campo de estudio.....	19
3.4.	Recursos humanos	20
3.5.	Recursos materiales.....	20
3.5.1.	Reactivos y materias primas	20
3.5.2.	Equipos y materiales	20
3.5.3.	Cristalería	21
3.6.	Técnica cuantitativa.....	21
3.6.1.	Limpieza	21
3.6.2.	Obtención de la muestra	21

3.6.3.	Preparación de la muestra por técnica de cromatografía HPLC	22
3.6.4.	Preparación del estándar por técnica de cromatografía HPLC	22
3.6.5.	Preparación del estándar por técnica de cromatografía gaseosa	22
3.6.6.	Preparación de la muestra por técnica de cromatografía gaseosa	23
3.6.7.	Métodos de análisis	23
3.6.7.1.	Determinación de la concentración de principio activo por cromatografía HPLC	23
3.6.7.2.	Determinación de la concentración de principio activo por cromatografía gaseosa	24
3.6.7.3.	Determinación de masas	25
3.6.8.	Diagrama de flujo	26
3.6.9.	Análisis estadístico	27
3.6.9.1.	Medidas de tendencia central	27
3.6.9.2.	Medidas de dispersión	28
3.6.9.3.	Análisis de varianza	29
3.6.10.	Análisis de datos	31
3.6.10.1.	Programas utilizados	31
3.6.10.2.	Instructivo para llevar a cabo un análisis de varianza utilizando Microsoft Excel e interpretar los resultados	32
4.	RESULTADOS	37

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	39
CONCLUSIONES.....	41
RECOMENDACIONES	43
REFERENCIAS	45
APÉNDICES.....	49

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Elementos que intervienen en la contaminación	16
2.	Diagrama HPLC	17
3.	Diagrama cromatografía de gases	18
4.	Cromatógrafo HPLC	24
5.	Cromatógrafo gaseoso	25
6.	Balanza de precisión	25
7.	Diagrama de flujo para la determinación de la concentración de ingrediente activo	26
8.	Pantalla principal del programa Microsoft Excel.....	32
9.	Selección de la pestaña Datos, ubicada en la barra de menús del programa	33
10.	Selección de la herramienta Análisis de Datos, ubicado en la barra de herramientas del menú, Datos	33
11.	Selección del tipo de análisis a llevar a cabo en el programa	34
12.	Selección del botón para habilitar el ingreso de datos por analizar	34
13.	Selección del rango de entrada para analizar los datos	35
14.	Especificación del nivel de significancia y la ubicación de salida del análisis	35

TABLAS

I.	Descripción de variables dependientes e independientes	19
II.	Análisis de varianza de un factor	30

III.	Despliegue de los resultados del análisis de varianza.....	36
IV.	Interpretación de los resultados del análisis de varianza.....	36
V.	Concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza	37
VI.	Matriz de contaminación cruzada	38
VII.	Concentración de Ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente.....	38

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
atm	Atmosfera de presión
[]	Concentración
°C	Grados Celsius
H_a	Hipótesis alternativa
H₀	Hipótesis nula
=	Igual que
>	Mayor que
<	Menor que
mg/l	Miligramos de soluto por litro de solvente
≠	No igual que
P	Poise
%	Porcentaje
pH	Potencial de hidrógeno
F	Proporción de cuadrados medios en un conjunto de datos.
T	Temperatura
F_c	Valor crítico

GLOSARIO

Agroquímico	Sustancia química que tiene como objetivo controlar, prevenir o destruir cualquier plaga para mantener y conservar los cultivos.
Aguas residuales	Aguas con impurezas procedentes de vertidos de diferentes orígenes, domésticos e industriales.
Concentración	La cantidad de un producto o de una sustancia química presente en una cantidad dada de suelo, agua, aire o cualquier otro medio.
Contaminación cruzada	Ingredientes activos en ambientes y superficies que entran en contacto con otro ingrediente activo.
Cromatografía	Procedimiento químico en el cual se separa una mezcla en sus componentes individuales distribuyéndolos en dos fases.
GC	Cromatografía de gases.
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia.

RESUMEN

En el presente trabajo de graduación se evaluó la eficacia de la limpieza de una línea multiproducto de envasado de soluciones líquidas, soluciones concentradas, emulsiones concentradas, a través de la presencia del ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente, así como la concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza.

La concentración de trazas de ingrediente activo de las aguas de limpieza se determinó de tres muestras tomadas durante el proceso de limpieza y la concentración residual del activo precedente se analizará a partir una muestra de 100 cm³ del producto subsecuente. La concentración del activo se determinó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), o cromatografía gaseosa (GC), según la metodología validada internamente para cada activo.

Se determinó que la concentración de activo del producto precedente excede el límite máximo permisible en el producto subsecuente para cuatro de las diez muestras evaluadas, y que no existe relación entre la concentración del activo precedente en el producto subsecuente y el tipo de producto. Las muestras se evaluaron en condiciones de 0.84 atm y 20 °C.

OBJETIVOS

General

Evaluar la contaminación cruzada por ingrediente activo de una línea multiproducto de envasado líquido en una industria agroquímica.

Específicos

1. Determinar mediante técnicas analíticas la concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza.
2. Construir una matriz de contaminación cruzada de ingrediente activo a partir de los límites máximos permisibles de los productos envasados en una línea multiproducto de una industria agroquímica.
3. Obtener las concentraciones de ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente envasado en la misma línea de producción.

HIPÓTESIS

La cantidad de agua y método utilizado de limpieza en una línea multiproducto de envasado de líquido no producen contaminación cruzada de ingrediente activo.

Hipótesis nula:

H₀₁: La concentración de ingrediente activo de producto precedente no excede el límite máximo permisible en el producto subsecuente para cada una de las diez muestras recopiladas.

H₀₂: La concentración de ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente no varía significativamente respecto al producto envasado a un nivel de confianza del 95 %.

$$F < F_c$$

$$H_{02}: [], P_1 = [], P_2 = [], P_3$$

Hipótesis alternativa:

H_{a1}: La concentración de ingrediente activo de producto precedente excede el límite máximo permisible en el producto subsecuente para cada una de las diez muestras recopiladas.

H_{a2}: La concentración de ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente varía significativamente respecto al producto envasado a un nivel de confianza del 95 %.

$$F > F_c$$

$$H_{02}: [\], P_1 \neq [\], P_2 \neq [\], P_3$$

INTRODUCCIÓN

La operación de líneas multiproducto ofrece ciertas ventajas para los sistemas de fabricación, estas permiten aprovechar los recursos instalados y disminuir los costos de operación con la introducción de diferentes procesos productivos a una mayor rapidez. El cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en líneas multiproducto direcciona los recursos y esfuerzos disponibles a los aspectos que se consideren de mayor riesgo.

La limpieza de los equipos tiene como fin la reducción de los residuos, lo cual significa que no son eliminados totalmente. De esta manera se disminuye el contenido hasta un límite aceptable. Es fundamental definir cuál es el límite máximo permisible de concentración entre la interacción de dos productos y si estos pueden interactuar o no. Evaluar si el método de limpieza es eficaz consiste en determinar si no existen riesgos con la contaminación cruzada de los ingredientes activos de diversos productos cuando se elaboran en un mismo equipo.

La contaminación cruzada es un asunto relevante y área de interés para cualquier síntesis química, formulación y unidad de envase. La contaminación cruzada puede producir efectos adversos en cultivos sensibles, tratados o especies no objetivas, y puede desencadenar asuntos reglamentarios.

Los eventos pueden desmerecer la imagen de la organización.

Evaluar las trazas de ingrediente activo en plaguicidas puede ser complicado, las técnicas analíticas para la detección de impurezas o compuestos inesperados suelen ser cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta eficiencia, en casos específicos imágenes infra rojas pueden ser aplicables.

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1. Antecedentes

En el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de la Universidad de Barcelona se realizó el estudio *Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC*, el objetivo del estudio consistió en alcanzar las normas correctas de fabricación tomando como parámetro límites de aceptación lógicos y justificables de contaminación cruzada a partir de un sistema de gestión de validación de los procesos de limpieza utilizados en la planta piloto.

Se aplicaron las herramientas de análisis de riesgo según ICH Q9, se estableció que no se deben dejar los residuos de fabricación en los equipos de la planta piloto por más de cuatro días para que los niveles de contaminantes sean inferiores a 1.5 microgramos/cm² y por tanto aceptables, la combinación óptima de las condiciones de limpieza se establecieron en un 5 % de detergente a una temperatura de 70 °C con una acción mecánica de 1 minuto (Rezquellah, 2015).

En el Laboratorio de Control Químico de Plaguicidas y Laboratorio Toxicológico de Plaguicidas del Instituto Fitopatológico Benaki, Grecia, se desarrolló el estudio *Study To Illustrate an Approach for Detecting Contamination an Impurities in Pesticide Formulation* El estudio tuvo como objetivo establecer la importancia de un control regular en las impurezas en los plaguicidas formulados.

Para el caso de estudio se reveló la presencia de carbarilo como contaminante en un producto formulado con oxiclورو de cobre. Se presentó un método de espectrometría de masas de matriz de diodos cromatográficos líquidos desarrollado para el cribado general de productos pesticidas y la determinación de carbarilo junto con su validación. La estrategia propuesta se considera adecuada para su uso como un enfoque general para analizar contaminantes orgánicos e impurezas en formulaciones de plaguicidas sólidos (Karasali, Kasiotis, Machera y Ambrus, 2014).

En la Universidad Tecnológica Nacional, Santa Fe, Argentina, se realizó el estudio *Proceso Fenton intensificado para la destrucción de contaminantes orgánicos*. El estudio tuvo como objetivo reducir los efluentes que contienen compuestos no aptos para su descarga al medio ambiente y que no pueden ser tratados biológicamente. Se utilizó un tratamiento químico intensificado con el de reactivo Fenton en el cual se observó un incremento de varias ordenes de magnitud en la velocidad de degradación de contaminantes orgánicos presentes en diferentes efluentes industriales (Martínez y López, 2014).

En la Facultad de Veterinaria de Barcelona, Universidad de Barcelona, se desarrolló el estudio *Método convencionales, rápidos y alternativos para el control microbiológico de la higiene en superficies*. El estudio se centró en comparar los métodos de cultivo convencional, la microscopia de epifluorescencia directa (DEM), y la PCR en tiempo real para el recuento de *Staphylococcus aureus* en superficies textiles de algodón, así como comparar el efecto desinfectante de ocho procesos de lavado estándar resultantes de la combinación de detergentes y tres agentes blanqueadores a tres temperaturas sobre *S. aureus* y *Candida albicans* en superficies textiles.

Se obtuvo una mejor sensibilidad a través del método de cultivo convencional, seguido por la PCR mientras que la DEM presentó una sensibilidad menor y además resultó ser el método más laborioso. El mejor efecto desinfectante se obtuvo con los desinfectantes a base de polvo, adicionar hipoclorito de sodio mejoró el efecto bactericida y fungicida de ambos detergentes y la adición de percarbonato de sodio mejoró la eficacia desinfectante solo a temperaturas mayores de 40 °C, al adicionar peróxido de hidrogeno no se evidenció mejoras en la desinfección (Montañez, 2013).

En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba se realizó el estudio *Aspectos a considerar para la introducción de un nuevo proceso de fabricación en una planta multiproducto certificada*. El objetivo del trabajo fue realizar la identificación de riesgos para introducir un nuevo proceso de fabricación que usa *Saccharomyces cerevisiae* como célula huésped en una planta multiproducto. Para el desarrollo del análisis se utilizaron herramientas de calidad. Se logró identificar los riesgos en las diferentes operaciones del proceso, a la instalación y procedimiento de cambio de campaña. Se le dio la misma prioridad a todas las acciones de control de riesgo identificadas para tener un cumplimiento adecuado de las Buenas Prácticas de Fabricación (López *et al.*, 2013).

En la Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia se realizó el estudio *Establecimiento de un sistema para el monitoreo y control de la contaminación cruzada en el laboratorio de análisis microbiológico de alimentos durante 2009*, el estudio consistió en desarrollar un sistema que permitiera monitorear y controlar la contaminación cruzada en el laboratorio de análisis microbiológico de alimentos, se utilizaron diagramas de flujo para los procedimientos sobre el control de las poblaciones de mesófilos aerobios y mohos que tienen origen en los ambientes, superficies, material estéril y medios de cultivo. Con base en los

intervalos de tolerancia y el apoyo de los diagramas de proceso se determinó que las poblaciones de mesófilos aeróbicos y mohos obtuvieron los intervalos de alerta más estrictos en los diferentes controles, exceptuando el área de preparación de medios y material estéril (Corpas, 2012).

1.2. Justificación

Los plaguicidas son sustancias químicas con la función de proteger principalmente los cultivos, defendiéndolos de diferentes organismos, insectos, roedores, entre otros. El hecho de ser biocidas les atribuye un potencial tóxico, los fertilizantes tienen como función mejorar las características del suelo.

La contaminación es la presencia no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica en un material de partida o producto intermedio durante la producción, envasado, almacenamiento o transporte. Y la contaminación cruzada se define como como la mezcla no intencionada de distintos principios activos, este término incluye la contaminación química y microbiológica (Rezquellah, 2015).

Al momento de hacer un análisis de riesgo de la calidad en el ciclo de vida de un producto es necesario disponer y analizar toda la información disponible de la manera más detallada posible sobre el conocimiento del producto y las operaciones de formulación o fabricación. En este tipo de análisis no se excluyen las Buenas Prácticas de Fabricación (López *et al.*, 2013).

El riesgo principal para un cambio de producto se establece como el nivel de limpieza requerido, esto indica que para un bajo nivel de limpieza mayor riesgo de contaminación cruzada existe y esta puede interferir en la función principal del

activo de interés en el producto final o producir un efecto adverso en el campo de aplicación.

El objetivo de este estudio es elaborar una matriz de limpieza construida a partir de límites máximos aceptables del producto precedente en el producto subsecuente para una línea multiproducto de envasado de líquidos con el fin de evaluar la eficacia del método de limpieza actual.

1.3. Determinación del problema

La limpieza en una línea multiproducto impacta de manera significativa en la calidad del producto final. Actualmente en un mes existen entre diez y doce combinaciones de productos que pueden ser entre soluciones concentradas, soluciones líquidas, emulsiones concentradas y dispersiones en aceite.

Actualmente no existe ningún parámetro para validar el nivel de limpieza en la línea de interés, el objetivo es determinar si existe contaminación cruzada de ingrediente activo con el método de limpieza actual o si se cumple con el nivel aceptable de concentración del agente activo del producto precedente en el producto subsecuente construyendo la matriz de limpieza.

1.3.1. Definición

La falta de parámetros para controlar el proceso de limpieza puede ocasionar que se limite a una producción más verde al estar consumiendo más agua de lo debido o que se entregue un producto fuera de especificaciones. A partir de los límites aceptables de concentración de activo proporcionado por la casa matriz y realizando un análisis de concentración de activo a las aguas de limpieza y tomando una muestra del arranque inicial de cada producto en la línea

de interés se realizará de análisis de trazas del producto precedente mediante técnicas analíticas como la cromatografía de gases (GC), o cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), del ingrediente activo se desea determinar.

1.3.2. Delimitación

El presente estudio está limitado a la determinación de la concentración de activo en las aguas de limpieza y a la presencia o ausencia de contaminación cruzada por ingrediente activo en una línea multiproducto de envasado de líquidos a partir de la construcción de una matriz de limpieza.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Agroquímico

Un agroquímico es una sustancia química cuya función es prevenir, controlar o repelear cualquier plaga para mantener y asegurar los cultivos. Estos productos fitosanitarios suelen ser altamente tóxicos y nocivos para la salud de los organismos vivos, por lo que para su manejo se debe asegurar portar el equipo de protección personal (INTA, 2014).

En cada producto generalmente solo una sustancia química aporta el efecto pesticida es la denominada principio o ingrediente activo. Con el fin de combinar efectos existen productos que contienen dos ingredientes activos, escasamente se logra encontrar un producto con tres ingredientes activos (INTA, 2014).

2.1.1. Componentes de un agroquímico

- **Ingrediente activo:** este componente es el encargado de la acción biológica del agroquímico.
- **Aditivos:** se consideran aditivos todos los ingredientes inertes o ayudantes que facilitan el transporte y confieren características físicas y químicas al producto final.
- **Adherentes:** tienen como finalidad aumentar la adherencia de un ingrediente activo sobre el sustrato.

- Emulsionantes: su función es permitir que el ingrediente activo logre una mezcla con el agua para formar una emulsión y así aumentar la estabilidad.
- Humectantes: su función es disminuir la tensión superficial de un líquido aumentando su capacidad de establecer contacto con la superficie de un sólido.
- Compuestos inorgánicos: derivados de cobre y mercurio, azufre, sales de zinc, magnesio y arsénico, cianuros, cloratos y boratos.
- Compuestos orgánicos: organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides, triacinas, carbamatos, organomercuriales, dinitrofenoles, fenólicos, organobromados y organofluorados.

2.2. Clasificación de los agroquímicos

Los agroquímicos pueden clasificarse de diferentes maneras y con distinto grado de especificidad.

2.2.1. Según el hospedante donde actúa el agroquímico

Es el método más utilizado para la clasificación y divide la segmentación en diez grupos, también se conoce como decimal.

- Insecticidas
- Acaricidas
- Fungicidas
- Nematocidas

- Herbicidas
- Fitorreguladores y productos afines
- Mulosquicidas
- Rodenticidas y varios similares
- Tratamientos de la madera, fibra y derivados
- Específicos varios. Posto cosecha -tratamiento de granos

2.2.2. Según el grupo químico al cual pertenece

Constantemente el mercado sufre la incorporación de nuevos productos de los diversos grupos químicos, esto hace que esta clasificación sea bastante compleja, sin embargo, se pueden considerar los grupos químicos más importantes para los insecticidas, herbicidas y fungicidas ya que el grupo químico representa el punto de vista toxicológico

2.2.2.1. Insecticidas

- Clorados: Clorado, Lindano, Metoxicloro, Pertane, Heptaclorado, Aldrin, Dieldrin, Edrin.
- Organofosforados: Acefato, clorofpirifos, metil demetón, diazinon, dimetoato, etión, fenitrotión.
- Carbamatos: carbofurán, carbosulfán, metomil, propamocarb, formetanato.
- Nitroguanidinas: acetamiprid, imidacloprid.
- Benzoilureas: novaluron, clorfuazuron, tefluebenzuron.

2.2.2.2. Fungicidas

- Metoxiacrilatos: Azoxistrobina

- Triazoles: epoxiconazole, ciproconazole, propiconazole, flutriafol, tebuconazole.
- Bencimidazonles: Carbendazim, tiabendazol, metil tiofanato.
- Derivado del benceno: clorotalonil.
- Ditocarbamato: mancozeb.

2.2.2.3. Herbicidas

- Sulfitos: glisofato
- Imilazolinonas: imazaquim, imazetapir, imazapir
- Triazinas: Prometina
- Acetanilinas: acetoclor, alaclor
- Derivados benzoicos: dicamba
- Benzonitrilos: Bromoxinil

2.3. Formulaciones líquidas

A continuación, en los siguientes incisos se describen las formulaciones líquidas.

2.3.1. Emulsiones concentradas

Para esta formulación se utilizan solventes derivados del petróleo en este se encuentra el principio activo al que se le agrega un agente emulsionante que permite que la mezcla forme una emulsión con el agua. Este tipo de formulación es versátil y permite que pueda ser utilizado en equipos manuales o en grandes pulverizadoras. Requieren poca agitación, no son abrasivos y casi no dejan residuos visibles. Entre sus desventajas se encuentran que al estar en una alta concentración se puede caer en sobredosis y dañar el cultivo, presentan un cierto

nivel de olor, pueden deteriorar las piezas de plástico y caucho, así como decolorar las pinturas (Herzfeld y Sargent, 2008).

2.3.2. Suspensiones concentradas

Para este tipo de formulación el principio activo se encuentra en cristales que son insolubles en agua, pero suspendidas en la misma. Debido a su carácter hidrofóbico es necesario agregar excipientes que permitan su dispersión en el agua. Tienen como las mismas ventajas que las emulsiones concentradas pero estas formulaciones poseen menos olor y son más residuales. Como desventaja se pueden considerar que requieren de agitación constante y pueden dejar residuos visibles (Herzfeld y Sargent, 2008).

2.3.3. Soluciones líquidas

Este tipo de formulación el solvente puede ser agua, el solvente universal, o algún derivado de petróleo. Se pueden tener soluciones concentradas, uso indirecto, o soluciones para uso directo (Herzfeld y Sargent, 2008).

2.4. Limpieza

La limpieza tiene como finalidad la eliminación de toda contaminación, visible o no invisible que se pueda encontrar sobre una superficie dada. Generalmente se realiza mediante la acción de un detergente donde la suciedad es separada de su sustrato y se pone en solución o en dispersión en el líquido utilizado (Montañez, 2013).

Previo a iniciar la limpieza de un equipo uno de los factores a considerar para la elección del agente desinfectante a utilizar es la naturaleza de la suciedad

o contaminación que se busca eliminar. Los detergentes que tienen propiedades alcalinas suelen ser más eficaces cuando se desea eliminar impurezas de sustancias orgánicas, y los ácidos presentan una mayor eficacia cuando se desea eliminar impurezas inorgánicas (Montañez, 2013).

Todo proceso de limpieza debe evaluar parámetros que le permitan demostrar que es eficaz, consistente y reproducible, para ello es necesario validar el método que se utiliza. La limpieza manual suele presentar mayor variación que los procesos automatizados con lo cual se debe incluir más detalles al escribir los procedimientos y realizar una formación más rigurosa del personal a cargo (Rezquellah, 2015).

2.4.1. Limpieza manual

Se define como el uso de herramientas y productos de limpieza por aplicación mecánica de parte de un operario a una superficie o equipo. El resultado obtenido depende directamente de un seguimiento al protocolo de limpieza establecido, depende mucho de las habilidades y experiencia del operario. Presenta la ventaja de poder intensificar la limpieza en los puntos críticos del equipo que se hayan determinado previamente. (Rezquellah, 2015)

2.4.2. Limpieza semiautomática

Este tipo de limpieza se logra cuando se combinan las operaciones manuales y automáticas. La limpieza se logra sin desmontar el equipo y la intervención del personal es limitada, pero se precisa la presencia de este para verificar que todo funcione correctamente. Se usa generalmente en equipos que no se pueden desmontar o desplazar (Rezquellah, 2015).

2.4.3. Limpieza automática

Este tipo de limpieza está exenta de la intervención del personal de la línea. Generalmente este tipo de limpieza no requiere un desmontaje de los equipos. La limpieza se efectúa por la aspersion o por el flujo de fluidos o disolventes en el equipo. Las operaciones de limpieza se llevan a cabo bajo condiciones predeterminadas que aseguran la reproducibilidad de la limpieza (Rezquellah, 2015).

2.4.4. Mecanismos de limpieza

En todos los métodos de limpieza el resultado final depende de cuatro variables que se relacionan entre sí:

- **Acción mecánica:** hace referencia a la eliminación de residuos y contaminantes mediante acciones físicas tales como el cepillado o el uso de agua a presión.
- **Acción química:** se logra mediante el uso de detergentes, álcalis o ácidos, la elección del agente apropiado depende de la naturaleza de la superficie y de la contaminación presente.
- **Temperatura del agua:** esta se relaciona con la eficacia de los detergentes.
- **Tiempo de contacto:** es el tiempo que el agente químico necesita para reaccionar con la suciedad para llevarla en solución o en suspensión.

2.5. Contaminación

“La contaminación es la introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica o de materias extrañas en un material de partida o producto intermedio durante la producción, el muestro, el envasado, almacenamiento o transporte” (Ministerio de Salud Pública, 2017, p. 14).

2.5.1. Contaminación cruzada

La contaminación cruzada es cualquier interacción procedente de la liberación incontrolada de gases, polvos, aerosoles, vapores o de los organismos a partir de materias primas y productos durante la fabricación, a partir de los residuos de equipos y de la ropa de los operadores. Es decir que exista una combinación indeseada de ingredientes activos o excipientes. El termino contaminación cruzada engloba la contaminación química, microbiológica.

2.5.2. Tipos de contaminación

Según su origen puede ser:

- Contaminación física: polvo, fibras, papel
- Contaminación química; ingrediente activo, disolventes
- Contaminación microbiológica: bacterias, hongos, virus
- Contaminación orgánica: grasas, proteínas
- Contaminación inorgánica: óxidos

La base para la prevención de la contaminación exitosa es un manejo de riesgos eficaz. La contaminación química en productos fitosanitarios puede

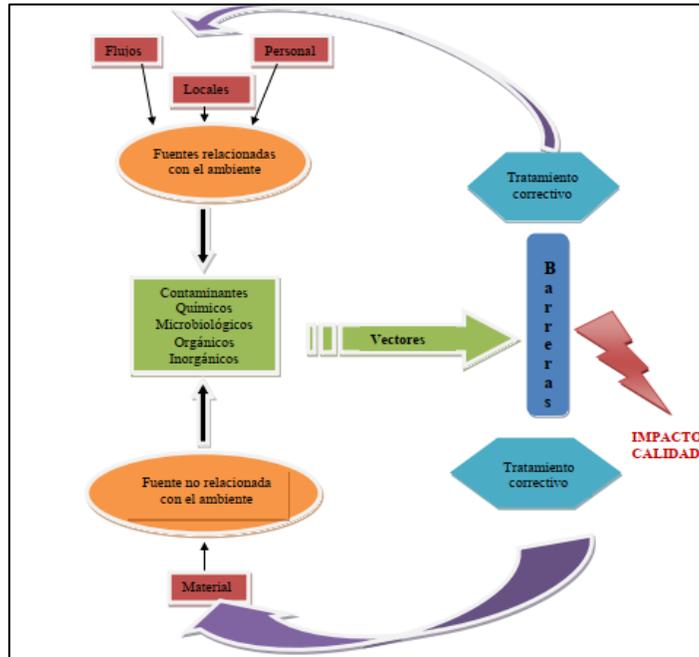
producir efectos adversos que dañen la cadena de valor de los productos de interés, y violentar leyes ambientales.

2.5.3. Origen de la contaminación

La contaminación puede tener origen en factores externos e internos

- Externo: este tipo de contaminación se produce por medio de los componentes o productos de origen físico, químico o microbiológico que tengan lugar en el ciclo del proceso productivo.
- Interna: es la que tiene lugar en la planta de producción debido al incumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Buenas Prácticas de Manufactura.

Figura 1. Elementos que intervienen en la contaminación



Fuente: Rezquellah (2015). *Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC*. Consultado el 18 de abril de 2022. Recuperado de http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/98040/1/Wafae%20Rezquellah_THESIS.pdf.

2.6. Técnicas analíticas

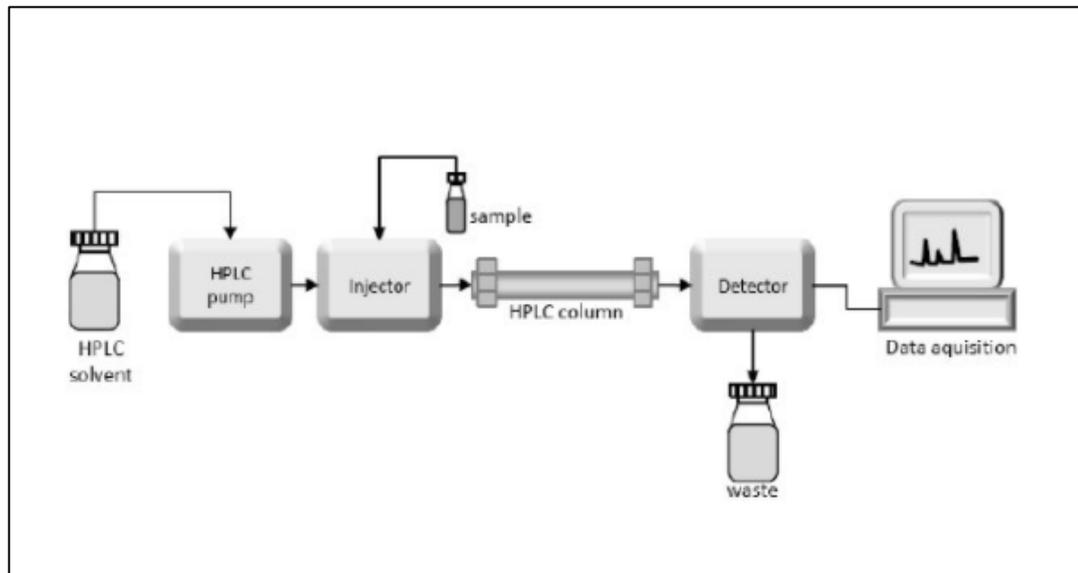
En los siguientes incisos se describen las técnicas analíticas necesarias para el desarrollo de esta investigación.

2.6.1. Cromatografía líquida de alta eficiencia

Esta técnica analítica se utiliza para determinar la concentración de activo presente en una muestra, la cual funciona inyectando la muestra por medio de una columna de separación cromatográfica, para el caso de líquidos contiene un

su interior un filtro compuesto por esferas selectivas en donde se lleva a cabo la separación de los componentes según la afinidad de la muestra.

Figura 2. Diagrama HPLC



Fuente: Czaplicki (2013). *Chromatography in bioactivity analysis of compounds*.

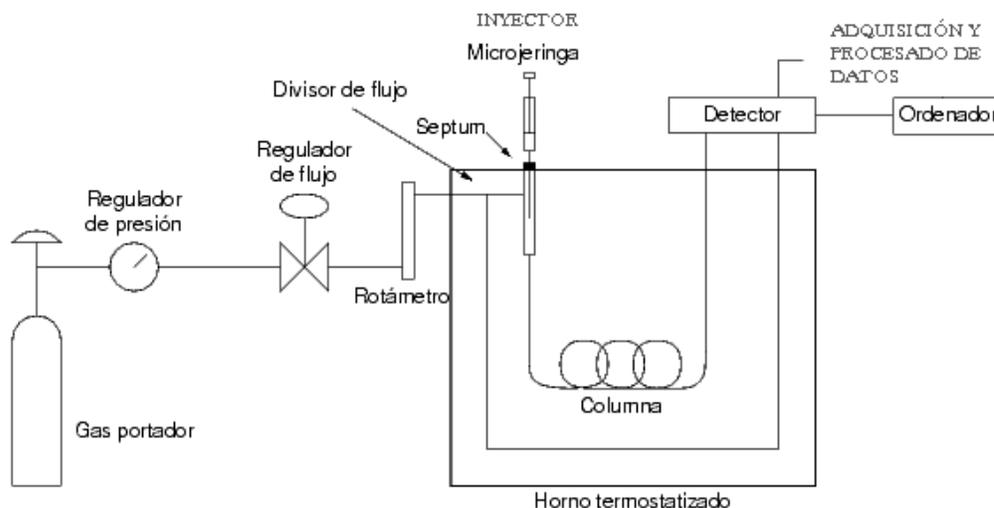
2.6.2. Cromatografía de gases

Esta técnica es usada comúnmente para la determinación de analitos volátiles y térmicamente estables. Es un tipo de cromatografía en columna en la cual la muestra se inyecta en la cabeza de esta y los analitos son retenidos un cierto tiempo en la fase estacionaria en función de sus propiedades fisicoquímicas. La elución de los analitos se realiza por medio de una fase móvil gaseosa, generalmente inerte, ya que no tiene interacción con los analitos solamente los transporta por medio de la columna.

El detector de ionización de llama (FID), es el más utilizado y su principio de funcionamiento se basa en la mezcla del efluente de la columna con hidrogeno y aire en un quemador. Cuando los compuestos orgánicos se pirolizan debido a la llama de hidrogeno/aire estos forman iones que a través de una diferencia de voltaje llega el electrodo colector. La detección se logra mediante los iones de carbono formados durante la combustión por lo que se denomina un detector universal debido a que la mayoría de los compuestos presentan enlaces C-H. Esta técnica no detecta H₂O N₂ y CO₂ (Rodrigo, 2018).

Este tipo de cromatografía (GC), es una técnica analítica mayormente utilizada en la determinación de residuos de pesticidas en alimentos. En general es muy utilizada para la detección de compuestos organofosforados (Rodrigo, 2018).

Figura 3. Diagrama cromatografía de gases



Fuente: LI²GA (2022). *Cromatografía de gases*. Consultado el 24 de abril de 2022. Recuperado de <https://sites.google.com/site/li2gaetsiminas/aplicaciones/cromatografia-de-gases>.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Localización

La parte experimental de la investigación se realizó en el Laboratorio de Físicoquímica de una empresa de agroquímicos.

3.2. Variables

Las variables que se analizaron en la investigación fueron las siguientes:

Tabla I. Descripción de variables dependientes e independientes

Variable	Tipo de variable	
	Dependiente	Independiente
Concentración de principio activo	X	
Tipo de formulación de productos envasados		X

Fuente: elaboración propia.

3.3. Delimitación del campo de estudio

El estudio se limitó a la determinación de la concentración de activo en las aguas de limpieza y a la presencia o ausencia de contaminación cruzada por ingrediente activo en una línea multiproducto de envasado de líquidos a partir de la construcción de una matriz de limpieza.

Se determinó la existencia de contaminación cruzada en dos de los diez productos evaluados.

Finalmente, se realizó una propuesta de reducción de consumo en las aguas de limpieza para los productos que no excedían el límite máximo permisible.

3.4. Recursos humanos

- Investigador: Br. Héctor Antonio Rodríguez Rojas
- Asesor: Ing. Carlos Daniel Gómez Chica

3.5. Recursos materiales

Para ejecutar la parte experimental del trabajo de graduación, se requirieron los siguientes insumos:

3.5.1. Reactivos y materias primas

- Agua grado HPLC
- Acetona
- Acetonitrilo
- Estándar analítico
- Estándar técnico

3.5.2. Equipos y materiales

- Balanza analítica
- Cromatógrafo HPLC

- Cromatógrafo de gases

3.5.3. Cristalería

- *Beaker* de 50, 100, 500 ml
- Balones aforados de 25, 50, 100 ml
- Probetas
- Pipetas

3.6. Técnica cuantitativa

Detalla el procedimiento realizado durante la fase experimental. Es una técnica cuantificable o medible en la que es necesario hacer un análisis específico o un recuento de los materiales involucrados en el proceso.

3.6.1. Limpieza

Se lavó con un volumen de agua de 150,000 cm³ al finalizar el proceso se envasado para cada uno de los diez productos evaluados.

3.6.2. Obtención de la muestra

Se recopiló muestras de aguas de lavado cada 50,000 cm³ y se tomó una muestra del primer producto subsecuente que salga de la línea de estudio para evaluar la concentración de las trazas presentes del producto precedente.

3.6.3. Preparación de la muestra por técnica de cromatografía HPLC

Se pesaron 5 gramos de la muestra en un balón de 100 ml y se aforó con solvente según metodología interna. El balón se colocó en ultrasonido durante 15 minutos para homogenizar la muestra. Se esperó que la temperatura llegara a temperatura ambiente y se colocó en la vial para ser analizada en el cromatógrafo.

3.6.4. Preparación del estándar por técnica de cromatografía HPLC

Se pesaron 0.025 gramos del estándar analítico en un balón de 25 ml y se aforó con solvente según metodología interna. Se agregaron 5 ml de la solución estándar a un balón de 100 ml y se aforó con solvente según metodología. El balón se colocó en ultrasonido durante 15 minutos para homogenizar la muestra. Se esperó que la temperatura llegara a temperatura ambiente y se colocó en la vial para ser analizada en el cromatógrafo.

3.6.5. Preparación del estándar por técnica de cromatografía gaseosa

Se pesaron 0.025 gramos del estándar analítico en un balón de 25 ml y se aforó con acetona. Se pesaron 0.025 gramos del estándar interno en un balón de 25 ml y se aforó con acetona. Se agregaron 5 ml de cada solución estándar a un balón de 100 ml y se aforó con acetona. El balón se colocó en ultrasonido durante 15 minutos para homogenizar la muestra. Se esperó que la temperatura llegara a temperatura ambiente y se colocó en la vial para ser analizada en el cromatógrafo.

3.6.6. Preparación de la muestra por técnica de cromatografía gaseosa

Se pesaron 5 gramos de la muestra en un balón de 100 ml, se agregó 0.025 gramos del estándar interno y se aforó con acetona. El balón se colocó en ultrasonido durante 15 minutos para homogenizar la muestra. Se esperó que la temperatura llegara a temperatura ambiente y se colocó en la vial para ser analizada en el cromatógrafo.

3.6.7. Métodos de análisis

Son procesos analíticos que se aplican para cuantificar una variable específica por medio de un equipo o instrumento de medición.

3.6.7.1. Determinación de la concentración de principio activo por cromatografía HPLC

Para este proceso se utilizó un cromatógrafo líquido de alta eficiencia marca Agilent Technologies modelo 1260 Infinity II.

Figura 4. **Cromatógrafo HPLC**



Fuente: [Fotografía de Héctor Rodríguez]. (Amatitlán, Guatemala. 2022).
Colección particular. Guatemala.

3.6.7.2. Determinación de la concentración de principio activo por cromatografía gaseosa

Para este proceso se utilizó un cromatógrafo de gases marca Agilent Technologies serie 7890 B.

Figura 5. **Cromatógrafo gaseoso**



Fuente: [Fotografía de Héctor Rodríguez]. (Amatitlán, Guatemala. 2022).
Colección particular. Guatemala.

3.6.7.3. **Determinación de masas**

Para este proceso se utilizó una balanza de precisión de dos decimales, marca Mettler Toledo.

Figura 6. **Balanza de precisión**

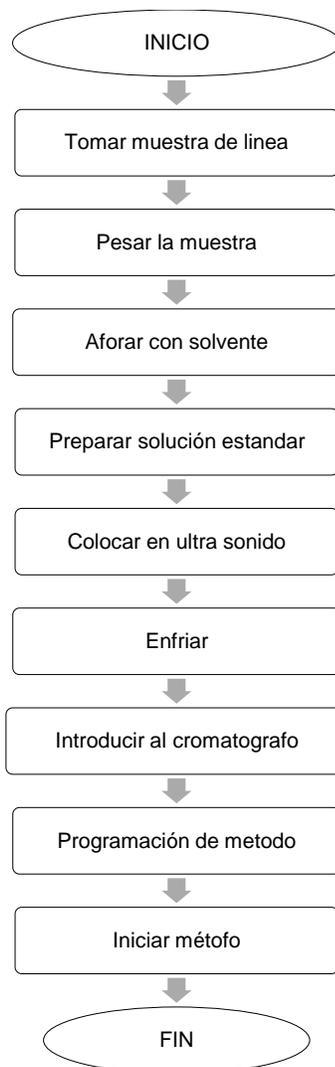


Fuente: [Fotografía de Héctor Rodríguez]. (Amatitlán, Guatemala. 2022).
Colección particular. Guatemala.

3.6.8. Diagrama de flujo

A continuación, se representa de forma gráfica el proceso de obtención de la determinación de concentración de ingrediente activo.

Figura 7. **Diagrama de flujo para la determinación de la concentración de ingrediente activo**



Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2016.

3.6.9. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos cuantitativos se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión, debido a que ambas son fundamentales para la determinación de la variabilidad que presentan los datos y consecuentemente concluir con la aceptación o rechazo de las hipótesis.

Para el criterio de aceptabilidad de las hipótesis se utilizó el Análisis de Varianza (ANDEVA, por sus siglas en español), el cual devolvió un valor de “F” crítico junto al valor final “F” para el conjunto de datos, y el criterio de aceptación para cada hipótesis se determinó de la siguiente manera:

Sí el valor de “F” era superior al crítico se concluía que la variabilidad es significativa para ese conjunto de datos y por consiguiente se aceptaría la hipótesis alternativa, caso opuesto si el valor final obtenido fuese menor al crítico, donde se aceptaría entonces la hipótesis nula.

3.6.9.1. Medidas de tendencia central

De las medidas de tendencia central únicamente se calculó la media aritmética para indicar el dato central de las corridas de cada uno de los ensayos a realizarse.

- Media aritmética

$$\bar{x} = \frac{\sum_1^n x_i}{n} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

\bar{x} = media aritmética

$\sum_1^n x_i$ = sumatoria de datos

n = número de datos

La ecuación anterior se utilizó para tratar los conjuntos de datos en los que se realicen repeticiones para analizar datos promedio en cada variable.

3.6.9.2. Medidas de dispersión

Se calculó la desviación estándar para determinar la precisión de los datos muestrales respecto a la media y el coeficiente de variación para determinar la variabilidad de los resultados en porcentaje respecto a la media.

- Desviación estándar muestral

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_n - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde:

\bar{x} = media aritmética

$\sum()$ = sumatoria de datos

n = número de datos

s = desviación estándar muestral

x_n = valor de la muestra

La ecuación anterior se utilizó para tratar los conjuntos de datos en los que se realicen repeticiones y se requiera evaluar el grado de dispersión de los datos muestrales con respecto a la media.

- Coeficiente de variación

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100 \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde:

CV = coeficiente de variación

s = desviación estándar muestral

\bar{x} = media aritmética

La ecuación anterior se utilizó para tratar los conjuntos de datos en los que se realicen repeticiones y se requiera evaluar el grado de dispersión de los datos en porcentaje con respecto a la media.

3.6.9.3. Análisis de varianza

La prueba de aceptación de hipótesis se llevó a cabo por medio del análisis de varianza, a partir de la diferencia entre medias. De tal forma que se asume que las varianzas son iguales de las k poblacionales. Por lo que se utilizó la tabla de análisis de varianza (ANDEVA, por sus siglas en español).

Las pruebas estadísticas generalmente se basan en dos hipótesis competitivas, la alternativa y la nula. La hipótesis alternativa define si una prueba es de una cola (unilateral), o de dos colas (bilateral).

Tabla II. **Análisis de varianza de un factor**

Fuentes	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F (Prueba)	F crítica
Tratamientos	SST	k-1	MST	MST/MS E	F (α, k-1, n-1)
Error	SSE	n-k	MSE		
Total	SStotal	n-1			

Fuente: Walpole, Myers, Myers y Le (2012). *Probabilidad y estadística para ingenieros*.

- Diferencia entre tratamientos

$$SST = \sum_{i=1}^k \frac{x_i}{i_1} - CM \quad (\text{Ecuación 4})$$

- Corrección de media

$$CM = \frac{1}{n} \left(\sum_i \sum_j \sum_{ij} ij \right)^2 \quad (\text{Ecuación 5})$$

- Varianza total

$$SStotal = \left(\sum_{i=1}^k \frac{x_i}{i_1} - CM \right) \quad (\text{Ecuación 6})$$

- Diferencia dentro de cada tratamiento

$$SSE = SStotal - SST \quad (\text{Ecuación 7})$$

- Corrección de la media de tratamientos

$$MST = \frac{SST}{k - 1} \quad (\text{Ecuación 8})$$

- Corrección de la media de errores

$$MSE = \frac{SSE}{n - k} \quad (\text{Ecuación 9})$$

3.6.10. Análisis de datos

Los datos obtenidos fueron analizados de forma matemática y estadística para determinar objetivamente si la concentración de ingrediente activo en el producto precedente excedía el límite máximo aceptable en el producto subsecuente.

3.6.10.1. Programas utilizados

A continuación, se enlistan y describen los programas que se utilizaron para procesar los datos obtenidos en la investigación.

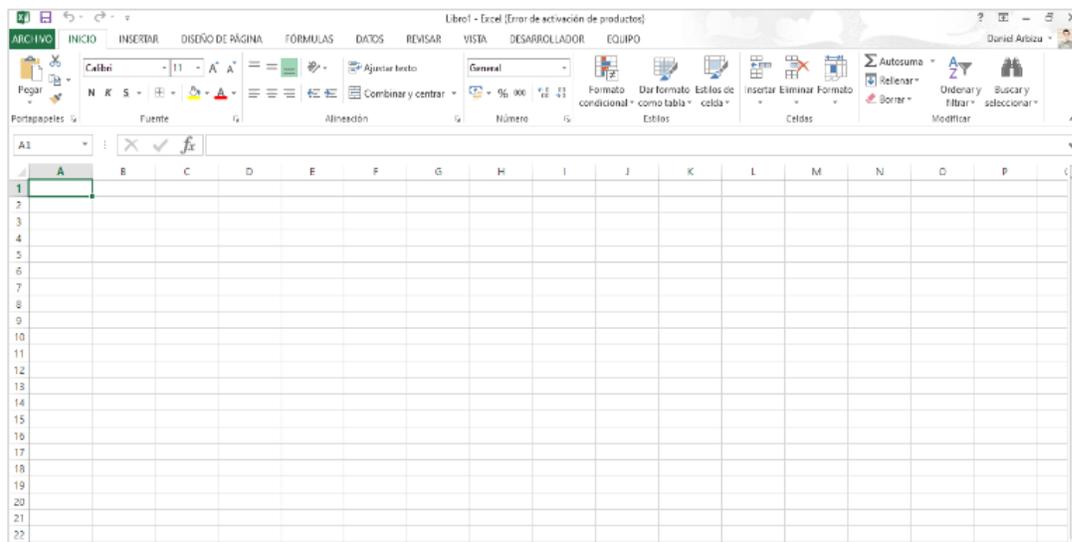
- Microsoft Word Office: se utilizó para elaborar y presentar el informe final de los resultados obtenidos en el trabajo de investigación.
- Microsoft Excel Office: se utilizó para realizar el cálculo y la determinación de parámetros estadísticos tales como: media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación muestral. También se utilizó para llevar a cabo los análisis de varianza.

3.6.10.2. Instructivo para llevar a cabo un análisis de varianza utilizando Microsoft Excel e interpretar los resultados

A continuación, se detalla el proceso para realizar un análisis de varianza de un conjunto determinado de datos en el programa Microsoft Excel 2016.

- Abrir el programa Microsoft Excel

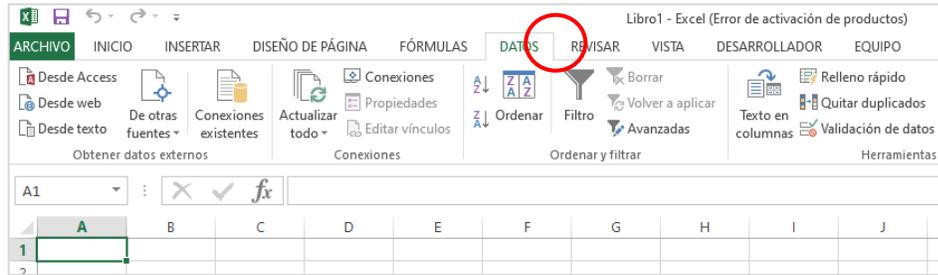
Figura 8. Pantalla principal del programa Microsoft Excel



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Seleccionar la pestaña “Datos”

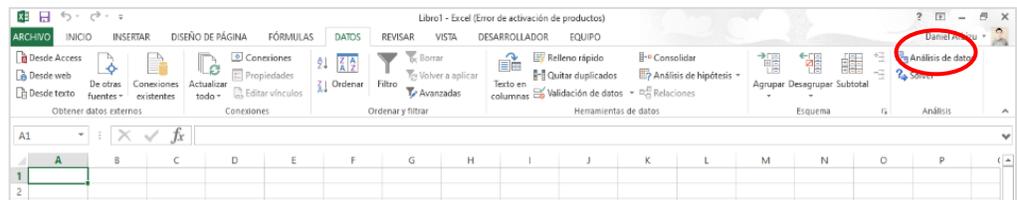
Figura 9. **Selección de la pestaña Datos, ubicada en la barra de menús del programa**



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Seleccionar la opción “Análisis de Datos”

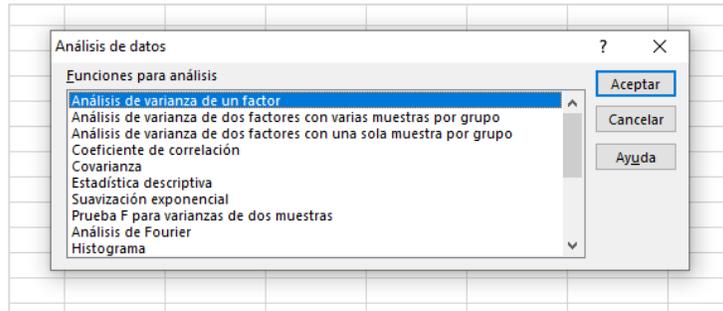
Figura 10. **Selección de la herramienta Análisis de Datos, ubicado en la barra de herramientas del menú, Datos**



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Seleccionar el tipo análisis a llevar a cabo, en este caso análisis de varianza de un factor y darle clic al botón “Aceptar”.

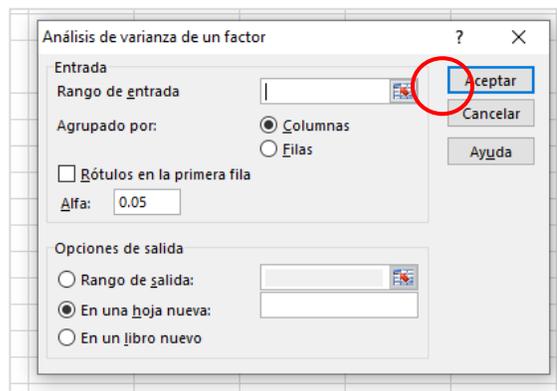
Figura 11. **Selección del tipo de análisis a llevar a cabo en el programa**



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Dar clic al botón de insertar datos

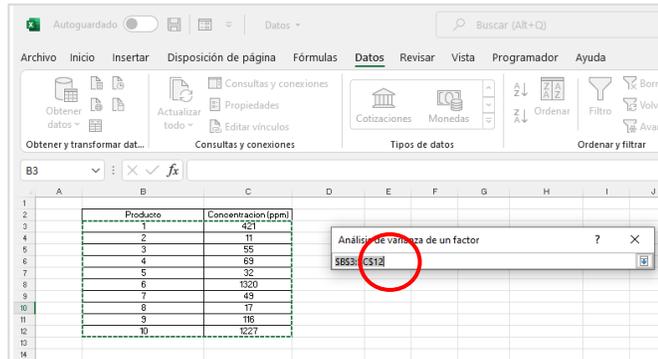
Figura 12. **Selección del botón para habilitar el ingreso de datos por analizar**



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Seleccionar los datos a analizar y darle clic nuevamente al botón de insertar.

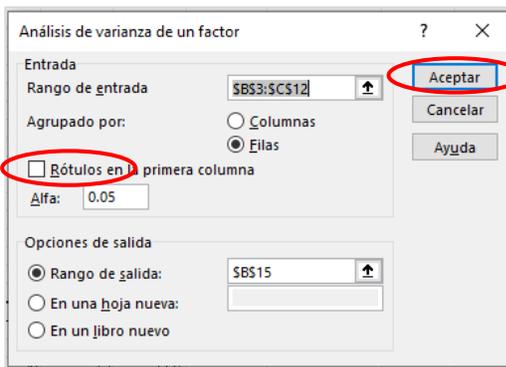
Figura 13. Selección del rango de entrada para analizar los datos



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Especificar a la agrupación de los datos por analizar, el nivel de significancia, la ubicación de donde se quiere obtener la tabla y darle clic al botón “Aceptar”.

Figura 14. Especificación del nivel de significancia y la ubicación de salida del análisis



Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Automáticamente obtendrá los resultados del análisis de varianza en la ubicación que especificó.

Tabla III. **Despliegue de los resultados del análisis de varianza**

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Medio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1179553.8	9	131061.533	0.76979143	0.647737966	3.020382947
Dentro de los grupos	1702559	10	170255.9			
Total	2882112.8	19				

Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

- Se presentan criterios de aceptación de las hipótesis, si $F > F_c$ se acepta la hipótesis alternativa y se rechaza la hipótesis nula. Si $F < F_c$ se rechaza la hipótesis alternativa y se acepta la nula. En este caso como $F > F_c$ se acepta la hipótesis alternativa, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que si existe diferencia significativa entre las variables analizadas.

Tabla IV. **Interpretación de los resultados del análisis de varianza**

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Medio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1179553.8	9	131061.533	0.76979143	0.647737966	3.020382947
Dentro de los grupos	1702559	10	170255.9			
Total	2882112.8	19				

Fuente: elaboración propia, realizado con captura de pantalla.

4. RESULTADOS

Tabla V. **Concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza**

Producto	Litros de limpieza	Concentración (mg/l) ingrediente activo 1	Concentración (mg/l) ingrediente activo 2
I1	50	1318	NA
	100	615	
	150	24	
N1	50	527	NA
	100	44	
	150	17	
I2	50	798	NA
	100	23	
	150	8	
I3	50	1190	NA
	100	125	
	150	4	
I4	50	589	479
	100	173	191
	150	29	63
I5	50	1929	NA
	100	386	
	150	130	
I6	50	27	1.43
	100	7	0.170
	150	6	0.115
F1	50	346	407
	100	30	32
	150	11	12
F2	50	2308	882
	100	76	28
	150	34	26
I8	50	1138	NA
	100	500	
	150	5	

Fuente: elaboración propia.

Tabla VI. **Matriz de contaminación cruzada**

Producto	Límite máximo aceptable de concentración de ingrediente activo (mg/l)										
	SMF	FLU	FPF	FPR	IMD	EPR	BYC	TBZ	TDC	TFS	CCZ
N1	250	X	X	50	100	X	X	250	250	250	250
I2	250	250	X	50	100	100	250	250	250	250	250
I3	X	250	250	X	100	100	250	250	250	250	250
I4	250	250	250	50	X	X	250	250	250	250	250
I5	X	250	250	50	100	100	250	250	250	250	250
I6	250	250	250	50	100	250	X	250	250	250	250
F1	250	X	250	50	100	X	250	X	250	250	250
I7	250	250	X	50	100	X	250	250	X	250	250
I8	X	250	250	50	100	100	250	250	250	250	250
I9	250	250	250	50	x	250	X	250	250	250	250

Fuente: elaboración propia.

Tabla VII. **Concentración de Ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente**

Producto	Concentración de ingrediente activo (mg/l)										
	SMF	FLU	FPF	FPR	IMD	EPR	BYC	TBZ	TDC	TFS	CCZ
N1	421	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I2	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I3	-	-	55	-	-	-	-	-	-	-	-
I4	-	-	-	69	-	-	-	-	-	-	-
I5	-	-	-	-	29	32	-	-	-	-	-
I6	1320	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F1	-	-	-	-	49	-	1	-	-	-	-
I7	-	17	-	-	-	-	-	14	-	-	-
I8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	116	0
I9	1227	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: elaboración propia.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La concentración de un ingrediente activo proveniente de las aguas de limpieza en una línea multiproducto permite determinar la eficacia del proceso para evitar la contaminación cruzada, a partir de esto es importante mencionar que, de acuerdo con los resultados de la tabla III se observa como la concentración disminuye con forme aumentan los litros de agua de limpieza, siendo los valores obtenidos, en partes por millón, menores a los límites máximos aceptables observados en la tabla IV.

Sin embargo, en contraste con la concentración de ingrediente activo del producto precedente en los productos subsecuentes se puede observar en la tabla V que existen valores que sobrepasan los límites máximos aceptables, lo cual fue conveniente debido a que el aprovechamiento de la reducción en las aguas de limpieza para los productos que contienen activos que se encuentran muy por debajo del límite máximo aceptable resulta viable, no tanto para los productos en los que se excedieron los valores presentados en la tabla IV.

La determinación de la concentración tiene como objetivo identificar la abundancia de los activos que lo conforman. Para el caso de los agroquímicos, se espera que estén ausentes o en la menor medida posible debido a que la interacción entre diversos activos puede anular la acción para la cual se comercializa o dañar el medio en el que son aplicados.

Para evaluar el proceso de limpieza, no se modificó el método de lavado existente, se midió la concentración de las aguas de limpieza a tres volúmenes diferentes y por medio de cromatografía líquida de alta eficiencia y cromatografía

de gases se determinó estadísticamente la presencia/ausencia de activos. Esto indica, que el proceso de limpieza fue efectivo ya que de acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla III no se encontró ningún valor por encima del esperado.

Una vez culminado el proceso de limpieza y cargado el nuevo producto en el equipo se procedería a tomar una muestra de 100 cm³ para la evaluación de ingrediente activo presente resultante de la limpieza.

Respecto a las trazas presentes de ingrediente activo, se puede decir que la concentración en partes por millón presente después del proceso de limpieza excede para el ingrediente activo SMF en tres ocasiones y una vez para el ingrediente activo FRP el límite máximo aceptable, este último teniendo el límite menos permisible, presente en la tabla IV. Ahora bien, en la tabla V se observa que en los demás productos colocados bajo observación se encuentran en valores aceptables de cruce de ingredientes activos preservando la función de estos.

Referente a los resultados obtenidos en la tabla V se observa que los valores de concentración del producto precedente en el producto subsecuente superan a los valores obtenidos en la última toma en las aguas procedentes del proceso de limpieza. Con base en el criterio anterior se puede decir que en las tuberías del proceso existen sedimentos que por su naturaleza no son afines al arrastre por presión del agua, como sí lo son al existir otro producto dentro del sistema, y la concentración tiende a aumentar durante la primera muestra. Sin embargo, es importante mencionar que no es un aumento crítico para todos los productos sometidos a evaluación.

CONCLUSIONES

1. La concentración de ingrediente activo en las aguas residuales disminuye con forme aumenta el volumen de agua utilizado durante el proceso de limpieza a valores por debajo del límite máximo aceptable.
2. La matriz de contaminación cruzada permite establecer que productos son más sensibles a contaminación cruzada y poder establecer acciones para mitigar el riesgo.
3. La concentración en partes por millón del activo SMF superó en tres ocasiones el límite máximo aceptable y la concentración en partes por millón del activo FPR supera la concentración máxima aceptable.
4. No se detectó riesgo de contaminación cruzada para nueve de los once activos evaluados en la línea multiproducto con el método de limpieza que se emplea actualmente.

RECOMENDACIONES

1. Disminuir el consumo de aguas de limpieza en los productos que presentan valores muy por debajo del límite aceptable repitiendo el método de evaluación, dividiendo en 3 partes el volumen de agua utilizado y determinar la concentración en cada punto, posteriormente tomar la primera muestra de la línea de envasado para poder determinar el nuevo volumen donde no se incurra en contaminación cruzada.
2. Crear variantes del procedimiento de limpieza donde se evidencia si la causa de la contaminación corresponde a factores humanos o del proceso que se tiene actualmente.
3. Programar productos sensibles a contaminación cruzada seguidos de productos que posean activos que sean compatibles o no presenten un límite aceptable tan bajo.
4. Externar el método de evaluación de contaminación cruzada a las diversas líneas multiproducto existentes para determinar la influencia del equipo y el aseguramiento de las buenas prácticas de producción en proporción al volumen de agua utilizado.

REFERENCIAS

1. Aurrekoetxea, J., Begoña, M., Jiménez, C., Goñi, F., Cambra, K., Alonso, E. y Díaz-Tejeiro, M. (Marzo, 2011). Plaguicidas y PCBs en suero en población general de Barakaldo posiblemente expuesta al hexaclorociclohexano entre 1947 y 2002. *Rev Esp Salud Publica*, 85(2), 189-204. Recuperado de https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol85/vol85_2/RS852C_191.pdf
2. Corpas, E. (Abril, 2012). Establecimiento de un sistema para el monitoreo y control de la contaminación cruzada en el laboratorio de análisis microbiológico de alimentos durante 2009. *Revistas Ciencias de la Salud*, 10(Especial), 53-57. Recuperado de <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2028>
3. CropLife, B. (2014). *Contamination prevention in the manufacture of crop protection products guidelines and best practices*. Belgica: Autor.
4. Czaplicki, S. (2013). *Chromatography in bioactivity analysis of compounds*. Polonia: IntechOpen.
5. Herzfeld D. y Sargent K. (2008). *Private pesticides applicator training manual. Pesticide Formulations*. USA: University of Minesota.

6. INTA. (2014). *Aplicación eficiente de fitosanitarios*. Argentina: Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca.
7. Karasali, H., Kasiotis, K. M., Machera, K. y Ambrus, A. (Octubre, 2014). Case study to illustrate an approach for detecting contamination and impurities in pesticide formulations. *J Agric Food Chem*, 62(47), 11347-52. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25360991/>
8. LI²GA. (12 de marzo de 2022). Cromatografía de gases. [Mensaje en un blog]. Recuperado de <https://sites.google.com/site/li2gaetsiminas/aplicaciones/cromatografia-de-gases>
9. López, Y., García, I., Alegret, O., Cruz, O., Sánchez, J., González, D., Oro, R., Hernández, L., Ordaz, Y., Zaldívar, J., Urrutia, E. y Yanes, J. (enero, 2013). Aspectos a considerar para la introducción de un nuevo proceso de fabricación en una planta multiproducto certificada. *Vaccimonitor (La Habana)*, 22(1), 15-21. Recuperado de <http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/vaccimonitor/vm2013/a5.pdf>
10. Martínez, E. y López, G. (2014). *Proceso Fenton intensificado para la destrucción de contaminantes orgánicos*. Argentina: Grupo Fenton. Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/228361482_Proceso_Fenton_intensificado_para_la_destruccion_de_contaminantes_organicos

11. Ministerio de Salud Pública. (2017). *Buenas Prácticas Farmacéuticas Sistema Regulador en Cuba*. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública. Recuperado de https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/bpfarmaceuticas_0.pdf
12. Montalva, T. (2005). *Estudios preliminares para la validación del proceso de limpieza del equipamiento empleado en la preparación de soluciones inyectables y la calificación del equipamiento utilizado en su envasado* (Tesis de licenciatura). Universidad de Chile, Chile. Recuperado de https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/105442/montalva_t.pdf?sequence=3&isAllowed=y
13. Montañez, V. (2013). *Métodos convencionales, rápidos y alternativos para el control microbiológico de la higiene en superficies* (Tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona, España. Recuperado de <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/126524/vymi1de1.pdf>
14. Nils, A., Fonte, B., Elsa, I., Díaz, E., Nancy, I., y Iii, M. (octubre, 2012). Cuantificación de glibenclamida en muestras de limpieza de equipos farmacéuticos mediante cromatografía líquida de alta resolución. *Revista Cubana de Farmacia*. 46(1), 29-39. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v46n1/far05112.pdf>

15. Rezquellah, W. (2015). *Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC* (Tesis de doctorado). Universidad de Barcelona, España. Recuperado de http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/98040/1/Wafae%20Rezquellah_THESIS.pdf

16. Rodrigo, A. (2018). *Determinación de pesticidas en alimentos mediante la técnica de cromatografía de gases* (Tesis de maestría). Universidad Nacional de Educación a Distancia, España. Recuperado de http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:master-Ciencias-CyTQ-Arodrigo/Rodrigo_Fernandez_Ana_TFM.pdf

APÉNDICES

Apéndice 1. Muestra de cálculo

- Promedio de la concentración

$$C = \frac{C1 + C2 + C3}{\Sigma C} \quad (\text{Ecuación 11})$$

Donde:

C1 = concentración primera corrida

C2 = concentración segunda corrida

C3 = concentración tercera corrida

ΣC = sumatoria de corridas

Ejemplo: cálculo de la concentración de ingrediente activo de I1 en N1.

C1 = 56 mg/l

C2 = 45 mg/l

C3 = 47 mg/l

$$C = \frac{C1 + C2 + C3}{\Sigma C}$$

$$C = \frac{56 + 45 + 47}{3}$$

$$Mp = 49.33$$

Continuación del apéndice 1.

- Conversión de porcentaje a mg/l.

$$mg/l = \%P * 10\ 000 \quad (\text{Ecuación 12})$$

Donde:

mg/l = miligramos de soluto por litro de solución

%P = parte en porcentaje

Ejemplo: cálculo de la concentración de ingrediente activo en mg/l si la parte en porcentaje es de 0.1189.

$$\%P = 0.1189$$

$$mg/l = 0.1189 * 10,000$$

$$mg/l = 1.189$$

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2016.

Apéndice 2. Análisis estadístico

Análisis de varianza de un factor de la concentración de ingrediente activo de producto precedente en el producto subsecuente en función del producto

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Fila 1	2	422	211	88200
Fila 2	2	13	6.5	40.5
Fila 3	2	58	29	1352
Fila 4	2	73	36.5	2112.5
Fila 5	2	37	18.5	364.5
Fila 6	2	1326	663	863298
Fila 7	2	56	28	882
Fila 8	2	25	12.5	40.5
Fila 9	2	125	62.5	5724.5
Fila 10	2	1237	618.5	740544.5

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Medio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1179553.8	9	131061.533	0.76979143	0.647737966	3.020382947
Dentro de los grupos	1702559	10	170255.9			
Total	2882112.8	19				

Resumen de datos de la prueba F de Fisher e hipótesis aceptadas					
Variable		F	F crítica	F > Fc	Hipótesis Aceptada
Independiente	Dependiente				
Producto	Concentración	0.769	3.020	NO	Nula

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. Datos calculados

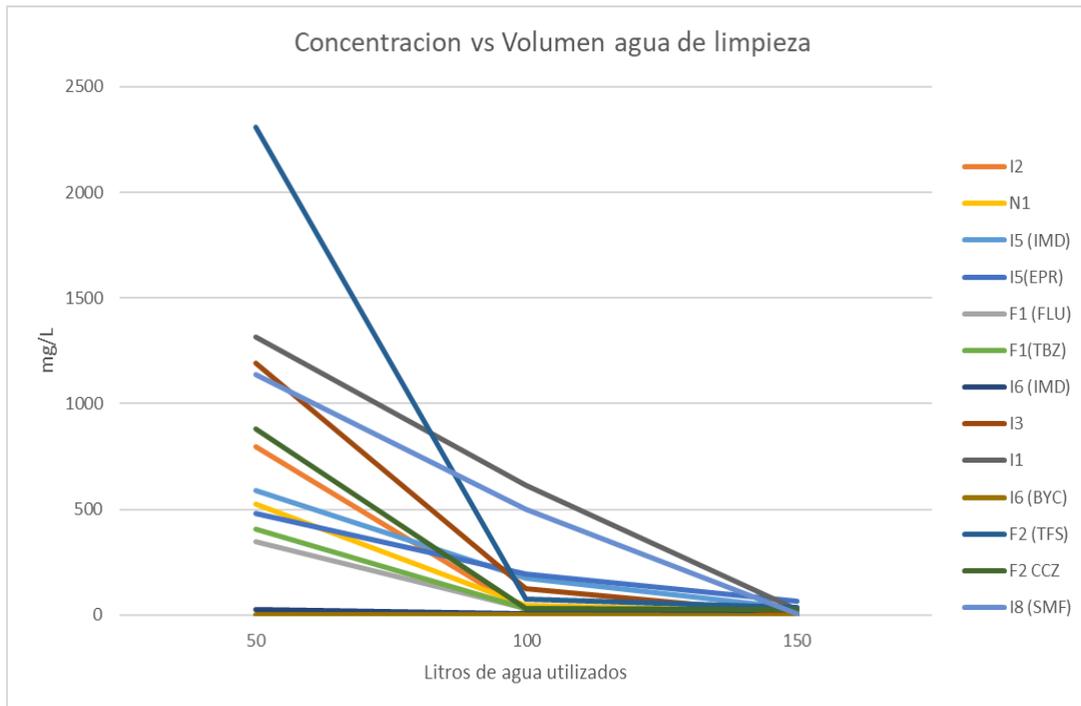
Concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza							
Producto	Litros de limpieza	Ingrediente activo 1	Porcentaje	Porcentaje	Ingrediente activo 2	Porcentaje	Porcentaje
I1	50	SMF	0.132	0.131	NA	NA	NA
	100		0.0622	0.0609			
	150		2.65E-03	2.21E-03			
N1	50	FLU	0.0509	0.0544	NA	NA	NA
	100		0.00492	0.00381			
	150		0.00159	0.00187			
I2	50	FPF	7.99E-02	7.96E-02	NA		
	100		2.26E-03	2.26E-03			
	150		8.31E-04	8.53E-04			
I3	50	FPR	0.118929	0.11912	NA		
	100		1.25E-02	1.25E-02			
	150		4.29E-04	4.20E-04			
I4	50	IMD	5.86E-02	5.92E-02	EPR	4.92E-02	4.66E-02
	100		1.70E-02	1.77E-02		1.97E-02	1.86E-02
	150		3.45E-03	2.35E-03		1.25E-03	1.13E-02
I5	50	SMF	0.193	0.192	NA	NA	NA
	100		0.0386	0.0386			
	150		0.0129	0.0130			
I6	50	IMD	2.62E-03	2.74E-03	BYC	1.81E-04	1.06E-04
	100		6.58E-04	6.45E-04		1.77E-05	1.53E-05
	150		6.31E-04	6.38E-04		1.51E-05	7.96E-06
F1	50	FLU	0.0346	0.0344	TBZ	0.040679	0.040685
	100		0.00302	0.00295		0.003219	0.003249
	150		0.001087	0.00113		0.001079	0.001244
F2	200	TFS	0.229	0.231	CCZ	9.00E-02	8.64E-02
	250		7.98E-03	7.14E-03		3.55E-03	2.10E-03
	300		3.38E-03	3.43E-03		2.00E-03	3.29E-03
I7	50	SMF	0.113	0.114	NA	NA	NA
	100		9.15E-02	8.62E-03			
	150		4.82E-04	5.33E-04			

Continuación del apéndice 3.

Concentración de ingrediente activo del producto precedente en el producto subsecuente						
Producto subsecuente	Ingrediente activo 1 del producto precedente	Porcentaje	Media (mg/l)	Ingrediente activo 2 del producto precedente	Porcentaje	Media (mg/l)
N1	SMF	0.0430	421	NA	NA	NA
		0.0419				
		0.0412				
I2	FLU	0.00185	11	NA	NA	NA
		0.000873				
		0.000622				
I3	FPF	0.00560	55	NA	NA	NA
		0.00526				
		0.00576				
I4	FPR	0.00675	69	NA	NA	NA
		0.00685				
		0.00721				
I5	IMD	0.00285	29	EPR	4.19E-03	32
		0.00280			3.08E-03	
		0.00310			2.35E-03	
I6	SMF	0.137	1320	NA	NA	NA
		0.129				
		0.128				
F1	IMD	0.00592	49	BYC	5.88E-05	1
		0.00472			6.56E-05	
		0.00395			4.47E-05	
I7	FLU	0.00173	17	TBZ	0.001559	14
		0.00174			0.001479	
		0.00162			0.001243	
I8	TFS	0.0122	116	CCZ	/	0
		0.00783			/	
		0.0147			/	
I9	SMF	0.123	1227	NA	NA	NA
		0.122462				
		0.122641				

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 4. **Comportamiento de la concentración de ingrediente activo en las aguas de limpieza**



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 5. Requisitos académicos

Ingeniería Química	Área de ciencias básicas	Estadística 1
		Estadística 2
	Área de fisicoquímica	Fisicoquímica 1
		Fisicoquímica 2
	Operaciones Unitarias	Balance de materia y energía
		Transferencia de masa
		Flujo de fluidos
	Química	Química 3
		Análisis cualitativo

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 6. Diagrama Ishikawa



Fuente: elaboración propia, realizado con Minitab 2019.

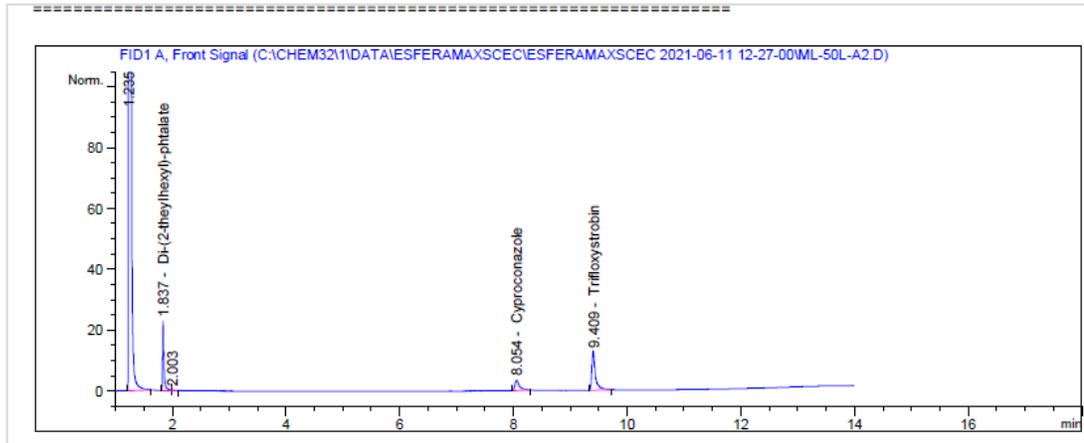
Apéndice 7. Proceso de determinación de la concentración

	
Recopilación de muestras	Pesado de la muestra
	
Preparación del estándar	Aforo de las muestras
	
Colocar muestras en ultrasonido	Introducir muestras en el cromatógrafo

Fuente: [Fotografía de Héctor Rodríguez]. (Amatitlán, Guatemala. 2022).

Colección particular. Guatemala.

Apéndice 8. Cromatograma



Fuente: elaboración propia, realizado con OpenLab CDS 2.2.

