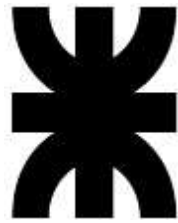


Universidad Tecnológica Nacional

Facultad Regional Villa María



PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12
POR FERMENTACIÓN MICROBIANA

PROYECTO FINAL PARA OBTENER EL GRADO EN INGENIERÍA QUÍMICA

BERTHOLET, Yanina Paola

MERCATANTE, María del Milagro

2019

FIRMA DE LAS ALUMNAS

BERTHOLET, Yanina Paola

Firma: _____

DNI: 37.287.915

MERCATANTE, María del Milagro

Firma: _____

DNI: 37.287.855

Aceptado por la Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Villa María el día ____ del mes de _____ del año 2019.

ACEPTADA POR SU CONTENIDO Y ESTILO

Presidente del Tribunal: _____

Primer Miembro Vocal: _____

Segundo Miembro Vocal: _____

Nota Final de aprobación: _____

AGRADECIMIENTOS

Queremos dedicar el presente proyecto a todas las personas que nos acompañaron y ayudaron a lo largo de la realización de esta carrera.

Nuestro principal agradecimiento está dirigido hacia nuestros padres, quienes a lo largo de nuestra vida nos han acompañado, han buscado nuestro bienestar y nos han brindado educación, valores y herramientas para lograr nuestros objetivos, siendo nuestro apoyo en todo momento y demostrando su entera confianza en nosotras.

También agradecemos a nuestros familiares que de alguna forma nos acompañaron a lo largo del camino, dándonos fuerzas en todo momento y a nuestros compañeros de estudio y amigos, con quienes compartimos muchas experiencias a lo largo de estos años, apoyándonos en cada paso. Por parte de Yanina, un especial agradecimiento a su novio Martín por su apoyo incondicional y su familia que estuvo siempre presente. Por parte de Milagro, un agradecimiento a Fernando y su familia por el acompañamiento, cariño y palabras de aliento.

Por último, agradecemos a nuestros profesores, y en especial a los ingenieros Luis Toselli y Rubén Baccifava, por los conocimientos aportados y la dedicación hacia nosotras, ayudándonos a culminar esta hermosa etapa universitaria. A nuestra querida y prestigiosa facultad que nos brindó no solo la posibilidad de estudiar, sino también, la posibilidad de conocer buenas personas y por las oportunidades académicas y laborales que nos dio, preparándonos como buenas profesionales y personas de bien.

INDICE

CAPÍTULO 1: OBJETIVOS Y FUNDAMENTOS DEL PROYECTO.....	10
1.1 INTRODUCCIÓN.....	11
1.2 OBJETIVO GENERAL.....	11
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
CAPÍTULO 2: GENERALIDADES	13
2.1 INTRODUCCIÓN.....	14
2.2 VITAMINAS.....	14
2.3 VITAMINA B12.....	15
2.4 ANTECEDENTES E HISTORIA.....	17
2.5 BIOTECNOLOGÍA.....	18
2.6 CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS.....	19
2.7 JARABE DE GLUCOSA.....	20
2.8 LICOR DE MACERACIÓN DE MAIZ.....	21
2.9 NITRATO DE AMONIO.....	22
2.10 DIHIDROGENO FOSFATO DE POTASIO.....	22
2.11 CLORURO DE COBALTO.....	22
CAPÍTULO 3: ESTUDIO DE MERCADO.....	24
3.1 INTRODUCCIÓN.....	25
3.2 MERCADO MUNDIAL DE LA VITAMINA B12.....	25
3.3 MERCADO NACIONAL DE LA VITAMINA B12.....	28
3.3.1 IMPORTACIONES.....	28
3.3.2 EXPORTACIONES.....	30
3.3.3 DEMANDA INSATISFECHA.....	32
3.4 MERCADO DE LA GLUCOSA.....	34
3.4.1 PRODUCCION NACIONAL.....	34
3.4.2 IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE GLUCOSA.....	35
3.5 COMPORTAMIENTO FUTURO DE LA GLUCOSA.....	36
3.6 MERCADO DEL MICROORGANISMO.....	39
3.7 ANÁLISIS FODA.....	40
3.8 CONCLUSIÓN.....	40
CAPÍTULO 4: CAPACIDAD DE LA PLANTA.....	41

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

4.1 INTRODUCCIÓN	42
4.2 DEMANDA DE VITAMINA B12	42
4.3 PROYECCIÓN DE LA PRODUCCIÓN CALCULADA.....	43
4.4 DISPONIBILIDAD DE MATERIA PRIMA	44
4.5 CONCLUSIÓN	45
CAPÍTULO 5: LOCALIZACIÓN DE LA PLANTA.....	46
5.1 INTRODUCCIÓN	47
5.2 MACRO LOCALIZACIÓN	47
5.2.1 MÉTODO DE CRIBADO.....	48
5.3 MICRO LOCALIZACIÓN.....	53
5.3.1 MÉTODO PUNTUACIONES PONDERADAS	56
5.3.2 INFRAESTRUCTURA PARQUE INDUSTRIAL Y TECNOLÓGICO DE VILLA MARÍA.....	57
5.4 CONCLUSIÓN	58
CAPÍTULO 6: SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCESO.....	60
6.1 INTRODUCCIÓN	61
6.2 MICROORGANISMOS	61
6.2.1 PROPIONIBACTERIUM	63
6.2.2 ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LA CEPA	64
6.3 BIOSÍNTESIS Y REGULACIÓN METABÓLICA	64
6.4 PROCESO DE PRODUCCIÓN.....	65
6.4.1 PROPAGACIÓN DEL CULTIVO	66
6.4.2 FERMENTACIÓN	67
6.4.3 SEPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS	73
6.4.4 TRATAMIENTO DE EFLUENTES	75
CAPÍTULO 7: BALANCE DE MASA Y ENERGÍA	76
7.1 INTRODUCCIÓN	77
7.2 DESCRIPCIÓN DE LAS ETAPAS DEL PROCESO	79
7.2.1 ETAPA DE PRETRATAMIENTO.....	80
7.2.2 ETAPA DE FERMENTACIÓN.....	81
7.2.3 ETAPA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN	82
7.3 BALANCE DE MASA.....	83
7.3.1 PRETRATAMIENTO	86

7.3.2 FERMENTACIÓN	87
7.3.3 EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN	94
7.4 BALANCE DE ENERGÍA	99
7.4.1 PASTEURIZACIÓN DEL CSL	99
7.4.2 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO DE LA DISOLUCIÓN DE GLUCOSA	100
7.4.3 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO DE LA DISOLUCIÓN FOSFATADA	101
7.4.4 PREFERMENTACIONES Y FERMENTACIÓN	102
7.4.5 CRISTALIZACIÓN	105
7.4.6 CONDENSACIÓN	106
CAPÍTULO 8: DIMENSIONAMIENTO Y ADOPCIÓN DE EQUIPOS	107
8.1 INTRODUCCIÓN	108
8.2 ALMACENAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE MATERIA PRIMA E INSUMOS	108
8.2.1 TANQUE DE ALMACENAMIENTO ST-01	108
8.2.2 TANQUE DE ALMACENAMIENTO ST-02 Y PASTEURIZACIÓN P-01	109
8.3 PREPARACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE GLUCOSA M-01 Y DISOLUCIÓN FOSFATADA M-02 .	112
8.4 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO	114
8.4.1 ESTERILIZACIÓN E-01	115
8.4.2 ENFRIAMIENTO E-02	116
8.4.3 ESTERILIZACIÓN E-03	117
8.4.4 ENFRIAMIENTO E-04	119
8.5 PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO M-03	119
8.6 FERMENTACIÓN R-01 Y PREFERMENTACIONES R-02/R-03	120
8.6.1 TIEMPOS DE FERMENTACIÓN	120
8.6.2 DIMENSIONAMIENTO	121
8.6.3 SISTEMA DE AGITACIÓN	122
8.6.4 SISTEMA DE ENFRIAMIENTO	125
8.6.5 ACCESORIOS	127
8.6.6 ADOPCIÓN DEL MOTOR ELÉCTRICO	128
8.7 TANQUE PULMÓN LT-01	129
8.8 CENTRIFUGACIÓN CN-01	130
8.9 MOLIENDA MB-01	131
8.10 CENTRIFUGACIÓN CN-02	132

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

8.11 ADSORCIÓN A-01.....	134
8.12 TANQUE MEZCLADOR M-05.....	137
8.13 CRISTALIZACIÓN CC-01.....	137
8.14 FILTRACIÓN Y SECADO FS-01.....	140
8.15 TANQUE MEZCLADOR M-04.....	141
8.16 ENVASADO EN-01.....	142
CAPÍTULO 9: SERVICIOS AUXILIARES.....	144
9.1 INTRODUCCIÓN.....	145
9.2 AGUA DE POZO.....	145
9.2.1 TRATAMIENTO DEL AGUA.....	145
9.2.2 SISTEMA DE LIMPIEZA CIP.....	147
9.2.3 TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE AGUA.....	150
9.2.4 DIAGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA.....	151
9.2.5 SISTEMA DE CAÑERÍAS.....	152
9.3 VAPOR DE AGUA.....	152
9.3.1 ADOPCIÓN DE LA CALDERA.....	152
9.3.2 DIAGRAMA DE ABASTECIMIENTO DE VAPOR.....	154
9.4 GAS NATURAL.....	154
9.4.1 CONSUMO DE GAS.....	155
9.4.2 RED DE CAÑERÍAS DE GAS.....	155
9.5 SISTEMA DE VACÍO.....	155
9.6 EQUIPOS DE ENFRIAMIENTO.....	156
9.6.1 DIAGRAMA DE ENFRIAMIENTO.....	158
9.7 SERVICIO DE ELECTRICIDAD.....	159
9.7.1 ELEMENTOS DE LA INSTALACIÓN ELÉCTRICA.....	159
9.7.2 CONSUMO DE ENERGÍA ELÉCTRICA DE LOS EQUIPOS.....	160
9.7.3 SISTEMA DE ILUMINACIÓN.....	161
9.8 CÁLCULO Y ADOPCIÓN DE BOMBAS.....	165
9.8.1 BOMBAS ETAPA DE PRETRATAMIENTO.....	169
9.8.2 BOMBAS ETAPA DE FERMENTACIÓN.....	174
9.8.3 BOMBAS ETAPA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN.....	175
9.8.4 BOMBAS DE AGUA DE REFRIGERACIÓN.....	181

9.8.5 BOMBA DE TRATAMIENTO DE EFLUENTES	182
9.8.6 BOMBAS DE LIMPIEZA CIP	182
9.8.7 BOMBAS ABASTECIMIENTO DE AGUA	184
CAPÍTULO 10: CONTROL DE CALIDAD	186
10.1 INTRODUCCIÓN	187
10.2 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	187
10.2.1 PERSONAL.....	188
10.2.2 INSTALACIÓN.....	188
10.2.3 MATERIALES	190
10.2.4 AGUA	190
10.2.5 INSPECCIÓN Y ENSAYOS	190
10.2.6 AUDITORÍAS.....	191
10.2.7 MATERIAL Y PRODUCTOS NO CONFORMES.....	191
10.2.8 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS DE SANEAMIENTO (POES)	191
10.3 PLAN DE CONTROL DE CALIDAD.....	192
10.3.1 PLAN DE CALIDAD PARA MATERIAS PRIMAS E INSUMOS.....	193
10.3.2 PLAN DE CALIDAD PARA EL CONTROL DEL PROCESO	196
10.3.3 PLAN DE CALIDAD PARA EL PRODUCTO TERMINADO.....	199
10.4 REGISTROS.....	201
CAPÍTULO 11: TRATAMIENTO DE EFLUENTES.....	203
11.1 INTRODUCCIÓN	204
11.2 TIPOS DE TRATAMIENTOS DE EFLUENTES.....	204
11.2.1 TRATAMIENTOS PARA LA ELIMINACIÓN DE MATERIA EN SUSPENSIÓN	206
11.2.2 TRATAMIENTOS PARA LA ELIMINACIÓN DE MATERIA DISUELTA	207
11.2.3 TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.....	208
11.3 NORMATIVA SOBRE VERTIDO DE EFLUENTES.....	209
11.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS EFLUENTES DE LA PLANTA.....	211
11.5 SELECCIÓN DEL MÉTODO DE TRATAMIENTO DE EFLUENTES	213
CAPÍTULO 12: INSTALACIONES CIVILES	217
12.1 INTRODUCCIÓN	218
12.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTABLECIMIENTO	218
12.2.1 EDIFICIO I.....	221

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

12.2.2 EDIFICIO II.....	221
12.2.3 EDIFICIO III.....	223
12.2.4 EDIFICIO IV.....	224
12.2.5 EDIFICIO V.....	224
12.2.6 EDIFICIO VI.....	226
12.2.7 EDIFICIO VII.....	227
12.2.8 EDIFICIO VIII.....	227
12.2.9 EDIFICIO IX.....	227
CAPÍTULO 13: ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA.....	228
13.1 INTRODUCCIÓN.....	229
13.2 TIPO DE EMPRESA.....	229
13.3 ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA.....	229
13.4 DESCRIPCIÓN DE LOS PUESTOS DE TRABAJO.....	230
13.4.1 ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS.....	230
13.4.2 GERENTE GENERAL.....	231
13.4.3 DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN.....	231
13.4.4 DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO.....	232
13.4.5 DEPARTAMENTO DE CALIDAD.....	233
13.4.6 DEPARTAMENTO DE ADMINISTRACIÓN.....	234
13.4.7 DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA.....	235
13.4.8 RESPONSABLE DE HIGIENE Y SEGURIDAD.....	236
13.5 ORGANIZACIÓN DE LA PRODUCCIÓN Y TURNOS DE TRABAJO.....	236
CAPÍTULO 14: ESTUDIO ECONÓMICO – FINANCIERO.....	238
14.1 INTRODUCCIÓN.....	239
14.2 INVERSIÓN.....	239
14.2.1 ACTIVOS FIJOS.....	240
14.2.2 ACTIVOS NOMINALES.....	243
14.2.3 CAPITAL DE TRABAJO.....	244
14.2.4 RESUMEN DE LA INVERSIÓN DEL PROYECTO.....	245
14.3 COSTOS TOTALES DE PRODUCCIÓN.....	246
14.3.1 COSTOS FIJOS.....	246
14.3.2 COSTOS VARIABLES.....	249

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

14.3.3 COSTOS TOTALES DE PRODUCCIÓN	252
14.4 INGRESOS POR VENTA.....	253
14.5 ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE EQUILIBRIO	254
14.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA – INDICADORES DE RENTABILIDAD	256
14.6.1 ESTADO DE RESULTADOS	256
14.6.2 VALOR ACTUAL NETO (VAN)	258
14.6.3 TASA INTERNA DE RETORNO (TIR)	258
14.6.4 PERÍODO DE RECUPERO DE LA INVERSIÓN (PRI)	258
14.6.5 RELACIÓN BENEFICIO/COSTO (B/C)	259
14.7 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	259
CONCLUSIONES	263
BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	266
ANEXO I: FICHAS DE DATOS DE SEGURIDAD	273
ANEXO II: TÉCNICAS PARA ANÁLISIS Y CONTROL DE CALIDAD	300
ANEXO III: PLANOS	331

CAPÍTULO 1:
OBJETIVOS Y FUNDAMENTOS DEL
PROYECTO

1.1 INTRODUCCIÓN

En el presente proyecto se analiza la posibilidad de la instalación de una planta productora de vitamina B12, con el fin de obtener un producto de calidad para abastecer el mercado nacional dado que este no se produce en Argentina y es un producto que abarca diversos campos de aplicación, desde la industria farmacéutica, alimenticia de humanos y animales, cosmetológica, entre otras.

La vitamina B12 es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la formación de la sangre y de varias proteínas. Es la vitamina más compleja y puede ser producida industrialmente únicamente por fermentación bacteriana.

Como se mencionó anteriormente, esta vitamina se utiliza tanto en la industria farmacéutica, principalmente para la elaboración de suplementos vitamínicos y dietéticos, como en la industria alimenticia humana en comidas para recién nacidos e infantiles, comestibles para atletas, productos dietéticos, bebidas energéticas, productos lácteos, jugos multivitamina, golosinas y cereales para el desayuno, entre otros. Se emplea, además, en la industria de alimentos de animales en la formulación de balanceados, constituyendo este último un mercado muy importante que concentra 2/3 del consumo de dicha vitamina a nivel mundial.

Como no existe producción de la vitamina a nivel nacional, su abastecimiento proviene de las importaciones, siendo los principales proveedores aquellos laboratorios que tienen representación en otros países donde sí se la produce como Bayer Consumer, Sanofi-Aventis, Pfizer, entre otros.

Por las razones antes mencionadas, con el presente proyecto se pretende abastecer al mercado nacional de dicha vitamina, cuyo consumo se encuentra en constante crecimiento.

1.2 OBJETIVO GENERAL

Se propone como objetivo general del presente proyecto el de determinar la viabilidad técnico-económica de un proyecto de inversión para la instalación de una planta productora de vitamina B12 a partir de una fermentación microbiana, integrando los conocimientos y habilidades profesionales del ingeniero químico adquiridos durante la carrera.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entre los objetivos específicos planteados, se encuentran:

- Reconocer las características del mercado nacional e internacional de la vitamina B12 y el de los proveedores de materia prima, incluyendo el precio de venta y evolución de estos (teniendo en cuenta los valores actuales e históricos), las importaciones/exportaciones, producción nacional y demanda insatisfecha.
- Determinar la capacidad de producción óptima teniendo en cuenta la demanda insatisfecha y las limitaciones de producción.

- Evaluar la ubicación óptima donde debería llevarse a cabo el proyecto teniendo en cuenta principalmente la proximidad a proveedores y clientes.
- Analizar los diferentes procesos de producción a fin de seleccionar el método más conveniente, estableciendo, por consiguiente, la mejor manera de obtener esta vitamina mediante síntesis biológica, como así también la mejor vía para concentrarla, empleando materias primas con escaso o nulo valor comercial.
- Emplear la ingeniería básica y de detalle para efectuar los balances de masa y energía del proceso, como así también el diseño, dimensionamiento y distribución de los equipos involucrados en éste y en los servicios auxiliares, incluyendo todas las instalaciones.
- Diseñar un sistema de gestión de calidad que garantice la seguridad de los procesos y calidad de los productos y un sistema de tratamiento de efluentes que asegure el cumplimiento de la normativa nacional, provincial y municipal.
- Realizar un análisis económico-financiero con el fin de determinar la inversión inicial necesaria y los indicadores económicos financieros del proyecto: TIR, PRI y VAN.

CAPÍTULO 2: GENERALIDADES

2.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describe el producto de interés en general, vitaminas, y en particular, vitamina B12, al igual que los posibles microorganismos a utilizar y la materia prima e insumos necesarios para llevar a cabo un proceso de fermentación. Las fichas de datos de seguridad de los insumos se pueden observar en el anexo I.

2.2 VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos imprescindibles para la vida, que al ingerirlos en forma equilibrada y en dosis esenciales promueven el correcto funcionamiento fisiológico. Son requeridas por el cuerpo en pequeñas cantidades para el crecimiento y mantenimiento; no son sintetizadas en el ser humano y en el organismo animal o se forman sólo cantidades insuficientes. Por esta razón, deben ser consumidas regularmente en la dieta, ya sea como tal o como un precursor (provitamina) que se puede convertir en la vitamina en el cuerpo. Para los seres humanos, las fuentes más importantes son los alimentos vegetales y animales. Las funciones metabólicas de estas son principalmente catalíticas o reguladoras. Un inadecuado suministro de una vitamina conduce a síntomas de deficiencia patológicos típicos que puede remediarse por la ingesta de la vitamina deficiente.

Las vitaminas se dividen en dos grupos, a saber, solubles en grasa (A, D, E, y K) y solubles en agua (C y el complejo B). Las vitaminas liposolubles se almacenan en el hígado y pueden ser conservadas durante largos períodos de tiempo. Las solubles en agua son solamente retenidas por períodos cortos de tiempo, por lo que se pueden agotar rápidamente.

Está demostrado que las vitaminas del grupo B son imprescindibles para el correcto funcionamiento del cerebro y el metabolismo corporal. Debido a que son hidrosolubles, son eliminadas principalmente por la orina, lo cual hace que sea necesaria la ingesta diaria y constante de todas las vitaminas del complejo “B” (B12: carnes en general, huevos, productos lácteos, sardinas, atún, y almejas).

Las vitaminas son precursoras de coenzimas (grupos prostéticos de enzimas). Esto significa que la molécula de ellas, con un pequeño cambio en su estructura, pasa a ser la molécula activa, sea esta coenzima o no. Algunas pueden servir como ayuda a las enzimas que actúan como cofactor, como es el caso de las vitaminas hidrosolubles.

Se producen a escala industrial por síntesis química o síntesis parcial, por fermentación y por extracción de materiales naturales, siendo el primero el método dominante. En la industria alimenticia, las vitaminas se utilizan en gran escala como aditivos. En la imagen siguiente se pueden observar los procesos de producción utilizados industrialmente para cada vitamina:

Vitamin	Synthesis	Ferment- ation	Isolation
Vitamin A	+	o	+
Vitamin B ₁	+	+	
Vitamin B ₂	+	o	
Vitamin B ₆	+	+	
Vitamin B ₁₂		+	
Vitamin C	+		
Vitamin D ₃	+		+
Vitamin E	+		+
Vitamin K	+		+
Biotin	+	o	
Folic acid	+	o	
Niacin	+		
Pantothenic acid	+	o	

* + Commercially used; o commercially possible.

Figura 2-1. Procesos típicos de producción de vitaminas. Fuente: Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th Edition.

Muchas vitaminas se han comenzado a producir a gran escala debido al incremento en la demanda de estas. La importancia económica de ellas ha aumentado en la misma medida.

2.3 VITAMINA B12

El término vitamina B12 se utiliza para describir compuestos de la familia de los corrinoideos de cobalto, en particular los del grupo de las cobalaminas. Es un grupo de moléculas grandes y complejas. Es una vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento normal del cerebro, del sistema nervioso, y para la formación de la sangre y de varias proteínas. Normalmente está implicada en el metabolismo de las células del cuerpo humano, especialmente en la síntesis y regulación del ADN; también en la metabolización de los aminoácidos, de los ácidos grasos y de los glúcidos. En el grupo de las cobalaminas se incluyen la adenosilcobalamina, metilcobalamina, hidroxilcobalamina y cianocobalamina. Las dos primeras son inestables a la luz y se transforman fácilmente en hidroxilcobalamina en solución acuosa. Por esta razón, casi todos los preparados de comerciales consisten en la cianocobalamina estable que, como tal, no es la forma química en la que la vitamina B12 se puede encontrar en la naturaleza. Al ingerirla, los animales y las personas convierten la cianocobalamina en una de las formas naturales de la vitamina B12, como la metilcobalamina o la 5'-desoxi-adenosil-cobalamina, requeridas para que actúen como coenzima para diversas conversiones bioquímicas.

Ni los hongos, ni las plantas, ni los animales pueden producir esta vitamina. Sólo las bacterias y las arqueobacterias tienen las enzimas necesarias para su síntesis, no obstante muchos alimentos son fuente natural de B12 debido a la simbiosis bacteriana. Estructuralmente hablando, esta es la vitamina más compleja y puede ser producida industrialmente únicamente por fermentación.

Está conformada por una clase de compuestos químicamente relacionados (vitámeros) los cuales actúan como vitaminas. El cobalto, un oligoelemento, está en el centro del anillo tetrapirrol llamado corrina. El átomo de cobalto es coordinado por dos ligandos perpendicular al plano del anillo tetrapirrol. Uno de estos ligandos es un nucleótido vinculado a un grupo propionilo del anillo tetrapirrol por un grupo aminopropanol. Todos los corrinoideos que contienen 5,6-dimetilbencimidazol, como el ligando de nucleótidos, son conocidos como cobalaminas. Dependiendo del ligando aniónico, se hace una distinción entre la vitamina B12 (cianuro como ligando), la coenzima B12 (grupo desoxiadenosilo como ligando), etc.

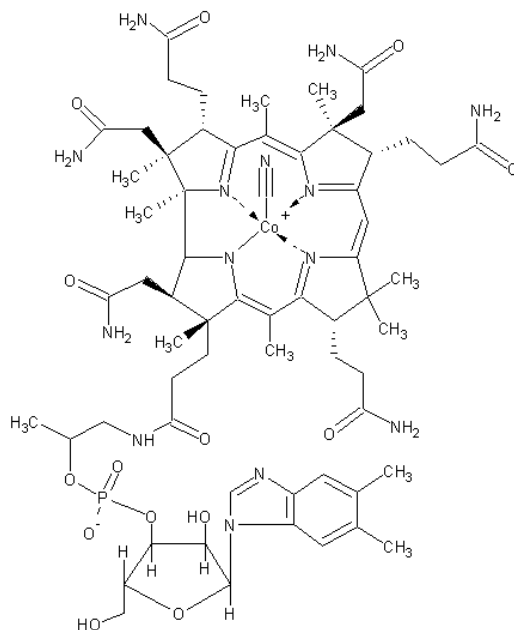


Figura 2-2. Molécula de vitamina B12. Fuente: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th Edition.

En el hígado, la vitamina B12 se convierte en coenzima B12 en una reacción que depende del adenosín trifosfato (ATP) y flavín adenín dinucleótido (FAD), excretándose con la bilis. Con una dieta equilibrada, los seres humanos ingieren 10-30 mg de vitamina B12 u otras cobalaminas por día, de los cuales 5 mg se reabsorben. Su deficiencia causa anemia perniciosa, que se caracteriza por una gran reducción en el recuento de eritrocitos debido a una perturbación en la maduración de las células rojas de la sangre.

Su biosíntesis es llevada a cabo solo por bacterias, que por lo general producen hidroxicobalamina, mientras que la conversión entre las diferentes formas se logra en el cuerpo humano. Una forma semisintética común es la cianocobalamina, la cual es producida a partir de la hidroxicobalamina bacteriana, que es luego usada en muchos productos farmacéuticos y suplementos vitamínicos, y como un aditivo alimentario debido a su estabilidad y menor costo de producción. En el cuerpo humano adquiere la forma de metilcobalamina y 5'-desoxiadenosilcobalamina, dejando tras de sí pequeñas cantidades de cianuro. La hidroxicobalamina, la metilcobalamina y la adenosilcobalamina,

pueden ser encontradas en los productos farmacológicos más recientes y costosos y también en suplementos alimenticios.

La fórmula molecular es $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ y cristaliza a partir de agua o de agua-acetona en forma de prismas rojos, encontrándose también en forma de polvo amorfo cristalino rojo. Se descompone entre 210 y 220 °C, pero no funde hasta los 300 °C. Los cristales secados al aire contienen entre 10 y 12% de agua de cristalización. La forma anhidra es higroscópica y cuando se expone al aire puede absorber alrededor del 12% de agua. Se disuelve sólo en disolventes altamente polares como el agua (solubilidad de 14,1 g/L), el metanol, los ácidos alifáticos inferiores, los fenoles, la dimetilformamida, el sulfoxido de dimetilo y el amoníaco líquido. No es soluble en acetona, éter ni benceno. Las otras cobalaminas cristalizan en forma semejante y tienen estabilidad térmica similar (Alvarado Palacios, 2009).

2.4 ANTECEDENTES E HISTORIA

En 1925, Wipple y Robbins, al estudiar el efecto terapéutico que poseía el hígado de res sobre la anemia perniciosa, sospecharon la existencia de un factor específico responsable de la reversión de los síntomas causados por esta enfermedad. A pesar de los esfuerzos hechos para aislar este factor, recién en 1948 Rickes y colaboradores, y Smith independientemente, lograron aislar ese factor como cristales puros.

Posteriormente, Castle sugirió que para que se efectuara la absorción de esta vitamina por el organismo humano también era necesaria la presencia de un factor presente en el jugo gástrico: una mucoproteína de bajo peso molecular, conocida más tarde como factor intrínseco de Castle. En humanos carentes de este factor, la absorción puede ser provocada por medio de la administración de dosis superiores a las presentes en humanos normales (15 mg/día).

Dohkin y colaboradores, en 1955 revelaron la estructura de la vitamina B12, por medio de cristalografía de Rayos X. Su síntesis química tomó 10 años desde los primeros trabajos de Woodward y Eschenmoser, hasta su culminación con los trabajos de Krieger (1973) y Maugh (1973), con un proceso de 70 pasos.

Los primeros procesos fermentativos para su obtención fueron con *Bacillus megatherium* y con *Streptomyces olivaceus*. También se hizo un proceso no fermentativo de extracción de aguas negras. Las concentraciones finales de vitamina obtenidas en estos procesos variaban entre 4 y 20 mg/L de peso seco de producto fermentado.

Posteriormente se descubrió que *Pseudomonas denitrificans* y ciertas especies del género *Propionibacterium*, tenían una mayor capacidad de producción de vitamina B12, incrementándose los rendimientos aún más después de utilizar métodos de mutación y selección de cepas de estos microorganismos, lográndose concentraciones de cianocobalamina de 150 mg/L de medio de cultivo, o más.

2.5 BIOTECNOLOGÍA

Bioteología es la disciplina que se refiere al uso de los organismos vivos o de sus productos en procesos industriales a gran escala. La biotecnología microbiana en ese aspecto se refiere a los procesos en los que intervienen microorganismos.

La biosíntesis de la vitamina B12 es una de las rutas metabólicas más complejas conocidas, controlada por 30 genes. Muchos de los pasos se han investigado, sin embargo, el metabolismo no se ha aclarado completamente. La síntesis de B12 con las bacterias *Escherichia coli*, *Propionibacterium shermanii*, *Pseudomonas denitrificans*, y *Salmonella typhimurium* se ha estudiado a fondo.

Las especies capaces de producir vitamina B12 se observan en la imagen siguiente:

Propionibacteria	<i>Propionibacterium shermanii</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Pseudomonada	<i>Pseudomonas denitrificans</i> <i>Pseudomonas methanolignica</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Methanogenic bacteria	<i>Methanosarcina barkeri</i> <i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i>
Acetogenic bacteria	<i>Acetobacterium woodii</i> <i>Acetobacterium spec.</i>
Other species	<i>Arthrobacter hyalinus</i> <i>Micromonaspora purpurea</i> <i>Streptomyces olivaceus</i> <i>Bacillus megaterium</i> <i>Nocardia methanophilus</i> <i>Nocardia gardeneri</i> <i>Klebsiella spec.</i> <i>Eubacterium spec.</i> <i>Rhodopseudomonas spec.</i> <i>Butyribacterium metholotrophicum</i>

Figura 2-3. Especies que producen vitamina B12. Fuente: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th Edition.

La producción industrial, como la de muchos otros metabolitos microbianos, se lleva a cabo utilizando cepas resultantes de programas diseñados para mejorar las cualidades de una cepa en particular. Estos programas consisten esencialmente en el tratamiento de la cepa de producción con un agente mutagénico, seleccionando los mutantes que muestren una serie de ventajas como mayor productividad, estabilidad genética, tasas de crecimiento razonables y resistencia a altas concentraciones de intermedios tóxicos presentes en el medio.

2.6 CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS

La producción de vitamina B12 incluye una gran variedad de bacterias, pero entre las seleccionadas para uso a nivel industrial por su rendimiento se encuentran *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii*, *Propionibacterium freudenreichii* spp. *freudenreichii* y *Pseudomonas denitrificans*.

- *Pseudomonas denitrificans*: es un grupo importante de bacilos Gram negativos quimiorganotróficos aeróbicos, rectos o curvados y presentan un tamaño de 0,5 a 1 micrómetro por 1,5 a 4 micrómetro, sin esporas. Presentan un metabolismo respiratorio y son capaces de producir aeróbicamente pequeñas cantidades de ácido procedentes de glucosa o de compuestos orgánicos de bajo peso molecular. Algunos son quimiolitotróficos y utilizan H₂ o CO como únicos donadores de electrones. Por otro lado, requieren condiciones mínimas de humedad y un pH neutro, entre 7 y 7,8.



Figura 2-4. Vista al microscopio de la bacteria *Pseudomonas denitrificans*.

- *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii*: es una bacteria Gram positiva, no móvil, anaeróbica con forma de vara, mesófila y no esporulada. Los miembros del género *Propionibacterium* son ampliamente utilizados en la producción de vitamina B12, de compuestos de tetrapirrol, y de ácido propiónico, así como en los probióticos y las industrias de queso a partir de hidratos de carbono, ácido láctico y polihidroxicarbohidratos. Dado que esta especie no produce exotoxinas o endotoxinas, son consideradas como seguras para uso humano según la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, por lo que son las preferidas para la producción de dicha vitamina.

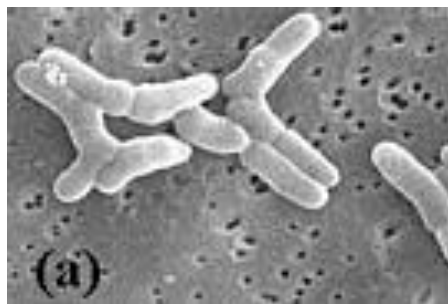


Figura 2-5. Vista al microscopio de la bacteria *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii*.

- *Propionibacterium freudenreichii* spp. *freudenreichii*: pertenece al grupo de las bacterias propiónicas y, como todas ellas, es Gram positiva, de crecimiento lento, inmóvil, con forma de bacilo y no formadora de esporas. En cuanto a su metabolismo, suelen ser anaerobias estrictas o, como mucho aerotolerantes. Llevan a cabo procesos fermentativos produciendo ácido propiónico, dióxido de carbono y ácido acético.

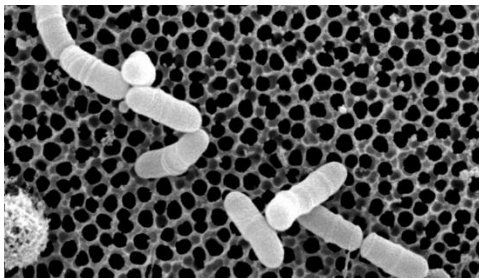


Figura 2-6. Vista al microscopio de la bacteria *Propionibacterium freudenreichii* spp. *freudenreichii*.

2.7 JARABE DE GLUCOSA

Es un producto obtenido por hidrólisis parcial o total del almidón de maíz, trigo o papa, compuesto por dextrosa, maltosa y polisacáridos, en proporciones variables según el grado de conversión. Es un líquido claro, viscoso, que no cristaliza, de sabor ligeramente dulce y suave, soluble en glicerina y agua, y ligeramente soluble en alcohol.

Se aplica en la elaboración de golosinas, panificación, helados, turrone, chicles y otras ramas en la industria alimenticia. También tiene aplicación en otras industrias tales como: curtiembres, productos lácteos, plateado de metales, tabaco, vitamina B12, etc.

Según el Código Alimentario Argentino debe presentar las siguientes características:

- Líquido espeso, cristalino, de sabor dulce.
- Extracto seco, mín.: 70 m/m.
- Azúcares reductores, en dextrosa sin sustancia seca, mín.: 20 m/m.

En la tabla 2-1 se resumen algunas propiedades fisicoquímicas del jarabe de glucosa.

Tabla 2-1. Propiedades fisicoquímicas del jarabe de glucosa	
Contenido de sólidos (%)	80
Composición	18% dextrosa, 16% maltosa, 66% altos sacáridos
Ph	4,2-5,2
Viscosidad (cp)	140
Densidad (kg/m ³)	1420

Otras características:

- Temperatura de almacenamiento: 15 a 25 °C.
- Punto de fusión: 150 °C.
- Solubilidad: en agua a 20 °C, 85 g/100 ml.
- No inflamable, no reactivo.

Se transporta a granel, en camiones tanques de acero inoxidable con bomba incorporada. En el caso de Glucovil, empresa productora de esta materia prima, la transporta en módulos de 9, 21 y 29 toneladas. Es un producto estable, que no se deteriora y que puede ser almacenado por largos períodos a temperatura ambiente.

2.8 LICOR DE MACERACIÓN DE MAIZ

El licor de macerado de maíz o CSL (corn steep liquor por sus siglas en inglés) es un subproducto obtenido de la industria de producción de almidón a partir del maíz. La maceración es una etapa del proceso de la molienda húmeda de maíz y sus principales objetivos son inducir cambios químicos y físicos en el grano por lixiviación de los componentes solubles del maíz. El grano descascarado se moja durante 30-48 horas a 49-54 °C en una solución diluida de dióxido de azufre. El líquido empapado se separa luego de los sólidos de maíz no solubles, compuestos por el germen, el salvado, el almidón y la proteína de gluten. Este licor se concentra por evaporación obteniéndose el CSL que contiene aproximadamente un 50% de agua y el resto de los sólidos, entre ellos, nitrógeno proteico, ácido láctico, carbohidratos, minerales, ácido fítico y niveles razonables de vitamina B. El extracto concentrado tiene un 4% de N y numerosos aminoácidos, como son: Ala, Arg, Glu, Ile, Tre, Val, Fenil Alanina, Met y Cis. A su vez, se encuentran presentes una variedad de microorganismos, desde bacterias aeróbicas, anaeróbicas, microaeróbicas y levaduras, siendo predominantes los microorganismos lácticos termófilos, que incluyen los formadores de esporas y representantes del género *Lactobacillus*.

Se lo utiliza en la producción de alimentos para animales y como nutriente para microorganismos en la producción de enzimas, antibióticos y otros productos de fermentación. También se vende por separado como fuente de proteína líquida para raciones de carne o lácteos. En la tabla 2-2 se especifican algunas propiedades.

Tabla 2-2. Propiedades del CSL	
Estado físico	Líquido viscoso
Color	Marrón
Punto de ebullición	100-104 °C
Densidad	1200-1400 kg/m ³
Viscosidad	190 cp.
Presión de vapor (a 20 °C)	17,5 mmHg
Inflamable	No
Explosivo	No
Solubilidad en agua	Soluble
Ph	Ácido (3,8-4,5)

2.9 NITRATO DE AMONIO

El nitrato de amonio es una sal formada por el anión nitrato y el catión amonio. Su fórmula química es NH_4NO_3 . Es un sólido blanco o incoloro e higroscópico. Se utiliza principalmente como fertilizante por su aporte de nitrógeno y también es usado como explosivo. Se debe mantener en un recipiente cerrado herméticamente y almacenarlo en un lugar fresco, seco y ventilado. Se debe conservar separado de combustibles, compuestos orgánicos u otros materiales fácilmente oxidables. No almacenar por encima de 54 °C, preferiblemente por debajo de 30 °C. En la tabla siguiente se resumen algunas de sus propiedades.

Tabla 2-3. Propiedades del nitrato de amonio	
Estado físico	Sólido
Color	Blanco
Punto de ebullición	210 °C
Punto de fusión	169 °C
Densidad	1720 kg/m ³
Solubilidad en agua (a 20 °C)	190 g/100 ml
pH	4,5-6

2.10 DIHIDROGENO FOSFATO DE POTASIO

Es una sal potásica comercialmente producida a partir del ácido fosfórico. También se la conoce con el nombre de fosfato monopotásico y su fórmula química es H_2KPO_4 . Actúa como regulador de la acidez (sustancia buffer) y agente quelante (usado para ligar iones metálicos). Se emplea en gaseosas, jugos de frutas, leche evaporada, panadería, productos cárnicos, entre otros. La tabla 2-4 muestra sus propiedades.

Tabla 2-4. Propiedades del dihidrógeno fosfato de potasio	
Estado físico	Sólido
Color	Blanco
Punto de fusión	253 °C
Densidad	2340 kg/m ³
Solubilidad en agua (a 20 °C)	208 g/l
pH	4,2-4,6

Se comercializa en bolsas o frascos de plástico de 250 g, 1 kg, 5 kg, 25 kg y 50 kg. Se debe almacenar entre 5 y 30 °C y separado de bases fuertes.

2.11 CLORURO DE COBALTO

Es un compuesto inorgánico de cobalto y cloro, con la fórmula CoCl_2 . Por lo general, se suministra como hexahidratado que es uno de los compuestos de cobalto más comúnmente utilizado en el laboratorio. Se lo utiliza como catalizador para tratamientos de superficies metálicas, como materia prima en la producción de pigmentos en cerámica y como mordiente en tintorería. En la tabla 2-5 es posible observar alguna de sus propiedades.

Tabla 2-5. Propiedades del cloruro de cobalto	
Estado físico	Sólido
Color	Azul-púrpura
Olor	Inodoro
Punto de fusión	735 °C
Punto de ebullición	1049 °C
Densidad	3360 kg/m ³
Solubilidad en agua	Soluble
Solubilidad en alcohol	Soluble

El recipiente herméticamente cerrado se debe almacenar en un lugar ventilado, fresco y seco, lejos de fuentes de calor y de compuestos oxidantes a temperatura ambiente, preferiblemente entre 15 y 25 °C.

CAPÍTULO 3:

ESTUDIO DE MERCADO

3.1 INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se analiza el mercado internacional y nacional de la vitamina B12 y su evolución en el tiempo. Como consecuencia de la imposibilidad de recopilar datos sobre el consumo de esta vitamina a nivel mundial, se analiza el mercado de los VDS (del inglés Vitamins and Dietary Supplements) para estimar la demanda actual y futura de este producto. A nivel nacional se cuenta con datos de importación y exportación, no solo de vitamina B12 (cianocobalamina), sino de esta vitamina y sus derivados. Es importante destacar que el país no cuenta con producción propia. Además, se estudia el mercado de su principal materia prima, el jarabe de glucosa, como así también del microorganismo productor.

3.2 MERCADO MUNDIAL DE LA VITAMINA B12

Latinoamérica es uno de los mercados de productos relacionados con la salud más dinámicos del mundo, impulsado por una diversidad de tendencias económicas, de consumo y regulatorias, así como por una cada vez mayor atención por parte de un gran número de gigantes globales de la industria. Las vitaminas y suplementos alimenticios o VDS juegan un especial y creciente papel en la vida de los consumidores latinoamericanos. El reciente impulso económico y el aumento de los ingresos disponibles han incrementado significativamente la accesibilidad de estos productos para muchos de los millones de residentes latinoamericanos. La creciente adopción de tendencias hacia la salud y el bienestar por parte de los consumidores y el mayor énfasis en el cuidado preventivo de las recientes políticas de salud pública también han contribuido a un mayor consumo de VDS. Como resultado, el valor de ventas retail de las VDS creció a una tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC o CAGR del inglés Compound Annual Growth Rate) de 4,9% durante el 2008 al 2013, el segundo crecimiento más rápido en todas las regiones a nivel global, solamente superado por Australasia.

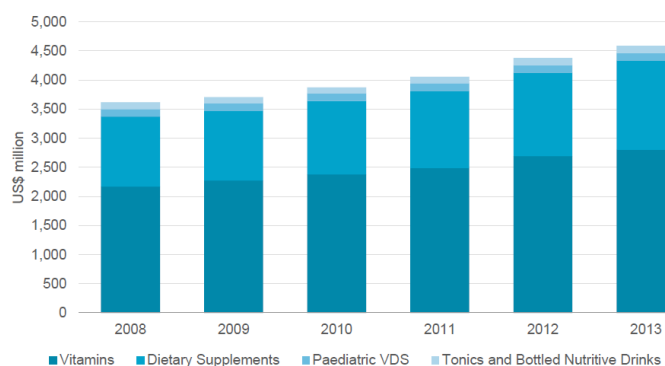


Gráfico 3-1. Latinoamérica: valor de ventas retail por tipo de VDS 2008-2013.

Fuente: Euromonitor Internacional.

Se espera que este rendimiento del mercado de las VDS en Latinoamérica continúe. Asimismo, la demanda se ve apoyada por la mejora en la información y educación al consumidor sobre temas de salud, en parte impulsadas por el incremento en actividades promocionales y de marketing

realizadas por las empresas productoras de VDS locales e internacionales. Se espera que el valor de ventas retail de VDS experimente una tasa de crecimiento anual compuesto (TCAC) del 3% o más en Latinoamérica entre 2013 y 2018 hasta alcanzar USD 5,5 mil millones.

Sin embargo, el mercado latinoamericano se compone de un abanico de países diferentes. Brasil y México se encuentran entre los mercados para las VDS más grandes en la región, con una participación de 32% y 27% del valor de ventas retail en Latinoamérica respectivamente en 2013. Por otra parte, Ecuador y Venezuela se encuentran entre los países de más rápido crecimiento, con crecimientos anuales de 6,1% y 5,5% respectivamente, en el valor de ventas retail entre el 2008 y 2013. Las condiciones del mercado y la preferencia de los consumidores pueden variar sustancialmente por país, haciendo que las particularidades específicas de cada uno sean altamente importantes. Por ejemplo, las popularidades de las diferentes ofertas de salud son significativamente distintas dependiendo del país. Mientras que en general, las ofertas de salud enfocadas en huesos (suplementos de calcio) y sistema digestivo (fibra y probióticos) tienden a tener el rendimiento más fuerte en la región, los suplementos de salud que aseguran contribuir a una piel y uñas saludables son especialmente populares en Argentina, Chile y Colombia. Asimismo, los productos para la salud del corazón están experimentando un sólido crecimiento en países como Venezuela, Perú y Bolivia, en parte debido a los beneficios conocidos de los aceites en base a pescado. El resultado de estas diferentes condiciones y preferencias del mercado con respecto a las VDS da como resultado rangos de crecimiento para los valores de venta retail que van desde un 1,2% TCAC en Venezuela en el periodo 2013-2018 a un 6,2% en Argentina.

A nivel global, la industria de VDS vendió un estimado de USD 84,5 mil millones (en términos constantes, tasas de cambio fijas) durante el 2013, con un crecimiento del 21% desde el 2008. Los suplementos alimenticios tales como minerales, aceites de pescado y probióticos contribuyeron con el 58% de este valor, seguido por las vitaminas con un 29%.

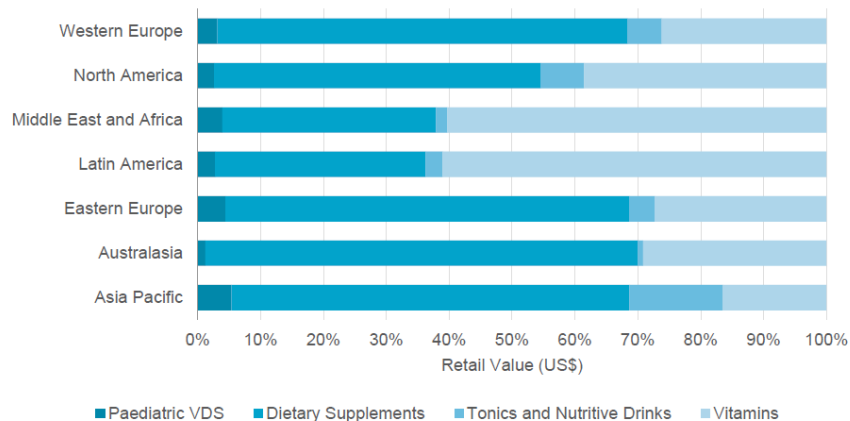


Gráfico 3-2. Ventas de VDS por región – Participación en retail por subcategoría en 2013.

Fuente: Euromonitor Internacional.

Es importante destacar que el porcentaje de vitaminas en el total de ventas de VDS en Latinoamérica representa un 60% aproximadamente, siendo dicho valor superior con respecto a las demás regiones del mundo.

El mercado global de estos productos es altamente competitivo. En 2013, las diez empresas más grandes constituyeron solamente el 25% de la cuota del valor de ventas retail, estando el siguiente 25% dividido entre más de 80 empresas adicionales. Las tres empresas líderes, Amway Corp, Pfizer Inc. y NBTY Inc., combinan solamente el 11% del valor de ventas retail global. Otras compañías productoras de vitamina B12 son: Farmitalia SA (Italia), Glaxo Lab, LTD (Inglaterra), Rhone-Poulenc, SA (Francia), Roussel UCLAF (Francia), Merck&Co., Inc. (Estados Unidos), G.Richter Pharmaceutical Co y Chinoin (ambas húngaras), Sanofi, (Francia), Hebei Yufeng Group (China), Hebei Huarong Pharmaceutical (China), Ningxia Kingvit Pharmaceutical (China), Víctor del NCPC (China).

En lo que respecta a nuestro país, las vitaminas y suplementos alimenticios se han convertido en una tendencia significativa entre los consumidores y en un importante mercado de productos de consumo para la salud. Esto se debe principalmente a las fuertes campañas de marketing realizadas por las principales marcas como Centrum, Pharmaton, Supradyn y 102 Años. Esta tendencia puede ser observada en las campañas publicitarias lanzadas durante el 2012 que contaron con la participación de destacados líderes de opinión y artistas argentinos.

En Argentina no existe producción de esta vitamina, por lo que su abastecimiento proviene de las importaciones, siendo los principales proveedores aquellos laboratorios que tienen representación en otros países donde si se la produce como Bayer Consumer, Sanofi-Aventis, Pfizer, entre otros.

En el gráfico 3-3 podemos observar el valor de las ventas de vitaminas que tiene lugar en nuestro país en el período 2010 - 2014. Es posible observar una tendencia creciente en estos 5 años en la facturación de la industria farmacéutica en lo que respecta a la venta de vitaminas, exceptuando el año 2011, año posterior a la crisis mundial. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, nuestro país sigue la misma tendencia de América Latina, en cuanto al aumento de ventas de vitaminas en general.

Tabla 3-1. Facturación de vitaminas en la industria farmacéutica, sin IVA (miles de pesos)					
<i>Trimestre</i>	<i>Año</i>				
	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>
1º TRIMESTRE	60546	51061	66745	107753	197023
2º TRIMESTRE	71964	86610	106603	152474	238389
3º TRIMESTRE	72529	50122	117166	166952	221304
4º TRIMESTRE	54574	68163	110942	160114	177111
TOTAL	259613	255956	401456	587293	833827

Elaboración propia. Fuente: INDEC

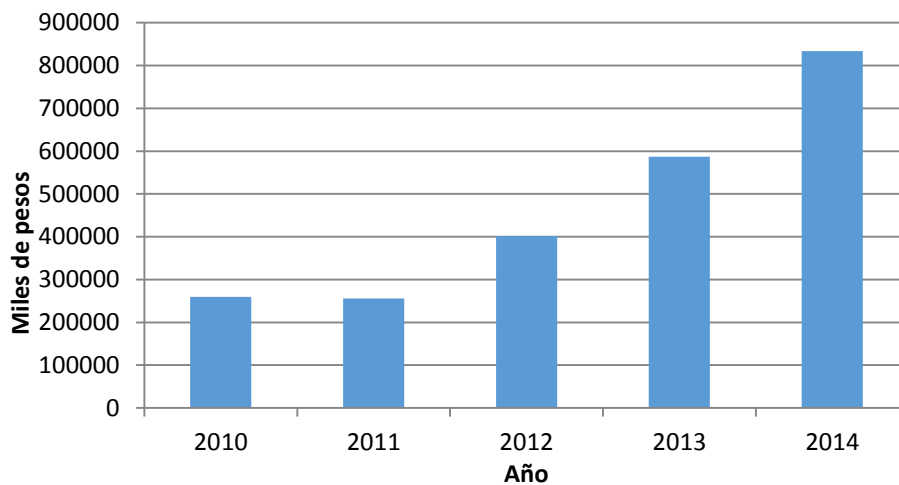


Gráfico 3-3. Facturación de vitaminas en la industria farmacéutica Argentina.
Fuente: INDEC.

Con respecto a los usos de la vitamina B12, se utiliza tanto en la industria farmacéutica, principalmente para la elaboración de suplementos vitamínicos y dietéticos, como en la industria alimenticia humana en comidas para recién nacidos e infantiles, comestibles para atletas, productos dietéticos, bebidas energéticas, productos lácteos, jugos multivitamina, golosinas y cereales para el desayuno, entre otros. También se utiliza en la industria de alimentos de animales en la formulación de balanceados. La producción mundial anual de vitamina B12 se estima en unos 12000 kg de los cuales 1/3 se destinan a la industria farmacéutica para producir complementos vitamínicos y suplementos alimenticios de consumo humano, mientras que el resto se destina a la producción de alimentación para ganado, especialmente porcino y aviar (Scott, 2001).

3.3 MERCADO NACIONAL DE LA VITAMINA B12

Debido a la imposibilidad de acceder a datos sobre importación y exportación de la vitamina B12 pura, a continuación, se realiza un análisis de los datos extraídos de la página Scavage. En dicha página se utilizó la posición arancelaria 2936.26.10.000J y se extrajeron datos de importación y exportación de la vitamina B12 (cianocobalamina), esta vitamina y sus derivados, sin mezclar, naturales o reproducidas por síntesis (incluidos los concentrados naturales) y sus derivados utilizados principalmente como vitaminas, mezclados o no entre sí o en disoluciones de cualquier clase. Este análisis nos permite determinar el comportamiento de los productos mencionados anteriormente en los últimos 10 años y proyectar el mismo para los próximos años.

3.3.1 IMPORTACIONES

El principal país de origen de las importaciones de estos productos, como se puede observar en la gráfica 3-4, es China, seguido por Dinamarca, Francia, India, Estados Unidos y España. En menor medida las importaciones también provienen de Suiza, Hong Kong, Italia y Holanda. La vía por la

cual llegan al país es mayoritariamente acuática, aunque también lo hacen de forma aérea y terrestre.

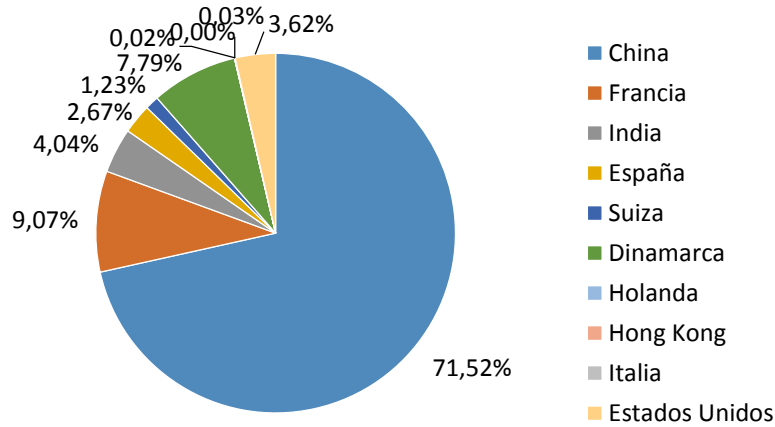


Gráfico 3-4. Países de origen de las importaciones. Fuente: Scavage.

En la tabla 3-2 se muestran los datos extraídos de la página Scavage en relación con los kilogramos importados en Argentina en los últimos 9 años.

Tabla 3-2. Importaciones			
Año	kg	CIF (USD)	CIF(USD/kg)
2008	3682	1901229,27	516,36
2009	2833,47	2050413,90	723,64
2010	3857,54	2233749	579,06
2011	4068,47	2830961,31	695,83
2012	2793,05	2884746,64	644,85
2013	4564,47	2710691,91	593,87
2014	4696,86	1676611,10	568,93
2015	5342,23	2890084	540,99
2016	5255,712	3681916,26	700,56

Elaboración propia. Fuente: Scavage.

Asimismo en los gráficos 3-5 y 3-6 se representan las importaciones y el valor CIF en función del tiempo.

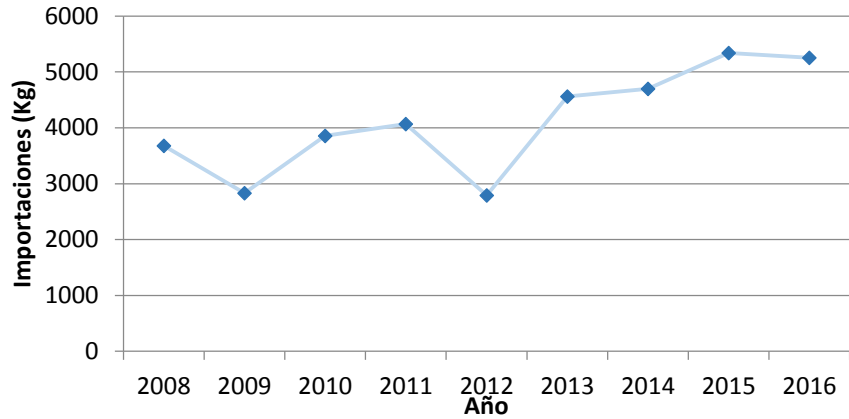


Gráfico 3-5. Importaciones. Fuente: Scavage.

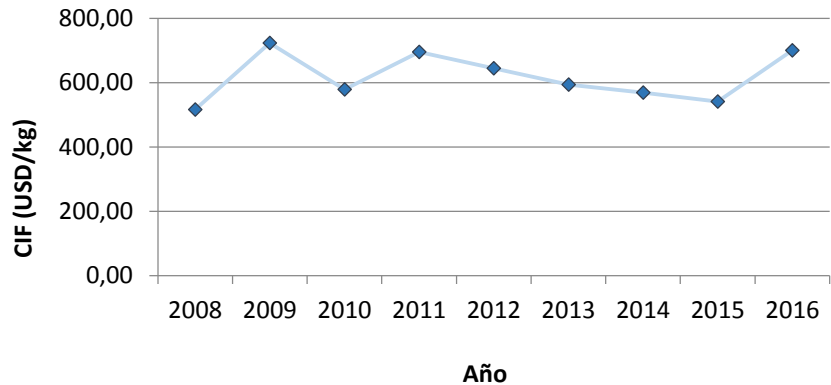


Gráfico 3-6. Valor CIF. Fuente: Scavage.

La gráfica 3-6 muestra la evolución del valor CIF para cada año del 2008 al 2016. Es importante destacar que se realizó la corrección de dos puntos correspondiente a los años 2012 y 2014. El primero presentaba un máximo de 1032,83 USD/kg y el segundo un mínimo de 356,96 USD/kg, razón por la cual los valores representativos de ambos años se obtuvieron con el promedio de los años anteriores y posteriores. El disparo en el precio del año 2012 se lo adjudica a la crisis económica mundial del año anterior, lo que provocó un aumento generalizado en los precios de producción, transportes y trámites aduaneros, entre otros. En el año 2014 las importaciones en general, con 65.249 millones, registraron una baja de 11% en comparación con el año anterior debido principalmente a la acentuación de las restricciones externas que impuso la Secretaría de Comercio y a la menor actividad registrada en el país.

3.3.2 EXPORTACIONES

El principal destino de las exportaciones, como se puede observar en la gráfica siguiente, es Bolivia, seguido por Paraguay, China y Uruguay. En menor medida las exportaciones también se realizan a Venezuela, México, El Salvador, Guatemala, Perú y Chile. Las mismas se realizan en su mayoría por vía aérea y en segunda instancia por vía terrestre.

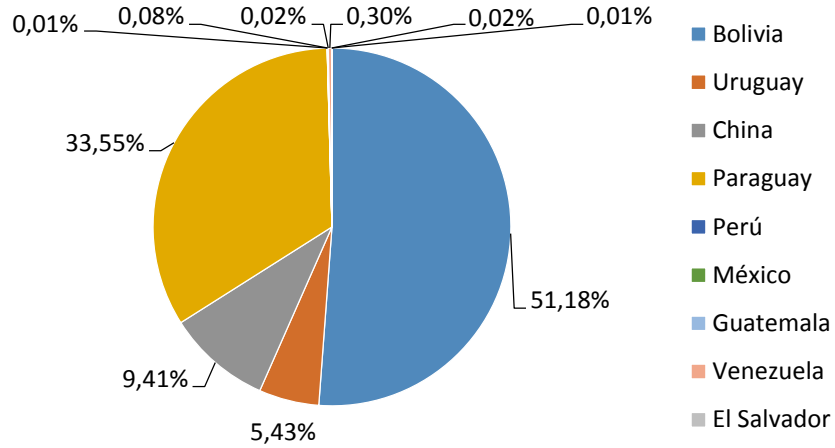


Gráfico 3-7. Países de destino de las exportaciones. Fuente: Scavage.

En la tabla 3-3 se muestran los datos extraídos en relación con los kilogramos exportados de vitamina B12 en Argentina en los últimos 9 años, mientras que en el gráfico 3-8 se observan las exportaciones en función del tiempo.

Tabla 3-3. Exportaciones			
Año	kg	Valor FOB (USD)	Valor FOB (USD/kg)
2008	9,51	66095	6950,05
2009	12,02	84001,21	6988,45
2010	16,18	112138,88	6930,71
2011	5,02	35140	7000,00
2012	14,05	46464,50	3307,08
2013	0,18	22,55	125,28
2014	0,02	40,24	2012,00
2015	0	-	-
2016	42,91	369,52	8,61

Elaboración propia. Fuente: Scavage.

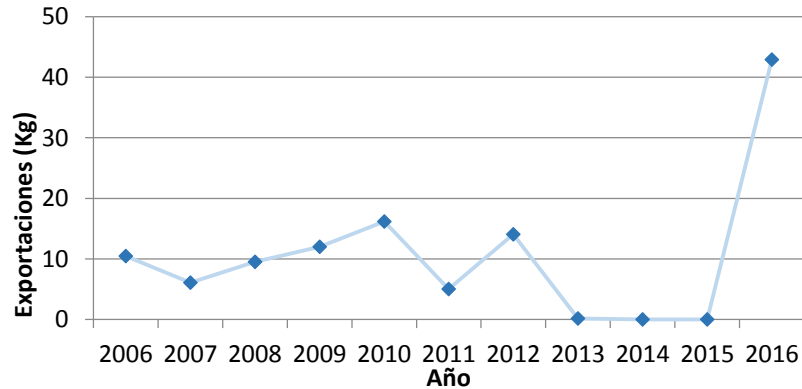


Gráfico 3-8. Exportaciones. Fuente: Scavage.

3.3.3 DEMANDA INSATISFECHA

Según las distintas fuentes consultadas, no existe producción nacional de la vitamina, por lo que este producto y sus derivados sólo se obtienen de las importaciones. Por esta razón, se calcula la demanda insatisfecha de la siguiente manera:

$$Demanda\ Insatisfecha = Importación - Exportación$$

La tabla 3-4 y el gráfico 3-9 muestran la demanda insatisfecha en nuestro país en los últimos 9 años.

Tabla 3-4. Demanda insatisfecha	
Año	kg
2008	3672,49
2009	2821,45
2010	3841,36
2011	4063,45
2012	2779,00
2013	4564,29
2014	4696,84
2015	5342,23
2016	5212,80

Fuente: Scavage.

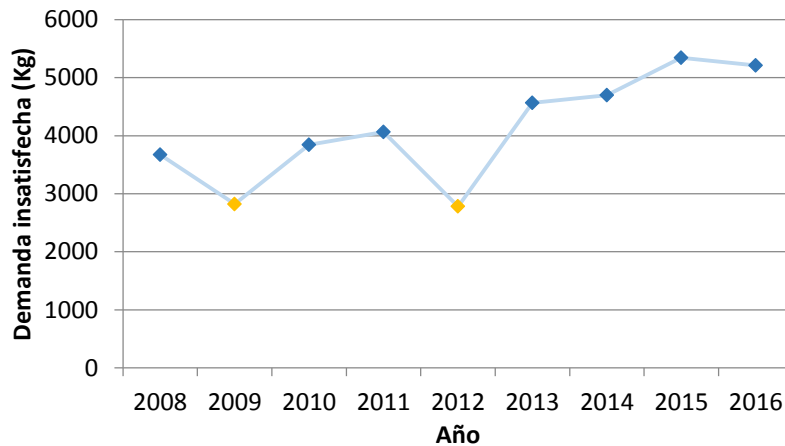


Gráfico 3-9. Demanda Insatisfecha. Fuente: Scavage.

En el gráfico 3-9 se destacan dos puntos, correspondientes a los años 2009 y 2012, debido a que sus valores se desvían de la tendencia de la demanda insatisfecha en el resto de los años. Este comportamiento se puede justificar con lo sucedido en el comercio exterior argentino durante ese período. El gráfico 3-10 muestra la evolución de las exportaciones e importaciones en nuestro país desde el 2000 al 2016.

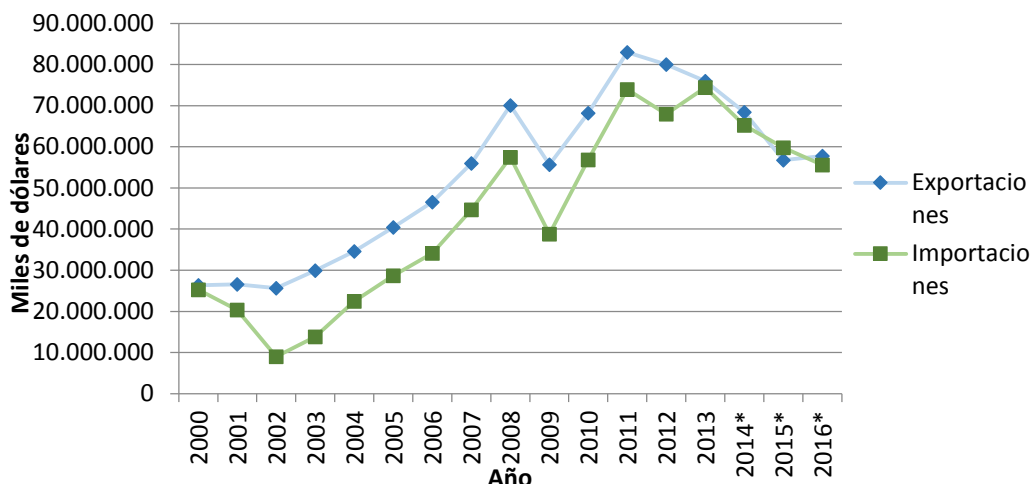


Gráfico 3-10. Evolución de las Exportaciones e Importaciones. Fuente: INDEC.

De acuerdo con la gráfica de evolución del comercio exterior argentino del INDEC, en el año 2009 las importaciones registraron una disminución del 32,5% con respecto al año anterior. Esta situación es consecuencia de la crisis internacional y de la caída del comercio mundial ocurrido en el 2011. La variación con respecto a las importaciones respondió a una baja en las cantidades traduciéndose en menores volúmenes importados en todos los rubros. En los años posteriores a este, las exportaciones e importaciones crecen nuevamente y las compras al exterior lo hacen a un ritmo más acelerado que las ventas. El crecimiento de las importaciones en el 2010 permitió acercarse a lo conseguido en el 2008, superado ampliamente en el 2011. El 2012 fue un año de desaceleración del nivel de actividad y hubo un decrecimiento económico del país, ya que el comercio exterior argentino cayó, mostrando una caída en las importaciones de aproximadamente el 10% con respecto al 2011. Como consecuencia de lo acontecido en el país en 2009 y 2012, se decide realizar un promedio de la demanda insatisfecha entre el año 2008 y 2010 para atribuirlo al 2009 y entre los años 2011 y 2013 para asignarle al 2012. Se obtiene de esta manera la tabla 3-5 y el grafico 3-11 correspondiente.

Tabla 3-5. Demanda insatisfecha	
Año	kg
2008	3672,49
2009	3756,93
2010	3841,36
2011	4063,45
2012	4313,87
2013	4564,29
2014	4696,84
2015	5342,23
2016	5212,80

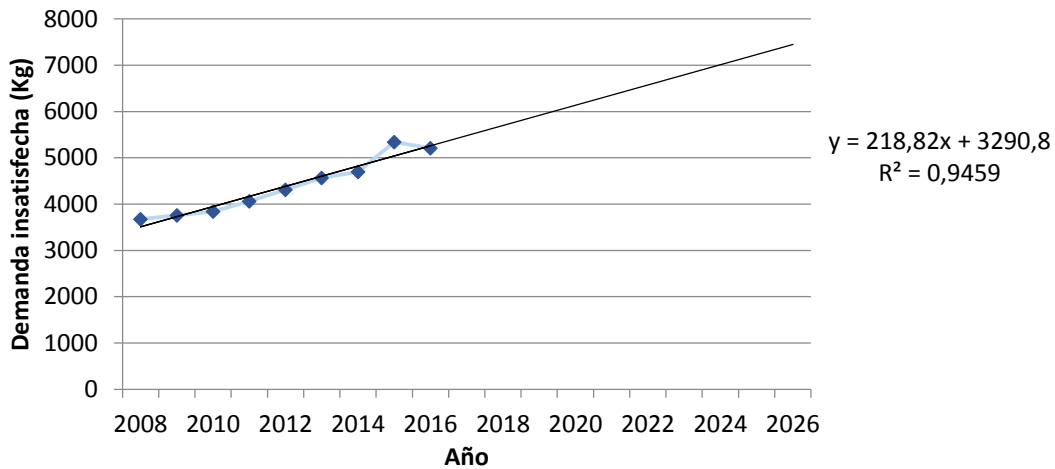


Gráfico 3-11. Demanda Insatisfecha. Fuente: Scavage.

3.4 MERCADO DE LA GLUCOSA

3.4.1 PRODUCCION NACIONAL

En nuestro país hay tres productores principales de jarabe de glucosa. Estos son:

- *Arcor S.A.*

Se encuentra ubicado geográficamente con plantas elaboradoras en todo el territorio nacional, produciendo glucosa, jarabes mezcla, almidones, aceites de maíz y gluten en sus plantas industriales de Arroyito (Córdoba) y Lules (Tucumán).

Para el año 2014, del total de la producción, el 70% se destinaba a consumo propio, para autoabastecimiento y el 30% restante se vendía a terceros. Para ese entonces, elaboraba 510 toneladas por día de jarabe de glucosa de distintas concentraciones, lo que significaba unas 186.000 toneladas anuales. Sin embargo, en el año 2016 por la apertura de una nueva fábrica en Arroyito, se incrementó el procesamiento de maíz por molienda húmeda en 600 t/día, aumentándose el procesamiento total de esta empresa a 1.350 t/día.

- *Glucovil S.A.*

Pertenece al grupo Ledesma y Cargill, la planta Glucovil ubicada en Villa Mercedes provincia de San Luis, elabora jarabe de fructosa, de glucosa, jarabe cervecero, almidones alimenticios y modificados, germen de maíz, gluten feed y meal. La empresa tiene una capacidad de procesamiento de maíz por molienda húmeda de 1.100 t/día.

- *Ingredion Argentina S.A.*

Esta es una empresa dedicada a la molienda húmeda de maíz, entre otras cosas. Es afiliada de Com Products International, una de las mayores compañías procesadoras de maíz del mundo, con sede

en Chicago, cuyas acciones cotizan en la Bolsa de Nueva York. Sus plantas se encuentran ubicadas en las localidades de Chacabuco y Baradero, presentando un procesamiento diario de maíz de 1.000 t cada una.

3.4.2 IMPORTACIÓN Y EXPORTACIÓN DE GLUCOSA

La glucosa importada es originaria, en su mayoría, de Estados Unidos, Francia y China. No es mucha cantidad lo que se importa, ya que el mercado local alcanza para abastecer la demanda de nuestro país y para exportar también a países vecinos como Brasil y Chile en su mayoría. Los datos expuestos a continuación fueron extraídos de la página Scavage, utilizando las siguientes posiciones arancelarias: 1702.30.19.000M, 1702.30.20.000D y 1702.30.11.000B.

Tabla 3-6. Importaciones	
<i>Año</i>	<i>kg</i>
2008	1384030
2009	1044106
2010	1549003
2011	1916414
2012	2032492
2013	2577555
2014	1196964
2015	1748416
2016	1622362

Fuente: Scavage.

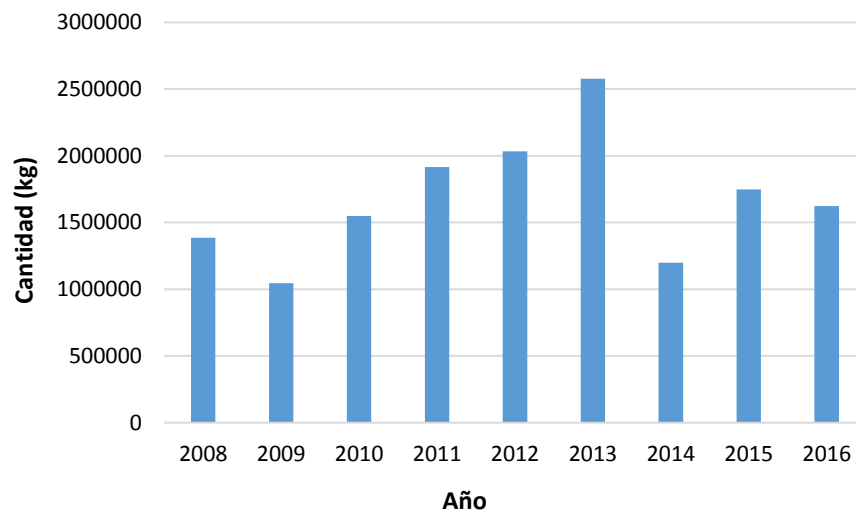


Gráfico 3-12. Importaciones de glucosa. Fuente: Scavage.

Tabla 3-7. Exportaciones	
<i>Año</i>	<i>kg</i>
2008	20398046
2009	25360292
2010	29429221
2011	30975667
2012	45783721
2013	40302138
2014	32212920
2015	33505870
2016	30868569

Fuente: Scavage.

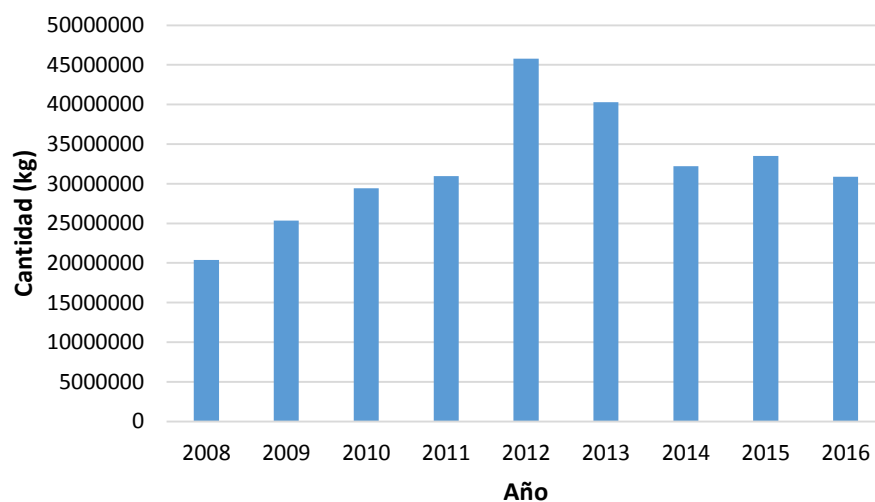


Gráfico 3-13. Importaciones de glucosa. Fuente: Scavage.

3.5 COMPORTAMIENTO FUTURO DE LA GLUCOSA

Para llevar a cabo un análisis del mercado futuro de la glucosa es necesario tener en cuenta el mercado de su fuente de obtención, es decir, el maíz. Esto se debe a que en nuestro país la fuente principal del jarabe de glucosa es el almidón, obtenido éste, a su vez, a partir del maíz. Se da a conocer a continuación la evolución en la producción agrícola y en la molienda de este grano.

La producción de maíz en nuestro país se destina, en primer lugar, a la exportación como commodity, que se desarrolla en un mercado mundial en donde la oferta por parte de Estados Unidos es fuerte, y, en segundo lugar, al consumo nacional sirviendo como sustento de la producción animal y un insumo clave para la industria de los alimentos.

La producción argentina de maíz ha mostrado un comportamiento creciente desde el año 1970 y, en especial, durante las primeras siete campañas de la década del '90, donde el volumen cosechado fue superior en más del 150% al de siete años atrás. El año 2007 es particularmente importante ya que se llegó a recolectar 22,5 millones de toneladas, ubicándose el rinde promedio nacional en 8.000 kg/ha. En el período 2000/01 a 2015/16, la producción nacional promedio es 32 millones de toneladas, estimándose en 36 millones de toneladas en 2016/2017. Por otro lado, el consumo nacional mostró un crecimiento constante a lo largo del período analizado, pasando de 3 millones de toneladas en el año 1970 a 6 millones en 2009.

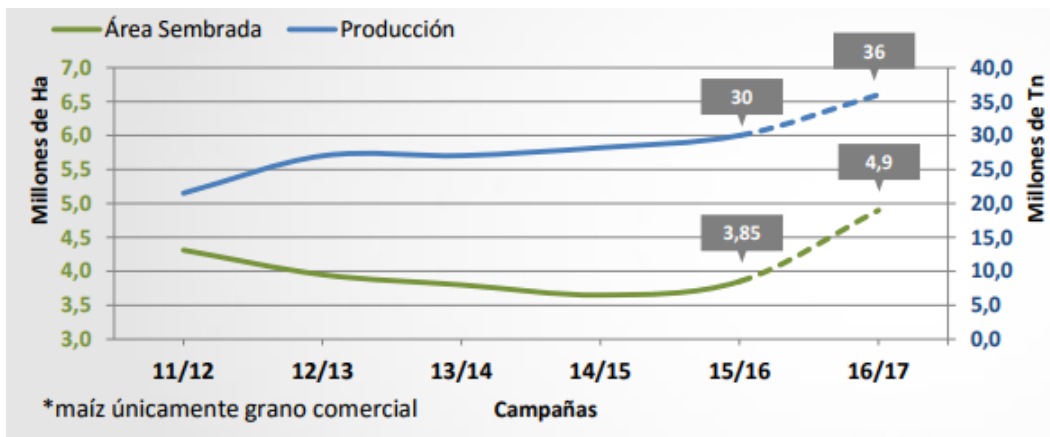


Grafico 3-14. Evolución de la producción de maíz. Fuente: Perspectivas productivas campaña agrícola 2016/17, Esteban J. Copati.

En la campaña agrícola 2012/2013 la producción de maíz habría superado los 25 millones de toneladas. De acuerdo con estimaciones, alrededor de 10 millones de estas toneladas se terminaron consumiendo en el mercado interno y el resto de ellas se exportaron como grano. Las actividades industriales (molienda seca, molienda húmeda y etanol) utilizaron aproximadamente 4 millones de toneladas, mientras que entre 6 y 7 millones de toneladas se utilizaron como alimento para animales (rodeo bovino de carne y leche, aves, cerdos).

Es importante destacar que Argentina es uno de los países del mundo que más maíz exporta en relación con el maíz que produce, alrededor del 60%, cuando en Brasil es el 20% y en Estados Unidos el 15%. El hecho que un elevado porcentaje de maíz se exporte como grano significa que Argentina está desaprovechando oportunidades de transformación de ese maíz en otros productos.

Como se dijo anteriormente, el grano de maíz en nuestro país se destina principalmente a los sectores de alimentación animal e industria de los alimentos. En esta última el maíz sirve como materia prima para obtener numerosos endulzantes como el jarabe de glucosa. Por esta razón, la molienda húmeda del maíz merece especial atención, ya que es el proceso previo a la obtención de almidón y, por lo tanto, de jarabe de glucosa. Esta molienda da al maíz un valor agregado importante. Por cada 100 kg de maíz procesado se obtienen 67 kg de almidón; 9 kg de germen; 16 kg de gluten feed y 8 kg de gluten meal.

Si se analiza la evolución del volumen de molienda de maíz desde el año 2000 al 2015, se observa una tendencia siempre creciente. Cabe destacar que el gráfico siguiente muestra la evolución tanto de la molienda seca como la húmeda.

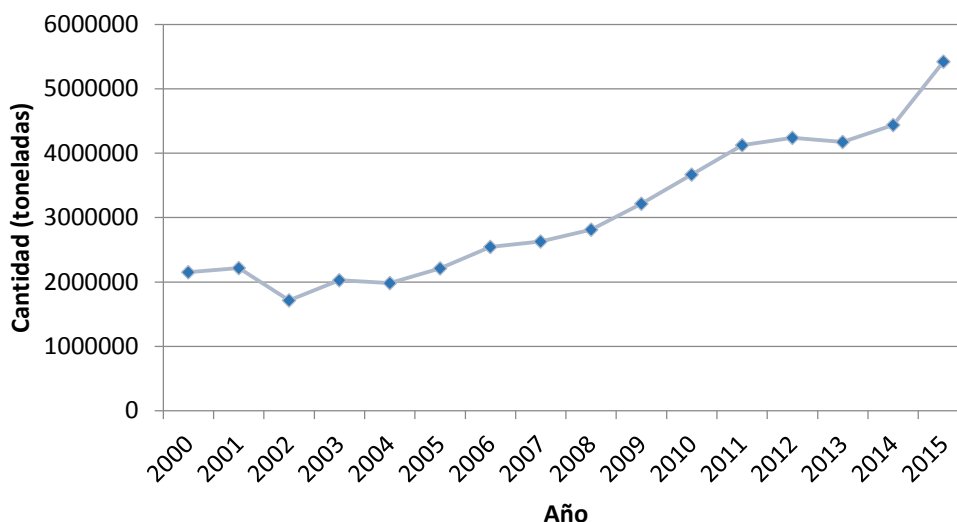


Gráfico 3-15. Evolución de la molienda de maíz. Fuente: Ministerio de Agroindustria.

En Argentina los molinos maiceros que aplican el proceso de molienda húmeda son seis, pertenecientes a cuatro empresas. La capacidad instalada total del sector se estima en 1,6 - 1,5 millones de toneladas anuales de maíz (Cámara Argentina de Fabricantes de Almidones, Glucosas, derivados y Afines, CAFAGDA). El sector de la molienda húmeda concentra históricamente el segundo volumen de maíz con destino industrial más importante. De este modo, en 2014, el conjunto de molinos maiceros del país procesó bajo esta tecnología el 31,1% del total industrializado (1,3 millones de toneladas), mientras que en el 2015 ésta industria a nivel nacional procesó 1,78 millones de toneladas de maíz. La provincia de Buenos Aires concentra la mayor capacidad instalada para este tipo de molienda. Las empresas que participan en esta actividad no llegan directamente a los consumidores finales con los productos derivados del proceso. Proveen ingredientes para la industria alimentaria (y otras como la de los alimentos balanceados, farmacéutica, etc.) protagonizando el comercio entre industrias. La molienda húmeda de maíz genera endulzantes calóricos, almidones y subproductos como el gluten meal y el gluten feed. En el primer caso, se trata específica y principalmente de los jarabes de maíz de alta fructosa 42 o 55, además del colorante caramelo, jarabe de maltosa, jarabe de glucosa, dextrosa y jarabes mezcla.

En este sentido, el mercado de productos de la molienda húmeda es un mercado en expansión que crece en la medida en que se desarrollan los sectores que utilizan estos productos como insumos, tales como la industria alimenticia, la de bebidas, la textil, la industria farmacéutica y la del plástico. El estudio de los distintos mercados indica que los derivados industriales del maíz con más chances de crecer en los próximos años están vinculados a las industrias de molienda húmeda (azúcares) y de productos energéticos (etanol). En el primer caso, los mercados externos se muestran en

expansión. Para expandir las exportaciones se deben superar barreras arancelarias, en algunos casos muy importantes. En el caso de la glucosa y jarabe de glucosa, Argentina destina sus exportaciones a países del Mercosur y demás países latinoamericanos principalmente, con los que comercia libremente o con un arancel bajo. Sin embargo, la inserción en otros países se ve amenazada por políticas proteccionistas, que implican impuestos a la importación con alícuotas de hasta 32,8%.

Finalmente, según datos obtenidos a través del gerente de CAFAGDA, la producción de glucosa ha ido creciendo lentamente, entre un 2 y un 3% anual, en los últimos diez años. En el año 2014 se produjeron en el país 135.000 toneladas de glucosa, mientras que para el 2016 se estima en 150.000 toneladas.

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta el momento, las proyecciones a futuro para el jarabe de glucosa son favorables, esperándose que la producción y el mercado sigan en aumento en nuestro país.

3.6 MERCADO DEL MICROORGANISMO

La *Propionibacterium freudenreichii* es la responsable del proceso fermentativo. Si bien en Argentina no se encuentra disponible, es posible adquirirla en el centro global de recursos microbiológicos “American Type Culture Collection” (ATCC), en Manassas, Estados Unidos. Esta organización tiene un convenio con nuestro país por lo que no se necesita autorización para realizar cualquier tipo de transacción directa (algunos países tienen distribuidores autorizados o están restringidos por el gobierno norteamericano, no siendo el caso de Argentina). A través de la página web www.atcc.org se puede tramitar la compra del microorganismo.

Además de la nombrada anteriormente, existen en el mundo un gran número de colecciones depositarias de cultivos, entre ellas:

- ✓ Colección Española de Cultivos Tipo (CETP);
- ✓ Colletion Nationale de Cultures de Microorganismes del Institut Pasteur (CIP), Francia;
- ✓ Northern Regional Research Laboratory (NRRL), de Peoria, USA;
- ✓ National Collection of Type Culture (NCTC), Londres, Inglaterra;
- ✓ Centraalbureau voor Schimelcultur Baarn (CBS), Holanda;
- ✓ Czechoslovak Department of Agriculture J.E.Purkine (CCM), Checoslovaquia;
- ✓ Canadian Department of Agriculture (CDDA), Ottawa, Canada;
- ✓ Commonwealth Mycological Institute (CMI), Kew, Reino Unido;
- ✓ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM), Gottingen, Alemania.

3.7 ANÁLISIS FODA

FORTALEZAS	OPORTUNIDADES	DEBILIDADES	AMENAZAS
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El microorganismo necesario para la fermentación (<i>Propionibacterium freudenreichii</i>) se debe comprar una sola vez y luego mantener el cultivo. ➤ La vitamina B12 está destinada a la industria farmacéutica y está presente en una amplia variedad de productos. ➤ No existen empresas competidoras en el país. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ No hay producción nacional de vitamina B12, por lo que se puede abarcar la mayor parte del mercado nacional. ➤ Crecimiento del 175% en la demanda de esta vitamina en los últimos 10 años en nuestro país. ➤ Aumento de la demanda nacional de productos VDS. ➤ No es necesaria la publicidad o marketing ya que es un producto que utilizan las empresas farmacéuticas y/o droguerías. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Amplia oferta de vitamina B12 importada a través de empresas internacionales radicadas en nuestro país. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Crecimiento de las importaciones provenientes de China. ➤ Incertidumbre en los mercados mundiales y nacionales a causa de diferentes crisis económicas.

3.8 CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta el análisis FODA y lo expuesto en este capítulo, se concluye que es viable llevar a cabo este proyecto en Argentina. Si bien la situación socio-económica de este país es inestable y poco confiable, las proyecciones sobre el consumo de esta vitamina y sus derivados son crecientes para los próximos años, sumado el hecho de que no hay producción industrial nacional. Por lo tanto, la producción de vitamina B12 es una buena oportunidad para abastecer al mercado nacional que se encuentra en constante crecimiento.

CAPÍTULO 4: CAPACIDAD DE LA PLANTA

4.1 INTRODUCCIÓN

En el siguiente capítulo se va a determinar el tamaño de la planta, que es uno de los aspectos fundamentales en el desarrollo del proyecto. El estudio de mercado permite estimar la demanda futura del producto sirviendo como base para fijar la capacidad de esta. Ésta depende también de la disponibilidad de materias primas, la tecnología disponible, el financiamiento y los equipos, debiendo realizarse un balance entre estos factores para obtener la capacidad óptima y con ello, el menor costo de producción, el mayor beneficio y la máxima rentabilidad del proyecto.

4.2 DEMANDA DE VITAMINA B12

El estudio de mercado realizado en el capítulo 3 de este proyecto nos permite determinar la tasa de crecimiento anual promedio (r) de la vitamina B12 y sus derivados, utilizada para obtener la capacidad óptima de producción futura (D_n). Sin embargo, la capacidad de la planta actual (D_o) se determina teniendo en cuenta el trabajo “Estudio de viabilidad de instalación de una planta de producción de vitamina B12 en España” (Gómez Manrique, 2017). Esto es así debido a que, como se dijo anteriormente, no hay datos precisos de la demanda insatisfecha de vitamina B12 pura en Argentina. Por otro lado, España cuenta con una población de 46 millones de habitantes, similar a la de nuestro país, pudiendo así estimar en un consumo anual comparable al nuestro.

Teniendo en cuenta el análisis de la demanda insatisfecha de la vitamina B12 y sus derivados hecho en el capítulo anterior, se puede observar a continuación la proyección de la demanda a satisfacer en los próximos 10 años en Argentina:

Tabla 4-1. Proyección de demanda insatisfecha	
AÑO	kg
2016	5212
2017	5479
2018	5698
2019	5917
2020	6135
2021	6354
2022	6573
2023	6792
2024	7011
2025	7230
2026	7448

Elaboración propia.

La siguiente figura muestra gráficamente las cantidades crecientes de la demanda a satisfacer, la cual permite determinar la tasa de crecimiento de estos productos.

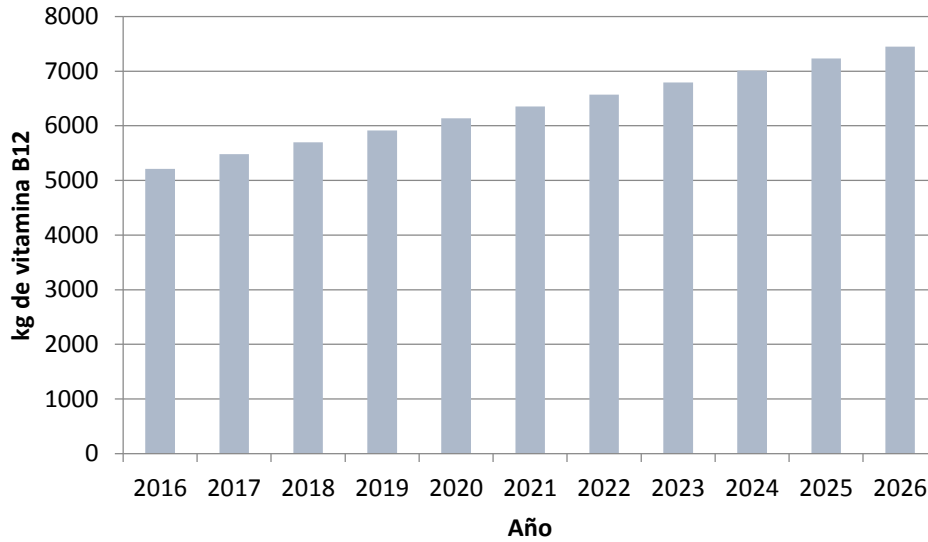


Gráfico 4-1. Proyección de la demanda a satisfacer. Elaboración propia.

4.3 PROYECCIÓN DE LA PRODUCCIÓN CALCULADA

En este análisis se considera la proyección de la demanda insatisfecha en el tiempo. Se puede observar que la demanda crece año tras año, por lo que la producción deberá acompañar dicho crecimiento.

Para determinar la capacidad óptima de producción se consideran las siguientes ecuaciones:

$$D_n = D_o * (1 + r)^n \quad (1)$$

Donde:

- D_o : demanda actual que satisface el proyecto;
- r : tasa de crecimiento de la demanda que satisface el proyecto;
- n : período óptimo al que corresponde el tamaño óptimo;

En aquellos mercados en los que el consumo del producto presenta una tendencia creciente, como en el caso de este proyecto, se comienza por estimar “n”. Para esto se emplea la ecuación siguiente:

$$\frac{1}{R^2} = 1 - 2 * \frac{1-\alpha}{\alpha} * \frac{R-1}{R+1} R^{N-n} \quad (2)$$

Donde:

- N : vida útil de la maquinaria y equipos;
- α : factor de escala;
- $R = r + 1 \quad (3)$

Para estimar el valor de “r” se emplearon los datos obtenidos anteriormente en la tabla 4-1 correspondiente a la proyección de demanda a satisfacer de vitamina B12 y sus derivados. La tasa de crecimiento anual promedio resultó 0,0363, por lo que R toma un valor igual a 1,0363.

Por otro lado, α tiene un valor de 0,65 de acuerdo con la lista de factores calculados para las industrias químicas, de alimentos, fármacos, petroquímicas y automovilísticas, publicadas por las Naciones Unidas en el boletín N°20 “Industrialización y Productividad”.

Por último, la vida útil de los equipos “N” se estima en diez años por convención.

A partir de estos datos y de la ecuación (2), se obtiene un valor del período óptimo aproximado, mediante un método de aproximaciones sucesivas, correspondiente a 9,31 años aproximadamente.

Una vez calculado el período óptimo “n”, es posible determinar el tamaño óptimo del proyecto “D_n”, mediante la ecuación (1), donde D₀ es igual a 65 kg. El valor obtenido de D_n es de 90,6 kg/año para el año 10 del proyecto.

4.4 DISPONIBILIDAD DE MATERIA PRIMA

En cuanto a la disponibilidad de materia prima, para producir la vitamina, esta fue previamente analizada en el capítulo anterior, del cual se puede destacar que es apreciable la cantidad de jarabe de glucosa que es exportada a países vecinos, ya que nuestro país cuenta con 3 empresas cuya producción alcanza a abastecer al mercado interno y parte de algunos países limítrofes.

El rendimiento del proceso según Wang, Zhang, Jiao, Liu y Wang (2015), es de 58,8 mg de vitamina por litro de medio de cultivo. Sin embargo, teniendo en cuenta las mermas del proceso se considera para los cálculos un rendimiento de 56 mg/L. Por lo tanto, para poder llevar a cabo la producción de vitamina B12 utilizando jarabe de glucosa como principal materia prima, es necesaria una relación de 1071:1 entre glucosa y vitamina B12. Dicha relación adquiere carácter fundamental para poder satisfacer la capacidad teórica.

Teniendo en cuenta lo anterior, para contar con una planta productora de 90,6 kg de capacidad, son necesarias 97 toneladas de jarabe de glucosa como un pico máximo en cuanto a demanda de materia prima. Por otro lado, haciendo un análisis de la cantidad de jarabe que se exporta actualmente a países limítrofes y comparándola con su demanda para el año 1 y 10 del proyecto, se tiene un porcentaje de 0,22% y 0,30% respectivamente. Se puede observar que se trata de una proporción bastante pequeña, de manera que se verifica la disponibilidad de materia prima requerida para la capacidad de vitamina B12 planteada.

Tabla 4-2. Verificación de la disponibilidad de materia prima para la capacidad planteada				
<i>Año del proyecto</i>	<i>Producción de vitamina B12</i>	<i>Máxima cantidad de glucosa requerida</i>	<i>Glucosa que se exporta</i>	<i>Porcentaje de glucosa requerida.</i>
1	65 kg	70 t	32.000 t	0,22%
10	90,6 kg	97 t	32.000 t	0,30%

Elaboración propia.

4.5 CONCLUSIÓN

Se concluye con lo expuesto anteriormente, que se abarca el 100% de la demanda insatisfecha de vitamina B12 debido a la gran disponibilidad de jarabe de glucosa, a la falta de competidores en el terreno nacional y a la disponibilidad del microorganismo productor. Cabe destacar que éste último se lo adquiere una sola vez por importación y luego se mantiene por cultivo.

Se comienza con una producción anual de 65 kg de vitamina. A partir de este valor inicial se generan incrementos productivos cada año del 3,63%, cubriendo de esta manera, la demanda nacional insatisfecha a lo largo del periodo analizado.

CAPÍTULO 5: LOCALIZACIÓN DE LA PLANTA

5.1 INTRODUCCIÓN

El término localización industrial se refiere a los estudios y decisión sobre cuál es el mejor sitio para la ubicación de una industria o fábrica, siguiendo criterios de rentabilidad económica, esto es, procurando los máximos beneficios industriales y los mínimos costos de producción. Es necesario también abarcar el futuro previsible, que implica tener en cuenta la continuidad en la suficiencia y la disponibilidad de los suministros necesarios.

En principio, la localización de una industria depende de tres tipos de factores:

- Factores físicos: la existencia de recursos naturales, es decir, materias primas y fuentes de energía.
- Factores demográficos: la existencia de grandes ciudades, que ofrecen tanto trabajadores como consumidores.
- Factores económicos y políticos: la existencia de redes de transporte para facilitar la llegada de recursos naturales y de personas.

Un método útil para acortar el número de lugares posibles de ubicación de la planta, sobre los cuales hay que hacer un estudio final intenso, es el llamado procedimiento de cribado. Con este método pueden seleccionarse ya las regiones sobre las que se aplica un segundo método lógicamente semejante, pero algo distinto, para evaluar comparativamente los diferentes sitios y determinar las zonas sobre las que se intensificará el estudio. Este es el llamado método de puntuaciones ponderadas.

En el caso de nuestro proyecto, se trata de una industria secundaria ya que utiliza materiales ya tratados para someterlos a un proceso adicional. Este tipo de industrias tiene tendencia a establecerse en zonas industriales bien desarrolladas, que ofrecen buenas posibilidades para abastecerse de los materiales necesarios y para la distribución de sus productos.

5.2 MACRO LOCALIZACIÓN

La macro localización consiste en evaluar el sitio que ofrece las mejores condiciones para la ubicación del proyecto, en el país o en el espacio rural y urbano de alguna región, reduciendo el número de alternativas.

El proyecto para la planta de producción de vitamina B12 fue concebido e ideado para localizarse en territorio argentino, con objeto de la sustitución de las importaciones de este producto ya que no existe su producción nacional y para poder cubrir así la demanda insatisfecha del país. Para esta etapa es importante determinar qué provincias argentinas presentan las mejores condiciones para la instalación de la planta. Para ello se realiza un estudio considerando diversos factores importantes, que deben tenerse en cuenta para seleccionar la ubicación de esta. Estos factores son:

- Disponibilidad de materia prima.
- Disponibilidad de mercados o zonas de consumo.
- Disponibilidad de transporte.
- Disponibilidad de parques industriales.
- Disponibilidad de mano de obra.

5.2.1 MÉTODO DE CRIBADO

En este método se emplean varios mapas esquemáticos del país, y consiste en sombrear en cada uno de los mapas individuales, las zonas que son adecuadas para cada uno de los factores que sucesivamente se van considerando.

Teniendo en cuenta las regiones preseleccionadas, se determina luego la, o las, zona/s más adecuadas por el método de las puntuaciones ponderadas.

Los factores que se analizan en las figuras 5-1, 5-2, 5-3, 5-4 y 5-5 corresponden respectivamente a la disponibilidad de materia prima, zonas de consumo o mercados, disponibilidad de transporte, disponibilidad de parques industriales y por último disponibilidad de mano de obra.

- Disponibilidad de materia prima

Tabla 5-1. Disponibilidad de materia prima		
<i>Provincia</i>	<i>Empresa</i>	<i>Nivel de producción</i>
Córdoba	Arcor S.A.	Bajo
Tucumán	Arcor S.A.	Moderado
San Luis	Glucovil S.A.	Moderado
Buenos Aires	Ingredion Argentina S.A.	Elevado

Elaboración propia.



Figura 5-1. Disponibilidad de materia prima. Elaboración propia.

Como se mencionó anteriormente, en el capítulo de estudio de mercado, Ingredion Argentina S.A. es quien procesa la mayor cantidad de maíz diario, 2.000 t, en sus dos plantas ubicadas en la provincia de Buenos Aires.

Por otro lado, se tiene un nivel de producción moderado en las provincias de San Luis y Tucumán, y un nivel bajo en la provincia de Córdoba por ser una planta nueva, pero con expectativa de crecimiento.

La disponibilidad de materia prima es un factor de mucha influencia a la hora de localizar la planta, ya que es importante poder analizar las principales fuentes de abastecimientos, distancias y costos de transporte que influirán en el precio final del producto.

- Mercado o zonas de consumo

Tabla 5-2. Mercado o zonas de consumo	
<i>Provincia</i>	<i>Nivel de consumo</i>
Jujuy	Bajo
Salta	Bajo
Formosa	Bajo
Tucumán	Bajo
La Rioja	Bajo
Santiago del Estero	Bajo
Chaco	Bajo
Santa Fe	Elevado
Misiones	Bajo
Corrientes	Bajo
Entre Ríos	Bajo
Córdoba	Elevado
San Luis	Bajo
Catamarca	Bajo
Mendoza	Bajo
Buenos Aires	Elevado
La Pampa	Bajo
San Juan	Bajo
Neuquén	Bajo
Río Negro	Bajo
Chubut	Bajo
Santa Cruz	Bajo
Tierra del Fuego	Bajo

Elaboración propia.



Figura 5-2. Mercado o zonas de consumo.
Elaboración propia.

Se puede observar que este producto está dirigido a todo el país ya que se lo utiliza para diversos fines como son la medicina, alimento balanceado, nutrición humana, entre otros. Sin embargo, se destacaron las provincias de Córdoba, Santa Fe y Buenos Aires debido a que en ellas se encuentra la mayor población y por ende un mercado más amplio.

Este factor toma importancia a la hora de analizar las distancias del consumidor con las posibles localizaciones de la planta, ya que afecta directamente a los precios del transporte del producto, tiempos en los cuales el consumidor tendrá disponible el producto y relativas ventajas ante futuros competidores.

- Disponibilidad de transporte

Tabla 5-3. Disponibilidad de transporte	
<i>Provincia</i>	<i>Nivel de transporte</i>
Jujuy	Bajo
Salta	Bajo
Formosa	Bajo
Tucumán	Moderado
La Rioja	Bajo
Santiago del Estero	Bajo
Chaco	Bajo
Santa Fe	Elevado
Misiones	Bajo
Corrientes	Bajo
Entre Ríos	Moderado
Córdoba	Elevado
San Luis	Moderado
Catamarca	Bajo
Mendoza	Bajo
Buenos Aires	Elevado
La Pampa	Bajo
San Juan	Bajo
Neuquén	Bajo
Rio Negro	Bajo
Chubut	Bajo
Santa Cruz	Bajo
Tierra del Fuego	Bajo

Elaboración propia.

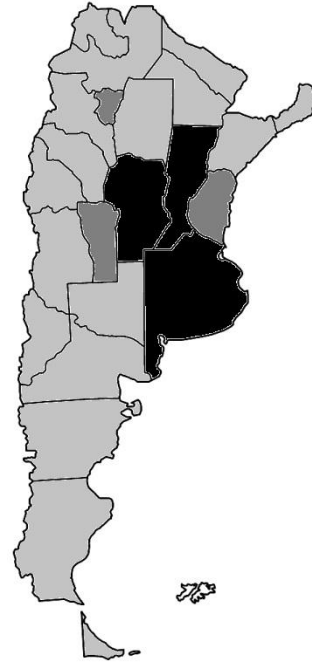


Figura 5-3. Disponibilidad de transporte.
Elaboración propia.

La mayor disponibilidad en cuanto a las diversas alternativas, frecuencia, velocidad y capacidad de transporte se da en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Córdoba, ya que en las mismas se concentran las principales industrias del país con la necesidad de un transporte eficiente.

Teniendo en cuenta los costos de transporte, es importante analizar las distancias necesarias tanto como para llevar la materia prima a la localización de la planta, como también las distancias para llevar el producto terminado a la zona de consumo.

- Disponibilidad de parque industriales

Tabla 5-4. Disponibilidad de parque industriales	
<i>Provincia</i>	<i>Nº parques industriales</i>
Buenos Aires	Elevado
Santa Fe	Elevado
Córdoba	Elevado
Entre Ríos	Moderado
Mendoza	Moderado
Misiones	Moderado
La Pampa	Bajo
Salta	Bajo
Chaco	Bajo
Tucumán	Bajo
San Juan	Bajo

Elaboración propia.

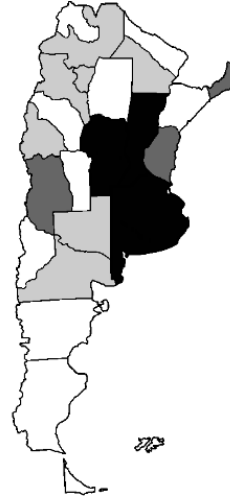


Figura 5-4. Disponibilidad de parques industriales. Elaboración propia.

Los parques industriales son predios especialmente diseñados o adaptados para la radicación de industrias y servicios para las mismas, respetando las particularidades regionales y los planes de desarrollo urbanos locales. Disponen de infraestructura y servicios comunes, favoreciendo el desarrollo de pequeñas y medianas empresas en el territorio nacional, así como la generación de empleo genuino (Débora Giorgi, Ministra de Industria, 2015).

En la actualidad, Argentina consta de 400 parques industriales a lo largo de su extenso territorio; donde la mayor concentración se da en la zona centro del país, principalmente en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Córdoba respectivamente.

Estos parques industriales otorgan ciertas ventajas, por ejemplo, óptima ubicación, un gran equipamiento del espacio con los mejores recursos, un amplio catálogo de servicios, la infraestructura operativa necesaria, la complementariedad productiva, la posibilidad de desarrollar economías de red que promuevan una mayor capacidad de innovación, absorción y difusión de nuevas tecnologías, al mismo tiempo; generan economías de escala que facilitan la creación y acceso a políticas públicas (beneficios impositivos); desarrollan mercados intermedios de producción y servicios y cuentan con mejores condiciones de seguridad.

- Disponibilidad de mano de obra

Tabla 5-5. Disponibilidad de mano de obra	
<i>Provincia</i>	<i>Nº de habitantes</i>
Buenos Aires	Elevado
Santa Fe	Elevado
Córdoba	Elevado
Entre Ríos	Moderado
Mendoza	Moderado
Misiones	Moderado
Formosa	Moderado
Chaco	Moderado
Jujuy	Moderado
Tucumán	Moderado
San Juan	Bajo
San Luis	Bajo
Neuquén	Bajo

Elaboración propia.

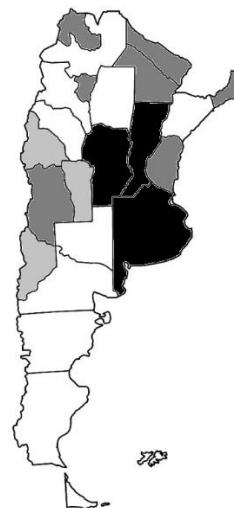


Figura 5-5. Disponibilidad de mano de obra.
Elaboración propia.

La población argentina es de 40.117.096 habitantes, de acuerdo al último censo del INDEC realizado el 27 de octubre del 2010, con una densidad de 14.4 hab/km². La proporción de personas menores de 60 años es el 76,6%. La esperanza de vida es de 75,3 años y la alfabetización es del 98,1%. La población se compone de un 51,3% de mujeres y un 47,6% de varones. El crecimiento de la población argentina comparado con el censo del 2001 es del 10,6% (INDEC).

En cuanto a la distribución territorial, el 60% de la población argentina está concentrada en una región integrada por tres provincias: Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe, cuya superficie representa el 22% del total de la superficie de nuestro país. La Provincia de Buenos Aires con 15.594.428 habitantes representa el 38% del total de la población. En Córdoba se encuentran 3.308.876 de habitantes y en la provincia de Santa Fe 3.194.537 de habitantes (INDEC).

Observando los factores analizados anteriormente, se encuentran las provincias de Córdoba, Buenos Aires y Santa Fe como lugares favorables para la macro localización de la planta.

En la figura 5-6, se pueden observar las posibles zonas para la macro localización. Estas presentan las siguientes ventajas:

- Mayor capacidad de producción.
- Mayor disponibilidad de materia prima.
- Elevada disponibilidad de consumidores.
- Disponibilidad de mano de obra general y calificada (cercanía a universidades formadoras de personal).

- Importante disponibilidad de parques industriales que generan los beneficios a la planta antes mencionados.
- Buena disponibilidad de transporte y diversas gamas de alternativas (ferroviarias, rutas, autopista); además existe cercanía a puertos.



Figura 5-6. Posibles zonas de macro localización. Elaboración propia.

5.3 MICRO LOCALIZACIÓN

La micro localización es la determinación del punto preciso donde se construirá la industria dentro de la región seleccionada anteriormente, siendo este sitio el que permite cumplir con los objetivos de lograr la más alta rentabilidad y producir el mínimo costo unitario del producto. En la selección se hace mayor énfasis a las zonas con parques industriales, donde los beneficios son mayores y además las normativas municipales permiten la factibilidad de llegar a cabo el proyecto.

Entre los diferentes lugares específicos elegidos en forma estratégica para analizar se encuentran:

- Lote en Parque Industrial y Tecnológico de Villa María.
- Lote en Parque Industrial Piloto del Municipio de Río Cuarto.
- Lote en Zona Comercial e Industrial de La Laguna.
- Lote en Área Industrial Carcarañá.
- Lote en Área Industrial Oficial de Desarrollo de Roldán.
- Lote en Parque Industrial Pilar.
- Lote en Parque Industrial de Bahía Blanca.

Tabla 5-6. Lugares disponibles, dimensiones y costos		
<i>Terreno</i>	<i>Tamaño</i>	<i>costo</i>
Villa María	Desde 11808 m ²	22,65 USD/m ²
Río Cuarto	Desde 10000 m ²	35 USD/m ²
La Laguna	1 hectárea	Convenio con la municipalidad
Carcarañá	Desde 1250 m ²	40 USD/m ²
Roldán	Desde 2000 m ²	25 USD/m ²
Pilar	3,75 hectáreas	40 USD/m ²
Bahía Blanca	Desde 10000 m ²	45 USD/m ²

Elaboración propia. Fuente: Ministerio de Industria.

Tabla 5-7. Distancia a la materia prima					
<i>Ubicación</i>	<i>Distancia a la materia prima</i>				
	<i>Arcor S.A. (Arroyito)</i>	<i>Arcor S.A. (Lules)</i>	<i>Glucovil S.A.</i>	<i>Ingredion S.A. (Baradero)</i>	<i>Ingredion S.A. (Chacabuco)</i>
Villa María	162 km	724,1 km	298,7 km	432,4 km	429,9 km
Río Cuarto	330,3 km	768,8 km	125 km	533,8 km	443,6 km
La Laguna	181,8 km	743,9 km	271,7 km	420 km	402,9 km
Carcarañá	311,8 km	896,5 km	486,6 km	205,1 km	259,2 km
Roldán	307,5 km	920,5 km	510,6 km	182,1 km	236 km
Pilar	614,2 km	1198,9 km	702,4 km	113,5 km	164,9 km
Bahía Blanca	937,9 km	1492,8 km	756,7 km	726,4 km	611,2 km

Elaboración propia.

En base a las distancias con las fuentes de materia prima y de acuerdo a la cantidad que producen cada una, por cuestiones de logísticas, se decide trabajar con el lote en Parque Industrial y Tecnológico de Villa María, lote en Zona Comercial e Industrial de La Laguna y lote en Parque Industrial Piloto del Municipio de Río Cuarto. A continuación, se detallan los factores que se van a tener en cuenta para la elección final del terreno.

- Costo del terreno: este es considerado un factor de importancia para el proyecto, puesto que la zona en la cual se requiere ubicar la planta es una zona altamente industrializada, por lo que el valor de la tierra asciende a cifras consideradamente altas, que van a tener un gran impacto en el tiempo de recuperación de la inversión.
- Disponibilidad de materia prima: el abastecimiento de materia prima condiciona el correcto funcionamiento de la empresa. En las opciones a analizar, los terrenos se encuentran cercanos a distintas empresas que pueden proveer materia prima.
- Flete de materia prima: en este factor se analiza y prevé el costo de trasladar la materia prima desde la zona de producción del jarabe de glucosa hasta la empresa productora de la vitamina. Éste es un factor importante para la determinación de una localización específica.

En la tabla que sigue, se comparan los costos de flete de materia prima a los sitios seleccionados. En el análisis se considera solo el costo de combustible, estableciéndose un consumo de 20 litros por cada 100 kilómetros (Mercedes Benz, 2018), y una cotización de combustible diesel de \$24,10 por litro. (Global Petrol Prices, 2018).

Tabla 5-8. Análisis del costo de transporte					
<i>Ubicación</i>	<i>Costo del flete de materia prima</i>				
	<i>Arcor S.A. (Arroyito)</i>	<i>Arcor S.A. (Lules)</i>	<i>Glucovil S.A.</i>	<i>Ingredion S.A. (Baradero)</i>	<i>Ingredion S.A. (Chacabuco)</i>
Villa María	\$ 780,84	\$ 3.490,16	\$ 1.439,73	\$ 2.084,17	\$ 2.072,12
Río Cuarto	\$ 1.592,05	\$ 3.705,62	\$ 602,50	\$ 2.572,92	\$ 2.138,15
La Laguna	\$ 876,30	\$ 3.585,60	\$ 1.309,60	\$ 2.024,40	\$ 1.941,98

Elaboración propia. (Estos valores no incluyen ganancia de transporte, IVA, seguro de la carga y cantidad transportada).

- Disponibilidad de servicio: la posibilidad de contar con todos los servicios que la industria necesita permite reducir la inversión inicial, ya que no será necesario realizar obras de infraestructura o erogaciones en equipos.

La tabla siguiente, refleja la disponibilidad de servicios que posee cada terreno elegido para la micro localización.

Tabla 5-9. Comparación de servicios en las alternativas			
<i>Servicios</i>	<i>Ubicación del terreno</i>		
	<i>Villa María</i>	<i>Río Cuarto</i>	<i>La Laguna</i>
Infraestructura Energía eléctrica	X	X	X
Infraestructura de gas	X		
Forestación del predio	X	X	
Acuerdos con Universidades	X		
Sistema vigilancia	X		
Sistema de telecomunicaciones (internet, teléfono)	X	X	X
Cerco perimetral	X	X	
Calles internas en el predio	X	X	
Subestación eléctrica	X		
Agua potable	X	X	X
Alumbrado público	X	X	
Desagüe pluvial		X	
Estacionamiento para camiones		X	
Nomenclatura de calles		X	

Elaboración propia. Fuente: Ministerio de industria.

- Disponibilidad de mano de obra: la disponibilidad de personal capacitado para realizar las distintas tareas de la planta es clave para el correcto desenvolvimiento de esta. Una ubicación

cercana a la urbanización no solo garantiza la mano de obra, sino también reduce los costos derivados de radicar el personal en la zona aledaña a la planta, el pago de viáticos, etc.

- Beneficios impositivos: son beneficios especiales otorgados por el gobierno Nacional, Provincial o Municipal, que promueven la radicación de determinadas industrias. En los análisis posteriores se tendrán en cuenta los beneficios otorgados por la Provincia de Córdoba, siendo esta la región tentativa de localización.

La Provincia de Córdoba otorga beneficios impositivos a los proyectos realizados en su territorio. La ley 9.727 otorga exenciones al pago de impuestos provinciales, subsidios por cada nuevo trabajador contratado por tiempo indeterminado, al consumo de energía eléctrica incremental, subsidios de hasta el 50 % de los honorarios del coordinador o gerente para grupos asociativos, subsidios para la capacitación del personal, además de asignaciones de partidas especiales para financiar o cofinanciar proyectos de características innovadoras. (Parque Industrial y Tecnológico Villa María, 2018).

5.3.1 MÉTODO PUNTUACIONES PONDERADAS

Este método consiste en ponderar de acuerdo con su importancia los factores que se deben tener en cuenta para la ubicación de la planta, de manera tal que la sumatoria de todas las ponderaciones se eleve hasta 1.000. Luego se le asigna una puntuación de cada región a cada uno de los factores, a base de porcentaje, representando 100% la perfección con relación al factor considerado. Estos porcentajes se multiplican después por las ponderaciones correspondientes cuyo resultado da idea del grado de perfección. Finalmente, la sumatoria de los grados de perfeccionamiento de todos los factores para cada región da un valor indicando, el mayor de ellos, la región más adecuada y, por lo tanto, la seleccionada.

Tabla 5-10. Método de ponderación para la localización ideal							
Factores	Ponderación	Villa María		Río Cuarto		La Laguna	
		%	Grado	%	Grado	%	Grado
Disponibilidad de materia prima	300	70	210	65	195	75	225
Costo del terreno	200	90	180	60	120	95	190
Suministro de servicios	100	80	80	70	70	40	40
Disponibilidad de mano de obra	100	95	95	90	90	80	80
Beneficios impositivos *	50	80	40	80	40	80	40
Cercanía al mercado consumidor	50	95	47,5	90	45	85	42,5
Flete de materia prima	150	70	105	60	90	65	97,5
Flete de producto terminado	50	95	47,5	90	45	85	42,5
Total	1000		805		695		757,5

Fuente: Elaboración propia.

*Aclaración: se utiliza la misma ponderación para las tres posibles localizaciones, ya que todas se encuentran en la misma provincia por lo que gozan de los mismos beneficios impositivos.

Luego de realizar dicho método, para los tres lotes seleccionados, se llega al resultado de que la ubicación más beneficiosa, por tener la sumatoria de los grados de perfeccionamiento más elevada, es el lote en el Parque Industrial y Tecnológico de Villa María.

Esta ciudad se encuentra ubicada en el centro geográfico de la República Argentina, punto neurálgico del desarrollo económico ya que la atraviesan las principales vías de comunicación del país y Mercosur. La ciudad cuenta con una zona primaria aduanera próxima al parque industrial, lo que le permite reducir costos y tiempos operativos cubriendo las demandas de las empresas. Con la concreción del aeropuerto regional se potencia el desarrollo productivo, económico y de servicios.

A través de la creación del Parque Industrial y Tecnológico, se busca promover el desarrollo local y regional, atraer capitales inversores privados, y fomentar la concentración y el ordenamiento urbano; para de esta manera, generar fuentes de empleo, propender a una mejor planificación urbana y desarrollar un ámbito propicio para la instalación de nuevas industrias y la re localización de las existentes.

5.3.2 INFRAESTRUCTURA PARQUE INDUSTRIAL Y TECNOLÓGICO DE VILLA MARÍA

- Infraestructura de energía eléctrica:
 - Red de alumbrado público
 - Red de electrificación del predio
 - Distribución en baja tensión
 - Distribución en media tensión
- Infraestructura de gas:
 - Instalación planta reductora de presión
 - Ramal de aproximación y alimentación
 - Red de distribución interna
- Infraestructura de agua y cloacas:
 - Red de agua, distribución interna
 - Red de cloacas, distribución interna y conexiones
 - Bombeo e impulsión
- Cordón cuneta y pavimento
- Infraestructura de telecomunicaciones
 - Sistema de telecomunicaciones
 - Sistema de video vigilancia
 - Tendido de triducto – cruce de calzadas
- Cerco perimetral
- Casilla de ingreso
- Forestación del predio
- Subdivisión y mojones

- Pórtico de ingreso
- Puerto seco con aduana permanente
- Centro logístico

En la imagen que se observa a continuación, se muestra resaltado en amarillo el terreno seleccionado para la ubicación de la planta.

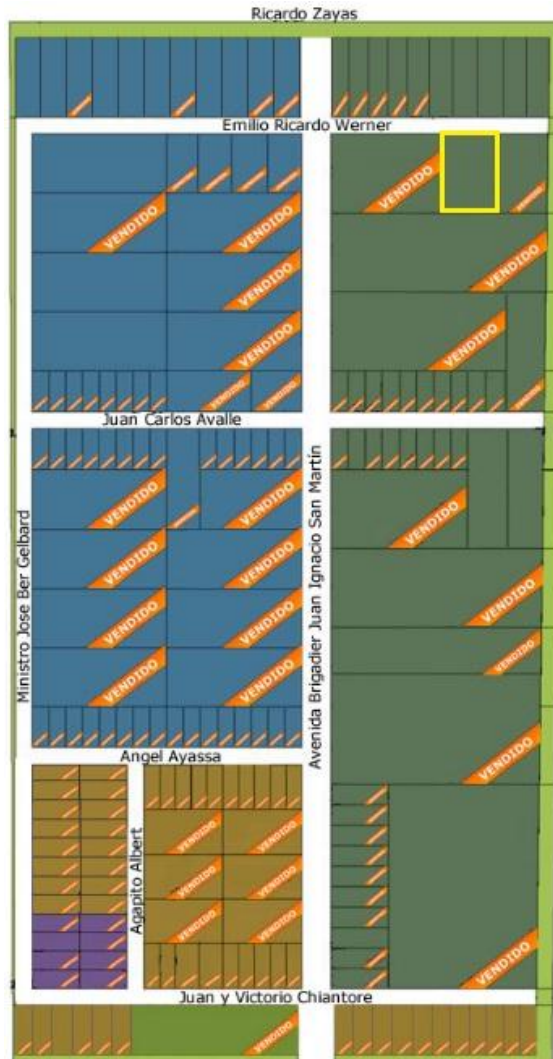


Figura 5-7. Ubicación del terreno.

5.4 CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las proyecciones realizadas en el capítulo 4, en cuanto a la demanda nacional de vitamina B12, y considerando la demanda mundial de la misma, el proyecto tendrá una capacidad inicial de 65 kg/año y una máxima de 90,6 kg/año. Un valor mayor no sería prudente, debido a la

incertidumbre que acompaña a los análisis correspondientes a la demanda, además de las constantes fluctuaciones socioeconómicas que afronta nuestro país.

Se escoge como la mejor ubicación de la planta, el lote disponible en el Parque Industrial y Tecnológico de Villa María, ubicado sobre la ruta 9, km 551,5 Villa María, Córdoba, Argentina. Cuenta con un rápido acceso a la autovía Villa María-Rosario, lo cual permite transportar el producto terminado de forma rápida y eficiente. El lote cuenta con todos los servicios (electricidad, gas natural, agua corriente, cloacas, pavimento, vigilancia, sistema de telecomunicaciones, alumbrado y cercado perimetral) y una buena oferta de mano de obra capacitada en la zona; además el parque industrial consta con convenios de colaboración de trabajo con la Universidad Tecnológica Nacional y la Universidad Nacional de Villa María con la finalidad de que las empresas que se radiquen en el predio accedan a capacitación laboral, asesoramiento y servicio técnico, investigación aplicada y desarrollo tecnológico.

CAPÍTULO 6:
SELECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

6.1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad las vitaminas, en general, se producen por cuatro métodos diferenciados: aislamiento a partir de fuentes naturales, síntesis química, síntesis bioquímica y síntesis microbiana. En el caso concreto de la producción de cobalamina:

- El aislamiento no es viable económicamente, por no conocerse fuentes naturales en las cuales se encuentre en cantidades lo suficientemente elevadas como para que se rentabilice su extracción, que resulta cara y compleja.
- La síntesis química resulta muy tediosa, comprendiendo hasta 70 etapas de reacción, debido a la elevada complejidad estructural de la molécula, por lo que se considera inviable tecnológicamente.
- La síntesis bioquímica implementa procesos de reacción enzimática, simplificando la síntesis química y reduciendo el número de etapas de reacción. No obstante, la simplificación resulta insuficiente, pues en la actualidad sigue sin ser viable desde el punto de vista tecnológico, aunque se postula como una posible opción de futuro.
- La síntesis microbiana es actualmente la única opción viable de producción industrial. Este proceso consiste en obtener el producto de interés a través del metabolismo de un microorganismo. Los más ampliamente estudiados son: *Acetobacterium sp.*, *Propionibacterium freudenreichii* y *Pseudomonas denitrificans*.

El procedimiento consiste en realizar la fermentación en un medio de cultivo adecuado, separar la biomasa producida y extraer la vitamina B12 generada. En la actualidad los científicos orientan sus investigaciones hacia las técnicas de manipulación genética para producir esta vitamina por métodos más económicos.

Su obtención microbiológica se expone a continuación teniendo en cuenta tres aspectos importantes. En primer lugar, se identifican los microorganismos productores de la misma y la cepa a utilizar. Luego se plantea el proceso de biosíntesis y el proceso de producción industrial propiamente dicho, que incluye la fase de fermentación y las etapas de purificación y extracción.

6.2 MICROORGANISMOS

La vitamina B12 es el cofactor más complejo en la naturaleza y es sintetizado exclusivamente por ciertas procariotas. La biosíntesis de esta vitamina implica aproximadamente 30 reacciones enzimáticas de las cuales varias son altamente sensibles al oxígeno.

La producción a escala industrial se ha realizado utilizando *Pseudomonas denitrificans* (vía aeróbica) y *Propionibacterium freudenreichii* (vía anaeróbica) con rendimientos máximos informados de aproximadamente 200 mg/L (Vandame & Revuelta, 2016). Ambas especies son atractivas para la

producción biotecnológica debido a su rápido crecimiento con una simple demanda de nutrientes, su accesibilidad genética, sus altos rendimientos y sus altas productividades volumétricas.

A continuación, se analizan las especies que, como ya se mencionó, han sido estudiadas más ampliamente en la producción de vitamina B12:

- Los procesos que emplean *Pseudomonas denitrificans* presentan el inconveniente de ser aerobios, lo que dificulta en gran medida la operación, siendo el oxígeno el elemento fundamental a controlar en el sistema reaccionante.
- Los procesos que emplean *Acetobacterium sp.* presentan la ventaja de resultar sencillos y versátiles, adaptándose a una gran diversidad de sustratos, pero tienen una productividad notablemente más baja que el resto de los procesos (4 mg/L).
- En caso de usarse *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii* o *ssp. freudenreichii*, se deberán implementar estrategias de control para mantener la concentración de ácido propiónico, subproducto metabólico, en condiciones de correcta operación. Además, en algunos de los procesos que emplean este tipo de cepas se obtienen producciones elevadas, que pueden llegar a los 200 mg/L por ciclo de operación (Vandame et al., 2016) empleando medios de cultivo relativamente sencillos y sin necesidad de incluir operaciones previas de ingeniería genética que, a priori, podrían complicar y encarecen en gran medida la preparación de las cepas.

Como resulta evidente, el principal factor implicado en el éxito o fracaso de un proceso de fermentación es el microorganismo. Una cepa económicamente rentable deberá cumplir una serie de atributos generales, independientemente del proceso en que esté implicada.

1. Tiene que estar disponible en cultivo puro, libre de otros organismos.
2. Tiene que ser capaz de producir fácilmente células vegetativas, esporas u otras unidades de propagación, para aumentar su valor.
3. Tiene que crecer vigorosamente una vez introducida en el fermentador, ya que no todos los organismos crecen adecuadamente en volúmenes grandes, y usar sustratos baratos.
4. No deben ser patógenos y preferiblemente generar el producto en grandes cantidades a un bajo costo.
5. Tiene que formar un producto conveniente, preferiblemente uno solo, fácilmente recuperable y, si es posible, en ausencia de productos colaterales tóxicos.
6. Tiene que producir la sustancia deseada en un tiempo corto, a ser posible menor a 3 días.
7. Es mejor si tiene protección contra posibles contaminaciones, ya sea por crecer a pH ácido, o a elevadas temperaturas.
8. Tiene que ser modificable, es decir, mejorable mediante agentes mutagénicos, pero ha de ser genéticamente estable en ausencia de éstos.
9. Tiene que ser fácilmente conservable en períodos largos de tiempo.

Con respecto al ítem 4, *Propionibacterium freudenreichii* cuenta con la aprobación GRAS¹ por la FDA y la QPS (Qualified Presumption of Safety) y se ha aplicado con éxito a la producción comercial de B12, con una alta producción informada de aproximadamente 200 y 300 mg/L para cepas naturales y modificadas genéticamente respectivamente (Vandame & Revuelta, 2016). Por estas razones, *P. freudenreichii* es la bacteria más favorable para la producción industrial de esta vitamina (Piwowarek, Lipinska, Hac-Szymanczuk, Bzducha-Wrobel & Synowiec, 2017).

6.2.1 PROPIONIBACTERIUM

El género de las *Propionibacterium* (PAB) pertenece a la familia de las *Propionibacteriaceae* y al *phylum actinobacteria*. Los PAB se dividen clásicamente en dos grupos: asociados a productos lácteos (aislados de queso y leche) y cutáneos (piel humana). *P. freudenreichii* y *P. acidipropionici* son los PAB lácteos comúnmente utilizados en los alimentos. La especie *P. freudenreichii* se divide además en dos subespecies (*subsp. freudenreichii* y *subsp. shermanii*) basada dicha división en la utilización de la lactosa y la reducción de nitratos. Sin embargo, esta división fenotípica ha sido cuestionada porque las cepas pertenecientes al subgrupo *freudenreichii* no siempre son lactosa negativas. *P. freudenreichii* es uno de los pocos microorganismos que ha sido ampliamente estudiado para desentrañar la biosíntesis microbiana de la vitamina B12 (Chamlagain, 2016).

Este género fermenta con un amplio rango de fuentes de carbono para obtener energía y son en su mayoría aerotolerantes. El nombre *Propionibacterium* proviene de su capacidad para producir grandes cantidades de ácido propiónico, así como de acetato y dióxido de carbono a partir de fuentes de carbono fermentables. El lactato también puede usarse como fuente de carbono lo que también da como resultado la producción de ácido propiónico como producto final de fermentación.

PAB tiene una vía fermentativa única para producir ácido propiónico. En condiciones anaeróbicas o microaerobias, metaboliza glucosa por glicólisis en piruvato, que luego se oxida a acetato y dióxido de carbono. El poder reductor producido en esta conversión se usa en el ciclo de metilmalonil-CoA, para producir ácido propiónico. La ruta de la metilmalonil-CoA depende de dos vitaminas: biotina para la transferencia de CO₂ y adenosilcobalamina (AdoB12) para la conversión de succinil-CoA en R-metilmalonilo. La ruta convierte el piruvato por un ciclo de citrato inverso en succinil-CoA, que luego se convierte en R-metilmalonilo y finalmente en el producto final ácido propiónico. Se produce ATP en la glucólisis y un ATP adicional en la ruta de metilmalonil-CoA. La dependencia de B12 de la vía explica la producción de esta vitamina por PAB.

Los PAB son capaces de crecer en condiciones microaerobias y pueden usar oxígeno molecular como aceptor de electrones. Sorprendentemente, si un cultivo se desplaza de condiciones anaeróbicas a aeróbicas, *P. freudenreichii* comienza a usar propionato y produce piruvato mediante una ruta de metilmalonil-CoA inversa y utilizando oxígeno como aceptor final de electrones. Se demostró que la

¹ Generalmente Reconocido como Seguro; designación de la FDA (American Food and Drug Administration) de que una sustancia química o sustancia añadida a los alimentos se considera segura por los expertos, y por lo tanto está exenta de la ley federal de alimentos, medicamentos y cosméticos. Esto significa que no produce ni exotoxinas ni endotoxinas.

producción de B12 se detiene en condiciones aeróbicas, pero se reinicia rápidamente cuando se vuelve a cambiar a condiciones anaeróbicas. Otros aceptores de electrones inorgánicos que puede usar PAB son sulfito, nitrato y hierro.

6.2.2 ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LA CEPA

Tabla 6-1. Colección española de cultivos tipo (CETC)	
Nombre comercial	Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii (van Niel 1928) Holdeman y Moore 1970
Denominación de cepa	NCFB 566
Empresa proveedora	Colección Española de Cultivos Tipo (CETC) – Universidad de Valencia
Otras colecciones	ATCC 9614; BUCSAV 270; CCM 121; NCIMB 5964; NCTC 5964; van Niel 6
Tipo de cultivo	Liofilizado
Requerimiento de oxígeno	Anaerobio
Tº de crecimiento	30°C
Tiempo de incubación	24 horas
Grupo de riesgo 1	Bajo riesgo individual y comunitario

Elaboración propia.

6.3 BIOSÍNTESIS Y REGULACIÓN METABÓLICA

La biosíntesis de B12 se divide comúnmente en tres partes: la síntesis de uroporfirinógeno III, la formación del anillo de corrina y la adenilación del anillo de corrina y el ensamblaje del grupo de nucleótidos.

La obtención de B12 se inicia mediante la síntesis de ácido 5-aminolevulinato (ALA), una aminocetona estable. Como se observa en la figura 6-1, ALA se puede sintetizar por dos rutas, ya sea a partir de la condensación de succinil-CoA y glicina (ruta C4) mediada por la enzima ALA sintasa o, más comúnmente, a partir de ácido glutámico (ruta C5), proceso más complejo que requiere de tres enzimas: glutamil-tRNA sintasa, glutamato-tRNA deshidrogenasa y GSA aminotransferasa (Murooka, Piao, Kiatpapan & Yamashita, 2005).

La conversión de ALA en uroporfirinógeno III (urogen III) consta de tres pasos, cada uno mediado por una enzima. La primera de estas enzimas es ALA deshidratasa, que cataliza una reacción de condensación entre dos moléculas de ALA para generar PBG. La siguiente enzima PBG deaminasa, polimeriza cuatro moléculas de PBG en 1-hidroximetilbilano (HMBL). La última enzima de la síntesis de tetrapirrol es uroporfirinógeno III (urogen III) sintasa que se conoce como cosintetasa. Luego, el uroporfirinógeno III puede descarboxilarse como ocurre en la síntesis de hemo y clorofilas, o puede ser metilado para formar precorrin-2, el último metabolito común para la síntesis de la coenzima F430, sirohaem y cobalamina. En la precorrin-2, la vía de la cobalamina se divide en una vía aeróbica y anaeróbica.

En los pasos finales de la síntesis, la reducción del anillo de corrina sirve para estabilizar la quelación de cobalto. Luego, se produce la adenilación del cobalto, formando el ligando β. Finalmente, el α-ligando es producido por un conjunto de reacciones. Primero, se une un brazo de aminopropanol al anillo de corrina y se fosforila o, como alternativa, se une un brazo de aminopropanol ya fosforilado. El grupo de fósforo se activa mediante la adición de un GDP de adenosina a expensas de un GTP. Concomitantemente, se activa un α-ribazol ((α)-D-ribosil-5,6-dimetilbencimidazol) y tiene lugar una reacción transferasa que reemplaza a la adenosina-GDP por α-ribazol y da como resultado la formación de la coenzima B12 (Piwowarek, Lipińska, Hać-Szymańczuk, Kieliszek & Ścibisz, 2017).

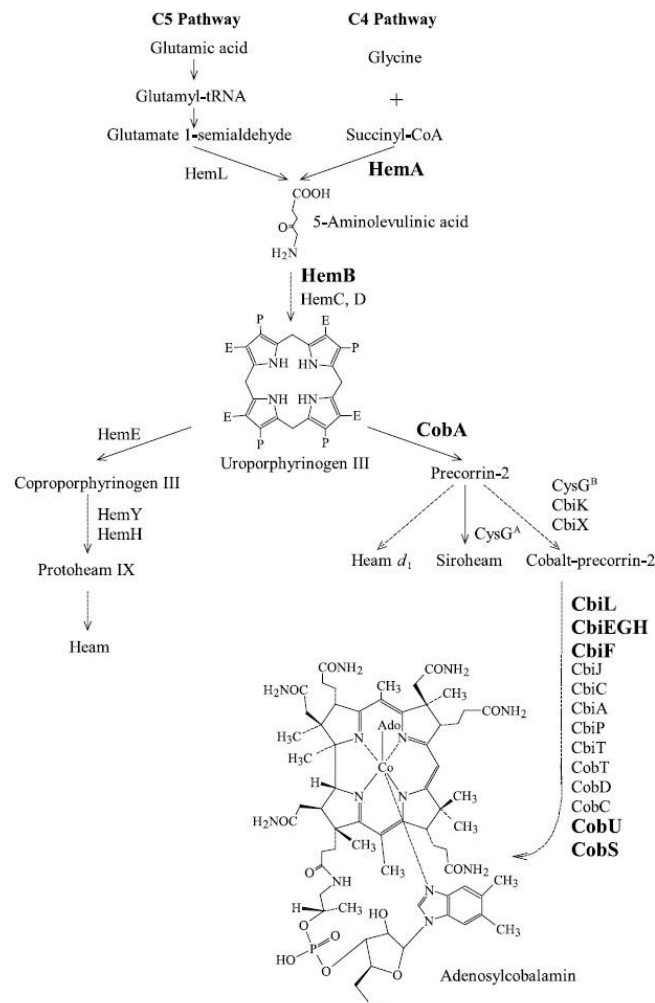


Figura 6-1. Biosíntesis de vitamina B12. Fuente: Murooka et al (2005).

6.4 PROCESO DE PRODUCCIÓN

El proceso de producción se compone de 4 etapas bien diferenciadas, a saber:

1) Propagación de cultivo: comienza en el laboratorio con la cepa liofilizada. Este material microbiológico seleccionado constituye el punto de partida con el cual se debe aumentar la cantidad

de este mediante sucesivos pasajes en erlenmeyers de volúmenes crecientes que son generalmente operados en agitadores de vaivén o rotatorios en cámaras de cultivo.

2) Fermentación: con el material obtenido anteriormente, se siembra el tanque de inoculación y se pasa posteriormente al prefermentador y fermentador industrial. Un proceso esencial ligado a la producción es la preparación y esterilización de los medios que se lleva a cabo también en esta etapa (previamente a la inoculación) mediante un intercambiador de calor.

3) Operaciones y proceso de separación y purificación de los productos: estas etapas comprenden en forma general y sucesivamente: a) separación de la biomasa por centrifugación; b) lisis celular por tratamiento térmico o mecánico con molino de bolas; c) conversión a cianocobalamina por adición de cianuro de hidrógeno o de potasio (esta etapa no es estrictamente necesaria) d) separación por extracción o adsorción; e) purificación por cristalización y finalmente e) aislamiento del producto.

4) Tratamiento de efluentes: si bien no tiene una relación directa con el producto, que es la razón de ser de la industria de fermentación, representa una etapa imprescindible ya que es fundamental controlar la calidad del efluente que sale de la instalación y que es enviado generalmente a un curso de agua, sea un canal, arroyo, un río o al mar (Ertola, Yantorno & Mignone, 2006).

6.4.1 PROPAGACIÓN DEL CULTIVO

La cepa del propio microorganismo se adquiere en la forma liofilizada de algunas de las colecciones de cultivos mencionadas con anterioridad y no debería ser adquirida más que al comienzo de la operación de la planta, en caso de conservarse en condiciones en las que su reproducción pudiese llevarse a cabo correctamente cuando correspondiese.

Al tener la cepa liofilizada, es necesario realizar algunas operaciones previas para disponer del microorganismo en forma activa para la fermentación. Las más relevantes se mencionan a continuación:

- **ACTIVACIÓN DE LA CEPA:** El microorganismo se reconstituye y se siembra utilizando el medio de cultivo, las condiciones de incubación y el procedimiento indicado en las instrucciones del organismo proveedor de la cepa. Luego de activar la cepa se debe ir incrementando el volumen del recipiente de cultivo, para conseguir la velocidad de crecimiento adecuada. Es vital esta operación para que a escala industrial se alcancen los resultados óptimos.
- **PREPARACIÓN DEL INÓCULO:** El inóculo se prepara con la composición idéntica al medio de fermentación, pero en menor volumen, realizando el mismo ajuste de pH y condiciones de esterilidad. Después se realiza el pasaje celular de la cepa activada y por último se procede a la incubación a 30 °C, con agitación durante 24 horas (Wang, Zhang, Jiao, Liu y Wang, 2015). Finalmente se agrega el mismo al fermentador para iniciar la fermentación, siendo el volumen del inóculo el 5% del volumen del fermentador.

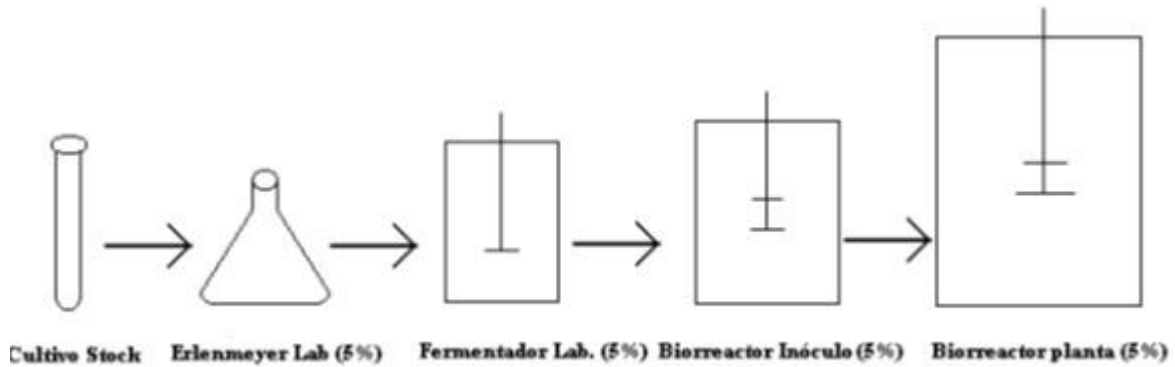


Figura 6-2. Preparación del inóculo. Fuente: elaboración propia.

6.4.2 FERMENTACIÓN

Un proceso de fermentación típico es esencialmente un proceso que se lleva a cabo en un recipiente llamado fermentador o en general, biorreactor, mediante el cual determinados sustratos que componen el medio de cultivo son transformados por acción microbiana en metabolitos y biomasa. El microorganismo va aumentando en su concentración en el transcurso del proceso al mismo tiempo que el medio se va modificando y se forman productos nuevos como consecuencia de las actividades catabólicas y anabólicas.

Las funciones del biorreactor son:

- a) Mantener las células uniformemente distribuidas en todo el volumen de cultivo a fin de prevenir la sedimentación o la flotación.
- b) Mantener constante y homogénea la temperatura.
- c) Minimizar los gradientes de concentración de nutrientes.
- d) Suministrar oxígeno a una velocidad tal que satisfaga el consumo cuando sea necesario.
- e) El diseño debe ser tal que permita mantener el cultivo puro; una vez que todo el sistema ha sido esterilizado y posteriormente sembrado con el microorganismo deseado.

Para satisfacer los cuatro primeros puntos es necesario que el biorreactor esté provisto de un sistema de agitación, así como una camisa o un serpentín por donde circula un fluido caliente o frío, además para el punto d) se requiere de un sistema que inyecte aire en el cultivo (Ertola et al., 2006).

Entre los objetivos principales de un sistema de agitación, caben destacar los siguientes:

- Mezclar los fluidos y la fase gaseosa,
- Dispersar el aire y permitir la transferencia del oxígeno,
- Poner en suspensión las partículas sólidas y,
- Mantener un entorno uniforme y homogéneo en todo el recipiente (Stanbury, Whitaker & Hall, 1995).

Esto último es particularmente importante para la dispersión de la biomasa y la transferencia de calor. Los productos metabólicos y el calor se dispersan fácilmente, por lo que, no son un factor

limitante para el crecimiento del microorganismo. La barrera principal de transferencia del oxígeno en la fase líquida es su baja solubilidad en agua y, al hacerse mayor la capa de agua que debe cruzar, aumenta la dificultad para que llegue a la célula (Alvarado Palacios, 2009).

6.4.2.1 MEDIOS DE FERMENTACIÓN Y SELECCIÓN

El grado en que un microorganismo puede transformar los componentes del medio de cultivo en nueva biomasa y productos juega un papel fundamental, a punto tal que puede llegar a ser factor determinante de la viabilidad de un proceso en gran escala. Los rendimientos alcanzados en biomasa y productos son de relevancia debido a que, generalmente, el valor de los sustitutos empleados en la formulación de medios de cultivo tiene una importancia sustancial en el costo de operación de las plantas industriales. Desde este punto de vista, resulta de sumo interés poder llegar a determinar, estimar o predecir rendimientos que den cuenta de las transformaciones que se están llevando a cabo en el biorreactor.

Propionibacterium exhibe un metabolismo complejo, pero tiene pocos requerimientos nutricionales. Esta cepa sintetiza formas de coenzima de B12 (AdoB12 y MeB12) y pequeñas cantidades de cobamidas inactivas para humanos, por ejemplo, pseudovitamina B12. PAB fermenta una variedad de sustratos, que incluyen carbohidratos, polioles tales como glicerol y ácidos orgánicos como ácido láctico.

La preparación del medio para el desarrollo del proceso de fermentación es una etapa fundamental para asegurar la productividad de estos. El medio de cultivo debe contener los elementos necesarios tanto para la síntesis de material celular como para permitir la formación de producto, suministrar energía para la síntesis de metabolitos y para el mantenimiento celular, además de satisfacer los objetivos técnicos y económicos del proceso. En la síntesis de B12, la fuente de carbono del medio de cultivo puede consistir en glucosa, sacarosa o una mezcla de glucosa y fructosa (melaza invertida). En este sentido, como afirman Abou-Taleb Khadiga, Mashhoor, Sohair, Nasr y Sharaf (2005) la capacidad de *P. freudenreichii subsp. shermanii* para producir vitamina B12 se ve notablemente afectada por la fuente de carbono del medio, determinando tras una serie de ensayos que el lactato sódico y la glucosa son las fuentes de carbono más adecuadas. El medio se complementa con compuestos nitrogenados que también proporcionan potenciadores del crecimiento y otros nutrientes como el extracto de levadura, el hidrolizado de caseína y el licor de macerado de maíz. Por lo general, se añaden otros componentes para estimular la fermentación: pequeñas cantidades de sales ferrosas, mangánicas y de magnesio, además de sales de cobalto y el precursor B12 5,6-dimetilbenzimidazol. La betaína y, en cierta medida, la colina y el ácido glutámico presentan efectos estimulantes en la producción de B12 (Vadame & Revuelta, 2016).

Por lo tanto, las principales materias primas que se emplean en el proceso fermentativo son:

- Glucosa ($C_6H_{12}O_6$) como fuente carbonada, la cual se adquiere de las empresas productoras de jarabe de glucosa de nuestro país nombradas en el capítulo 3.
- Un medio complejo como el licor de maceración de maíz.

- Una fuente de nitrógeno, generalmente sulfato de amonio ((NH₄)₂SO₄).
- Un sistema amortiguador de pH, como dihidrógeno fosfato de potasio (KH₂PO₄).
- Precursor vitamínico 5,6-dimetilbenzimidazol (DMB).
- Una sustancia que ceda el ion cobalto que se presenta en la estructura de la molécula de cobalamina. Generalmente con este fin, se emplea cloruro de cobalto (CoCl₂), sal que en disolución en el medio de cultivo aporta iones de cobalto en cantidad suficiente para que se efectúe la síntesis de vitamina.
- Agua desionizada en grandes cantidades en comparación con el resto de las materias primas.

Varios autores han llevado a cabo ensayos para determinar el medio de cultivo óptimo para la producción de la vitamina, así como su rendimiento. Abou-Taleb Khadiga et al (2005) encontraron que utilizando un medio de cultivo con la siguiente composición: glucosa 20 g, sulfato de amonio 3 g, extracto de carne 5 g, KH₂PO₄ 2 g, extracto de levadura 5 g, cloruro de cobalto 0,01 g en un litro de agua destilada, pH ajustado a 7 e incubando a 30 °C durante 4 días como cultivo estático y 4 días como cultivo sumergido y añadiendo el 5,6 dimetilbencimidazol (DMB) a los cultivos de fermentación 24 h antes del final del período de incubación, se obtiene un rendimiento para el *P. freudenreichii* spp. *shermanii* y spp. *freudenreichii* de 61,71 µg vitamina/100 ml de medio de cultivo y 89,08 µg vitamina/100 ml de medio de cultivo, respectivamente.

Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005) utilizaron un medio de cultivo con la siguiente composición (en g/L): glucosa, 20; agua de macerado de maíz, 50; KH₂PO₄, 2; (NH₄)₂HPO₄, 4; FeSO₄.7H₂O, 0,005; MnSO₄.H₂O, 0,0025; MgSO₄.7H₂O, 0,010; CaCl₂.6H₂O, 0,010; NaCl, 0,010; CoCl₂.6H₂O, 0,010; manteniendo la temperatura en 37 °C, el pH en 6,5 y fermentando *P. freudenreichii* en anaerobiosis, obteniendo un factor de conversión global de sustrato en células (Y_{X/S}) de 0,2 g/g y un factor global de conversión de células en vitamina B12 (Y_{B12/X}) de 0,09 mg/g. Esto se traduce en un rendimiento de 1,35 mg B12/L de medio de cultivo.

Resultan relevantes los resultados a los que arribaron Wang, Zhang, Jiao, Liu y Wang (2015), llevando a cabo una fermentación anaeróbica con *P. freudenreichii* en un medio de cultivo cuya composición es la que sigue: (por litro de agua desionizada) glucosa, 60 g; agua de macerado de maíz (CSL), 40 g; dihidrógeno fosfato de potasio 4,6 g; cloruro de cobalto 0,0127 g y 0,9 mg del precursor DMB; pH ajustado a 6,8-7 por 160 horas. El rendimiento obtenido fue de 0,98 mg de B12/g de glucosa, lo que se traduce en 58,8 mg de vitamina/litro de medio de cultivo.

Como consecuencia de lo mencionado en el último párrafo, se utilizará el medio de cultivo para la fermentación del *P. freudenreichii* que se observa en la Tabla 6.1 y se utiliza, para los cálculos, un rendimiento de 56 mg/L, ya que se tienen en cuenta las pérdidas del proceso.

Tabla 6-2. Composición del medio de cultivo en la fermentación	
<i>Componente</i>	<i>Cantidad</i>
Agua desionizada	1 litro
Glucosa	60 g
CSL	40 g
KH ₂ PO ₄	4,6 g
NH ₄ NO ₃	3 g
CoCl ₂	0,01 g
DMB	0,9 mg

Cabe destacar que se trata de un medio complejo ya que en su composición interviene el licor de macerado de maíz, sustancia de origen vegetal. Como se mencionó anteriormente, los sólidos de este licor constituyen los llamados factores de crecimiento y están compuestos en su mayoría por nitrógeno proteico, ácido láctico, cenizas, ácido fítico y vitaminas del grupo B.

6.4.2.2 CONDICIONES DE FERMENTACIÓN

Una vez que se tiene el medio de cultivo, éste se debe esterilizar, es decir, reducir el número de microorganismos del medio de fermentación de manera de evitar cualquier tipo de contaminación y, por lo tanto, evitar la competición por los nutrientes y permitir, de esta manera, que el microorganismo específico utilizado dé los rendimientos en biomasa y/o metabolitos específicos. Esta etapa se realiza por medio de calor indirecto, en un intercambiador de calor, para lograr los parámetros de esterilidad (121 °C – 30 segundos) (Gómez Manrique, 2017), tomando como referencia la cepa *Bacillus stearothermophilus*. A continuación, se enfría el medio de cultivo a una temperatura próxima requerida por el fermentador. En general, la temperatura del cultivo se establece en 30 °C, cerca de la temperatura de crecimiento óptimo del PAB. El pH del cultivo debe controlarse, generalmente en el rango 6.5-7, para neutralizar los ácidos orgánicos acumulados y evitar la inhibición del cultivo por un pH bajo debido a la presencia de ácidos acéticos y propiónicos no disociados. El proceso de fermentación se lleva a cabo en anaerobiosis durante 160 horas, agregándose el dimetilbencimidazol a las 84 horas, condición que aumenta los rendimientos y reduce el tiempo de fermentación (Vadame & Revuelta, 2016). El DMB es uno de los factores claves en la biosíntesis de B12 y juega un papel importante en el proceso de producción. En cantidades insuficientes, la biosíntesis produce formas inactivas de B12, mientras que la adición temprana de DMB suprime la producción de la vitamina. Debido a esto, el DMB se agrega al medio de cultivo después de los 3 primeros días de fermentación (Chamlagain, 2016).

6.4.2.3 REGIMEN DE TRABAJO

Un punto importante para considerar es el régimen de trabajo, lo que implica seleccionar entre una producción en modo continuo o discontinuo. Un sistema discontinuo o batch supone un ciclo compuesto por una esterilización, carga del fermentador, desarrollo de biomasa y producción del compuesto, vaciado y lavado. Este ciclo se repite tantas veces como sea necesario para alcanzar la producción preestablecida.

Un proceso continuo, por otro lado, implica un conjunto de reactores funcionando en serie o paralelo (dependiendo de las características del microorganismo y de la producción deseada) generando biomasa y producto de forma constante, durante un período anual establecido (debe tenerse en cuenta un tiempo de parada para mantenimiento). Para que esto sea posible es necesario determinar la etapa de mayor producción y mantenerla estable. A continuación, en la tabla 6-3, se pueden observar las características de estos dos tipos de procesos.

Tabla 6-3. Características de sistemas continuos y discontinuos		
<i>Aspecto</i>	<i>Continuo</i>	<i>Discontinuo</i>
Comunicación con el medio ambiente	Sistema abierto	Sistema cerrado excepto por aireación
Tamaño de la instalación	Instalaciones relativamente pequeñas. Ahorros en terreno e instalaciones	Instalaciones relativamente grandes. Gran inversión en terreno e instalaciones
Reactor	En todo el reactor, las concentraciones son constantes	Concentración de los sustratos y productos varían con el tiempo
Control del conjunto de acciones en el sistema	Control complejo. Debe emplearse control automático dado que el control del reactor es más difícil. El control debe ejercitarse sobre el flujo de los materiales	Control simple. Es más fácil de controlar las condiciones del reactor (pH, presión y temperatura). Puede realizarse control manual
Medio	El medio se va añadiendo continuamente al reactor y se elimina igual volumen de producto	Contiene una cantidad limitada de medio. El sustrato se añade al principio
Latencia del inóculo	El inculado se mantiene estable en la etapa de máximo crecimiento	El inculado pasa a través de todas las fases de crecimiento
Cantidades producidas	Preferible para producción a gran escala	Preferible para producción a pequeña escala
Extracción del producto	El producto se extrae continuamente	La recuperación del producto sólo es posible cuando la fermentación finaliza
Variedad del producto en la planta	Preferible para la producción de un producto central y constante	Preferible cuando la planta produce una amplia gama de productos y cuando es factible que el producto cambie en el futuro, usando el mismo reactor
Etapas de desarrollo del producto	Preferible después de la conclusión de todas las etapas de la puesta en marcha y pruebas de factibilidad económica	Preferible cuando el proceso es relativamente nuevo y aún desconocido. En este caso la inversión inicial es en un reactor discontinuo más

		pequeño, y por lo tanto el riesgo económico es menor
Solución de problemas	Las instalaciones están interconectadas, por lo que un fallo en una causa un paro en todas las demás. El material que ha sido dañado no puede ser reparado en las mismas condiciones de trabajo. Debe ser aislado y el proceso se reinicia	Un fallo o hacer frente a un lote que requiere "reparación" no causan problemas en las otras etapas. Pruebas adecuadas se llevan a cabo después de cada etapa

En la mayoría de las fermentaciones industriales se utiliza el método discontinuo. En algunos casos, los sistemas continuos pueden ser más eficaces, en términos de productividad del fermentador y de volúmenes elevados de salida de producto. Sin embargo, este sistema de fermentación presenta desventajas críticas en la estabilidad del proceso, la que, en caso de no conseguirse, significa pérdidas elevadas en volumen. Además, una contaminación externa supone pérdidas adicionales en la producción.

Analizando las distintas modalidades de trabajo, se elige llevar a cabo el proceso de fermentación en régimen discontinuo, en un reactor batch de tipo tanque agitado con refrigeración, procesándose por lotes. El tiempo total de fermentación es de 160 horas (7 días aproximadamente). Como se mencionó anteriormente, el fermentador está provisto de una chaqueta o un serpentín para mantener la temperatura constante y un agitador de turbina de palas planas que gira a una velocidad de 30-40 rpm aproximadamente, produciendo un flujo radial, tangencial y vertical. La agitación permite la homogeneización de la temperatura, del pH y de la concentración de nutrientes en el fermentador.

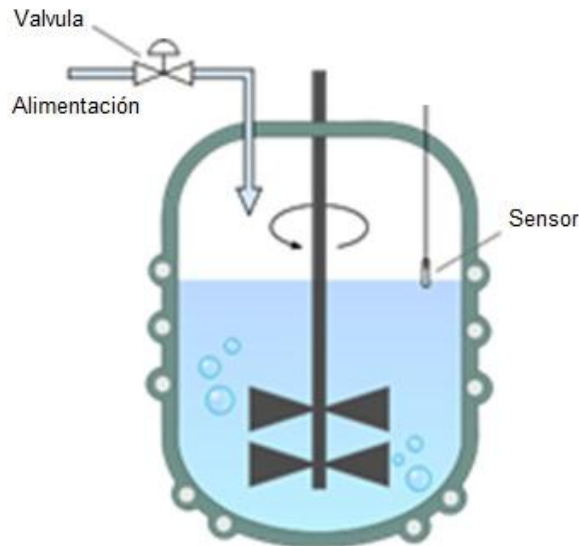


Figura 6-3. Fermentador tanque agitado. Fuente: Ertola, Yantorno y Mignone (2006).

Es necesario tener en cuenta que los medios de cultivo suelen producir espuma, ya que son ricos en materia orgánica. Este inconveniente puede eliminarse utilizando un rompe espuma o mediante el agregado de antiespumantes. Por otra parte, el fermentador debe contar con sistemas de control de temperatura y pH y sensores de CO₂, ya que a lo largo del proceso de fermentación es necesario conocer las condiciones en las que se encuentra el cultivo y el medio. Todos los sensores han de ser esterilizables y estar conectados a un sistema para conocer las condiciones internas. Finalmente, el biorreactor debe contar con un sistema para tomar muestras, impidiendo éste la contaminación en ambos sentidos.

6.4.3 SEPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS

Este proceso incluye las diversas etapas de procesamiento que se llevan a cabo después de la etapa de fermentación o bioconversión, incluida la separación, purificación y envasado del producto. Como se mencionó anteriormente, las fermentaciones producen una mezcla de metilcobalamina (MeB12), hidroxicobalamina (OHB12) y adenosilcobalamina (AdoB12). La hidroxicobalamina se obtiene cuando las cobalaminas se convierten a la forma de cloro, sulfato o nitrato durante la extracción y luego se someten a un intercambio iónico alcalino. La AdoB12 y la MeB12 se aíslan directamente del medio de fermentación. El objetivo principal de estas etapas es aislar y producir B12 con un alto grado de pureza, particularmente cuando el organismo productor no es de calidad alimentaria o está genéticamente modificado. La vitamina B12 y sus derivados están presentes dentro de la célula, por lo cual, se aísla y purifica o la masa celular seca se usa como concentrado en alimentos para animales.

Este proceso de separación y purificación para la B12 intracelular comienza cuando se envía el medio de cultivo a una centrífuga. En este dispositivo se centrifuga en régimen continuo retirándose el sobrenadante. El líquido obtenido en la centrifugación, que es una disolución acuosa de los componentes del medio de cultivo y los subproductos del metabolismo bacteriano, se envía a tratamiento de efluentes, mientras que el sólido sobrenadante, compuesto por la población de bacterias productora de la fermentación, se envía a la etapa siguiente de ruptura celular. En esta última el objetivo es romper las células de manera de liberar la vitamina B12 contenida dentro de ellas y existen dos procesos diferentes para lograrlo. En uno de ellos, la ruptura celular se produce en un molino de bolas, donde se obtiene un sólido, compuesto por los residuos de la membrana celular húmeda, y un líquido, el medio intracelular en el cual está contenida la vitamina B12 producida por la bacteria. Se considera que en su operación no se produce aumento de temperatura, al actuar el líquido como lubricante en el equipo. En el otro proceso, la masa celular centrifugada se calienta como una suspensión acuosa para lisar las células a una temperatura entre 80-120 °C durante 10-30 minutos a pH 6,5-8,5. Las formas de B12 producidas se convierten en cianocobalamina (CNB12), mediante la adición de cianuro de potasio, generalmente en presencia de nitrito de sodio y calor.

La suspensión obtenida en la etapa anterior (por cualquiera de los métodos) se puede separar ya sea por centrifugación o por filtración. Aquí, se separa una fase líquida, compuesta por el citoplasma (fundamentalmente agua), material genético, lípidos y la propia vitamina B12, de una fase sólida,

compuesta por los restos de membrana plasmática y pared celular (fundamentalmente lípidos). La fase sólida se envía a tratamiento de residuos, mientras que el líquido obtenido se envía a un adsorbedor o columna de intercambio iónico.

El adsorbedor consiste en una torre de lecho fijo empaquetado de Duolite S861. Para abastecer las necesidades del proceso se necesitan dos torres, cada una alterna los períodos de adsorción y desorción. Por lo tanto, de los adsorbedores salen y entran alternativamente diferentes corrientes líquidas, según se esté llevando a cabo la operación de adsorción o regeneración. Cuando se produce la operación de adsorción, a la torre de lecho fijo entra la corriente líquida procedente de la centrifuga (o del equipo de filtración) y sale una corriente líquida cuya composición es idéntica a la de la alimentación, pero habiéndosele retirado toda la vitamina B12. Esta queda adsorbida en el lecho de la resina Duolite S861. Para la operación de desorción o regeneración, se alimenta a la torre con una disolución acuosa de metanol al 40 %, extrayéndose un efluente enriquecido en cobalamina. El lecho adsorbe durante un período de 25 horas hasta saturarse, mientras que el proceso de desorción se lleva a cabo en un tiempo de 10 minutos. Ambos procesos se llevan a cabo a 25 °C y pH 5. El lecho está compuesto por partículas de 0,4 mm de diámetro, con una porosidad de 0,4.

La disolución acuosa de metanol y cobalamina que proviene de la regeneración del lecho de adsorción, se envía al cristizador, donde se concentra por evaporación a un vacío del 85 % (0,15 atm de presión) y una temperatura de 48 °C. La solución se concentra al evaporarse el disolvente, saliendo este último en estado gaseoso del equipo hacia el condensador. Aquí se enfría hasta 25 °C para reutilizarse, recirculándose como agente extractor en el adsorbedor. La disolución concentrada con la cobalamina precipitada pasa del cristizador al filtro-secador donde, por una parte, se obtiene el sólido precipitado como cobalamina de alta pureza (98 %), y por otra, una disolución acuosa de metanol y cobalamina, saturada de ésta, la cual se recircula mezclándose con el efluente del adsorbedor, compuesto también por agua, metanol y cobalamina. Finalmente, la vitamina debe almacenarse a 4 °C para evitar su deterioro.

En la imagen que sigue se muestra el proceso de producción de vitamina B12 y sus etapas principales:

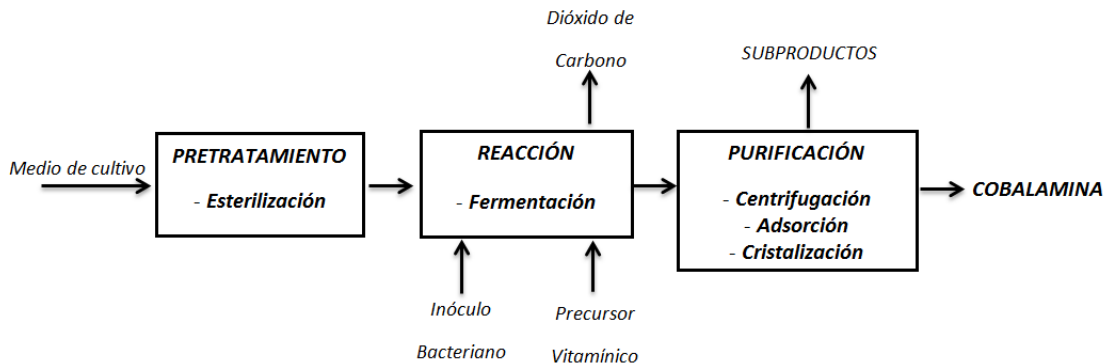


Figura 6-4. Bioproceso de producción de vitamina B12. Fuente: Elaboración propia.

6.4.4 TRATAMIENTO DE EFLUENTES

El problema de los efluentes industriales y cloacales está íntimamente relacionado con la contaminación ambiental, ya que constituye una de sus causas. La denominación de efluentes industriales se aplica a un conjunto muy variado de residuos que se obtienen como consecuencia de la actividad industrial.

Las industrias pueden generar residuos líquidos, sólidos o gaseosos. Aunque estos últimos ocasionan problemas graves como es el caso de gases muy tóxicos como el anhídrido sulfuroso o el ácido cianhídrico, los efluentes líquidos y sólidos son los que tienen mayor interés para la microbiología industrial, dadas las posibilidades que ofrecen los métodos biológicos para el tratamiento o aprovechamiento de los mismos (Ertola et al., 2006).

La diversidad de las aguas de proceso dentro de la industria farmacéutica es considerable, siendo las características típicas de las aguas residuales generadas en este tipo de industria las que se detallan a continuación:

- Elevado contenido de materia orgánica, parte de ella siendo fácilmente biodegradable (típicamente disolventes, tales como alcoholes, glicoles, etc.).
- Producción periódica y gran variabilidad en la composición (el agua puede variar día a día, según el periodo del año o por cambios en la producción de cara al futuro).
- Pueden contener compuestos tóxicos y persistentes.
- Los tratamientos biológicos requeridos suelen ser de baja carga y con múltiples fases.
- Normalmente las aguas contienen tanto compuestos fácilmente biodegradables como sustancias orgánicas más resistentes.

Son fundamentalmente dos las técnicas de medida que se utilizan para determinar la calidad de un efluente: DBO, es decir, la demanda biológica de O_2 y la demanda química, que puede determinarse por el valor de $KMnO_4$ o por el $Cr_2O_7K_2$, que es el que más se utiliza como demanda química y se lo simplifica como DQO (Nemerow & Dasgupta, 1998).

Las aguas residuales de la fabricación de productos químicos especiales y antibióticos, incluyendo vitaminas B1, B2 y B12, entre otras, poseen las siguientes características contaminantes: DBO entre 1500 y 1900 ppm, sólidos en suspensión entre 500 y 1000, pH de 1 a 11.

Los residuos líquidos generados en la producción de vitamina B12 son de tipo bacteriano, en general el sobrenadante de los caldos de fermentación y las bacterias que se van a desechar, realizándose previamente a su vertido una inactivación por esterilización con parámetros de 30 segundos, a 121 °C (Comisión Nacional de Medio Ambiente, 2001).

CAPÍTULO 7:
BALANCE DE MASA Y ENERGÍA

7.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen los balances de masa y energía inherentes al proceso total de obtención de vitamina B12, como así también para cada una de las etapas. Para llevar a cabo este objetivo, se analizan las corrientes másicas entrantes y salientes de cada etapa, la composición de estas y requerimientos energéticos. Estos balances se dividen en tres etapas principales: pretratamiento, fermentación y finalmente la extracción y purificación del producto. Con el resultado de estos balances es posible el dimensionamiento y adopción de los equipos necesarios.

Los días de actividad de la planta al año son 350, considerando 15 días de parada destinados a mantenimiento y detenciones imprevistas. Debido a que el proceso fermentativo tiene una duración de 7 días, se trabaja con 7 fermentadores, por lo que se tienen 350 batch al año.

Si bien la demanda a satisfacer para el año 10 del proyecto arrojado en el capítulo 4 es de 90,6 kg anuales, se considera una sobre producción del 3%, utilizando para los cálculos 93,2 kg. Esto es así, debido a que se tiene en cuenta una pérdida de 10 batch al año por razones de calidad, contaminaciones, etc.

Un ciclo de trabajo, desde el comienzo al final de cada batch, se considera de 197 horas. Cada día laboral es de 24 horas y se divide en 3 turnos rotativos de 8 horas cada uno. En la tabla 7-1 se detalla la programación de un ciclo de trabajo, el mismo se repite diariamente.

La glucosa se compra mensualmente debido a la disponibilidad durante todo el año, la proximidad a grandes productoras y a la poca cantidad que se requiere para el proceso. En el caso de Glucovil, empresa productora de esta materia prima, la transporta en camiones tanques de acero inoxidable y en módulos de entrega de 9, 21 y 29 toneladas, donde se utiliza el de 9 toneladas. Una vez en la planta, la misma se almacena en un tanque a temperatura ambiente.

Al igual que la materia prima principal, el licor de macerado de maíz (CSL), se adquiere también una vez al mes, en camiones tanque de acero inoxidable de 5000 litros. Al llegar a la planta, se pasteuriza antes de ser almacenada para prolongar su vida útil. En cuanto a los demás insumos, se adquieren según las necesidades del proceso, almacenándose en un depósito en sus respectivos envases.

Tabla 7-1. Diagrama de un ciclo de trabajo

<i>Hora</i>	<i>Lunes</i>	<i>Martes</i>	<i>Miércoles</i>	<i>Jueves</i>	<i>Viernes</i>	<i>Sábado</i>	<i>Domingo</i>	<i>Lunes</i>	<i>Martes</i>	<i>Miércoles</i>	<i>Jueves</i>	
0:00-2:00	<i>Inóculo de 12 litros</i>	<i>Inóculo de 25 litros y Pretratamientos</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Fermentación</i>	<i>Extracción y purificación</i>	<i>Extracción y purificación</i>	
2:00-4:00												
4:00-6:00												
6:00-8:00												
8:00-10:00												
10:00-12:00												
12:00-14:00												
14:00-16:00												
16:00-18:00												<i>Extracción y purificación</i>
18:00-20:00												
20:00-22:00												
22:00-24:00												

7.2 DESCRIPCIÓN DE LAS ETAPAS DEL PROCESO

A continuación, se describen de forma general los aspectos técnicos relativos a la operación de la planta de producción de cobalamina. Junto con dicha descripción se adjuntan las figuras 7-2, 7-3, 7-4 y 7-5, en las cuales se observa el diagrama de flujo del proceso de producción de vitamina B12.

En la imagen 7-1 se observa un diagrama de bloques de las tres principales etapas del proceso y en la 7-2 se adjunta un diagrama de flujo del proceso que se describirá en los apartados siguientes, a fin de comprender mejor la operación llevada a cabo y poder realizar el correspondiente balance de masa y energía.

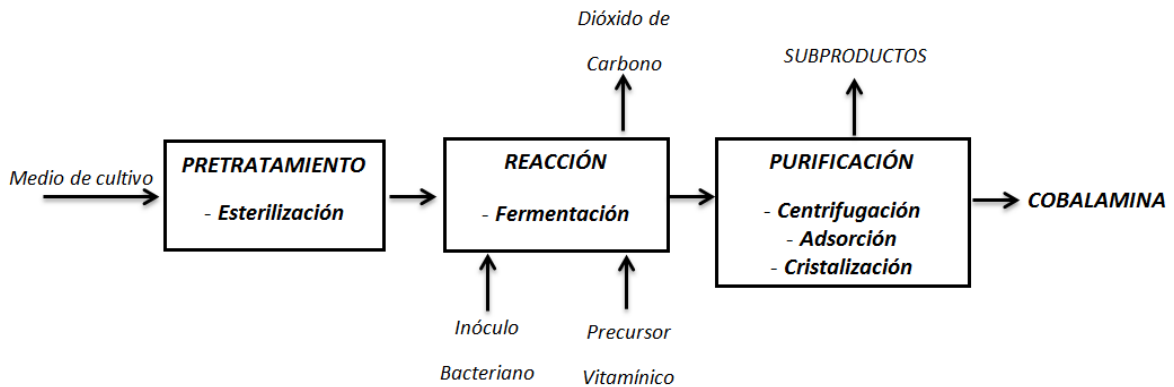


Figura 7-1. Bioproceso de producción de vitamina B12. Fuente: elaboración propia.

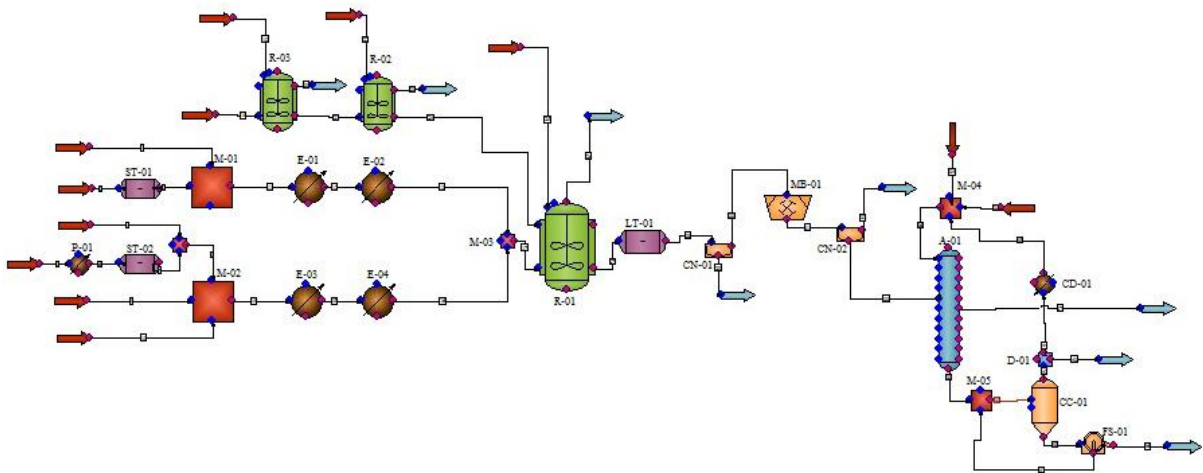


Figura 7-2. Diagrama de flujo del proceso. Fuente: elaboración propia.

7.2.1 ETAPA DE PRETRATAMIENTO

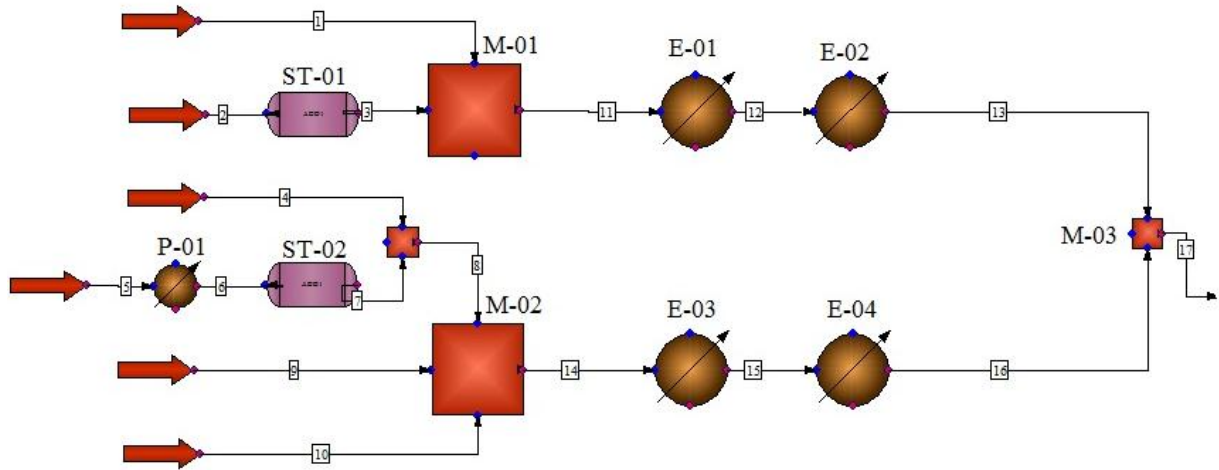


Figura 7-3. Diagrama de flujo de la sección de pretratamiento de materias primas. Fuente: elaboración propia.

Como se observa en la imagen 7-3, el medio de cultivo debe prepararse a partir del mezclado de sus sustancias componentes. Para evitar la degradación temprana del mismo, la mezcla de la disolución de glucosa y la disolución fosfatada, que lo componen, se efectúa antes de comenzar la etapa de reacción en el mezclador M-03 para luego pasar al fermentador R-01.

La glucosa almacenada en ST-01 se disuelve en agua desionizada en el mezclador M-01. El dihidrógeno fosfato de potasio, el cloruro de cobalto y el CSL almacenado en ST-02, previamente pasteurizado (P-01), se disuelven en agua desionizada en el mezclador M-02.

Tanto la disolución de glucosa que sale de M-01, como la disolución fosfatada que sale de M-02 deben esterilizarse. Estas corrientes se esterilizan por separado para evitar pérdidas en la calidad de los nutrientes debido a las reacciones de Maillard, las cuales se producen por la reacción entre grupos carbonilos de la glucosa y grupos amino del CSL (Stanbury, Whitaker & Hall, 1995). El tratamiento de esterilización es idéntico en ambos casos, la corriente líquida de salida de cada mezclador se alimenta a un intercambiador de calor (M-01 a E-01 y M-02 a E-03) previo aumento de su presión para evitar que se evapore. En los intercambiadores de calor (E-01 y E-03) se aumenta la temperatura de la corriente hasta 121 °C, manteniéndose así 30 segundos para asegurar la lisis celular. Tras este aumento de temperatura, sendas corrientes líquidas se alimentan a otro intercambiador (E-01 a E-02 y E-03 a E-04) donde su temperatura se disminuye hasta 40 °C.

Una vez se ha llevado a cabo el proceso de esterilización las corrientes de salida de los trenes de esterilización son enviadas al mezclador M-03, que actúa como tanque pulmón previo a la entrada al reactor.

7.2.2 ETAPA DE FERMENTACIÓN

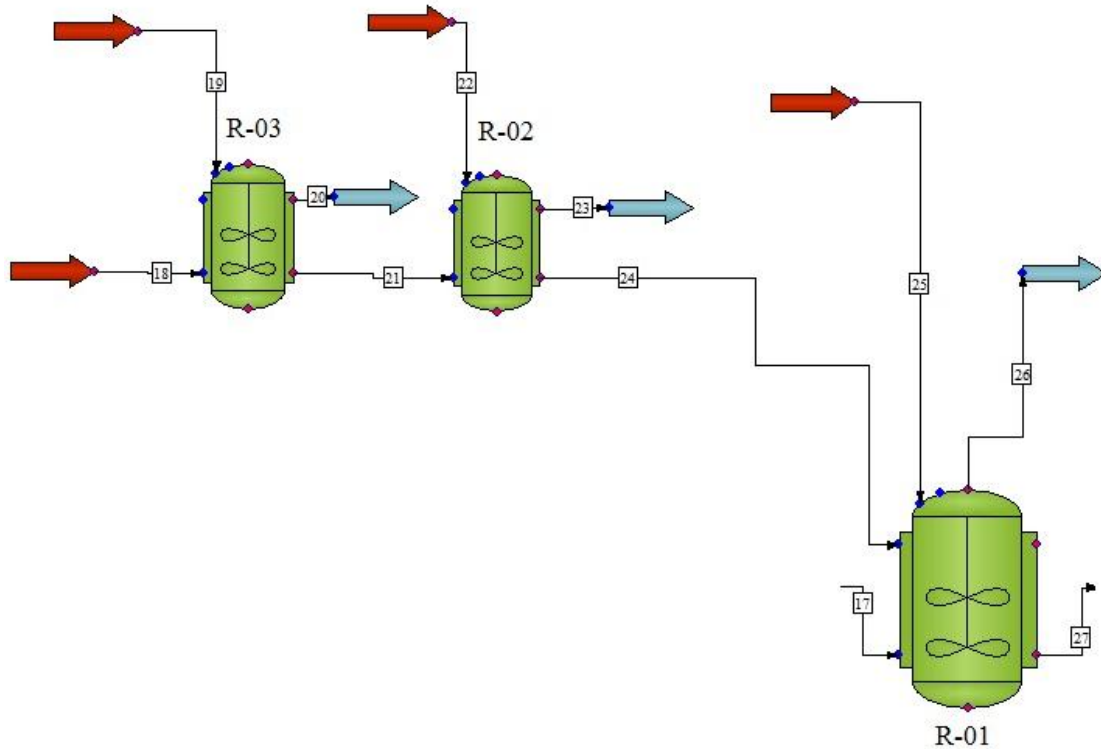


Figura 7-4. Diagrama de flujo de la sección de fermentación. Fuente: elaboración propia.

El proceso de fermentación se lleva a cabo en régimen discontinuo, en un reactor batch de tipo tanque agitado con refrigeración, procesándose por lotes.

Teniéndose el medio de cultivo esterilizado almacenado en el mezclador M-03 se extrae de éste por lotes, correspondiente a la capacidad de los fermentadores. Tras introducir el medio de cultivo en el correspondiente fermentador, se alimenta un inóculo de elevada concentración del microorganismo *Propionibacterium freudenreichii* procedente del reactor de siembra R-02, comenzando la fermentación que dura 160 horas (Wang, Zhang, Jiao, Liu & Wang, 2015).

Las condiciones de fermentación son 30 °C y pH 7. El proceso empleado controla la adición del precursor vitamínico 5,6-dimetilbenzimidazol (DMB), almacenado en el depósito, que se ha de añadir a las 84 horas de fermentación para obtener los mejores rendimientos (Wang et al, 2015).

Una vez pasadas las 160 horas de fermentación, el medio de cultivo resultante que contiene ácido propiónico y ácido acético, generados por el metabolismo bacteriano, biomasa y cobalamina, contenida en el medio intracelular, se extrae del fermentador pasando a almacenarse en el depósito LT-01, que se emplea como tanque pulmón para dosificar el volumen tratado en la etapa siguiente.

7.2.3 ETAPA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN

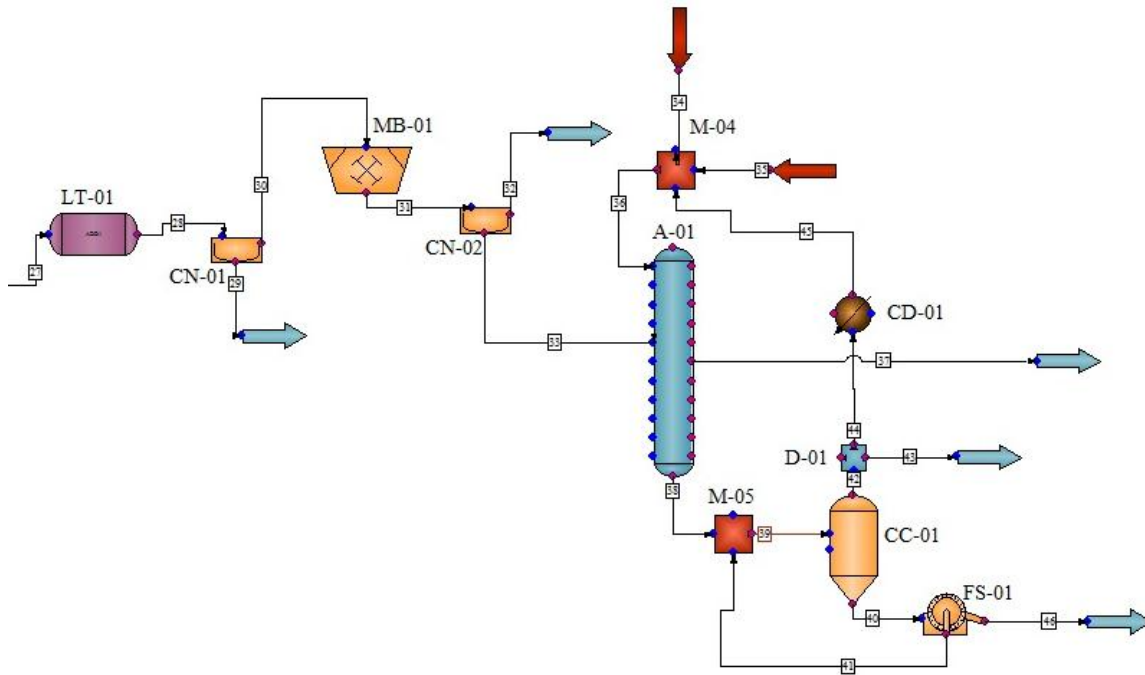


Figura 7-5. Diagrama de flujo de la sección de extracción y purificación. Fuente: elaboración propia.

Una vez finalizado el proceso de fermentación, se realiza un proceso de recuperación de la vitamina B12 en condiciones de pureza adecuada para su comercialización como producto farmacéutico al 98%. El tratamiento pos-fermentación se lleva a cabo tomando como materia prima el producto almacenado en LT-01 que proviene de la salida del reactor.

7.2.3.1 SEPARACIÓN DEL MICROORGANISMO DEL MEDIO DE CULTIVO RESTANTE

En primer lugar, el medio de cultivo almacenado en el tanque pulmón LT-01, se extrae a una temperatura media de 25 °C, enviándose a la centrífuga CN-01. En este dispositivo se centrifuga en régimen continuo retirándose el sobrenadante, considerándose que en la centrifugación no existe aumento de temperatura. El líquido obtenido en la centrifugación, que es una disolución acuosa de los componentes del medio de cultivo y los subproductos del metabolismo bacteriano, se envía a tratamiento de efluentes, mientras que el sólido sobrenadante, compuesto por la población de bacterias productora de la fermentación, se envía al molino de bolas MB-01.

7.2.3.2 RUPTURA CELULAR Y SEPARACIÓN DEL MEDIO INTRACELULAR DEL RESIDUO SÓLIDO

En el molino de bolas se produce la ruptura celular, obteniéndose un sólido, compuesto por los residuos de la membrana celular húmeda, y un líquido, el medio intracelular en el cual está contenida la vitamina B12 producida por la bacteria. Se considera que en su operación no se produce aumento de temperatura, al actuar el líquido como lubricante en el equipo.

La suspensión obtenida de la operación en el molino de bolas MB-01 se alimenta a la centrífuga CN-02. En esta se separa una fase líquida, compuesta por el citoplasma (fundamentalmente agua),

material genético, lípidos y la propia vitamina B12, de una fase sólida, compuesta por los restos de membrana plasmática y pared celular (fundamentalmente lípidos). El sobrenadante obtenido en la centrífuga CN-02 se envía a tratamiento de efluentes, mientras que el líquido obtenido se envía al adsorbedor A-01. Al igual que en la centrifuga CN-01, no se produce aumento de temperatura.

7.2.3.3 ADSORCIÓN/DESORCIÓN DE COBALAMINA

El líquido obtenido de la centrifugación en CN-02 se hace pasar por una torre de lecho fijo A-01 empaquetado de resinas (Duolite S861). El lecho adsorbe durante un período de 25 horas hasta saturarse a una temperatura de 25 °C y pH 5. Para poder abastecer las necesidades del proceso, es necesario alternar los períodos de adsorción y desorción en dos torres. Por lo tanto, de los adsorbedores salen y entran alternativamente diferentes corrientes líquidas, según se esté llevando a cabo la operación de adsorción o regeneración. Mientras se está produciendo la operación de adsorción, a la torre de lecho fijo entra la corriente líquida procedente de la centrifuga CN-02 y sale una corriente líquida cuya composición es idéntica a la del alimentado, pero habiéndosele retirado toda la vitamina B12, quedando ésta adsorbida en el lecho de resinas. Cuando se está llevando a cabo la operación de regeneración, se alimenta a la torre de adsorción una disolución acuosa de metanol al 40%, extrayéndose una disolución similar a la alimentada enriquecida con la cobalamina. Esta operación se lleva a cabo en un tiempo de 10 minutos y en las mismas condiciones de temperatura y pH que la adsorción. A efecto de los cálculos del balance de energía, se consideran despreciables las variaciones de temperatura en esta etapa.

7.2.3.4 CRISTALIZACIÓN DE COBALAMINA

La disolución acuosa de metanol y cobalamina que proviene de la regeneración del lecho de adsorción A-01, se envía al cristalizador CC-01. En este, la disolución de cobalamina se concentra por evaporación a un vacío del 85% (0,15 atm de presión) y una temperatura de 48 °C. Al evaporarse el disolvente, la solución se concentra progresivamente. El disolvente gaseoso sale del cristalizador CC-01 hacia el condensador CD-01, incluido en el mismo, donde se condensa enfriándose hasta 25 °C, recirculándolo como agente extractor de nuevo en el adsorbedor.

La disolución concentrada con la cobalamina precipitada pasa del cristalizador CC-01 al filtro-secador FS-01 donde, por una parte, se obtiene el sólido precipitado como cobalamina de alta pureza (98%), y por otra, una disolución acuosa de metanol y cobalamina, saturada de ésta. La cobalamina cristalizada que se obtiene del paso por el filtro-secador FS-01 se envía a almacenamiento, el cual debe estar a 4 °C para evitar su deterioro. La disolución saturada que sale del filtro FS-01 se recircula mezclándose con el efluente del adsorbedor A-01, compuesto también por agua, metanol y cobalamina, en el mezclador M-05 para optimizar los resultados de cristalización de vitamina B12 obtenidos.

7.3 BALANCE DE MASA

Para realizar los balances de masa se tienen en cuenta las siguientes consideraciones generales:

- El sistema de producción es discontinuo y se presentan los cálculos de balance total y parcial por batch.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

- Se produce un 3% p/p más de producto final estipulado por el estudio de mercado para contemplar todas aquellas posibles pérdidas por manipulación y degradación.
- No hay acumulación de materia en cada operación, es decir es régimen estacionario.
- Cada etapa conlleva un rendimiento reportado en la bibliografía para procesos iguales o similares.
- Todas las pérdidas de vitamina a lo largo del proceso se tuvieron en cuenta en el rendimiento general de la fermentación, reduciéndolo en un 5%, es decir, de 58,8 mg/L a 56 mg/L.

Tabla 7-2. Detalle de las corrientes del proceso		
<i>Corriente</i>	<i>Nomenclatura</i>	<i>Descripción</i>
1	W	Agua desionizada
2	A	Glucosa
3	A'	Glucosa
4	B	Dihidrógeno fosfato de potasio y nitrato de amonio
5	C	CSL
6	C'	CSL pasteurizado
7	C''	CSL pasteurizado
8	D	Dihidrógeno fosfato de potasio, nitrato de amonio y CSL
9	E	Cloruro de cobalto
10	W'	Agua desionizada
11	F	Disolución de glucosa
12	F'	Disolución de glucosa esterilizada
13	F''	Disolución de glucosa esterilizada y enfriada
14	G	Disolución fosfatada
15	G'	Disolución fosfatada esterilizada
16	G''	Disolución fosfatada esterilizada y enfriada
17	H	Medio de cultivo entrada al fermentador R-01
18	J2	Inóculo proveniente del laboratorio
19	H2	Medio de cultivo de entrada al prefermentador R-03
20	L2	Dióxido de carbono que sale de R-03
21	J1	Inóculo que va de R-03 a R-02
22	H1	Medio de cultivo de entrada al prefermentador R-02
23	L1	Dióxido de carbono que sale de R-02
24	J	Inóculo que va de R-02 a R-01
25	K	DMB
26	L	Dióxido de carbono que sale de R-01
27	I	Producto de la fermentación
28	I'	Producto de la fermentación
29	M	Medio de cultivo residual
30	N	Sólido compuesto por la población de microorganismos
31	Ñ	Disolución obtenida de la ruptura celular
32	O	Residuo celular sólido
33	P	Medio intracelular que contiene vitamina B12
34	W''	Agua desionizada
35	R	Metanol
36	S	Disolución acuosa de metanol

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

37	Q	Medio intracelular residual
38	T	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12
39	U	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12
40	X	Disolución concentrada con vitamina B12
41	Y	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12 recirculada
42	V	Disolución acuosa de metanol evaporado
43	V1	Disolución acuosa de metanol evaporado que se pierde
44	V2	Disolución acuosa de metanol evaporado que se recircula
45	V3	Disolución acuosa de metanol líquido recirculado
46	Z	Vitamina B12 sólida al 98%

Elaboración propia.

Tabla 7-3. Detalle de los equipos del proceso	
<i>Equipo</i>	<i>Descripción</i>
ST-01	Tanque de almacenamiento de glucosa
P-01	Pasteurizador del CSL
ST-02	Tanque de almacenamiento de CSL
M-01	Mezclador líquido viscoso – líquido
M-02	Mezclador sólido – líquido
E-01	Intercambiador de calor para esterilizar
E-02	Intercambiador de calor para enfriar
E-03	Intercambiador de calor para esterilizar
E-04	Intercambiador de calor para enfriar
M-03	Tanque mezclador
R-03	Prefermentador
R-02	Prefermentador
R-01	Reactor batch de tipo tanque agitado con refrigeración
LT-01	Tanque de almacenamiento del producto de fermentación
CN-01	Centrífuga
MB-01	Molino de bolas
CN-02	Centrífuga
A-01	Adsorbedor
M-04	Tanque mezclador
M-05	Tanque mezclador
CD-01	Condensador
CC-01	Cristalizador
D-01	Divider
FS-01	Filtro-secador

Elaboración propia.

Nomenclatura

Las letras mayúsculas representan a las corrientes másicas y la letra X a la fracción en peso de agua de cada corriente. Cabe aclarar además que todos los cálculos se expresaran en kg/h según el Sistema Internacional, salvo se haga uso de otra unidad para lo cual se denotará previamente dicho caso.

Balance general

En la tabla 7-4 se evidencia el balance global para el proceso en su totalidad (considerando al mismo como una caja negra y teniendo en cuenta todas las corrientes externas), balance que surge del diagrama de flujo completo que se muestra en la figura 7-2.

Tabla 7-4. Balance global para el proceso	
$W + A + B + C + E + W' + J2 + H2 + H1 + K + R + W'' = L2 + L1 + L + M + O + Q + Z$	

Elaboración propia.

7.3.1 PRETRATAMIENTO

En la figura 7-3 se exhibe un esquema representativo de la etapa de pretratamiento y en la tabla 7-5 el balance general de esta misma etapa, mientras que en la tabla 7-6 se detallan las corrientes involucradas y sus composiciones.

Consideraciones para la etapa de pretratamiento:

- Se considera que no hay pérdidas.
- Se estima que no hay interacción entre las sales que justifiquen un estudio posterior.
- Se desprecian los efectos de los componentes en la solubilidad final deseada del medio de cultivo.
- Las pérdidas de materia prima por calor, en los intercambiadores, se desprecian.
- Se considera que todos los componentes que forman el medio de cultivo no presentan impurezas.

Tabla 7-5. Balance general y de agua de la etapa pretratamiento	
Balance general	$W + A + B + C + E + W' = H$
Balance de agua	$X_W \cdot W + X_A \cdot A + X_B \cdot B + X_C \cdot C + X_E \cdot E + X_{W'} \cdot W' = X_H \cdot H$

Elaboración propia.

Tabla 7-6. Balance de componentes etapa pretratamiento						
Equipo M-01 – MEZCLADOR						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>
W	Entrada	Agua desionizada	2000	Agua	100%	2000
A'	Entrada	Glucosa	268,26	Glucosa	100%	268,26
F	Salida	Disolución de glucosa	2268,26	Agua	88,2%	2000
				Glucosa	11,8%	268,26
Equipo M-02 – MEZCLADOR						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>

B	Entrada	Dihidrógeno fosfato de potasio y nitrato de amonio	33,98	KH ₂ PO ₄	60,5%	20,56
				(NH ₄)NO ₃	39,5%	13,42
C''	Entrada	CSL	178,84	CSL	100%	178,84
E	Entrada	Cloruro de cobalto	0,06	CoCl ₂	100%	0,06
W'	Entrada	Agua desionizada	2471	Agua	100%	2471
G	Salida	Disolución fosfatada	2684	KH ₂ PO ₄	0,77%	20,56
				(NH ₄)NO ₃	0,05%	13,42
				CSL	6,7%	178,84
				CoCl ₂	0,002%	0,06
				Agua	92,1%	2471
Equipo M-03 – MEZCLADOR						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>
F''	Entrada	Disolución de glucosa esterilizada y enfriada	2268,26	Agua	88,2%	2000
				Glucosa	11,8%	268,26
G''	Entrada	Disolución fosfatada esterilizada y enfriada	2684	KH ₂ PO ₄	0,77%	20,56
				(NH ₄)NO ₃	0,05%	13,42
				CSL	6,7%	178,84
				CoCl ₂	0,002%	0,06
				Agua	92,1%	2471
H	Salida	Disolución entrada al reactor	4952	Glucosa	5,4%	268,26
				KH ₂ PO ₄	0,42%	20,56
				(NH ₄)NO ₃	0,27%	13,42
				CSL	3,6%	178,84
				CoCl ₂	0,001%	0,06
				Agua	90,3%	4471

Elaboración propia.

7.3.2 FERMENTACIÓN

El proceso fermentativo se lleva a cabo, como se mencionó en el capítulo precedente, en un fermentador de tipo batch tanque agitado. El medio estéril se inocula con un volumen adecuado de microorganismos y se permite que se lleve a cabo la fermentación en condiciones óptimas. A lo largo del proceso no se añade ningún nutriente. Llega un momento, por lo tanto, en que los nutrientes son limitantes para el crecimiento, por lo que se dan las fases típicas de un cultivo bacteriano (Ertola, Yantorno & Mignone, 2006).

Cuando se siembran microorganismos en el medio de cultivo apropiado, los mismos comienzan a dividirse activamente empleando los nutrientes que le aporta el medio de cultivo para fabricar

nuevos microorganismos. Este proceso continúa hasta que algún nutriente del medio de cultivo se agota, este sería el sustrato limitante, por lo que el crecimiento se detiene. También puede detenerse por acumulación de alguna sustancia inhibidora formada por las mismas células como puede ser una alta concentración de alcohol. Si se supone que en este caso se detiene el crecimiento a causa del agotamiento del sustrato limitante, se puede considerar dos aspectos fundamentales que definen al crecimiento microbiano. Estos aspectos serían, por un lado, el estequiométrico, ya que la concentración final de microorganismos obtenidos dependerá de la concentración y composición del medio de cultivo, y por la otra parte el de tipo cinético, el que dirá con qué velocidad se lleva a cabo el proceso.

Crecimiento celular - Curva de crecimiento

La evolución del cultivo en el tiempo sigue una curva típica la cual recibe el nombre de “curva de crecimiento en batch”. Los sucesos que tienen lugar durante la misma pueden separarse en cuatro fases perfectamente diferenciables. En primer lugar, existe una fase donde prácticamente no hay división celular pero sí aumento de la masa individual de los microorganismos (fase “lag” o fase de adaptación). Le sigue una etapa donde el crecimiento ocurre a la velocidad específica máxima y constante (fase exponencial). Al final de esta fase se alcanza la máxima concentración microbiana. Posteriormente hay un rápido período de desaceleración y se entra en la fase estacionaria la cual es causada por agotamiento de algún nutriente (el sustrato limitante) o bien por acumulación de inhibidores. Durante esta fase la concentración microbiana (o de biomasa) permanece constante. Finalmente se llega a una última etapa donde la concentración de biomasa disminuye por autólisis o como consecuencia del metabolismo endógeno (fase de decaimiento).

La duración de cada una de estas fases es función del microorganismo en estudio y de la composición del medio de cultivo. En particular la fase de adaptación depende además de la fase de crecimiento en que se encuentran las células en el momento de ser sembradas y de la composición del medio de cultivo en que fueron crecidas. Si éste es igual a la composición del medio en que se van a sembrar y las células están en fase exponencial, la duración de la fase lag, en general se acorta y puede llegar a desaparecer, lo cual es deseable ya que constituye tiempo perdido.

De acuerdo a lo dicho anteriormente, cuando una célula bacteriana se encuentra en un medio ambiente en el que puede sintetizar en forma regulada todos sus constituyentes, se observa primero un crecimiento individual, es decir un aumento de su masa y de su volumen, y luego un crecimiento de la población debido a sucesivas divisiones celulares. La masa aumenta continuamente, mientras que el número de bacterias se duplica a intervalos de tiempo regulares.

Cuando un número inicial de bacterias, cuyos ciclos celulares no están sincronizados, se inoculan en un medio de cultivo líquido que les provee todos los nutrientes necesarios y se incuban en condiciones adecuadas a sus requerimientos, se produce el aumento de la población bacteriana. En la Figura 7-6 se muestra el gráfico del logaritmo del número de bacterias viables presentes en un cultivo cerrado versus el tiempo de incubación. En las curvas de crecimiento se observan las siguientes fases: adaptación, crecimiento exponencial, estacionaria máxima y muerte (Cerra et al., 2013).

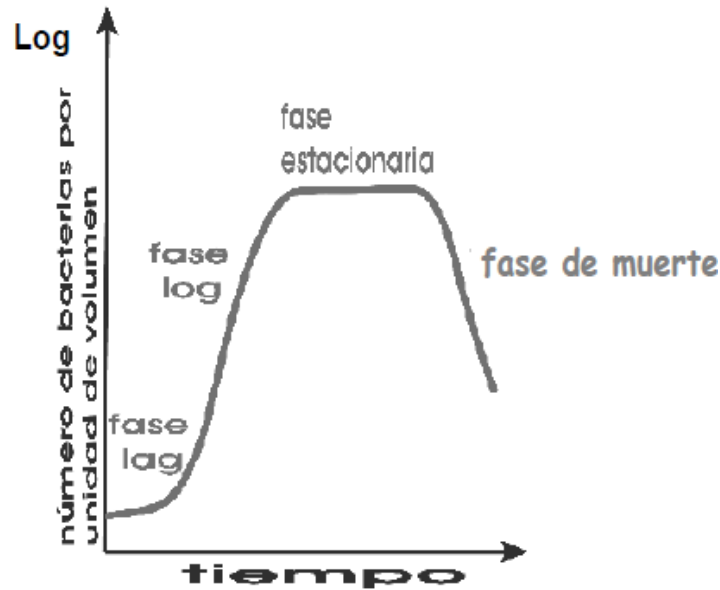


Figura 7-6. Fases del crecimiento microbiano.

1. Fase de adaptación o fase lag.

Durante esta etapa el metabolismo de las bacterias inoculadas se adapta a las nuevas condiciones de cultivo. Si bien las bacterias son activas metabólicamente, no se observa aumento del número. Su duración es variable, puede ser muy corta o estar ausente cuando las bacterias están capacitadas para utilizar inmediatamente los nutrientes (por ejemplo cuando provienen de un cultivo en fase exponencial en el mismo medio de cultivo) o relativamente larga cuando: a) están injuriadas, b) son viejas y, por lo tanto, deficientes en ATP, cofactores esenciales y ribosomas, y c) la composición del medio es diferente a la de aquel del que provienen y hace necesaria la inducción de algunas enzimas para poder utilizar algún nutriente esencial. También influyen sobre su duración algunos factores físicos que modifican la velocidad de reacciones enzimáticas, como la temperatura, pH y la fase gaseosa.

2. Fase de crecimiento exponencial o logarítmico

Durante esta etapa cada bacteria es capaz de duplicar su masa y dividirse a intervalos regulares, dando lugar al crecimiento exponencial de la población. Aunque la división celular ocurre a intervalos regulares, la falta de sincronización entre los ciclos individuales de cada célula hace que tanto el aumento de la masa como el del número de bacterias se observen como una función continua. La fase de crecimiento exponencial representa la etapa en la que la velocidad de crecimiento es constante y máxima para esas condiciones de cultivo. La velocidad de crecimiento puede ser modificada cambiando la composición del medio de cultivo y/o las condiciones de incubación. La expresión matemática del crecimiento exponencial es:

$$N_t = N_0 \times 2^n$$

donde: N_t = número de bacterias al tiempo t
 N_0 = número inicial de bacterias (tiempo 0)
 n = número de generaciones

$$n = \frac{\log N_t - \log N_0}{\log 2}$$

3. Fase estacionaria máxima

El crecimiento bacteriano en un cultivo cerrado, en el que no hay aporte de nuevos nutrientes ni remoción de los productos del metabolismo, es autolimitado. Luego de varias generaciones, diversos factores, entre ellos la disminución o agotamiento de los nutrientes disponibles, la acumulación de productos metabólicos tóxicos y la disminución del espacio vital, hacen que la multiplicación bacteriana cese o que su velocidad de crecimiento disminuya a niveles que se equilibran con la velocidad de muerte. La concentración de células en esta fase se denomina cosecha máxima, y depende del tipo de microorganismo, de la composición del medio y de las condiciones de incubación.

4. Fase de muerte

Desde un punto de vista biológico la muerte celular representa la pérdida de su capacidad de multiplicación, aunque no significa necesariamente pérdida absoluta e inmediata de todas las funciones celulares. El único criterio válido de muerte bacteriana es la pérdida irreversible de la capacidad de reproducirse en cualquier medio adecuado para ello. Queda así definido un concepto fundamental, la viabilidad, que permite diferenciar en una población dos clases de bacterias:

- a) las bacterias viables (o vivas) que son aquéllas que conservan su capacidad reproductora, y
- b) las bacterias no viables (o muertas) que son las que han perdido esa capacidad.

Por lo tanto, la observación de la fase de muerte sólo es posible cuando se analiza la evolución del número de bacterias viables presentes en la población. La muerte bacteriana responde a una cinética exponencial, es decir que en períodos de tiempo iguales se mueren porcentajes constantes de la población. En algunos casos la muerte bacteriana va acompañada de lisis celular, observándose no sólo disminución del número de bacterias viables sino también de la masa celular.

Wang, Zhang, Jiao, Liu y Wang (2015) llevaron a cabo experiencias con el microorganismo *Propionibacterium* reportando los siguientes datos sobre la duración de cada una de las etapas del crecimiento mencionadas con anterioridad (con excepción de la fase de muerte):

1. Fase de adaptación: 24 h.
2. Fase exponencial: 75 h.
3. Fase estacionaria: 61 h.

Metabolismo celular

El metabolismo celular es el conjunto de reacciones químicas, catalizadas por enzimas específicas, que se producen en el interior de las células de un organismo, mediante las cuales, los nutrientes que llegan a ellas desde el exterior se transforman y sus objetivos son:

- Obtener energía química utilizable por la célula.
- Síntesis de compuestos a partir de los nutrientes.

A pesar de que el crecimiento de las células es un fenómeno muy complejo, a menudo se puede obtener una descripción global del mismo a través de ecuaciones relativamente sencilla. Es posible analizar el metabolismo del microorganismo a través de una relación química que involucre la fuente de carbono que consume y los productos que genera. Con dicha ecuación, los datos de crecimiento celular y los factores globales de conversión de sustrato es posible predecir el consumo de los componentes del medio de cultivo durante la fermentación. Dicha ecuación para el *Propionibacterium freudenreichii spp. shermanii* se muestra a continuación:



En la tabla 7-7 se resumen los parámetros cinéticos de la fermentación con *Propionibacterium freudenreichii spp. shermanii* teniendo en cuenta los trabajos experimentales de Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005) y Wang, Zhang, Jiao, Liu y Wang (2015).

Tabla 7-7. Parámetros cinéticos de <i>Propionibacterium freudenreichii spp. Shermanii</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Factor de conversión global de sustrato en células ($Y_{X/S}$)	0,2 g/g
Factor de conversión global de sustrato en ácido propiónico ($Y_{P/S}$)	0,5 g/g
Factor de conversión global de sustrato en dióxido de carbono ($Y_{CO_2/S}$)	0,15 g/g
Factor de conversión global de sustrato en vitamina B12 ($Y_{B12/S}$)	0,93 mg/g
Factor de conversión global de biomasa en vitamina B12 ($Y_{B12/X}$)	4,46 mg/g
Rendimiento en vitamina B12	58,8 mg/L
Rendimiento en biomasa	12 g/L
Rendimiento en ácido propiónico	28,53 g/L
Velocidad específica máxima de crecimiento celular (μ_{max})	0,1 h ⁻¹

Balance de masa para la fermentación

En la figura 7-4 se puede observar el diagrama de flujo para esta etapa. En la tabla 7-8 se detalla el balance general y el de componentes para la fermentación, mientras que, en la tabla 7-9 se detallan las corrientes involucradas y sus composiciones.

La prefermentación, esto es la fermentación que se lleva a cabo en forma previa a la fermentación principal, se realiza en un total de tres etapas de acuerdo con los requisitos de la fermentación global de inocular al 5%. La primera de ellas se considera de laboratorio debido al tamaño del reactor necesario (0,6 L), mientras que las dos siguientes tienen lugar en la planta. Los volúmenes de estos dos prefermentadores son 12 L y 250 L.

Consideraciones para la etapa de fermentación:

- Las prefermentaciones tienen una duración de 24 h cada una. Se considera que en este tiempo la multiplicación celular es suficiente para inocular.
- La inoculación se realiza al 5% v/v.
- El medio de cultivo de las prefermentaciones es el mismo de la fermentación principal y fue establecido en el capítulo correspondiente de acuerdo con los mayores rendimientos del microorganismo utilizado.
- La fermentación tiene una duración de 160 h.
- Se consume el 100% de la glucosa que entra al fermentador.
- El precursor de la vitamina (DMB) se agrega a las 84 h desde que comienza la fermentación en el reactor principal. En los prefermentadores no se adiciona.

Tabla 7-8. Balance general y de agua de la etapa fermentación	
Balance general	$J2 + H2 + H1 + K = L2 + L1 + L + I$
Balance de agua	$X_{J2} \cdot J2 + X_{H2} \cdot H2 + X_{H1} \cdot H1 + X_K \cdot K = X_{L2} \cdot L2 + X_{L1} \cdot L1 + X_L \cdot L + X_I \cdot I$

Elaboración propia.

Tabla 7-9. Balance de componentes etapa fermentación						
Equipo R-03 - PREFERMENTADOR						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>
H2	Entrada	Medio de cultivo	12,39	Glucosa	5,4%	0,67
				KH ₂ PO ₄	0,42%	0,05
				(NH ₄)NO ₃	0,27%	0,03
				CSL	3,6%	0,45
				CoCl ₂	0,001%	0,0001
				Agua	90,3%	11,19
J2	Entrada	Inóculo proveniente del laboratorio	0,65	Biomasa	1%	0,007
				Medio de cultivo agotado	99%	0,64
L2	Salida	Dióxido de carbono	0,101	CO ₂	100%	0,101
J1	Salida		12,94	Biomasa	1%	0,13

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

		Inóculo que va de R-03 a R-02		Medio de cultivo agotado	99%	12,81
Equipo R-02 - PREFERMENTADOR						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>
H1	Entrada	Medio de cultivo	248,33	Glucosa	5,4%	13,41
				KH ₂ PO ₄	0,42%	1,04
				(NH ₄)NO ₃	0,27%	0,67
				CSL	3,6%	8,94
				CoCl ₂	0,001%	0,002
				Agua	90,3%	224,24
J1	Entrada	Inóculo que viene de R-03	12,42	Biomasa	1%	0,12
				Medio de cultivo agotado	99%	12,3
L1	Salida	Dióxido de carbono	2,02	CO ₂	100%	2,02
J	Salida	Inóculo que va de R-02 a R-01	258,73	Biomasa	1%	2,59
				Medio de cultivo agotado	99%	256,14
Equipo R-01 - REACTOR BATCH						
<i>Corriente</i>	<i>Entrada/Salida</i>	<i>Denominación</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Componente</i>	<i>Composición porcentual</i>	<i>Masa de la fracción (kg)</i>
H	Entrada	Medio de cultivo	4952	Glucosa	5,4%	268,26
				KH ₂ PO ₄	0,42%	20,56
				(NH ₄)NO ₃	0,27%	13,42
				CSL	3,6%	178,84
				CoCl ₂	0,001%	0,06
				Agua	90,3%	4471
K	Entrada	DMB	0,004	DMB	100%	0,004
J	Entrada	Inóculo que viene de R-02	258,73	Biomasa	1%	2,59
				Medio de cultivo agotado	99%	256,14
L	Salida	Dióxido de carbono	40,24	CO ₂	100%	40,24
I	Salida	Producto de la fermentación	5171	Biomasa	1,1%	56,88
				Medio de cultivo agotado	98,9%	5114,12

Elaboración propia.

7.3.3 EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN

En la figura 7-5 se puede apreciar el diagrama de flujo de la etapa de extracción y purificación. En las tablas 7-10 a 7-27 se detallan los balances generales, el de componente con respecto al agua y las corrientes involucradas y sus composiciones para cada sección de esta etapa.

Consideración de la sección CN-01 – CENTRÍFUGA:

- Se estima una eliminación de agua del 90% y de sólidos del 99% (Tejeda, Montesinos & Guzmán, 2011).

Tabla 7-10. Balance general y de agua del equipo CN-01 – CENTRÍFUGA	
Balance general	$I' = M + N$
Balance de agua	$X_{I'} \cdot I' = X_M \cdot M + X_N \cdot N$

Elaboración propia.

Tabla 7-11. Balance de componentes equipo CN-01 – CENTRÍFUGA						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
I'	Entrada	Producto de la fermentación	5171	Biomasa	1,1%	56,88
				Medio de cultivo agotado	98,9%	5114,12
M	Salida	Medio de cultivo residual	4603	Biomasa	0,012%	0,55
				Medio de cultivo agotado	99,99%	4602,54
N	Salida	Sólido compuesto por la población de microorganismos	567,21	Biomasa	9,8%	55,59
				Medio de cultivo agotado	90,2%	511,62

Consideración de la sección MB-01 – MOLINO DE BOLAS:

- Para calcular la corriente de salida del molino de bolas se considera que las células de biomasa contienen un 80% de agua y 20% de material celular sólido.

Tabla 7-12. Balance general y de agua del equipo MB-01 – MOLINO DE BOLAS	
Balance general	$N = \tilde{N}$
Balance de agua	$X_N \cdot N = X_{\tilde{N}} \cdot \tilde{N}$

Elaboración propia.

Tabla 7-13. Balance de componentes equipo MB-01 – MOLINO DE BOLAS						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
N	Entrada	Sólido compuesto por la población de microorganismos	567,21	Biomasa	9,8%	55,59
				Medio de cultivo agotado	90,2%	511,62
Ñ	Salida	Disolución obtenida de la ruptura celular	567,21	Vitamina	0,047%	0,266
				Medio de cultivo agotado	98%	555,86
				Sólidos	1,95%	11,06

Consideración de la sección CN-02 – CENTRÍFUGA:

- Al igual que para la centrífuga CN-01, se estima una eliminación de agua del 90% y de sólidos del 99% (Tejeda, Montesinos & Guzmán, 2011).

Tabla 7-14. Balance general y de agua del equipo CN-02 – CENTRÍFUGA	
Balance general	$\dot{N} = O + P$
Balance de agua	$X_{\dot{N}} \cdot \dot{N} = X_{O} \cdot O + X_{P} \cdot P$

Elaboración propia.

Tabla 7-15. Balance de componentes equipo CN-02 – CENTRÍFUGA						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
Ñ	Entrada	Disolución obtenida de la ruptura celular	567,21	Vitamina	0,047%	0,266
				Medio de cultivo agotado	98%	555,86
				Sólidos	1,95%	11,06
O	Salida	Residuo celular sólido	66,65	Medio de cultivo agotado	83,4%	59,1
				Sólidos	16,6%	11,77
P	Salida	Medio intracelular que contiene vitamina B12	500,83	Vitamina	0,053%	0,266
				Medio de cultivo agotado	99,92%	500,43
				Sólidos	0,022%	0,11

Consideración de la sección M-04 – MEZCLADOR:

- Se mezclan las corrientes para formar la disolución de metanol al 40% necesaria para desorción.

Tabla 7-16. Balance general y de agua del equipo M-04 – MEZCLADOR	
Balance general	$W'' + R + V3 = S$
Balance de agua	$X_{W''}.W'' + X_{R}.R + X_{V3}.V3 = X_{S}.S$

Elaboración propia.

Tabla 7-17. Balance de componentes equipo M-04 – MEZCLADOR						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
W''	Entrada	Agua desionizada	3,01	Agua	100%	3,01
R	Entrada	Metanol	2,01	Metanol	100%	2,01
V3	Entrada	Disolución acuosa de metanol liquido recirculado	495,81	Metanol	40%	198,32
				Agua	60%	297,49
S	Salida	Disolución acuosa de metanol	500,83	Metanol	40%	200,33
				Agua	60%	300,50

Consideración de la sección A-01 – ADSORBEDOR:

- Como se dijo anteriormente, para la desorción se utiliza una disolución acuosa de metanol al 40%.

Tabla 7-18. Balance general y de agua del equipo A-01 – ADSORBEDOR	
Balance general	$P + S = Q + T$
Balance de agua	$X_{P}.P + X_{S}.S = X_{Q}.Q + X_{T}.T$

Elaboración propia.

Tabla 7-19. Balance de componentes equipo A-01 – ADSORBEDOR						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
P	Entrada		500,83	Vitamina	0,053%	0,266

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

		Medio intracelular que contiene vitamina B12		Medio de cultivo agotado	99,92%	500,43
				Sólidos	0,022%	0,11
S	Entrada	Disolución acuosa de metanol	500,83	Metanol	40%	200,33
				Agua	60%	300,50
Q	Salida	Medio intracelular residual	500,56	Medio de cultivo agotado	99,98%	500,46
				Sólidos	0,02%	0,1
T	Salida	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	501,09	Vitamina	0,053%	0,266
				Metanol	39,98%	200,33
				Agua	59,97%	300,5

Consideración de la sección M-05 – MEZCLADOR:

- Se mezcla la disolución acuosa de metanol con la disolución que contiene trazas de vitamina que se recircula.

Tabla 7-20. Balance general y de agua del equipo M-05 – MEZCLADOR	
Balance general	$T + Y = U$
Balance de agua	$X_T \cdot T + X_Y \cdot Y = X_U \cdot U$

Elaboración propia.

Tabla 7-21. Balance de componentes equipo M-05 – MEZCLADOR						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
T	Entrada	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	501,09	Vitamina	0,053%	0,266
				Metanol	39,98%	200,33
				Agua	59,97%	300,5
Y	Entrada	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12 recirculada	55,64	Vitamina	0,005%	0,0028
				Agua	60%	33,38
				Metanol	39,995%	22,25
U	Salida	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	556,74	Vitamina	0,048%	0,269
				Agua	59,97%	333,88
				Metanol	39,98%	222,58

Consideración de la sección CC-01 – CRISTALIZADOR:

- Se considera que en el cristalizador se evapora el 90% de la solución acuosa de metanol.

Tabla 7-22. Balance general y de agua del equipo CC-01 – CRISTALIZADOR	
Balance general	$U = V + X$
Balance de agua	$X_U \cdot U = X_V \cdot V + X_X \cdot X$

Elaboración propia.

Tabla 7-23. Balance de componentes equipo CC-01 – CRISTALIZADOR						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
U	Entrada	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	556,74	Vitamina	0,048%	0,269
				Agua	59,97%	333,88
				Metanol	39,98%	222,58
V	Salida	Disolución acuosa de metanol evaporada	500,82	Agua	60%	300,49
				Metanol	40%	200,33
X	Salida	Disolución concentrada con vitamina B12	55,92	Vitamina	0,48%	0,269
				Agua	60%	33,55
				Metanol	39,52%	22,10

Consideración de la sección D-01 – DIVIDER:

- Se considera que se pierde en cada batch el 1% de la solución evaporada de metanol que sale del cristalizador (corriente V).

Tabla 7-24. Balance general y de agua del equipo D-01 – DIVIDER	
Balance general	$V = V1 + V2$
Balance de agua	$X_V \cdot V = X_{V1} \cdot V1 + X_{V2} \cdot V2$

Elaboración propia.

Tabla 7-25. Balance de componentes equipo D-01 – DIVIDER						
Corriente	Entrada/Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
V	Entrada	Disolución acuosa de metanol evaporada	500,82	Agua	60%	300,49
				Metanol	40%	200,33
V1	Salida	Metanol evaporado que se pierde	5,01	Agua	60%	3,01
				Metanol	40%	2,00
V2	Salida		495,81	Metanol	40%	198,32

		Metanol evaporado recirculado		Agua	60%	297,49
--	--	-------------------------------	--	------	-----	--------

Consideración de la sección FS-01 – FILTRO-SECADOR:

- Se considera para el filtro-secador un rendimiento del 99%.

Tabla 7-26. Balance general y de agua del equipo FS-01 – FILTRO-SECADOR	
Balance general	$X = Y + Z$
Balance de agua	$X_x.X = X_y.Y + X_z.Z$

Elaboración propia.

Tabla 7-27. Balance de componentes equipo FS-01 – FILTRO-SECADOR						
Corriente	Entrada/ Salida	Denominación	Masa (kg)	Componente	Composición porcentual	Masa de la fracción (kg)
X	Entrada	Disolución concentrada con vitamina	55,92	Vitamina	0,48%	0,269
				Agua	60%	33,55
				Metanol	39,52%	22,10
Y	Salida	Disolución acuosa de metanol y vitamina recirculada	55,64	Vitamina	0,005%	0,0028
				Agua	60%	33,38
				Metanol	39,995%	22,25
Z	Salida	Vitamina sólida al 98%	0,273	Vitamina	98%	0,266
				Agua	2%	0,007

Elaboración propia.

7.4 BALANCE DE ENERGÍA

Para el cálculo se tienen en cuenta las etapas donde la energía intercambiada es relevante y justifica el análisis. Estas son:

- Pasteurización del CSL.
- Esterilización y enfriamiento de la disolución de glucosa.
- Esterilización y enfriamiento de la disolución fosfatada.
- Prefermentaciones.
- Fermentación.
- Cristalización.
- Condensación.

7.4.1 PASTEURIZACIÓN DEL CSL

En el momento de la recepción y antes del almacenaje del CSL, se lleva a cabo la pasteurización del mismo. Esto se realiza porque, como se dijo en el capítulo 2, el licor presenta naturalmente una flora bacteriana que, de no eliminarse, deteriora su calidad y disminuye su vida útil. Los parámetros que se utilizan para este tratamiento son 72 °C y 15 segundos, teniendo como referencia la leche, en un

intercambiador a placas. Se utiliza un vapor a 150 °C y 3 atm, el que se requiere para las esterilizaciones.

En la tabla 7-28 se encuentra el balance de energía para este tratamiento, mientras que en la 7-29 se muestran algunas características de las corrientes involucradas. Es necesario aclarar que, una vez pasteurizado, el líquido se almacena caliente razón por la cual, en el balance de energía no se tiene en cuenta el calor de enfriamiento.

Tabla 7-28. Balance general de energía para la pasteurización del CSL	
Balance general de energía esterilización	$CSL \cdot H_{CSL} + VAP \cdot H_{VAP} = CSL' \cdot H_{CSL'} + VAP \cdot \lambda_{VAP} + VAP' \cdot H_{VAP'}$

Elaboración propia.

Tabla 7-29. Características de las corrientes de pasteurización						
Corriente	Descripción	Temperatura (°C)	Presión (atm)	Entalpía específica (kcal/kg)	Calor específico (kcal/kg °C)	Δ Entalpía (kcal)
VAP	Vapor sobrecalentado	150	3	659,75	-	-7,9 x 10 ⁴
VAP'	Líquido saturado	133,54	3	134,18	-	
CSL	CSL que ingresa	20	1	-	0,2341	7,9 x 10 ⁴
CSL'	CSL pasteurizado	72	1	-	0,2342	

Fuente: Chemcad 7.1.2

La cantidad de vapor necesaria para pasteurizar los 6500 kg de CSL es de 150 kg.

7.4.2 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO DE LA DISOLUCIÓN DE GLUCOSA

En la tabla 7-30 se tiene el balance de energía para esta etapa. Las pérdidas de calor se desprecian.

Tabla 7-30. Balance general de energía para la disolución de glucosa	
Balance general de energía esterilización	$F \cdot H_F + VAP \cdot H_{VAP} = F' \cdot H_{F'} + VAP \cdot \lambda_{VAP} + VAP' \cdot H_{VAP'}$
Balance general de energía enfriamiento	$F' \cdot H_{F'} + H_2O \cdot H_{H_2O} = F \cdot H_F + H_2O' \cdot H_{H_2O'}$

Elaboración propia.

Para la esterilización deben determinarse las características del vapor a emplear con el fin de realizar el análisis energético. Dado que la temperatura de esterilización estándar es 121 °C, la cual se retiene un período de 30 segundos, el vapor deberá estar por encima de este valor final.

De acuerdo con las curvas de vapor de agua, el más próximo al requerido, y cuya presión es reproducible en una caldera, se encuentra a 150 °C con una presión de 3 atm.

Las características del vapor de agua a emplear y del condensado se resumen en la tabla 7-31, mientras que las características físicas de la corriente involucrada se detallan en la tabla 7-32.

Tabla 7-31. Características de las corrientes de vapor de agua				
<i>Corriente</i>	<i>Descripción</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Presión (atm)</i>	<i>Entalpía específica (kcal/kg)</i>
VAP	Vapor sobrecalentado	150	3	659,75
VAP'	Líquido saturado	133,54	3	134,18

Elaboración propia.

Tabla 7-32. Características físicas de las corrientes de esterilización				
<i>Sustancia</i>	<i>Densidad (kg/m³)</i>	<i>Calor específico (kcal/kg °C)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Presión (atm)</i>
Disolución de glucosa	996	0,92	25	3
	936	0,95	121	3
	990	0,92	40	3

Fuente: Chemcad 7.1.2

Al igual que el vapor, la corriente a esterilizar también se encuentra a 3 atmósferas, por lo que, con el calor sensible de la corriente, y conociendo el caudal volumétrico del medio de cultivo a esterilizar, puede calcularse la cantidad de vapor necesario para suplir el cambio total de entalpía de la corriente. Asimismo, conociendo la temperatura de entrada del agua de pozo, utilizada para el enfriamiento, se calcula la cantidad de esta que se requiere para esta etapa en donde la disolución de glucosa también se encuentra a 3 atm. Los datos de las corrientes involucradas se resumen en la tabla 7-33.

Tabla 7-33. Características de las corrientes de esterilización					
<i>Corriente</i>	<i>Descripción</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Temp. entrada (°C)</i>	<i>Temp. salida (°C)</i>	<i>Δ Entalpía (kcal)</i>
<i>Etapa: Calentamiento</i>					
F/F'	Disolución de glucosa	2268	25	121	2,02 x 10 ⁵
VAP	Vapor vivo	400	150	133,54	-2,02 x 10 ⁵
<i>Etapa: Enfriamiento</i>					
F'/F	Disolución de glucosa esterilizada	2268	121	40	-1,7 x 10 ⁵
H2O	Agua de refrigeración	10000	20	37 ²	1,7 x 10 ⁵

Fuente: Chemcad 7.1.2

7.4.3 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO DE LA DISOLUCIÓN FOSFATADA

En la tabla 7-34 se tiene el balance de energía para esta etapa. Las pérdidas de calor se desprecian.

² Valor supuesto.

Tabla 7-34. Balance general de energía para la disolución fosfatada	
Balance general de energía esterilización	$G \cdot H_G + VAP \cdot H_{VAP} = G' \cdot H_{G'} + VAP \cdot \lambda_{VAP} + VAP' \cdot H_{VAP'}$
Balance general de energía enfriamiento	$G' \cdot H_{G'} + H_{2O} \cdot H_{H2O} = G'' \cdot H_{G''} + H_{2O}' \cdot H_{H2O}'$

Elaboración propia.

Dado que la temperatura de esterilización estándar de esta disolución es la misma que la anterior, el vapor utilizado también es el mismo y sus características, por lo tanto, se resumen en la tabla 7-31. En la tabla 7-35 se presentan las características físicas de la corriente involucrada, mientras que los cálculos del balance se resumen en la tabla 7-36.

Tabla 7-35. Características físicas de las corrientes de esterilización				
<i>Sustancia</i>	<i>Densidad (kg/m³)</i>	<i>Calor específico (kcal/kg°C)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Presión (atm)</i>
Disolución fosfatada	1003	0,95	25	3
	944	0,97	121	3
	997	0,95	40	3

Fuente: Chemcad 7.1.2

Tabla 7-36. Características de las corrientes de esterilización					
<i>Corriente</i>	<i>Descripción</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Temp. entrada (°C)</i>	<i>Temp. salida (°C)</i>	<i>Δ Entalpía (kcal)</i>
<i>Etapa: Calentamiento</i>					
G/G'	Disolución fosfatada	2684	25	121	2,5 x 10 ⁵
VAP	Vapor vivo	475	150	134	-2,5 x 10 ⁵
<i>Etapa: Enfriamiento</i>					
G'/G	Disolución fosfatada esterilizada	2684	121	40	-2 x 10 ⁵
H2O	Agua de refrigeración	10000	20	41 ³	2 x 10 ⁵

Fuente: Chemcad 7.1.2

7.4.4 PREFERMENTACIONES Y FERMENTACIÓN

En los reactores biológicos, si el calor que es generado durante la conversión del sustrato es inadecuado para que el reactor se mantenga en niveles aceptables de temperatura, el calor debe ser agregado o removido.

En un sistema que se mantiene a presión constante y con cambios despreciables en la energía cinética y potencial, el balance de energía se expresa como cambios de entalpía (calores de transformaciones químicas o cambios de fase), flujo de calor sensible y transferencias al fluido.

³ Valor supuesto.

Balance global para prefermentaciones y fermentación

En la tabla siguiente se puede observar el balance energético de estas etapas.

Tabla 7-37. Balance energético	
Balance general de energía	$Q_{met} + Q_{agit} - Q_{per} - Q_{evap} = Q_{acc}$
Balance para el enfriamiento	$Q_{acc} = Q_{enf}$

Elaboración propia.

Donde:

Q_{met} : generación de calor por crecimiento celular y mantenimiento; se define como el calor celular procedente del metabolismo energético y de crecimiento celular, y supone el principal factor a tener en cuenta para el intercambio en el biorreactor.

Q_{agit} : generación de calor por agitación mecánica.

Q_{per} : velocidad de pérdidas de calor por geometría y conductividad térmica.

Q_{evap} : velocidad de pérdidas de calor por evaporación.

Q_{acc} : velocidad de acumulación de calor.

Q_{enf} : calor de enfriamiento.

Se considera que las pérdidas de calor por evaporación son despreciables. En las tablas 7-38, 7-39 y 7-40 se detallan los cálculos de los calores involucrados para los prefermentadores y el fermentador.

Tabla 7-38. Cálculo de los calores involucrados en el prefermentador R-03				
Tipo de calor	Fórmula	Parámetros	Fuente	Valor calculado (kcal/h)
Calor de mantenimiento (Q_{met})	$Q_{met} = \frac{\mu_{neto} \cdot X \cdot V}{Y_H}$	$\mu_{neto} = 0,10 \text{ h}^{-1}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	240,7
		$X = \frac{130 \text{ g cél}}{0,012 \text{ m}^3}$ $= 10830 \text{ g cél/m}^3$	-	
		$V = 0,012 \text{ m}^3$	-	
		$Y_H = \frac{Y_{x/s}}{\Delta H_s}$ $= \frac{0,2 \text{ g cél/g glu}}{3,72 \text{ kcal/g glu}}$ $= 0,054 \text{ g cél/kcal}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	
Calor de agitación (Q_{agit})	$Q_{agit} = P$	$P = 560 \text{ W}$	Geankopolis (1998)	481,0
Pérdidas de calor por geometría y transferencia (Q_{per})	$Q_{per} = A \cdot h_c \cdot \Delta T$	$A = 0,32 \text{ m}^2$	Kern (1965)	4,0
		$h_c = 2,54 \text{ Kcal/h.m}^2.\text{°C}$		
		$T_{top} = 30\text{°C}$ $T_{amb} = 25\text{°C}$ $\Delta T = 5\text{°C}$		
Calor de acumulación (Q_{acc})	-	-	-	717,7

Tabla 7-39. Cálculo de los calores involucrados en el prefermentador R-02				
Tipo de calor	Fórmula	Parámetros	Fuente	Valor calculado (kcal/h)
Calor de mantenimiento (Q _{met})	$Q_{met} = \frac{\mu_{neto} \cdot X \cdot V}{Y_H}$	$\mu_{neto} = 0,10 \text{ h}^{-1}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	5.074,1
		$X = \frac{2740 \text{ g cél}}{0,25 \text{ m}^3}$ $= 10960 \text{ g cél/m}^3$	-	
		$V = 0,25 \text{ m}^3$	-	
		$Y_H = \frac{Y_{x/s}}{\Delta H_s}$ $= \frac{0,2 \text{ g cél/g glu}}{3,72 \text{ kcal/g glu}}$ $= 0,054 \text{ g cél/kcal}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	
Calor de agitación (Q _{agit})	$Q_{agit} = P$	P = 202W	Geankopolis (1998)	173,7
Pérdidas de calor por geometría y transferencia (Q _{per})	$Q_{per} = A \cdot h_c \cdot \Delta T$	A = 2,4 m ²	Kern (1965)	30,2
		h _c = 2,54 Kcal/h.m ² .°C		
		T _{op} = 30°C T _{amb} = 25°C ΔT = 5°C		
Calor de acumulación (Q _{acc})	-	-	-	5.217,0

Tabla 7-40. Cálculo de los calores involucrados en el fermentador R-01				
Tipo de calor	Fórmula	Parámetros	Fuente	Valor calculado (kcal/h)
Calor de mantenimiento (Q _{met})	$Q_{met} = \frac{\mu_{neto} \cdot X \cdot V}{Y_H}$	$\mu_{neto} = 0,10 \text{ h}^{-1}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	112.000,0
		$X = \frac{60480 \text{ g cél}}{5 \text{ m}^3}$ $= 12096 \text{ g cél/m}^3$	-	
		$V = 5 \text{ m}^3$	-	
		$Y_H = \frac{Y_{x/s}}{\Delta H_s}$ $= \frac{0,2 \text{ g cél/g glu}}{3,72 \text{ kcal/g glu}}$ $= 0,054 \text{ g cél/kcal}$	Souza, Campos, Hiss, y Furlan (2005)	
Calor de agitación (Q _{agit})	$Q_{agit} = P$	P = 85W	Geankopolis (1998)	73,0

Pérdidas de calor por geometría y transferencia (Q_{per})	$Q_{per} = A \cdot h_c \cdot \Delta T$	$A = 17,4 \text{ m}^2$	Kern (1965)	220,6
		$h_c = 2,54 \text{ Kcal/h.m}^2 \cdot ^\circ\text{C}$		
		$T_{op} = 30^\circ\text{C}$ $T_{amb} = 25^\circ\text{C}$ $\Delta T = 5^\circ\text{C}$		
Calor de acumulación (Q_{acc})	-	-	-	111.852,0

Teniendo en cuenta que el calor acumulado es igual al calor que se debe eliminar con agua de pozo que ingresa a 20 °C y que sale a 28 °C, se calculan los caudales de agua necesaria para cada equipo. Para el R-01 son necesarios 13.982 kg, para el R-02 652 kg y para R-03 90 kg.

7.4.5 CRISTALIZACIÓN

En la tabla 7-41 se presentan las características físicas de las corrientes involucradas, mientras que en la tabla 7-42 se tiene el balance de energía para esta etapa. Las pérdidas de calor se desprecian.

Tabla 7-41. Características físicas de las corrientes de cristalización					
Corriente	Características	Densidad (kg/m ³)	Calor específico (kcal/kg °C)	Temperatura (°C)	Entalpía (kcal/kg)
U	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	902	0,85	25	21,25
V	Disolución acuosa de metanol evaporada	12,5	0,41	48	19,68
X	Disolución concentrada con vitamina B12	886	0,86	48	41,28

Elaboración propia. Fuente: CHEMCAD 7.1.2.

Tabla 7-42. Balance general de energía para la cristalización	
Balance general de energía	$U \cdot H_U + VAP \cdot H_{VAP} = V \cdot H_V + X \cdot H_X + VAP' \cdot H_{VAP'}$

Elaboración propia.

El vapor utilizado es el mismo que para las esterilizaciones, es decir, vapor sobrecalentado a 150 °C y 3 atm de presión. Teniendo en cuenta los datos de entalpía mencionados en la tabla 7-41, las masas de las corrientes de la tabla 7-23 para el cristizador y las características del vapor, se encuentra la masa de vapor necesaria para esta etapa.

$$VAP = \frac{V \cdot H_V + X \cdot H_X - U \cdot H_U}{H_{VAP} - H_{VAP'}}$$

Las masas de VAP y VAP' son iguales, la diferencia es su estado. Esta ecuación arroja un resultado de 0,62 kg de vapor.

7.4.6 CONDENSACIÓN

En la tabla 7-43 se presentan las características físicas de las corrientes involucradas, mientras que en la tabla 7-44 se tiene el balance de energía para esta etapa. Las pérdidas de calor se desprecian.

Tabla 7-43. Características físicas de las corrientes de condensación					
<i>Corriente</i>	<i>Características</i>	<i>Masa (kg)</i>	<i>Calor específico (kcal/kg°C)</i>	<i>Temperatura (°C)</i>	<i>Entalpía (kcal/kg)</i>
V2	Disolución acuosa de metanol evaporada recirculada	527,21	0,41	48	21,25
V3	Disolución acuosa de metanol líquida recirculada	527,21	0,85	25	19,68
H2O	Agua de refrigeración	-	1	20	20

Elaboración propia. Fuente: CHEMCAD 7.1.2.

Tabla 7-44. Balance general de energía para la condensación	
Balance general de energía	$V2.H_{V2} + H2O.H_{H2O} = V3.H_{V3} + H2O'.H_{H2O'}$

Elaboración propia.

Teniendo en cuenta los datos de entalpía y de masas de las corrientes mencionadas en la tabla 7-43, para el condensador, se encuentra que la masa de agua de refrigeración necesaria es de 1.000 kg y la temperatura de salida es de 30 °C.

CAPÍTULO 8:
DIMENSIONAMIENTO Y ADOPCIÓN DE
EQUIPOS

8.1 INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se desarrollan los cálculos y criterios a tener en cuenta para el dimensionamiento y la adopción de equipos que van a ser utilizados en el proceso de producción. En esta sección se van a tener en cuenta los datos de los balances de masa y energía del capítulo anterior. En la tabla 8-1 se muestran los equipos a dimensionar y a adoptar.

Tabla 8-1. Equipos a dimensionar y a adoptar	
DIMENSIONAMIENTO	Tanques de almacenamiento y pulmón
	Pasteurizador
	Esterilizadores
	Enfriadores
	Prefermentadores
	Reactor
	Adsorbedor
	Tanques mezcladores
ADOPCIÓN	Mezcladores
	Centrifugas
	Molino de bolas
	Cristalizador – condensador
	Filtro – secador
	Bombas

8.2 ALMACENAMIENTO Y ACONDICIONAMIENTO DE MATERIA PRIMA E INSUMOS

8.2.1 TANQUE DE ALMACENAMIENTO ST-01

Al llegar el jarabe de glucosa a la planta, se almacena a temperatura ambiente. La misma, se adquiere una vez al mes en camiones de 9 toneladas, lo que equivale a 6,2 m³. Se tiene en cuenta un sobredimensionamiento del tanque del 12% como factor de seguridad. El tanque es de acero inoxidable con fondo redondeado, con el fin de eliminar los bordes rectos o regiones en las cuales no penetrarían las corrientes de fluido. Por lo tanto, el volumen del tanque se calcula como sigue:

$$V_{Tanque} = V_{cilindro} + 2 \cdot V_{cabeza} \quad (1)$$

$$V_{cilindro} = \frac{\pi \cdot D^2}{4} \cdot H \quad (2)$$

$$V_{cabeza} = \frac{\pi \cdot D^2 \cdot h_{cabeza}}{6} \quad (3)$$

Donde:

D: diámetro del cilindro (m);

H: altura del cilindro (m);

h: altura de la cabeza (m), siendo igual a D/4.

Considerando una relación de esbeltez H/D=3, el diámetro del cilindro se calcula como sigue:

$$D = \sqrt[3]{\frac{V_{cilindro} \cdot 4}{\pi \cdot 3}} = 1,44 \text{ m}$$

$$H = 3 \cdot D = 4,32 \text{ m}$$

Sabiendo que $h=0,36$ m y teniendo en cuenta la ecuación (3), el V_{cabeza} es de $0,40 \text{ m}^3$.

De acuerdo con la ecuación (1), el V_{tanque} es de $7,8 \text{ m}^3$, siendo el volumen total ocupado por el líquido del 80%. La tabla 8-2 resumen las características del tanque a utilizar.

Tabla 8-2. Características del tanque de almacenamiento de glucosa	
Fabricante	VM Acero S.R.L
Material	SS304
Densidad (kg/m^3)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m^3)	7
Diámetro del cilindro (m)	1,44
Altura del cilindro (m)	4,32
Volumen de cabezal (m^3)	0,40
Altura de cabezal (m)	0,36
Volumen total del tanque (m^3)	7,8

8.2.2 TANQUE DE ALMACENAMIENTO ST-02 Y PASTEURIZACIÓN P-01

Como se mencionó en el capítulo anterior, el CSL se adquiere una vez al mes, siendo necesarios por tanto 5 m^3 . Antes de ser almacenado, se pasteuriza en un intercambiador de placas. La pasteurización es un proceso térmico relativamente suave que tiene el objeto de reducir los agentes patógenos que pueda contener como bacterias, protozoos, mohos, levaduras, etcétera para conseguir así un producto de mayor duración. Por falta de información, para el cálculo del equipo se toma una viscosidad de $0,19 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, correspondiente a la viscosidad de los jarabes concentrados obtenidos a partir de las vinazas en la producción de etanol. En la tabla 8-3 se observan las características del pasteurizador.

Tabla 8-3. Pasteurizador	
<i>Datos Generales</i>	
Tipo de intercambiador	Placas
Material	Acero inoxidable AISI-SAE 304L
Flujo	Contracorriente
Régimen de trabajo	Continuo
Tiempo de operación (h)	1,5
Número de placas	10
Ancho de placas (m)	0,20
Alto de placas (m)	0,60
Espacio entre placas (m)	0,003
Número de pasos lado frío	1
Número de paso lado caliente	2
Boquilla de entrada del lado frío (m)	0,051

Boquilla de entrada del lado caliente (m)	0,051
Boquilla de salida del lado frío (m)	0,051
Boquilla de salida del lado caliente (m)	0,025
<i>Datos de transferencia de calor</i>	
Área efectiva de transferencia (m ²)	1,13
Área calculada (m ²)	1,11
Área en exceso (%)	1,3
ΔTML	93
U calculado/ U servicio (W/m ² K)	591/583
Factor de Fouling lado frío (m ² K/W)	0,000704
Factor de Fouling lado caliente (m ² K/W)	0,000104
Coefficiente de película para lado caliente (W/m ² K)	1573
Coefficiente de película para lado frío (W/ m ² K)	5034
Velocidad del fluido caliente (m/s)	0,018
Velocidad del fluido frío (m/s)	0,282
NRe del fluido caliente	500
NRe del fluido frío	3056

Fuente: Chemcad 7.1.2

Para lograr el tiempo de retención (τ_{ret}) de 15 segundos en la pasteurización, se calcula el largo de la tubería de retención teniendo en cuenta la ecuación que sigue, en donde u es la velocidad promedio a la que se mueven las partículas.

$$L_{ret} = \tau_{ret} \cdot u$$

Esta velocidad depende del área de flujo de la tubería adoptada, siendo sus dimensiones las que se muestran en la tabla 8-4.

Tabla 8-4. Dimensiones tubería de acero (IPS) adoptada			
Tamaño nominal del tubo 2 in Cédula No. 40	de (m)	di (m)	Área de flujo (m ²)
	$6,04 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-3}$

Finalmente, en la tabla 8-5 se detallan las características de la tubería de retención, mientras que en la 8-6 se resumen los cálculos de la caída de presión.

Tabla 8-5. Características tubería de retención	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Caudal másico (kg/h)	4333
Caudal volumétrico (m ³ /h)	3,35
Tiempo de retención (s)	15
Área de flujo (m ²)	$2,2 \times 10^{-3}$
Velocidad = q/A (m/s)	0,42
Longitud (m)	6,3

Tabla 8-6. Cálculos de la caída de presión	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
NRe	7,1 x 10 ⁴
Rugosidad relativa (ε/D)	0,0009
Factor de Fanning (f)	0,023
h _f (m)	0,025
ΔP (kg/m ²)	32

Una vez pasteurizado se almacena en un tanque de acero inoxidable con fondo redondeado y provisto de un agitador. El cálculo de sus dimensiones se lleva a cabo utilizando las mismas ecuaciones, relación de esbeltez y sobredimensionamiento como factor de seguridad que para el tanque de jarabe de glucosa.

Se adopta un sistema de agitación compuesto por un agitador de hélice, el cual crea un flujo axial que mantiene a las partículas sólidas en suspensión. Estos agitadores se emplean cuando la viscosidad del líquido no es superior a 5000 cp, impulsando al mismo hacia el fondo del tanque, donde la corriente se extiende radialmente en todas las direcciones hacia las paredes, fluye sobre las mismas hacia arriba y retorna hacia la succión de la hélice desde la parte superior, logrando así la homogeneidad de la mezcla. Se elige un agitador de hélices de tres palas de 45 cm de diámetro.

De acuerdo con el objetivo planteado, para garantizar la velocidad de giro se supone un régimen turbulento, el cual debe ser mayor a 10⁴. Conociendo el diámetro del agitador (Da), la viscosidad de la mezcla (μ), la densidad (δ) y el N° de Reynolds, se calcula la velocidad de giro del agitador como sigue:

$$n = \frac{Re \cdot \mu}{Da^2 \cdot \delta} = 433 \text{ rpm}$$

Se verifica que la velocidad de giro del agitador se encuentra dentro de los márgenes óptimos para las hélices que giran a una velocidad comprendida entre 400 y 800 rpm. Las proporciones geométricas del sistema de agitación que se considera son las siguientes: Dt/Da=3; E/Da=1; H/Dt=1.

Donde:

Da: Diámetro de agitador.

Dt: Diámetro de tanque.

E: Altura del rodete sobre el fondo del tanque.

H: Altura del líquido.

La geometría del sistema queda definida por los datos de la tabla 8-7.

Tabla 8-7. Geometría del sistema de agitación	
Diámetro del tanque (m)	1,33
Diámetro del agitador (m)	0,45
Altura del rodete sobre el fondo del tanque (m)	0,45
Altura del líquido (m)	1,33

A partir de la gráfica del número de Reynolds frente a la función de potencia (ϕ) del libro McCabe (McCabe & Smith, 1973) y teniendo en cuenta las proporciones geométricas definidas anteriormente, se obtiene que $\phi=0,7$. A su vez se calcula N_{Fr} y el exponente m , arrojando un valor de 2,38 y -0,13 respectivamente. Por lo tanto, la potencia del agitador se obtiene como sigue:

$$P = \frac{\phi \cdot N_{Fr}^m \cdot \rho^3 \cdot D a^5 \cdot \delta}{g_c} = 5622 \text{ W} = 7,5 \text{ HP}$$

Por último, en la tabla 8-8 se detallan las características del tanque de almacenamiento con agitación. El volumen total ocupado por el líquido es del 80%.

Tabla 8-8. Características del tanque de almacenamiento de CSL	
Fabricante	VM Acero S.R.L
Material	SS304
Densidad (kg/m ³)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m ³)	5,6
Diámetro del cilindro (m)	1,33
Altura del cilindro (m)	4
Volumen de cabezal (m ³)	0,31
Altura de cabezal (m)	0,33
Volumen total del tanque (m ³)	6,22
Tipo de agitador	Hélices de tres palas
Potencia del agitador (W)	5622

8.3 PREPARACIÓN DE LA DISOLUCIÓN DE GLUCOSA M-01 Y DISOLUCIÓN FOSFATADA M-02

Diariamente es necesario preparar la disolución de glucosa y la disolución fosfatada, ambas requeridas posteriormente en la fermentación. Es por esto por lo que, se deben llevar a cabo las mezclas líquido viscoso-líquido y sólido-líquido y, para este fin, se adopta el mezclador que se muestra en la figura 8-1. Este equipo es utilizado para mezclar o incorporar productos sólidos y viscosos en líquidos, obteniendo un producto libre de grumos y homogéneo. Su sólida construcción en acero inoxidable sumado al fácil desarme, diseño sanitario y a una utilización confiable, hace que este equipo sea el más adecuado para la industria procesadora de alimentos, fármacos, cosmética y química (catálogo de SIMES).

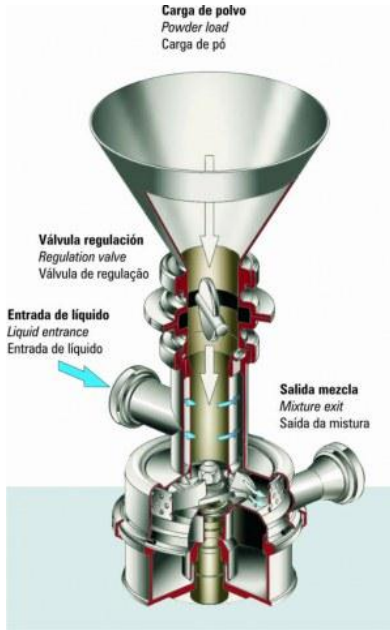


Figura 8-1. Mezclador sólido-líquido Simes S.A.

En cuanto a su funcionamiento, los productos secos o viscosos son colocados en la tolva ubicada directamente en la aspiración del mezclador. El líquido de alimentación entra por un conector tangencial. Ambos son arrastrados por un impulsor rotativo especial que lo mezcla y proyecta sobre una grilla fija antes de salir de la cámara. Este diseño asegura un producto final homogéneo y es apto para limpieza CIP.

Este equipo va a ser adoptado por duplicado. Tanto para el mezclador M-01, para la disolución de glucosa, como para el mezclador M-02, para la disolución fosfatada, siendo necesario procesar 2268 kg y 2684 kg al día respectivamente. Teniendo en cuenta que se trata de una etapa discontinua, esto se traduce en un caudal de entrada a M-01 de 4536 kg/h y de 5368 kg/h a M-02. En la tabla 8-9 se observan las características de este.

Tabla 8-9. Adopción de los mezcladores	
Fabricante	Simes S.A.
Material en contacto con el producto	Acero inoxidable ASI 304-316, elastómero y otros sanitarios
Capacidad de sólidos	Hasta 4000 kg/h
Porcentaje de sólidos	Hasta 60%
Capacidad de líquidos	Hasta 40 m ³ /h
Motor	Eléctrico normal blindado, IP 55 CAT 380V-50 Hz
Temperatura máxima	90°C
Potencia	Normal hasta 40 HP (30 kW)

8.4 ESTERILIZACIÓN Y ENFRIAMIENTO

Para poder llevar a cabo una fermentación con éxito es imprescindible y obligatorio tener en todas las etapas cultivos libres de contaminantes, desde el cultivo preliminar hasta el fermentador principal. Por lo tanto, el fermentador y su equipamiento, así como el medio de cultivo deben estar estériles antes de la inoculación.

El medio de cultivo que se prepara inicialmente contiene células vegetativas y esporas que provienen de los componentes que lo forman y de los recipientes. El medio debe encontrarse estéril para realizar con éxito la fermentación, por lo que dichos contaminantes deben removerse con un procedimiento adecuado. Existen diferentes procedimientos para realizar la esterilización, sin embargo, en la práctica, para instalaciones a gran escala, el calor es el principal mecanismo utilizado.

La esterilización puede ser llevada a cabo mediante inyección de vapor o a través de intercambiadores de calor. La inyección de vapor genera condensados que luego deben ser retirados, es muy sensible a cambios de viscosidad del medio y variaciones en la presión, y no logra penetrar el interior de partículas en un tiempo tan corto de exposición. Por otro lado, con un diseño adecuado los intercambiadores de calor permiten recuperar la energía aportada, evitan la formación de espuma en el caldo y no producen dilución del medio de cultivo, por lo cual se elige este último sistema.

Existen diversos tipos de intercambiadores de calor, pero los más comunes son de coraza y tubos o los de placas. El primero consiste en una carcasa cilíndrica que contiene un arreglo de tubos paralelo al eje longitudinal de la carcasa, donde el fluido que circula por los tubos se denomina interno y el que circula por la carcasa externo. El intercambiador de placas consiste en un conjunto de placas metálicas corrugadas montadas entre dos marcos y selladas mediante juntas elastoméricas quienes a su vez dirigen los fluidos por canales alternos. En la tabla 8-10 se pueden observar algunas diferencias en las características de estos dos tipos de intercambiadores.

Tabla 8-10. Intercambiador de placas vs intercambiador de tubos y coraza		
<i>Característica</i>	<i>Placas</i>	<i>Tubos y coraza</i>
Tamaño	10 a 30%	100%
Área de piso	10 a 30%	100%
Temperatura de aproximación (Diferencia mínima entre temperaturas de entrada de un fluido y la salida de otro)	Hasta 1°C	Mayor a 5°C
Flujo de Servicios (requerido para calentamiento o enfriamiento)	10 a 30%	100%
Flexibilidad (posibilidad de ampliar el área de transferencia de calor)	SI	NO
Accesibilidad (posibilidad de limpiar 100% placas y tubos)	SI	NO
Eficiencia después de cada servicio	Siempre 100%	Menor eficiencia cada servicio

Por estas razones es que se decide utilizar intercambiadores a placas. Teniendo en cuenta el volumen necesario para llenar un fermentador y su prefermentador correspondiente, se determinan los caudales a esterilizar, y con la ayuda del software Chemcad 7.1.2 se obtiene el diseño de los equipos necesarios.

8.4.1 ESTERILIZACIÓN E-01

En la tabla 8-11 se pueden observar los datos generales y de transferencia de calor para este equipo.

Tabla 8-11. Esterilizador E-01	
<i>Datos Generales</i>	
Tipo de intercambiador	Placas
Material	Acero inoxidable AISI-SAE 304L
Flujo	Contracorriente
Régimen de trabajo	Continuo
Tiempo de operación (h)	0,5
Número de placas	8
Ancho de placas (m)	0,5
Alto de placas (m)	2
Espacio entre placas (m)	0,003
Número de pasos lado frío	1
Número de paso lado caliente	2
Boquilla de entrada del lado frío (m)	0,051
Boquilla de entrada del lado caliente (m)	0,051
Boquilla de salida del lado frío (m)	0,051
Boquilla de salida del lado caliente (m)	0,025
<i>Datos de transferencia de calor</i>	
Área efectiva de transferencia (m ²)	7,94
Área calculada (m ²)	7,74
Área en exceso (%)	2,7
ΔTML	55
U calculado/ U servicio (W/m ² K)	1100/1072
Factor de Fouling lado frío (m ² K/W)	0,000304
Factor de Fouling lado caliente (m ² K/W)	0,000104
Coeficiente de película para lado caliente (W/m ² K)	4091
Coeficiente de película para lado frío (W/ m ² K)	4889
Velocidad del fluido caliente (m/s)	0,071
Velocidad del fluido frío (m/s)	0,193
NRe del fluido caliente	1950
NRe del fluido frío	1911

Fuente: Chemcad 7.1.2

Para lograr el tiempo de retención (τ_{ret}) de 30 segundos en la esterilización, se calcula el largo de la tubería de retención teniendo en cuenta la ecuación que sigue, en donde u es la velocidad promedio a la que se mueven las partículas.

$$L_{ret} = \tau_{ret} \cdot u$$

Esta velocidad depende del área de flujo de la tubería adoptada, siendo sus dimensiones las que se muestran en la tabla 8-12.

Tabla 8-12. Dimensiones tubería de acero (IPS) adoptada			
Tamaño nominal del tubo 2 in Cédula No. 40	de (m)	di (m)	Área de flujo (m ²)
	6,04 x 10 ⁻²	5,25 x 10 ⁻²	2,2 x 10 ⁻³

Finalmente, en la tabla 8-13 se detallan las características de la tubería de retención.

Tabla 8-13. Características tubería de retención	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Caudal másico (kg/h)	4536
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,5
Tiempo de retención (s)	30
Área de flujo (m ²)	2,2 x 10 ⁻³
Velocidad = q/A (m/s)	0,57
Longitud (m)	17,1

Esta tubería cuenta con dos empalmes de 180° antes de ingresar al enfriador E-02. En la tabla 8-14 se resumen los cálculos de la caída de presión.

Tabla 8-14. Cálculos de la caída de presión	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
NRe	1,2 x 10 ⁵
Rugosidad relativa ε/D	0,0009
Factor de Fanning f	0,022
L _{eq} empalmes de 180° (m)	8
L _{eq} total (m)	25,1
h _f (m)	0,17
ΔP (kg/m ²)	163

8.4.2 ENFRIAMIENTO E-02

En la tabla 8-15 se pueden observar los datos generales y de transferencia de calor para este equipo.

Tabla 8-15. Enfriador E-02	
<i>Datos Generales</i>	
Tipo de intercambiador	Placas
Material	Acero inoxidable AISI-SAE 304L
Flujo	Contracorriente
Régimen de trabajo	Continuo
Tiempo de operación (h)	0,5
Número de placas	13
Ancho de placas (m)	0,5
Alto de placas (m)	1,5
Espacio entre placas (m)	0,003
Número de pasos lado frío	1
Número de paso lado caliente	1

Boquilla de entrada del lado frío (m)	0,051
Boquilla de entrada del lado caliente (m)	0,051
Boquilla de salida del lado frío (m)	0,051
Boquilla de salida del lado caliente (m)	0,051
<i>Datos de transferencia de calor</i>	
Área efectiva de transferencia (m ²)	9,65
Área calculada (m ²)	9,2
Área en exceso (%)	4,9
ΔTML	45
U calculado/ U servicio (W/m ² K)	975/929
Factor de Fouling lado frío (m ² K/W)	0,000304
Factor de Fouling lado caliente (m ² K/W)	0,000304
Coefficiente de película para lado caliente (W/m ² K)	3788
Coefficiente de película para lado frío (W/ m ² K)	9608
Velocidad del fluido caliente (m/s)	0,125
Velocidad del fluido frío (m/s)	0,532
NRe del fluido caliente	1561
NRe del fluido frío	3630

Fuente: Chemcad 7.1.2

8.4.3 ESTERILIZACIÓN E-03

En la tabla 8-16 se muestran los datos generales y de transferencia de calor para este equipo.

Tabla 8-16. Esterilizador E-03	
<i>Datos Generales</i>	
Tipo de intercambiador	Placas
Material	Acero inoxidable AISI-SAE 304L
Flujo	Contracorriente
Régimen de trabajo	Continuo
Tiempo de operación (h)	0,5
Número de placas	10
Ancho de placas (m)	0,5
Alto de placas (m)	2
Espacio entre placas (m)	0,003
Número de pasos lado frío	1
Número de paso lado caliente	2
Boquilla de entrada del lado frío (m)	0,051
Boquilla de entrada del lado caliente (m)	0,051
Boquilla de salida del lado frío (m)	0,051
Boquilla de salida del lado caliente (m)	0,025
<i>Datos de transferencia de calor</i>	
Área efectiva de transferencia (m ²)	9,9
Área calculada (m ²)	9,3
Área en exceso (%)	6,1
ΔTML	55
U calculado/ U servicio (W/m ² K)	1103/1040

Factor de Fouling lado frío (m ² K/W)	0,000304
Factor de Fouling lado caliente (m ² K/W)	0,000104
Coefficiente de película para lado caliente (W/m ² K)	4010
Coefficiente de película para lado frío (W/ m ² K)	5071
Velocidad del fluido caliente (m/s)	0,069
Velocidad del fluido frío (m/s)	0,186
NRe del fluido caliente	1894
NRe del fluido frío	1859

Fuente: Chemcad 7.1.2

Para lograr el tiempo de retención (τ_{ret}) de 30 segundos en la esterilización, se calcula el largo de la tubería de retención teniendo en cuenta la ecuación descrita anteriormente. Las dimensiones de la tubería adoptada se muestran en la tabla 8-17.

Tabla 8-17. Dimensiones tubería de acero (IPS) adoptada			
Tamaño nominal del tubo 2 in Cédula No. 40	de (m)	di (m)	Área de flujo (m ²)
	$6,04 \times 10^{-2}$	$5,25 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-3}$

Finalmente, en la tabla 8-18 se detallan las características de la tubería de retención.

Tabla 8-18. Características tubería de retención	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Caudal másico (kg/h)	5368
Caudal volumétrico (m ³ /h)	5,69
Tiempo de retención (s)	30
Área de flujo (m ²)	$2,2 \times 10^{-3}$
Velocidad = q/A (m/s)	0,72
Longitud (m)	21,5

Esta tubería cuenta con dos empalmes de 180° antes de ingresar al enfriador E-04. En la tabla 8-19 se resumen los cálculos de la caída de presión.

Tabla 8-19. Cálculos de la caída de presión	
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
NRe	$1,61 \times 10^5$
Rugosidad relativa ϵ/D	0,0009
Factor de Fanning f	0,021
L_{eq} empalmes de 180° (m)	8
L_{eq} total (m)	29,5
h_f (m)	0,31
ΔP (kg/m ²)	293

8.4.4 ENFRIAMIENTO E-04

En la tabla 8-20 se pueden observar los datos generales y de transferencia de calor para este equipo.

Tabla 8-20. Enfriador E-04	
<i>Datos Generales</i>	
Tipo de intercambiador	Placas
Material	Acero inoxidable AISI-SAE 304L
Flujo	Contracorriente
Régimen de trabajo	Continuo
Tiempo de operación (h)	0,5
Número de placas	16
Ancho de placas (m)	0,5
Alto de placas (m)	1,5
Espacio entre placas (m)	0,003
Número de pasos lado frío	1
Número de paso lado caliente	1
Boquilla de entrada del lado frío (m)	0,051
Boquilla de entrada del lado caliente (m)	0,051
Boquilla de salida del lado frío (m)	0,051
Boquilla de salida del lado caliente (m)	0,051
<i>Datos de transferencia de calor</i>	
Área efectiva de transferencia (m ²)	11,9
Área calculada (m ²)	11,5
Área en exceso (%)	3,4
ΔT_{ML}	43
U calculado/ U servicio (W/m ² K)	972/941
Factor de Fouling lado frío (m ² K/W)	0,000304
Factor de Fouling lado caliente (m ² K/W)	0,000304
Coeficiente de película para lado caliente (W/m ² K)	3963
Coeficiente de película para lado frío (W/ m ² K)	8492
Velocidad del fluido caliente (m/s)	0,121
Velocidad del fluido frío (m/s)	0,438
NRe del fluido caliente	1529
NRe del fluido frío	3075

Fuente: Chemcad 7.1.2

8.5 PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO M-03

Antes de ingresar al reactor se prepara el medio de cultivo mediante la mezcla de las dos disoluciones obtenidas anteriormente, que vienen de los enfriadores E-02 y E-04. Este mezclado se realiza en un tanque pulmón (M-03), donde puede quedar almacenado frente a algún imprevisto del proceso. El equipo consiste en un tanque de acero inoxidable con fondo redondeado. El cálculo de sus dimensiones se lleva a cabo utilizando las mismas ecuaciones, relación de esbeltez y sobredimensionamiento como factor de seguridad que para el tanque de jarabe de glucosa en el

punto 8.2.1 de este capítulo. En la tabla 8-21 se detallan las características de este tanque. El volumen total ocupado por el líquido es del 80%.

Tabla 8-21. Características del tanque pulmón	
Fabricante	VM Acero S.R.L
Material	SS304
Densidad (kg/m ³)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m ³)	6
Diámetro del cilindro (m)	1,37
Altura del cilindro (m)	4,11
Volumen de cabezal (m ³)	0,33
Altura de cabezal (m)	0,34
Volumen total del tanque (m ³)	6,7

8.6 FERMENTACIÓN R-01 Y PREFERMENTACIONES R-02/R-03

El fermentador utilizado es un reactor batch de tipo tanque agitado con refrigeración, operando a 30 °C y pH 7. El volumen de fermentación es de 5 m³, valor obtenido teniendo en cuenta el rendimiento de vitamina B12 por mililitro y la demanda de esta por año. El volumen de los prefermentadores es 0,012 y 0,25 m³, según el requisito del proceso de inocular al 5%.

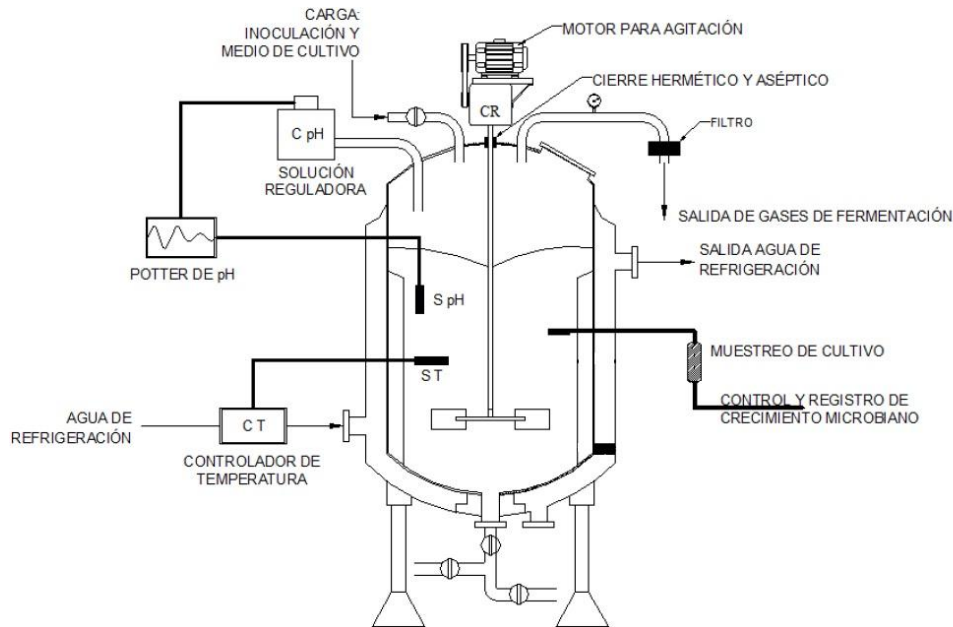


Figura 8-2. Fermentador.

8.6.1 TIEMPOS DE FERMENTACIÓN

Los tiempos de prefermentación y de fermentación son de 24 y 160 horas respectivamente, a los cuales deben sumarse los tiempos correspondientes al llenado, vaciado y limpieza. En la tabla 8-22 se muestran los tiempos para estas etapas.

Tabla 8-22. Tiempos para prefermentación y fermentación			
Operación	Prefermentación R-03	Prefermentación R-02	Fermentación R-01
Llenado (h)	0,06	0,25	1
Vaciado (h)	0,06	0,25	1
Limpieza (h)	1,5	1,5	1,5
Proceso (h)	24	24	160
Total (h)	25,6	26	163,5

Debido a que se requiere realizar un batch por día para cumplir con la demanda anual, y que cada batch dura en total 163,5 horas (aproximadamente 7 días), se va a contar con 7 fermentadores (R01-1 al R01-7) de 5 m³ cada uno. A su vez, como se necesitan abastecer los reactores todos los días, se van a utilizar dos prefermentadores de 12 litros (R03-1 y R03-2) y dos de 250 litros (R02-1 y R02-2). En el diagrama de Gantt de la figura 8-3, se observa la distribución por día de la producción durante un mes.

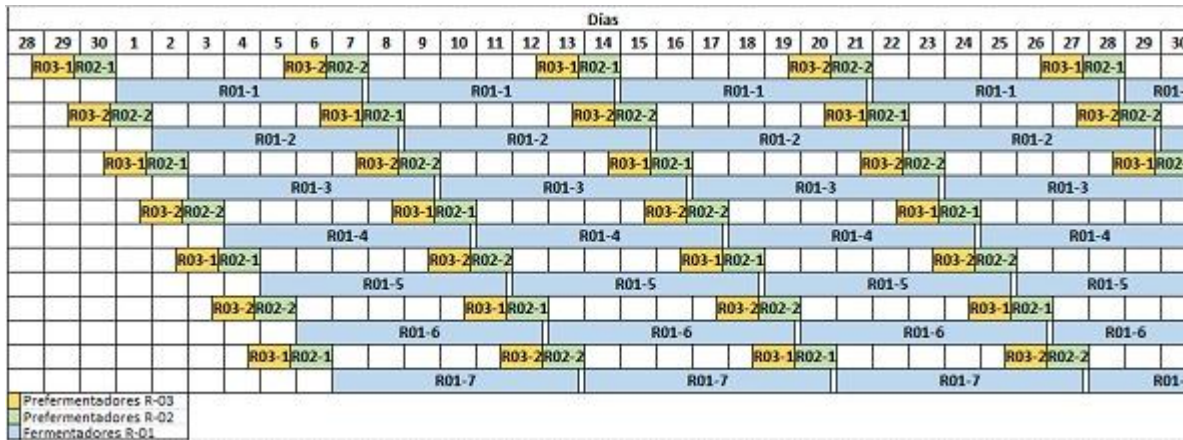


Figura 8-3. Diagrama de Gantt para las prefermentaciones y fermentaciones.

8.6.2 DIMENSIONAMIENTO

El factor de forma de los reactores agitados, es decir la relación entre la altura y el diámetro, puede variar considerablemente. La forma más barata de construcción tiene una relación aproximada de 1, ya que esta forma presenta la menor superficie y, por lo tanto, necesita la mínima cantidad de material para un determinado volumen. Teniendo en cuenta lo expuesto por Stanbury, Whitaker y Hall (1995) y debido a que no se requiere aireación, y por lo tanto, no hay dificultad en la transferencia de masa, se utiliza el factor de forma antes mencionado y un sobredimensionamiento de 12%. A continuación, en la tabla 8-23, se detallan los volúmenes y dimensiones de los prefermentadores y del fermentador.

Tabla 8-23. Dimensiones de los prefermentadores y fermentador			
	Prefermentador R-03	Prefermentador R-02	Fermentador R-01
Diámetro (m)	0,26	0,71	1,92
Altura (m)	0,39	1,07	2,88
Volumen (m ³)	0,018	0,38	7,46

Debido a los requerimientos de asepsia en el proceso fermentativo, se deben elegir materiales que resistan las presiones y la corrosión de los sucesivos ciclos de esterilización por vapor. Para fermentadores de pequeña escala (menores de 30 dm³) se puede usar tanto el vidrio como el acero inoxidable, mientras que para fermentadores a escala piloto e industriales se utiliza el acero inoxidable (Stanbury et al., 1995). Por estas razones, el material empleado en la construcción de los fermentadores es el acero inoxidable ASTM 240-304L que presenta un esfuerzo permisible de 15.700 lb/in² para temperaturas entre -20 y 100 °F.

Para el cálculo del espesor del cilindro y de los cabezales se tiene en cuenta el código ASME. Para el cilindro la ecuación es la siguiente:

$$t_c = \frac{P_c \cdot R_i}{S \cdot E - 0,6 \cdot P_c}$$

Para los cabezales:

$$t_{cab} = \frac{P_c \cdot D_t}{2 \cdot S \cdot E - 0,2 \cdot P_c}$$

Donde:

t_c : Espesor del cilindro.

P_c : Presión interna del tanque (presión de trabajo + presión hidrostática).

R_i : Radio interno del tanque.

E : Factor de soldadura.

S : Esfuerzo permisible del material.

t_{cab} : Espesor de los cabezales.

D_t : Diámetro del tanque.

A continuación, en la tabla 8-24, se pueden observar los espesores calculados.

Tabla 8-24. Espesores de los prefermentadores y del fermentador			
<i>Espesores</i>	<i>R-03</i>	<i>R-02</i>	<i>R-01</i>
Espesor del cilindro (mm)	0,15	0,4	1,09
Espesor de los cabezales (mm)	0,15	0,4	1,09

Para que el diseño, montaje y mantenimiento sea más fácil y con el objetivo de reducir costos, se decide utilizar un mismo grosor del acero para todo el diseño y todos los equipos, siendo este de 2 mm.

8.6.3 SISTEMA DE AGITACIÓN

Al tratarse de una fermentación anaeróbica, la agitación tiene como objetivo lograr una distribución uniforme de los organismos, los nutrientes y la temperatura. Según afirman Stanbury, Whitaker y Hall (1995), la turbina tipo Rushton constituye el diseño más adecuado y óptimo para usar en procesos fermentativos. Por esta razón, se adopta un sistema de agitación compuesto por un eje con dos agitadores de turbina de seis palas planas (figura 8-4), que produce un flujo radial y tangencial, pero al mismo tiempo genera flujos verticales. Las corrientes tangenciales dan lugar a vórtices y torbellinos, que se deben evitar por medio de placas deflectoras. Estas, son láminas metálicas unidas a la pared del tanque por medio de soportes, que reducen los vórtices del líquido.

Para prevenir la formación de vórtices, generalmente es suficiente colocar cuatro deflectores regularmente espaciados. La anchura óptima de los deflectores depende del diseño del rodete y de la viscosidad del fluido, pero es del orden de 1/10 a 1/12 el diámetro del tanque.

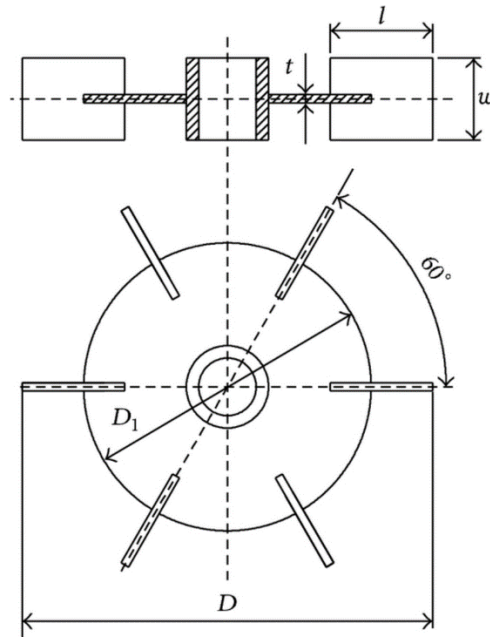


Figura 8-4. Turbina Rushton de seis palas planas.

Las proporciones geométricas del sistema de agitación que se consideran son las siguientes (Stanbury et al., 1995): $Dt/Da=3$; $E/Da=1$; $L/Da=0,25$; $J/Dt=0,1$ y $H/Dt=1$.

Donde:

- Da: Diámetro de agitador.
- Dt: Diámetro de tanque.
- E: Altura del rodete sobre el fondo del tanque.
- H: Altura del líquido.
- L: Longitud de las palas del rodete.
- J: Anchura de las placas deflectoras.

La geometría del sistema queda definida por los datos de la tabla 8-25.

Tabla 8-25. Geometría de los prefermentadores y del fermentador			
	<i>Prefermentador R-03</i>	<i>Prefermentador R-02</i>	<i>Fermentador R-01</i>
Da (m)	0,09	0,25	0,64
E (m)	0,09	0,25	0,64
H (m)	0,26	0,71	1,92
L (m)	0,02	0,06	0,16
J (m)	0,026	0,071	0,192

La velocidad de giro para el fermentador R-01 se la adopta como 30 rpm, que es la mínima para este tipo de agitador. Se determina a continuación el número de Reynolds conociendo el diámetro del agitador (Da), la viscosidad de la mezcla (μ) y la densidad (δ).

$$Re = \frac{\rho \cdot Da^2 \cdot \delta}{\mu} = 2 \times 10^5$$

Para el cálculo de la velocidad de los prefermentadores, se utiliza el mismo Reynolds. En tanques con placas deflectoras y para Re superiores a 10.000, la función de potencia es independiente de este último y la viscosidad deja de ser un factor importante, por lo que la potencia se calcula como sigue:

$$P = \frac{K_T \cdot \rho^3 \cdot Da^5 \cdot \delta}{g_c}$$

Donde K_T es igual a 6,30 para el tipo de agitador que se utiliza. Debido a que en el fermentador se trabaja con dos agitadores, esta potencia se multiplica por dos. Se comprueba que el diseño será el correcto calculando la relación entre la potencia del agitador y el volumen de la mezcla según la ecuación:

$$Power = \frac{P}{V_m}$$

Arrojando un resultado para el fermentador de 0,017, verificando que este valor se encuentra dentro del rango requerido para una mezcla homogénea. En la tabla 8-26 se detallan las características de los prefermentadores y del fermentador.

Tabla 8-26. Características de los prefermentadores y del fermentador			
<i>Características</i>	<i>R-03</i>	<i>R-02</i>	<i>R-01</i>
Fabricante	VM Acero S.R.L	VM Acero S.R.L	VM Acero S.R.L
Material	ASTM 240-304L	ASTM 240-304L	ASTM 240-304L
Relación de esbeltez	1	1	1
Volumen del cilindro (m ³)	0,013	0,28	5,6
Diámetro del cilindro (m)	0,26	0,71	1,92
Altura del cilindro (m)	0,26	0,71	1,92
Volumen de cabezal (m ³)	0,0023	0,05	0,93
Altura de cabezal (m)	0,065	0,18	0,48
Volumen total del tanque (m ³)	0,018	0,38	7,46
Espesor del tanque (mm)	2	2	2
Tipo de agitador	Turbina Rushton	Turbina Rushton	Turbina Rushton
Velocidad de giro (rpm)	1481	192	30
Potencia calculada del agitador (W)	560	202	170

8.6.4 SISTEMA DE ENFRIAMIENTO

Para llevar a cabo la fermentación a 30 °C, es necesario remover el calor producido por el metabolismo de la reacción y por el sistema de agitación, razón por la cual se diseña un sistema de enfriamiento. El mismo puede consistir en una camisa que rodea el tanque y por la cual circula agua, pero para tanques mayores que 1.000 ó 2.000 litros, como en nuestro caso, este sistema ya no es eficiente y es reemplazado por un serpentín que circula adyacente a la pared interior del tanque. Debe tenerse en cuenta que a medida que es mayor el volumen de cultivo también lo es la cantidad de calor generado, por lo que se hace necesario una mayor área de refrigeración (Ertola, Yantorno & Mignone, 1989).

Para calcular el área de transferencia de calor es necesario conocer el coeficiente global de transferencia de calor (o coeficiente sucio U_d), y para ello se debe determinar el coeficiente limpio de transferencia de calor (U_c) junto con los correspondientes coeficientes de película. Se utilizan las ecuaciones siguientes:

$$U_c = \frac{h_{io} \cdot h_o}{h_{io} + h_o}$$

$$h_{io} = h_i \cdot \frac{d_{is}}{d_{es}}$$

$$h_o = 0,87 \cdot \left(\frac{D_a^2 \cdot N \cdot \rho}{\mu} \right)^{2/3} \cdot \left(\frac{Cp_m \cdot \mu}{k} \right)^{1/3} \cdot \left(\frac{\mu}{\mu_w} \right)^{0,14} \cdot \frac{k}{D_i}$$

$$U_d = \frac{U_c \cdot h_d}{U_c + h_d}$$

Dónde:

- h_i : coeficiente de transferencia de calor del interior de los tubos (BTU/h.pie².°F).
- h_{io} : coeficiente de transferencia de calor de los tubos referido al recipiente exterior (BTU/h.pie².°F).
- h_d : coeficiente de ensuciamiento (valor supuesto).
- d_{is} : diámetro interior del serpentín (pie).
- d_{es} : diámetro exterior del serpentín (pie).
- D_a : diámetro del agitador (pie).
- N : número de revoluciones del agitador (rps).
- ρ : densidad del medio de cultivo (lb/pie³).
- μ : viscosidad del medio (lb/pie).
- μ_w : viscosidad del agua (lb/pie).
- Cp_w : capacidad calorífica del agua (BTU/lb°F).
- k : conductividad térmica (BTU/h. pie².°F/pie).
- D_i : diámetro interior del recipiente (pie).
- U_c : coeficiente limpio de transferencia de calor.
- U_d : coeficiente sucio de transferencia de calor.

El área de transferencia se calcula como sigue:

$$A_t = \frac{Q}{U_d \cdot \Delta TML}$$

Dónde:

Q: calor total a disipar en la fermentación (BTU/h).

U_d : coeficiente total de transferencia de calor.

ΔTML : delta de temperatura media logarítmica (°F).

Con el área de transferencia obtenida, se procede a calcular la longitud del serpentín de la siguiente manera:

$$L_s = \frac{A_t}{\pi \cdot d_{is}}$$

De la tabla 11 de Kern (1965), se obtiene el valor de la superficie exterior por metro lineal para el tubo (S_{ext}) de 0,23 m²/m y, teniendo en cuenta las dimensiones del fermentador y del agitador, se supone que el diámetro de vuelta del serpentín (d_{vs}) es 1,48 m. Estos valores se utilizan para calcular el área de transferencia por vuelta del serpentín:

$$A_v = \pi \cdot d_{vs} \cdot S_{ext}$$

Se calcula entonces, el número de vueltas que tiene el serpentín dentro del fermentador, como la razón del área de transferencia necesaria al área de transferencia por vuelta del serpentín:

$$N_v = \frac{A_t}{A_v}$$

Finalmente, en la tabla 8-26, se resumen los datos utilizados para el cálculo y los valores de los parámetros obtenidos.

Tabla 8-26. Serpentín de enfriamiento	
<i>Datos</i>	
d_{is} (in) – (pie) – (m)	2,47 – 0,21 – 0,06
d_{es} (in) – (pie) – (m)	2,88 – 0,24 – 0,07
Q (kcal/h)-(BTU/h)	111852 - 443505
h_i (BTU/h.pie ² .°F) (KERN-Figura 25, 1965)	684
D_a (m)	0,64
N (rps)	0,5
ρ (lb/pie ³)	62,43
μ (lb/pie.h)	2,42
μ_w (lb/pie.h)	2,42
C_{p_m} (BTU/lb.°F)	1
k (BTU/h.pie ² .°F/pie)	0,33
D_i (m)	1,92

d_{vs} (m)	1,48
S_{ext} (pie ² /pie) – (m ² /m)	0,75 – 0,23
R_d	0,005
h_d (BTU/h.pie ² .°F)	200
<i>Parámetros calculados</i>	
ΔTML (°F)	9
h_{io} (BTU/h.pie ² .°F)	587
h_o (BTU/h.pie ² .°F)	305,30
U_c (BTU/h.pie ² .°F)	200,8
U_d (BTU/h.pie ² .°F)	100,20
A_t (pie ²) – (m ²)	491,80 – 45,70
L_s (m)	231
A_v (m ²)	1,2
N_v	37

8.6.5 ACCESORIOS

El fermentador cuenta con una serie de accesorios necesarios para su buen funcionamiento y control durante las 160 horas de esta etapa, siempre manteniendo una barrera estéril entre el contenido del fermentador y el exterior. Estos accesorios pueden observarse en la figura 8-2 y se detallan a continuación:

- **Cierre hermético y aséptico:** evita la contaminación, mantiene hermético el sistema, sirve de amortiguador de fricción, y permite la esterilización *in situ* del bioreactor mediante una línea de vapor.
- **Puerto de alimentación de inóculo, medio de cultivo y DMB:** las adiciones de inóculo, medio de cultivo y DMB al fermentador se realizan a través de tubos de silicona que se autoclavan por separado y se bombean mediante una bomba peristáltica después de la conexión aséptica.
- **Filtro de salida de gases.**
- **Entrada/salida de agua de refrigeración.**
- **Muestreo del cultivo:** la toma de muestras es un dispositivo que permite tomar una muestra del medio para analizarla en el laboratorio. Esto implica un riesgo de contaminación, pero es necesario debido a la necesidad de monitorizar el proceso. Debe impedir siempre la contaminación en ambos sentidos.
- **Controlador de pH/ingreso de solución reguladora:** un sensor se utiliza para establecer la medida del pH, consistiendo en un electrodo de referencia de vidrio combinado, mediante la medida potenciométrica de la concentración de iones hidrógeno. La señal electrificada del sensor es recibida por el controlador que determina la acción a seguir según el valor del pH y el rango de operación de esta variable de control. Si el pH es más bajo que el permitido, el control activará la bomba de base introduciendo medio alcalino que permita subir el pH. En el caso contrario, se activará la bomba del ácido y el pH bajará. Las adiciones ácido/álcali a los fermentadores se realizan a través de tubos de silicona que se autoclavan por separado.
- **Controlador de temperatura/ingreso de agua de refrigeración:** presenta un termómetro y un sensor para medir la temperatura dentro del fermentador. La señal eléctrica es recibida por

una unidad de control que determina si esta variable está dentro de un rango adecuado o si la misma está más alta o más baja que la prevista. El controlador activa la válvula de agua de refrigeración en el caso de que se requiera una disminución de temperatura.

- **Controlador de presión:** se utiliza un sensor de presión de diafragma para medir la presión dentro del reactor, generando el movimiento del diafragma en respuesta a los cambios y controlando así la salida de los gases de fermentación.
- **Controlador de la velocidad de agitación:** se utiliza un tacómetro para medir la velocidad de agitación, que consiste en un mecanismo de detección mediante inducción, generación de voltaje, sensores de luz o fuerzas magnéticas.
- **Controlador de espuma:** se utilizan sondas metálicas de espuma aisladas en el extremo colocadas a diferentes niveles, cuando la espuma toca el extremo de la sonda completa un circuito eléctrico que actúa como un dispositivo de alimentación antiespuma.

Todas las válvulas utilizadas en las distintas secciones deben estar en condiciones asépticas. Las válvulas de estrangulamiento y las de diafragma son particularmente adecuadas, puesto que su mecanismo de operación está separado del medio líquido o gaseoso por un tubo o un diafragma flexible. Los puntos de entrada al recipiente y el proceso para añadir y eliminar gases o líquidos al/del reactor durante la fermentación también deben estar diseñados de forma que mantengan las condiciones asépticas.

8.6.6 ADOPCIÓN DEL MOTOR ELÉCTRICO

El motor impulsor debe ser de corriente alterna (A.C.), preferiblemente de inducción y su potencia debe calcularse para manejar el doble (200%) de la potencia teórica requerida para agitar el fluido y el cultivo a $Re > 3.000$. La potencia requerida por lo tanto es de 340 W (0,46 HP). En la tabla 8-27 se detallan las características del motor seleccionado, junto a la caja reductora. Para el fermentador se adopta un motor de WEG S.A., de acuerdo con la potencia solicitada y considerando una conexión de 2 polos y 380 V. La velocidad de giro calculada de 30 rpm, se tiene en cuenta para la adopción de la caja reductora, la misma se adopta de la firma LENTAX S.A.

Tabla 8-27. Motor y caja reductora para el fermentador	
<i>Motor</i>	
Fabricante	WEG S.A.
Serie	W22-IR2
Carcasa	63
Potencia (HP)	0,5
Frecuencia (Hz)	60
Rendimiento (%)	94,5
Rotación nominal (rpm)	3370
Resbalamiento (%)	6,39
Torque de arranque (%)	250
Masa (kg)	8,8

<i>Caja reductora</i>	
Fabricante	LENTAX S.A.
Tipo	Reductor doble coaxial
Modelo	C00T3
Factor de servicio (fs)	1,5
Factor de seguridad (fz)	2,8
Velocidad de salida aproximada (rpm)	32
Momento útil (Nm)	71
Rendimiento (%)	98,5
Potencia de entrada (HP)	0,43
Potencia equivalente (HP)	0,55
Potencia Nominal (HP)	0,75
Masa (kg)	18

Se cumple que el factor de seguridad sea mayor al factor de servicio y que la potencia nominal sea mayor a la potencia equivalente, requisito solicitado por el fabricante para la correcta adopción del equipo.

8.7 TANQUE PULMÓN LT-01

El producto de la fermentación de cualquiera de los 7 reactores se envía a un tanque que actúa como pulmón de la etapa siguiente de extracción y purificación. Diariamente, se cuenta con un volumen de este producto de 4,7 m³, teniendo en cuenta un sobredimensionamiento del tanque del 12% como factor de seguridad. El tanque es de acero inoxidable con fondo redondeado, con el fin de eliminar los bordes rectos o regiones en las cuales no penetrarían las corrientes de fluido.

Por lo tanto, el volumen del tanque se calcula utilizando las mismas ecuaciones y factores de forma que para ST-01 y ST-02, de donde se obtiene que es de 5 m³, siendo el volumen total ocupado por el líquido del 88%. La tabla 8-28 resume las características del tanque a utilizar.

Tabla 8-28. Características del tanque pulmón	
Fabricante	VM Acero S.R.L.
Material	SS304
Densidad del material (kg/m ³)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m ³)	4,7
Diámetro del cilindro (m)	1,26
Altura del cilindro (m)	3,80
Volumen de cabezal (m ³)	0,27
Altura de cabezal (m)	0,32
Volumen total del tanque (m ³)	5,25

8.8 CENTRIFUGACIÓN CN-01

Para llevar a cabo esta operación se adopta una centrífuga de la empresa Alfa Laval S.A. que se conoce como Culturefuge. Consiste en un sistema de separación de cultivos celulares herméticos, diseñado para la recolección de organismos y materiales biológicos sensibles al cizallamiento en aplicaciones que involucran cultivos de células y proteínas precipitadas. Su diseño exclusivo hueco permite una suave aceleración del líquido de alimentación a la velocidad de rotación del separador, minimizando así la lisis celular. De este modo, los rendimientos se mejoran y las operaciones posteriores se optimizan.

Para mantener las condiciones de funcionamiento higiénicas, esta centrífuga puede limpiarse y desinfectarse automáticamente sin requerir un desmontaje o montaje importante utilizando los sistemas de esterilización en el lugar (SIP) y limpieza en el lugar (CIP).

La serie Alfa Laval cuenta con cuatro modelos, que se diferencian en su capacidad: Culturefuge 100 con capacidades que van desde 200 a 2.000 L/h; Culturefuge 200 con capacidades que van desde 1.000 hasta 5.000 L/h; Culturefuge 300 con capacidades que van desde 2.000 a 8.000 L/h y Culturefuge 400 con capacidades que van desde 5.000 hasta 20.000 L/h.

En cuanto a su funcionamiento (figura 8-5), el material biológico que se va a separar ingresa a la centrífuga a través de una entrada de alimentación de husillo hueco y se acelera gradualmente a medida que se desplaza hacia arriba hacia la pila de discos, donde se realiza la separación en el recipiente giratorio de la centrifugadora. La fase líquida separada sale por la parte superior del recipiente, mientras que los sólidos se descargan de forma intermitente desde la periferia del recipiente.

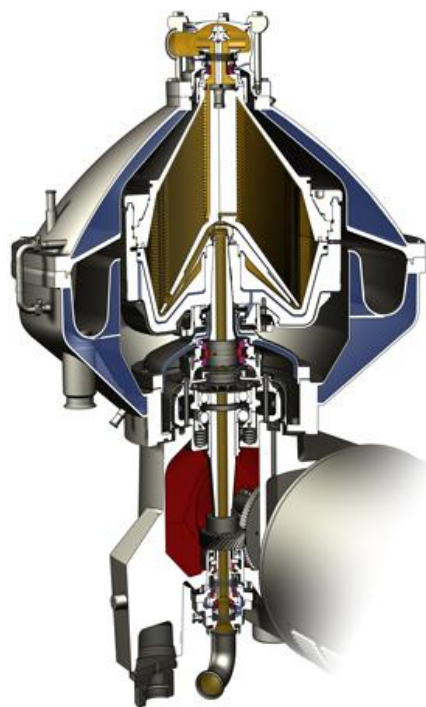


Figura 8-5. Centrífuga Culturefuge.

Se opta finalmente por el equipo Culturefuge 200, teniendo en cuenta el caudal de la corriente a tratar (3.000 L/h aproximadamente) y una ocupación del equipo aproximada del 60%. Teniendo en cuenta lo anterior se requiere de 1,5 horas para procesar un biorreactor. En la tabla 8-29 se detallan las características de este equipo.

Tabla 8-29. Características de la centrifuga adoptada CN-01	
Tipo de separador	Centrifugo
Fabricante	Alfa Laval S.A.
Consumo eléctrico máximo (kW)	17,5
Líquido de operación	1 litro por descarga
Vapor necesario (a 210 kPa)	20 kg por esterilización
Tiempo del ciclo de esterilización (min)	20/30
Agua de refrigeración total (L/h)	500
Capacidad máxima (m ³ /h)	5
Volumen del bowl (L)	15
Velocidad máxima del bowl (rpm)	7200
Fuerza G máxima	11900
Potencia del motor instalado (kW)	22/25
Presión máxima de entrada y salida (kPa)	50/100
Masa del equipo (kg)	2200
Material del bowl, capuchas y anillo de bloqueo	Acero inoxidable 1.4501 UNS 32760
Material de la estructura superior	ASME SA-240
Material de la estructura inferior	Hierro fundido, revestido con acero inoxidable 1.4301 UNS S 30200
Material de las partes externas	Acero inoxidable 1.4401 UNS S 31600
Material de los sellos (aprobados por FDA)	Poliamida 66, resina impregnada con grafito, carburo de silicio
Ancho del equipo (m)	0,93
Largo del equipo (m)	1,5
Alto del equipo (m)	1,5

Fuente: Catálogo de Alfa Laval S.A.

8.9 MOLIENDA MB-01

Al ser la vitamina B12 un producto intracelular, una vez realizada la fermentación, se procede al rompimiento de las células. En la ruptura de éstas a gran escala se prefieren los métodos mecánicos. La técnica utilizada es la molienda húmeda en molinos de perlas o de arena agitados a alta velocidad. La desintegración celular no es una tarea fácil si se considera la alta resistencia mecánica de las paredes celulares y el tamaño tan pequeño de los microorganismos (1-10 μm).

Los molinos de perlas de alta velocidad constan fundamentalmente de un cilindro en posición horizontal o vertical llamado cámara de molienda, un agitador que consiste en una flecha giratoria

sobre la que se monta un sistema de discos, barras o anillos que provocan el movimiento del contenido del molino, y una gran cantidad de pequeñas perlas de vidrio que son los elementos activos de molienda. El material celular se introduce por uno de los extremos de la cámara de molienda. El agitador produce el movimiento necesario de la masa celular y las perlas de vidrio. Los discos presentan perforaciones cubiertas con membranas que permiten el paso del material celular pero no así el de las perlas. Las fuerzas de corte generadas, juntamente con la frecuencia y la fuerza de las colisiones entre las perlas, son la causa de la desintegración de las células.

En la figura 8-6 se observa el molino de perlas adoptado y en la tabla 8-30 se describen las características de este.

Tabla 8-30. Características del molino de perlas	
Fabricante	Sower Company
Modelo	SWBS-50
Potencia (kW)	45
Velocidad de rotación (rpm)	850
Caudal de procesamiento (kg/h)	300/600
Volumen de la cámara de molienda (L)	50



Figura 8-6. Molino de perlas.

8.10 CENTRIFUGACIÓN CN-02

Para llevar a cabo esta operación se adopta una centrífuga de la empresa Alfa Laval S.A. que se conoce como Clara 20. Está diseñada para ser una unidad flexible y polivalente destinada a industrias sanitarias como la de alimentos y de fermentación. Es ideal para producciones de pequeña escala. La unidad consiste en una base de acero inoxidable equipada con el separador centrífugo y todo el equipo auxiliar necesario para una operación segura y eficiente. Existen dos tamaños, una versión de 4.000 L/h y otra más pequeña de 1.000 L/h. La unidad incluye: válvula de

alimentación que se cierra automáticamente cuando no está en modo de producción, válvulas de muestreo en la entrada y salida, caudalímetro, indicador de presión a la salida, un variador de frecuencia y un panel de control que muestra toda la información sobre la operación. Este equipo se puede configurar como un clarificador para separar los sólidos de un líquido (operación requerida) o como un concentrador o purificador para separar dos fases líquidas, y posiblemente también partículas sólidas.

En cuanto a su funcionamiento (figura 8-7), la alimentación se introduce en el recipiente de la centrífuga giratoria desde la parte superior a través de un tubo de entrada estacionario (1), y se acelera en el distribuidor (2), antes de ingresar a la pila de discos (3). El distribuidor está diseñado especialmente para garantizar una aceleración suave del líquido de alimentación. La separación de sólidos-líquidos se realiza entre los discos, con la fase líquida moviéndose a través de la pila de discos hacia el centro y se dirige a la cámara, donde se bombea fuera del rotor (4). Los sólidos se recogen en la periferia, desde donde se descargan intermitentemente en la cubierta de recolección de sólidos. La descarga de sólidos se logra mediante un sistema hidráulico que, a intervalos preestablecidos adecuados, obliga al fondo del tazón deslizante (5) a bajar y, por lo tanto, a abrir los puertos de los sólidos en la periferia del tazón (6).

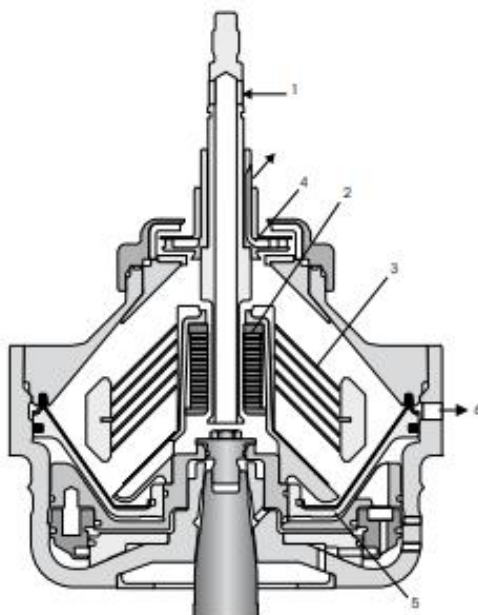


Figura 8-7. Corte transversal de la centrífuga CN-02.

Se opta finalmente por el equipo Clara 20 con capacidad de 1.000 L/h, teniendo en cuenta el caudal de la corriente a tratar (760 L/h aproximadamente) y una ocupación del equipo aproximada del 75%. Teniendo en cuenta lo anterior se requiere de 45 minutos para procesar un batch. En la tabla 8-31 se detallan las características y en la figura 8-8 se observa el equipo adoptado.

Tabla 8-31. Características de la centrifuga adoptada CN-02	
Tipo de separador	Centrífugo
Fabricante	Alfa Laval S.A.
Consumo eléctrico máximo (kW)	2
Líquido de operación	0,5 litro por descarga
Capacidad máxima (m ³ /h)	1
Volumen del bowl (L)	2,2
Velocidad máxima del bowl (rpm)	9512
Fuerza G máxima	11130
Potencia del motor instalado (kW)	3,7
Masa del equipo (kg)	375
Largo del equipo (m)	1,5
Ancho del equipo (m)	0,8
Alto del equipo (m)	1,45
Material del bowl, capuchas y anillo de bloqueo	Acero inoxidable 1.4462 UNS S31803
Material de la estructura superior	Hierro fundido
Material de las partes de entrada y salida	Acero inoxidable 1.4401 UNS 31600

Fuente: Catálogo de Alfa Laval S.A.



Figura 8-8. Centrífuga Clara 20.

8.11 ADSORCIÓN A-01

La adsorción es una de las operaciones más utilizadas en la etapa de concentración de caldos acuosos diluidos. Es muy empleada en la obtención de varios tipos de productos biotecnológicos como aminoácidos, antibióticos, vitaminas y proteínas. Mediante esta operación, las moléculas de

un soluto se concentran en una superficie sólida por la acción de fuerzas intermoleculares entre el soluto y el sólido, consistiendo en un fenómeno de superficie. Debido a estas fuerzas, el fenómeno es fácilmente reversible. Debe distinguirse de la absorción, la cual implica la penetración de una sustancia en el cuerpo de otra.

La adsorción es una operación de transferencia de masa en que un soluto disuelto en un fluido se transfiere a un sólido poroso por el cual el soluto tiene afinidad. La solución de partida puede ser líquida o gaseosa. El proceso está controlado por el equilibrio de fases sólido-fluido, de forma que, a tiempo infinito, se alcanza el equilibrio termodinámico. Sin embargo, para un tiempo de contacto finito, la cantidad de soluto adsorbida por el sólido depende de la velocidad de transporte en la capa límite externa, de la velocidad de difusión intrapartícula (en los poros del sólido) y de la velocidad intrínseca de adsorción. La superficie del sólido adsorbente tiene centros activos con afinidad por el soluto. En un centro activo, la velocidad intrínseca de adsorción es, en general, reversible. Como la superficie interna del adsorbente es muy grande (de hasta 1.500 m²/g), potencialmente hay una gran capacidad de capturar soluto (un 20 o 30% del peso del adsorbente). El proceso inverso de la adsorción se denomina desorción y tiene lugar cuando una cantidad de adsorbente cargado de soluto se pone en contacto con un solvente libre de soluto (Tejeda, Montesinos & Guzmán, 2011).

El contacto del sólido con el fluido puede llevarse a cabo mediante una suspensión de las partículas de adsorbente en la disolución a tratar en presencia de agitación. Otra manera de poner en contacto el fluido y el sólido es hacer pasar la disolución del fluido que contiene el soluto a través de un lecho fijo de partículas de adsorbente. Esto puede implicar varios lechos de adsorción (2 o 3), de forma que, mientras un lecho está adsorbiendo, el segundo está en regeneración y el tercero está en espera. A menudo, con dos lechos es suficiente, si se diseñan con una distribución correcta del tiempo en cada uno.

La adsorción en lecho fijo es la operación más empleada a escala industrial para la concentración de caldos biológicos. Por la parte superior de la columna se alimenta la solución que contiene el soluto de interés. Durante su paso por la columna el soluto es adsorbido en el lecho y la solución agotada es obtenida a la salida de la columna. Una vez que la concentración de soluto a la salida alcanza una cierta concentración, se interrumpe la operación y se recupera el soluto concentrado. La concentración de uno o varios solutos de un caldo mediante una operación de adsorción industrial requiere dos pasos fundamentales. Primero el adsorbente y la solución se ponen en contacto. Al efectuarse la adsorción el soluto se une preferentemente a la superficie del adsorbente respecto a otros solutos. Una vez concluida la adsorción, se efectúa la recuperación del soluto utilizando un fluido que favorezca la desorción, operación conocida como elución. Estas columnas de relleno tienen dimensiones muy superiores a las de una columna cromatográfica de laboratorio (ésta de 1-2 cm de diámetro y 1 m de longitud), llegando a tener un diámetro de 80 cm (Tejeda et al., 2011).

La selección del adsorbente es el primer paso para el desarrollo de un proceso de adsorción de purificación. Para el aislamiento de la vitamina B12 se pueden utilizar resinas poliméricas no iónicas, resinas de intercambio iónico, carbón activado, tamices moleculares, etc. En particular, los adsorbentes poliméricos se utilizan en su mayoría para la purificación y las separaciones en las industrias alimentaria, farmacéutica y química. Las resinas poliméricas son atractivas debido a sus

características de elución y regeneración, aunque pueden tener capacidades de adsorción más bajas que los intercambiadores de iones o los carbones activados.

Teniendo en cuenta los estudios realizados por Ramos, Otero y Rodrigues (2004), para llevar a cabo la recuperación de la B12 se utiliza el adsorbente polimerico no iónico Duolite S861. Se trata de una resina de poliestireno macroporosa reticuladas con DVB (divinilbenceno), cuyas propiedades se muestran en la tabla 8-32.

Tabla 8-32. Propiedades de la resina Duolite S861	
Densidad aparente (g/L)	710
Gravedad específica	1,02
Contenido de humedad (%)	65-70
Area superficial específica (m ² /g de producto seco)	600
Tamaño de partícula (mm)	0,4
Porosidad	0,4

Para lograr la capacidad requerida, y dado que la columna debe regenerarse, se diseñan 2 columnas idénticas. En la tabla 8-33 se detallan las dimensiones de la torre de adsorción así como también los principales parámetros de operación de esta operación.

Tabla 8-33. Dimensiones de la torre y parámetros de operación	
Fabricante	Metalúrgica Urbani
Material	AISI SAE-304
Cantidad	2
Volúmen de la columna (m ³)	0,5
Altura (m)	3,44
Diámetro (m)	0,43
Masa de resina (por torre) (kg)	355
<i>Adsorción</i>	
Caudal másico (kg/h)	668
Densidad (kg/m ³)	1000
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,67
Concentración de la alimentación en B12(g/L)	0,56
Tiempo de operación (h)	25
Volúmen de alimentación por etapa (m ³)	0,5
<i>Desorción</i>	
Caudal másico (kg/h)	2946
Densidad (kg/m ³)	917
Caudal volumétrico (m ³ /h)	3,21
Concentración de metanol (%)	40
Tiempo de operación (min)	10
Volúmen de solución por etapa (m ³)	0,55

La pérdida de carga en las torres empacadas se calcula con la ecuación de Ergun para lechos de partículas esféricas iguales de radio R que contiene las contribuciones laminar y turbulento y se muestra a continuación (McCabe, Smith & Harriott, 1991):

$$\frac{-\Delta P}{L} = \frac{150 (1 - \varepsilon)^2 \mu v}{\varepsilon^3 D_p^2} + \frac{1,75 (1 - \varepsilon)v^2}{\varepsilon^3 D_p}$$

Donde:

ΔP : pérdida de carga.

L: longitud del lecho.

D_p : diámetro de la partícula.

μ : viscosidad absoluta.

v: velocidad de avance del líquido.

ε : porosidad.

El primero sumando de la derecha da la caída de presión para flujo laminar y el segundo sumando corresponde al flujo turbulento. En el tipo de operación que estamos tratando sólo se tiene en cuenta el primer término de la derecha de la ecuación ya que las velocidades son muy bajas.

La caída de presión correspondiente a las columnas es de $\Delta P = 3,57$ atm.

8.12 TANQUE MEZCLADOR M-05

En cada batch la disolución acuosa de metanol proveniente del adsorbedor, debe mezclarse con la que se recircula del filtro del batch anterior, antes de ingresar al cristalizador. Con este fin se dimensiona un tanque de acero inoxidable con fondo redondeado. El cálculo de sus dimensiones se lleva a cabo utilizando las mismas ecuaciones, relación de esbeltez y sobredimensionamiento como factor de seguridad que para el ST-01, donde se obtiene un volumen del tanque de $0,7 \text{ m}^3$. Por último, en la tabla 8-34 se detallan las características del equipo.

Tabla 8-34. Características del tanque mezclador	
Fabricante	VM Acero S.R.L.
Material	SS304
Densidad del material (kg/m^3)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m^3)	0,60
Diámetro del cilindro (m)	0,63
Altura del cilindro (m)	1,90
Volumen de cabezal (m^3)	0,03
Altura de cabezal (m)	0,16
Volumen total del tanque (m^3)	0,7

8.13 CRISTALIZACIÓN CC-01

La operación de cristalización consiste en separar un soluto de una solución mediante la formación de cristales, que son un sistema de átomos, moléculas o iones altamente ordenados en redes tridimensionales. Una vez formados, los cristales se separan de la solución obteniéndose el soluto

con un alto grado de pureza. Durante el proceso de cristalización los cristales deben formarse primero y luego crecer. Al fenómeno de formación de pequeños cristales se le llama nucleación y a la formación capa por capa del cristal se le llama crecimiento. La sobresaturación es la fuerza impulsora tanto de la nucleación como del crecimiento de los cristales.

Esta operación es ampliamente utilizada en los procesos biotecnológicos debido a que ofrece entre otras, las siguientes ventajas: se puede obtener en una sola etapa un producto de una pureza de hasta un 99 %; se puede controlar la operación de tal manera que se produzcan cristales uniformes que faciliten su manejo, empaque y almacenamiento; mejora la presentación o apariencia del producto para su comercialización; y es una operación que puede llevarse a cabo a temperaturas moderadas.

Los principales modos para generar la sobresaturación son por: enfriamiento, enfriamiento evaporativo, evaporación térmica, o evaporación térmica al vacío. El último de ellos es el que se utiliza en este proceso, y consiste en transferir calor al sistema para evaporar el solvente y generar la formación de cristales con una presión menor a la atmosférica. Este cristalizador se puede observar en la imagen 8-9.

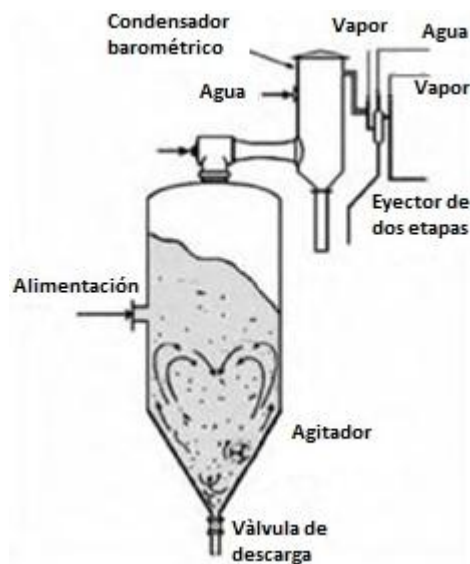


Figura 8-9. Cristalizador de evaporación térmica al vacío.

La velocidad de nucleación afecta el tamaño que los cristales pueden alcanzar en un cristalizador por lotes. Conforme mayor sea la velocidad de nucleación menor es el tamaño de los cristales obtenidos. La mayoría de los cristalizadores operan en la región de baja sobresaturación para que el crecimiento del cristal sea regular y el producto puro.

La selección del tipo de cristalizador está influenciada tanto por el volumen de producción como por el modo de operación seleccionado. En general los equipos de cristalización pueden operar en dos formas: por lotes o continua. La cristalización por lotes es muy utilizada en la fase de acabado de la producción de antibióticos, ácido cítrico y varios de otros productos de peso molecular intermedio, cuyos volúmenes de producción son bajos y la alimentación disponible es intermitente. En nuestro

caso se trabaja de esta forma, donde los cristalizadores de este tipo son tanques agitados con sistemas de vacío y chaqueta. El ciclo de la cristalización dura entre 2 y 8 horas.

El cristalizador que se adopta es el modelo GLFJ de la empresa Geling Environmental Technology Co., Ltd., figura 8-10, que consiste en un tanque agitado que trabaja al vacío y contiene una chaqueta para el calentamiento o enfriamiento, ya que puede ser utilizado como cristalizador por evaporación o por refrigeración. El modelo elegido cuenta con el condensador incluido (CD-01). Es de fácil construcción, fácil de operar y de mantener. Es ampliamente utilizado en la industria de alimentos, productos químicos, farmacéutica, aguas residuales e ingeniería ambiental. En la tabla 8-35, se pueden observar algunas características de este.



Figura 8-10. Cristalizador GLFJ.

Tabla 8-35. Características del cristalizador adoptado	
Fabricante	Geling Environmental Technology Co., Ltd.
Modelo	GLFJ
Material	Acero inoxidable 316L
Volumen (L)	600
Certificaciones	ISO 9001
Presión del vapor de calentamiento(MPa)	0,05 a 0,4
Potencia del agitador (kW)	4
Presión de vacío (MPa)	0,015
Tiempo de operación (h)	2
Condensador	SI

8.14 FILTRACIÓN Y SECADO FS-01

La filtración es un proceso fundamental a la hora de separar los sólidos de los líquidos, sobre todo para las industrias farmacéuticas y de productos químicos finos. En aquellas aplicaciones en las que los sólidos son el producto deseado, el proceso de filtración debe diseñarse correctamente para maximizar el rendimiento de este.

Existen equipos que combinan operaciones de filtración y secado en un único aparato, reduciendo los costos de la inversión y eliminando los riesgos para la seguridad del operario y la calidad del producto. Por lo tanto, se adopta un equipo de este tipo denominado secador con filtro tipo Nutsche, con agitador, que ha sido diseñado para los procesos de extracción, filtración y secado al vacío, que las industrias más exigentes demandan hoy en día. Desempeña un proceso hermético para evitar contaminaciones cruzadas en todo el proceso. Incluye, además, tecnología Clean-in-Place (CIP, limpieza in situ).

La secuencia típica de funcionamiento del Filtro Nutsche es:

- Carga del producto en el equipo.
- Presurización del recipiente e inicio del proceso de filtración. En paralelo se puede aplicar vacío por la parte inferior para incrementar el caudal de filtración.
- Formación de la torta de producto sobre el filtro.
- Alisado y exprimido de la torta.
- Lavado de la torta mediante esprayado de la solución adecuada.
- Nuevo alisado y exprimido de la torta.
- Secado al vacío de la torta para la obtención de producto seco.
- Descarga de la torta por boca lateral mediante el agitador.

En la figura 8-11, se puede observar una imagen de este equipo y sus características se detallan en la tabla 8-36.



Figura 8-11. Equipo de filtración y secado tipo Nutsche.

Tabla 8-36. Características del filtro secador adoptado	
Fabricante	E. BACHILLER S.A.
Modelo	FNM 0075
Material	Acero inoxidable AISI-316L
Volumen (m ³)	0,07
Certificaciones	ISO 9001; H1, según directiva de aparatos a presión PED.
Desplazamiento de la pala (mm)	150
Diámetro de la boca de descarga (mm)	80
Presión de operación (bar)	3
Altura del equipo (mm)	1950
Potencia del motor (kW)	0,55

8.15 TANQUE MEZCLADOR M-04

Para los fines prácticos, el tanque mezclador M-04 se utiliza tanto para almacenar la disolución acuosa de metanol necesaria para las dos torres de adsorción como para mezclar las corrientes entrantes. El equipo consiste en un tanque de acero inoxidable con fondo redondeado. El cálculo de sus dimensiones se lleva a cabo utilizando las mismas ecuaciones, relación de esbeltez y sobredimensionamiento como factor de seguridad que para el tanque de jarabe de glucosa ST-01, obteniéndose un valor del volumen de este de 0,6 m³. En la tabla 8-37 se detallan las características de este equipo.

Tabla 8-37. Características del tanque pulmón	
Fabricante	VM Acero S.R.L
Material	SS304
Densidad del material (kg/m ³)	8000
Relación de esbeltez	3
Volumen del cilindro (m ³)	0,55
Diámetro del cilindro (m)	0,62
Altura del cilindro (m)	1,86
Volumen de cabezal (m ³)	0,03
Altura de cabezal (m)	0,16
Volumen total del tanque (m ³)	0,61

Si bien el almacenamiento de metanol está sujeto a las mismas disposiciones que el almacenamiento de la gasolina, una vez que se disuelve en agua se vuelve muy estable (bajo coeficiente de partición agua-octanol) y no se evapora fácilmente. Sin embargo, todas las tuberías y válvulas que pudieran estar en contacto con metanol deben ser etiquetadas sistemáticamente y se debe indicar la dirección de flujo. El metanol siempre se debe mantener dentro de sistemas cerrados y no se debe dejar abierto a la atmósfera. A su vez, las áreas donde se produce manipulación y almacenamiento de metanol deberán estar correctamente ventiladas para evitar la acumulación de vapores. Además los pisos deben ser impermeables, con la pendiente adecuada y con canales de escurrimiento.

8.16 ENVASADO EN-01

Dada la naturaleza del producto terminado y su capacidad para absorber agua, se procede a su envasado, luego de realizar el control de calidad correspondiente. La cantidad de vitamina producida por día o por batch es de 266 g, envasándose en bolsas de aluminio de 50 g obtenidas de Pack-Lab, figura 8-12, hechas de laminas de biopolipropileno aluminizado para mantener a la vitamina fresca siendo una barrera contra el aire, la humedad y los rayos UV. Finalmente, estos envases son almacenados a una temperatura de 4 °C hasta su venta. Este producto se vende como insumo para los laboratorios farmacéuticos de nuestro país, los cuales requieren microgramos de la vitamina en sus formulaciones.

Para el envasado se utiliza una maquina envasadora de la empresa China Mingyue, modelo MY-60FB, cuyas características se resumen en la tabla 8-38 y se la puede observar en la figura 8-13.



Figura 8-12. Bolsa de envasado de vitamina. Fuente: Pack-Lab.



Figura 8-13. Maquina envasadora. Fuente: Mingyue.

Tabla 8-38. Características de la envasadora	
Proveedor	Mingyue
Modelo	MY-60FB
Velocidad (bolsas/min)	40-70
Capacidad de llenado (g)	0,5 – 50
Ancho de bolsas (mm)	40-100
Largo de bolsas (mm)	40-160
Potencia (kW)	1,8
Peso del equipo (kg)	250
Largo del equipo (m)	0,7
Ancho del equipo (m)	0,75
Alto del equipo (m)	1,66

CAPÍTULO 9: SERVICIOS AUXILIARES

9.1 INTRODUCCIÓN

Los servicios auxiliares son indispensables para mantener las operaciones de forma óptima y continua en todo el proceso productivo. Es por esto que, en el presente capítulo se detallan las características y el consumo de estos servicios utilizados para las distintas etapas. Estos son: agua de pozo, vapor de agua, gas natural, vacío, aire comprimido y electricidad. Se calculan, además, las bombas para el transporte de fluidos y se detalla brevemente el tratamiento para obtener agua purificada necesaria para el proceso.

9.2 AGUA DE POZO

El agua utilizada en el Parque Industrial de Villa María proviene de perforaciones subterráneas: se utilizan equipos de bombeo e impulsión, y posee una red de distribución interna. El predio cuenta, por lo tanto, con red de agua potable. Este servicio se utiliza para proveer de agua corriente a las oficinas, el laboratorio, los baños, los vestidores y el comedor, donde se estima un consumo aproximado de 4 m³/día de acuerdo con personal con que se cuenta. Para el proceso y reposición de los circuitos cerrados, la planta cuenta con una estación de bombeo propia.

En el proceso de producción de la vitamina el agua es el principal constituyente del medio de cultivo y también se la utiliza en otras etapas. Si bien el mayor consumo de agua lo constituye el requerido para procesos de enfriamiento, ya sea para las corrientes que salen de esterilización o para la fermentación, la misma no supone un gasto constante, ya que, manejando correctamente las temperaturas y mediante una torre de enfriamiento, se recircula en el proceso, y solo es requerida una cantidad mínima adicional para reponer eventuales pérdidas. Teniendo en cuenta lo anterior, en la tabla 9-1 se detalla el consumo diario de cada operación y el consumo total.

Tabla 9-1. Consumo de agua	
<i>Etapa</i>	<i>Consumo (m³/día)</i>
Mezclador M-01	2
Mezclador M-02	2,5
Reposición para caldera	0,2
Reposición CIP	13,7
Reposición para torre de enfriamiento	1
TOTAL	19,4

9.2.1 TRATAMIENTO DEL AGUA

Para llevar a cabo la fermentación, que es la etapa más relevante del proceso de producción de la vitamina, se requiere de agua purificada, al igual que para la generación de vapor en la caldera, limpieza CIP y para operaciones de enfriamiento ya que se deben evitar las incrustaciones en los equipos y por tratarse de una industria farmacéutica. Por esta razón, la planta de procesos cuenta con una zona en la que se lleva a cabo su purificación, proveyendo la misma de acuerdo con los requerimientos del proceso, en una cantidad aproximada de 19,4 m³ diarios. Para lograr este objetivo se cuenta con una columna de intercambio iónico y otra de carbón activado. La primera

elimina las sales inorgánicas mientras que la segunda los componentes orgánicos. A continuación, se describen brevemente estas operaciones.

La desionización del agua consiste en la eliminación de las sustancias disueltas cargadas eléctricamente (ionizadas) que contiene la misma mediante resinas absorbentes de iones, lo que la hace apta como materia prima para diversos procesos industriales y farmacéuticos. Las sustancias no cargadas eléctricamente, como los compuestos orgánicos, no se ven afectadas a su paso a través de la resina. Éstas pueden ser de intercambio catiónico, si sustituye los cationes disueltos en el agua (sodio, calcio, magnesio, hierro y otros), o puede ser de intercambio aniónico, si sustituye los aniones disueltos (carbonato, cloruro, nitrato, etc.) por radicales hidroxilos. Para eliminar todos los iones del agua, se puede utilizar una combinación de resinas, una aniónica y otra catiónica, ambas conectadas en serie o a través de un lecho mixto. Estas resinas son de materiales sintéticos, normalmente esferas de 0,5-1 mm de diámetro, diseñadas para el tratamiento industrial de aguas. La composición de estas se puede determinar dependiendo de la aplicación que se le va a dar al agua y de la naturaleza u origen de esta. Estas tienen una capacidad finita de intercambio, por lo que cuando se agotan, no pueden seguir intercambiando iones, razón por la cual deben ser sometidas a un proceso de regeneración de acuerdo con las recomendaciones del fabricante cuando la conductividad del agua de salida es superior a 20 mS/cm. Entre las ventajas que presenta esta técnica, cabe destacar las siguientes:

- Realiza el proceso de manera eficiente y exige poco mantenimiento.
- Es una tecnología simple y económica.
- El desionizador es un equipo modular, ocupa poco espacio.
- Se opera con relativa facilidad y no requiere aporte energético.

A diferencia de la desionización, el tratamiento del agua con carbón activado es un proceso de adsorción, el cual consiste en la captación de sustancias solubles en la superficie de un sólido. El sólido universalmente utilizado en el tratamiento de aguas es el carbón activo y existen dos formas clásicas de utilización de este:

- Carbón activado granular (GAC): se suele utilizar una columna como medio de contacto entre el agua a tratar y el carbón activado, en la que el agua entra por la parte inferior y asciende hacia la superior. El tamaño de partícula en este caso es mayor que en el otro. Se suele utilizar para eliminar elementos traza, especialmente orgánicos, que pueden estar presentes en el agua. Son elementos, que, a pesar de su pequeña concentración, en muchas ocasiones proporcionan mal olor, color o sabor al agua.
- Carbón activo en polvo (CAP): este tipo de carbón se suele utilizar en procesos biológicos, cuando el agua contiene elementos orgánicos que pueden resultar tóxicos. También se suele añadir al agua a tratar, y pasado un tiempo de contacto, normalmente con agitación, se deja sedimentar las partículas para su separación previa. Suelen ser operaciones llevadas a cabo en discontinuo.

Para llevar a cabo estas tareas de purificación del agua de la planta se contrata a la empresa Química EG S.R.L., líder en tratamiento y purificación de agua en nuestro país. Esta se encarga tanto de las etapas de ingeniería y fabricación, como de montaje y puesta en marcha, asistencia técnica, operación y mantenimiento.

9.2.2 SISTEMA DE LIMPIEZA CIP

El concepto CIP proveniente del inglés—Cleaning In Place-, que significa limpieza en sitio, se define como un método por el que los tanques, tuberías, bombas, válvulas, intercambiadores y en general equipos por los que normalmente fluye el producto en proceso, se lavan automáticamente haciendo recircular soluciones limpiantes y de enjuague, lo que permite realizar la limpieza del dispositivo sin trasladarlo, desarmarlo ni involucrar personas.

Como principio básico el CIP utiliza el paso de un líquido limpiante a alta velocidad sobre las superficies del equipo generando un efecto de lavado mecánico que desaloja cualquier residuo. En el caso de tanques o depósitos, en los que por su geometría sería muy difícil lograr altos niveles de turbulencia, se utilizan cabezales dinámicos de rociado que impactan todos los puntos de la superficie del tanque, logrando el desprendimiento de desechos y material contaminante (INDISA, 2016).

Para que la limpieza sea efectiva, es necesaria la combinación correcta de los siguientes factores:

- Tiempo de duración del ciclo de limpieza.
- Agente de limpieza utilizado y concentración.
- Temperatura, ya que a mayor temperatura la limpieza es más rápida.
- Caudal de paso de la disolución de limpieza a través de la tubería o equipo a limpiar.
- Frecuencia entre ciclos de limpieza.

La función de la unidad de limpieza CIP es, por lo tanto, la de preparar automáticamente las soluciones de limpieza en la concentración y temperatura adecuadas, y programar los distintos ciclos para la limpieza de todos los elementos de la planta, controlando temperatura, caudal y/o presión. Los pasos para seguir para efectuar la limpieza son los siguientes:

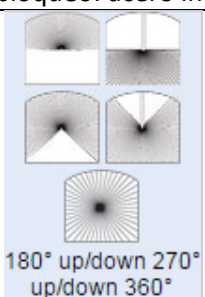
- Aclarado inicial con agua recuperada.
- Fase alcalina.
- Aclarado intermedio.
- Fase ácida.
- Aclarado intermedio.

Dada las características del proceso, en los equipos la suciedad está compuesta principalmente por restos de medio de cultivo y biomasa residual. Por lo tanto, basta con utilizar una solución álcali para realizar la limpieza. Se utiliza NaOH, que presenta alta eficacia y bajo costo, a una concentración del 1,5% a 70 °C (Guilbert, 1994). Tanto el aclarado inicial como el final se llevan a cabo a temperatura ambiente.

Para la limpieza de los tanques y reactores se instalan en su interior bochas de limpieza (sprayballs) que consisten en esferas que contienen una determinada cantidad de orificios de cierto diámetro, uniformemente distribuidos. Para los fermentadores R-01, prefermentadores R-02 y tanques pulmón se adoptan boquillas TankJet 28.500 (figura 9-1), ideales para utilizar en la industria farmacéutica, mientras que la limpieza de los prefermentadores R-03 se hace de manera manual por un operario. En la tabla 9-2 se detallan las características operacionales.



Figura 9-1. Boquilla de dispersión. Fuente: Catálogo de Spraying System Co.

Tabla 9-2. Características de la boquilla de dispersión	
Diámetro máximo del tanque (m)	5,5
Principio de operación	Fluido dirigido por fuerza de rotación
Rango de flujo (L/min)	34-296
Presión de operación (bar)	0,7-3,4
Temperatura máxima (°C)	93
Material	Cuerpo, platillo y espaciador: resina de fluoropolímero PTFE. Pasador de bloqueo: acero inoxidable 316
Cobertura del spray	 180° up/down 270° up/down 360°
Cantidad	11

El programa de lavado seleccionado para los prefermentadores y los reactores se debe ajustar al tiempo disponible para la limpieza. Dado que se debe realizar también la esterilización in situ, de las 1,5 h destinadas a la limpieza, se utiliza 1 h para la limpieza CIP, quedando tiempo suficiente para realizar la esterilización de estos.

Teniendo en cuenta los datos aportados por Viruega Sevilla (2018) sobre los caudales y presiones a la salida de las boquillas para tanques verticales, en la tabla 9-3 se detalla el programa de lavado CIP para las etapas de fermentación y prefermentación.

Tabla 9-3. Programa de lavado CIP fermentación				
<i>Etapas</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Volumen (L)</i>		
		<i>R-03</i>	<i>R-02</i>	<i>R-01</i>
Aclarado inicial: con agua recuperada del lavado anterior	15	125	500	2500
Fase alcalina: con NaOH al 1,5%	30	250	990	4900
Aclarado final: con agua limpia	15	125	500	2500
TOTAL	60	500	1990	9900

La presión a la salida de las boquillas debe ser de 1,5 bar. El volumen total de agua a utilizar diariamente en estas etapas es aproximadamente 12.390 L, de los cuales 3.125 L se retornan al tanque (la del aclarado final) para ser utilizados nuevamente en el ciclo de lavado posterior y 9.265 L se deben reponer diariamente.

En cuanto al programa de lavado de los demás equipos, este se detalla en la tabla 9-4. Cabe aclarar que para la limpieza de los intercambiadores, se usa la misma agua/solución que la que proviene del mezclador anterior, es decir, M-01/E-01/E-02 y M-02/E-03/E-04.

Tabla 9-4. Programa de lavado CIP otros equipos						
<i>Equipo</i>	<i>Aclarado inicial</i>		<i>Fase alcalina</i>		<i>Aclarado final</i>	
	<i>Tiempo(min)</i>	<i>Volumen(L)</i>	<i>Tiempo(min)</i>	<i>Volumen(L)</i>	<i>Tiempo(min)</i>	<i>Volumen(L)</i>
M-01/E-01/E-02	3	60	6	75	3	60
M-02/E-03/E-04	3	60	6	75	3	60
M-03	5	665	10	1330	5	665
LT-01	5	575	10	1150	5	575
CN-01	5	120	10	240	5	120
CN-02	2	50	4	100	2	50
FS-01	2	1,5	4	2	2	1,5
TOTAL		1531		2972		1531

La cantidad total de agua por día necesaria para limpieza CIP, teniendo en cuenta todos los equipos, es de 18.500 L aproximadamente, debiendo reponer al día 13.700 L.

Son necesarios tres tanques, uno para el agua de limpieza recuperada, uno para el NaOH y otro para el agua fresca. La cantidad de agua necesaria para el aclarado inicial es de 4.656 L, para la fase alcalina es de 9.100 L y para el aclarado final es de 4.656 L.

En la tabla 9-5 se detallan las dimensiones que deben tener los mismos, considerando la máxima capacidad y un sobredimensionamiento del 12%.

Tabla 9-5. Dimensiones de los tanques para CIP			
Dimensiones	Agua recuperada	Solución de NaOH	Agua fresca
Volumen total (m ³)	5,2	10,2	5,2
Diámetro (m)	1,9	2,4	1,9
Altura (m)	1,9	2,4	1,9
Material	SS304		
Proveedor	VM Acero S.R.L		

Posterior a la aplicación del sistema CIP, se realiza la SIP (Sterilization in place), cuyos requerimientos se detallan en la sección de vapor. En la figura 9-2 se muestra el esquema general del sistema de limpieza CIP para este proceso.

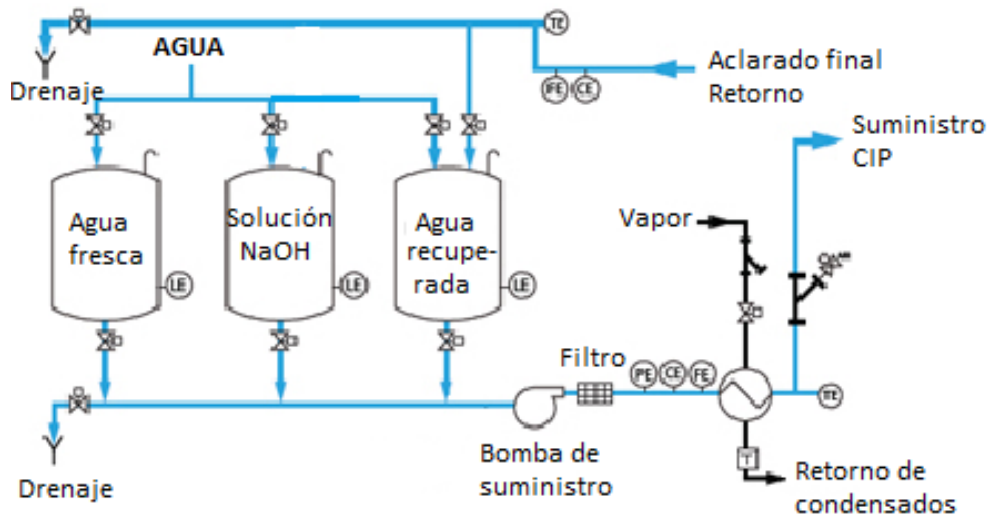


Figura 9-2. Esquema del sistema de limpieza CIP.

9.2.3 TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE AGUA

Para dimensionar el mismo se tiene en cuenta que se necesita que el tanque tenga un volumen capaz de abastecer agua durante un día completo de producción. Teniendo en cuenta los balances de masa, el tanque debe almacenar 19,4 m³/día, donde, del agua utilizada en la caldera, para enfriamiento y para limpieza CIP sólo se considera la que corresponde a reposición, dado que se trabaja en circuito cerrado. Para determinar el volumen del tanque de almacenamiento se considera un 50% de sobredimensionamiento como factor de seguridad, por lo tanto, se obtiene un volumen de 29 m³.

Se adopta una relación de esbeltez (H/D) del tanque de 1. Por lo tanto, mediante la ecuación del volumen de un cilindro y dicha relación, se obtiene el diámetro y la altura del tanque de agua. Las dimensiones obtenidas y sus características pueden observarse en la tabla 9-6.

Tabla 9-6. Características tanque de almacenamiento de agua	
Proveedor	V.M. Acero S.R.L.
Material	Acero inoxidable SS304
Volumen total (m ³)	29
Diámetro (m)	3,3
Altura (m)	3,3

9.2.4 DIAGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA

El diagrama de la figura 9-3 resume el sistema de distribución de agua de la planta de procesos, recordando que gran parte de esta se encuentra en circuito cerrado (y por lo tanto no se tiene en cuenta). Los equipos de la columna izquierda de la figura son alimentados por la bomba B-34, mientras que los de la derecha por la B-02 y la red de purificación es alimentada por la bomba B-33.

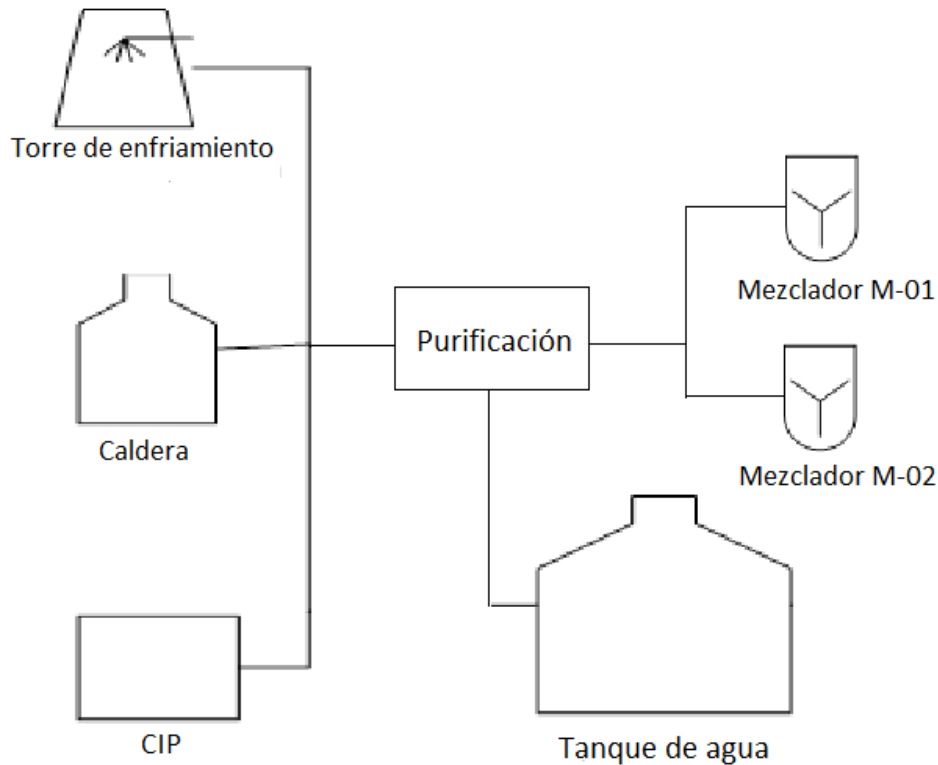


Figura 9-3. Diagrama de distribución de agua de la planta de procesos.

9.2.5 SISTEMA DE CAÑERÍAS

Para la selección de las cañerías se supone un diámetro y se calcula la pérdida de carga a través de estas, la cual no debe superar los 15 m. En el cálculo de cada bomba se especifica el diámetro de tubería a utilizar, la longitud del circuito y las pérdidas de carga correspondientes.

9.3 VAPOR DE AGUA

El vapor se utiliza en el proceso para lograr la inocuidad del producto, en las etapas de pasteurización y esterilización (tanto del medio de cultivo como de los equipos), y para la concentración de la solución que contiene la vitamina en el cristalizador. Este consiste en vapor sobrecalentado a 3 atmósferas de presión y 150 °C. La conducción del vapor se realiza en cañerías de 1 ½ in de diámetro con lana mineral de 2 in.

9.3.1 ADOPCIÓN DE LA CALDERA

La caldera se adopta en base a los requerimientos de vapor y presión necesarios. Las más usadas industrialmente son las humotubulares que, a diferencia de las acuotubulares, tienen una mayor eficiencia y su mantenimiento resulta más sencillo. Las calderas acuotubulares se utilizan cuando se necesitan presiones por encima de las 22 atm. Cabe señalar que las exigencias de la calidad del agua de alimentación suelen ser superiores a las requeridas por otras calderas.

La cantidad de vapor consumido en cada etapa se puede apreciar en la tabla 9-7.

Tabla 9-7. Consumo de vapor estimado	
<i>Etapa</i>	<i>Consumo</i>
Pasteurizador P-01	150 kg/mes
Esterilizador E-01	400 kg/día
Esterilizador E-03	475 kg/día
M-01/E-01/E-02 (SIP)	15 kg/día
M-02/E-03/E-04 (SIP)	15 kg/día
M-03 (SIP)	10 kg/día
Fermentador R-01 (SIP)	15 kg/día
Prefermentador R-02 (SIP)	5 kg/día
LT-01 (SIP)	10 kg/día
CN-01 (SIP)	5 kg/día
CN-02(SIP)	1 kg/día
Cristalizador CC-01	0,62 kg/día
FS-01 (SIP)	1 kg/día
Calentamiento solución CIP	866 kg/día
TOTAL	1.968 kg/día

Las kilocalorías necesarias, durante el consumo máximo de vapor, para llevar la temperatura del agua de retorno desde 133 °C hasta 150 °C y luego transformarlo en vapor sobrecalentado, son 1.035.720 kcal/día. Este valor se da en el caso en que todos los equipos se encuentran utilizando vapor al mismo tiempo. Estos datos son los que se tienen en cuenta para la adopción de la caldera.

Por otro lado, se considera una pérdida del 10% del vapor utilizado, correspondiente a 196 kg por día, los cuales se reponen diariamente como agua a la caldera.

Finalmente, la caldera que se adopta es el modelo HC-HF12 perteneciente a la empresa Fontanet. La misma está diseñada para quemar combustibles líquidos livianos y/o gaseosos. El hogar está dimensionado para una combustión completa con baja carga térmica. Su ubicación central, muy por debajo de los tubos superiores, garantiza una mejor circulación de agua en el interior. Posee fondo húmedo con cámara de retorno de gases totalmente refrigerada, sin partes refractarias. Para las tareas de inspección y limpieza dispone de bocas, puertas delanteras giratorias y posteriores desarmables. Se la puede observar en la figura 9-4 y en la tabla 9-8 se pueden apreciar las características de esta.



Figura 9-4. Caldera modelo HC-HF12. Fuente: catalogo Fontanet.

Tabla 9-8. Características de la caldera adoptada	
Fabricante	Fontanet S. A.
Modelo	HC-HF8
Tipo	Humotubular con tres pasos, fondo húmedo
Material de construcción	Según códigos europeos y americano
Producción de vapor máxima (kg/h)	1000
Capacidad térmica máxima (kcal/h)	539000
Superficie de calefacción (m ²)	30
Presión máxima de trabajo(atm)	7,74
Presión de trabajo (atm)	3
Largo total (m)	3,5
Ancho total (m)	2,3
Alto total (m)	2

9.3.2 DIAGRAMA DE ABASTECIMIENTO DE VAPOR

En la figura 9-5 se observa el diagrama de distribución de vapor en la planta de procesos.

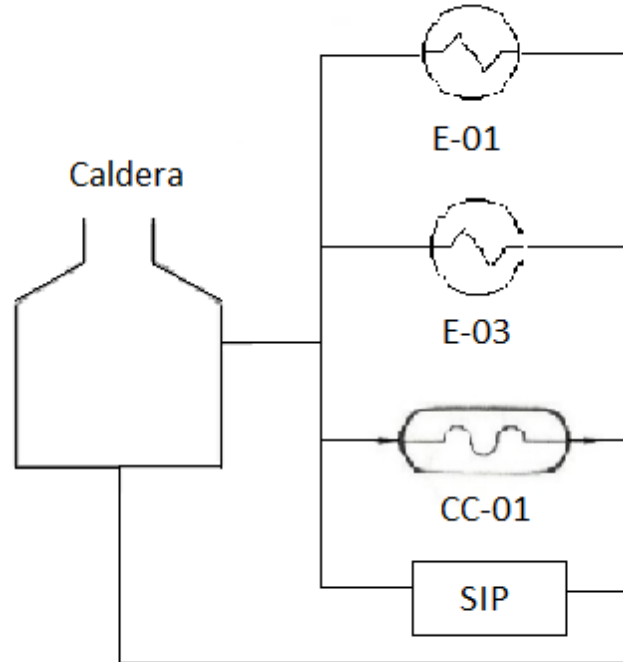


Figura 9-5. Diagrama de distribución de vapor.

9.4 GAS NATURAL

En el Parque Industrial de Villa María – Córdoba el suministro de este recurso energético está a cargo de la empresa ECOGAS – Distribuidora de Gas Centro S.A. La producción de gas natural en la Argentina se concentra en cuatro cuencas: Noroeste, Neuquina, Del Golfo, y Austral. El gas natural extraído de dichas cuencas es inyectado en el sistema de gasoductos troncales, que transportan el fluido desde los yacimientos hasta las zonas de consumo. La operación de estos gasoductos es llevada adelante por las empresas transportadoras, Transportadora de Gas del Norte (TGN) y Transportadora de Gas del Sur (TGS). La distribución, cuya función es llevar el fluido a cada punto de consumo particular, es realizado por nueve empresas distribuidoras, donde ECOGAS opera el servicio para las regiones Centro (Córdoba - Catamarca - La Rioja) y Cuyana (Mendoza - San Juan - San Luis).

En la planta se utiliza este servicio, en menor medida para uso general en el sector de oficinas, en el laboratorio, suministro de agua caliente en baños, cocina, etc. Además, es utilizado principalmente como combustible de la caldera para la generación de vapor para calentamiento.

9.4.1 CONSUMO DE GAS

El principal consumo de gas en el proceso se encuentra en la caldera, teniendo en cuenta que el poder calorífico promedio del gas es de 9.500 kcal/m³ y que presenta un rendimiento del 80%, el consumo se obtiene de la siguiente ecuación:

$$C_g = \frac{Q_c}{P_c \cdot \eta}$$

Donde:

C_g : consumo de gas natural en el proceso (m³/día).

Q_c : calor utilizado por la caldera por día (kcal/día).

P_c : poder calorífico del gas natural (kcal/m³).

η : rendimiento del gas natural.

La caldera utilizada en el proceso produce en condiciones máximas de trabajo 1.035.720 kcal/día y opera de manera continua las 24 horas. Por lo tanto, se tiene un consumo de gas de 5,7 m³ por hora y 136 m³ por día. Es necesario considerar el consumo de gas para otros sectores de la planta (cocina, calefacción, laboratorio, administración, etc.) el cual promedia los 15 m³ diarios. En conclusión, la planta presenta un consumo total diario de gas de 151 m³/día.

9.4.2 RED DE CAÑERÍAS DE GAS

Las cañerías de distribución del gas natural a toda la planta son especiales para este servicio, de acero y revestidas con pintura epoxi. El ramal principal de suministro a la caldera es de 1 ½" de diámetro nominal y las derivaciones a las instalaciones de ¾" de diámetro.

9.5 SISTEMA DE VACÍO

En la etapa de cristalización, para la evaporación de la dilución de metanol, se utiliza un vacío del 85% (0,15 atm de presión), para facilitar la remoción de la solución al disminuir la temperatura de ebullición de la misma y evitar las altas temperaturas para este compuesto inflamable. Con esto se obtiene un ahorro significativo del vapor de servicio. Para la generación del vacío se utiliza un equipo estándar y flexible como los que provee Busch S.R.L. Dado que el caudal de trabajo es bajo, se adopta el equipo más pequeño que produce la empresa. En la figura 9-6 y tabla 9-9 se puede observar este equipo y sus características respectivamente.



Figura 9-6. Bomba de vacío.

Tabla 9-9. Adopción bomba de vacío	
Proveedor	Busch Vacuum S.A.
Tipo	Paletas rotativas
Serie	R5
Modelo	PB 0004 C
Caudal máximo de trabajo (m ³ /h)	4
Vacío limite (hPa)	2
Potencia nominal de trabajo (kW)	0,10
Velocidad de rotación (rpm)	3000
Nivel sonoro (ISO 2151)	56
Dimensiones (largo-ancho-alto) (mm)	231-133-141
Masa (kg)	5,2

9.6 EQUIPOS DE ENFRIAMIENTO

El agua proveniente de las etapas de enfriamiento, tanto de los intercambiadores, como del reactor, prefermentadores y del condensador, debe enfriarse para poder ser utilizada nuevamente en un circuito cerrado. Para esta operación se adopta una torre de enfriamiento, equipo que se emplea para enfriar agua en grandes volúmenes, siendo el medio más económico para hacerlo, si se compara con otros equipos de enfriamiento como los intercambiadores de calor.

Una torre de enfriamiento es una instalación cuya función es la dispersión de calor del agua, que involucra conjuntamente los fenómenos de transferencia de calor y de masa (evaporación controlada por el contacto directo del agua con el aire).

Cuando el agua es reutilizada, se bombea a través de la instalación a la torre. Después de que el agua se enfría, se reintroduce como agua de proceso. El agua que debe enfriarse generalmente tiene temperaturas entre 40 y 60 °C. Esta se bombea a la parte superior de la torre y cuando fluye hacia abajo emite calor provocando un enfriamiento de 10 a 20 °C.

Para lograr estos efectos en la torre de enfriamiento es muy importante que la gota del líquido tenga un tamaño menor durante su trayectoria o caída para aumentar el área de contacto con el aire, lo cual se logra interponiendo obstáculos (relleno), que la detiene y al mismo tiempo la rompe en gotas más pequeñas facilitando el proceso de evaporación.

Como se mencionó anteriormente, parte del agua se evapora, causando la emisión de calor, por lo que el agua le transmite al aire el calor que contiene mientras cae y el aire a su vez sale por la parte superior, conteniendo el calor. Para crear el flujo de aire hacia arriba las torres contienen aspas en la parte superior, similares a un ventilador.

Para nuestro proceso en particular, se considera una pérdida de agua por evaporación, arrastre y fugas del 3%. Los valores de temperatura y caudales (considerando la pérdida) en las etapas antes mencionadas, se pueden apreciar en la tabla 9-10.

Tabla 9-10. Agua que se debe enfriar			
<i>Etapa</i>	<i>T inicial (°C)</i>	<i>T final (°C)</i>	<i>Caudal (kg/día)</i>
Enfriamiento E-02	37	20	10.000
Enfriamiento E-04	41	20	10.000
Enfriamiento R-01	28	20	13.982
Enfriamiento R-02	28	20	652
Enfriamiento R-03	28	20	90
Condensador CD-01	30	20	1.000
TOTAL			35.724

Como se dijo anteriormente, al considerar un 3% de pérdidas del agua necesaria para refrigeración, se deben reponer diariamente 1.072 kg de agua, es decir 1 m³.

Para el cálculo del calor que deberá absorber la torre por día se utiliza la siguiente ecuación:

$$Q_{abs} = \Sigma (\dot{m} \cdot Cp \cdot \Delta T)$$

Donde:

Q_{abs}: calor absorbido por la torre (kcal/día).

Cp: calor específico del agua (kcal/kg °C).

ΔT: variación de temperatura deseada, T_{final} – T_{inicial} (°C).

Arrojando un resultado de 507.792 kcal/día. De acuerdo con este valor y según los catálogos consultados se adopta una torre de enfriamiento compacta fabricada en FRP con pileta de recolección de agua fría incorporada, de la empresa Soluciones MRO. Las características de operación se detallan en la tabla 9-11 y se la puede observar en la figura 9-7.



Figura 9-7. Torre de enfriamiento adoptada.

Tabla 9-11. Características de la torre de enfriamiento	
Proveedor	Soluciones MRO
Modelo	Serie 190
Potencia (kW)	5
Peso en operación (kg)	104
Peso neto (kg)	47
Máximo caudal de trabajo (L/h)	3.400
Entrada de agua (pulgadas)	1,5

9.6.1 DIAGRAMA DE ENFRIAMIENTO

En la figura 9-8 se resume el esquema de alimentación de la torre de enfriamiento con los equipos que refrigera.

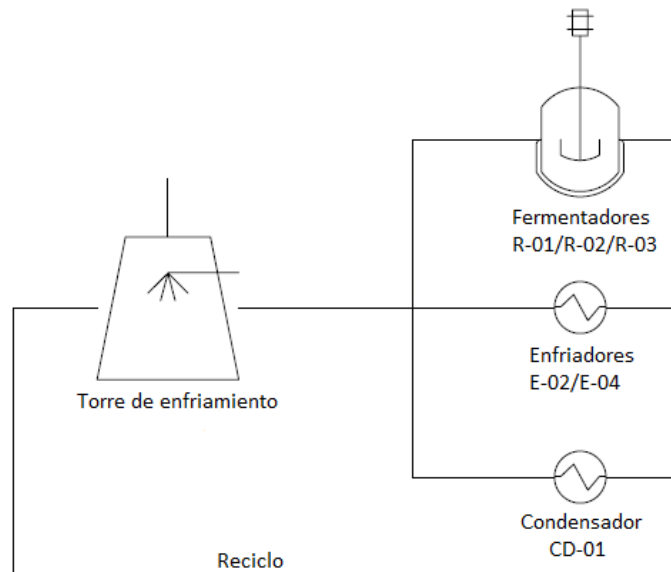


Figura 9-8. Diagrama de distribución de agua de enfriamiento.

9.7 SERVICIO DE ELECTRICIDAD

La energía eléctrica en el Parque Industrial de Villa María se encuentra a cargo de la Empresa Provincial de Energía de Córdoba (EPEC). Cuenta con una estación transformadora 22/12,2 kV y líneas de suministro de energía eléctrica en media y baja tensión, como así también red interna de distribución e instalaciones de iluminación.

El requerimiento de potencia total se determina considerando el consumo de los artefactos utilizados para la iluminación y el de cada uno de los equipos que se encuentran involucrados en el proceso productivo. Los circuitos de alumbrado son, por lo general, a 220 V en corriente alterna monofásica, mientras que los circuitos de fuerza motriz son a 380 V en corriente alterna trifásica.

9.7.1 ELEMENTOS DE LA INSTALACIÓN ELÉCTRICA

Para el correcto funcionamiento de la instalación eléctrica de la empresa, son necesarios una serie de elementos que se detallan a continuación:

- Líneas de distribución: existen tres tipos, la principal, de iluminación y la de los motores. La línea principal es la que conecta el medidor de energía con el tablero principal ubicado en el ingreso de la nave industrial. Las líneas de iluminación que desde el tablero principal se derivan tres líneas monofásicas, dos destinadas a la iluminación de la nave industrial, y una para abastecer los requisitos de energía del sector administrativo, vigilancia y exterior. Por último, la línea a los motores que son líneas trifásicas y monofásicas para alimentar los diferentes motores de la planta y tomas corrientes.

- Tableros: contienen los dispositivos necesarios para la operación, rastreo, protección y control de toda la instalación eléctrica. Permiten la distribución de la corriente a todos los sectores. Deben construirse con materiales metálicos o plásticos que sean no inflamables, no higroscópicos, que posean resistencia mecánica para soportar cargas y una baja constante dieléctrica. Son generalmente paneles verticales colocados dentro de cajas. La altura a la cual están ubicados debe permitir las operaciones de una persona. Los tableros se clasifican desde el punto de vista de su operación en: principal que opera toda la instalación; seccional que opera circuitos; y subseccional que opera solo una parte del circuito.

- Transformador: se utiliza para soportar los esfuerzos de cortocircuito externo, sobretensiones de impulso y maniobra, y para lograr una disipación óptima del calor. Está instalado en la subestación eléctrica y desde ahí se distribuye la electricidad hacia toda la planta.

- Conductores eléctricos: realizan la conducción de la energía eléctrica desde donde se produce hasta donde se va a utilizar. Los metales habitualmente usados para la fabricación de cables son de cobre, aluminio o aleaciones de este último. Poseen un alambre central de material conductor, cuya sección está determinada por la corriente a conducir y limitada por el calentamiento y la caída de tensión que provoca. Externamente poseen una cubierta de aislante térmica y eléctrica. Está cubierta es de material plástico, principalmente de policloruro de vinilo (PVC). Este tipo de material tiene la desventaja de endurecerse y volverse frágil a bajas temperaturas y ablandarse a altas, pero tiene la ventaja de retomar sus propiedades físicas a temperaturas

normales. Una temperatura del orden de los 70 °C se considera la máxima recomendada, sin descartar que algunos tipos de plásticos pueden tolerar temperaturas del orden de los 100 °C.

- Elementos de protección: los circuitos eléctricos pueden tener fallas que provoquen daños letales al organismo. Es por ello por lo que el circuito debe estar conectado a tierra, con lo cual, ante la abertura del circuito la corriente es derivada al suelo y se protege a la persona que está en contacto con la instalación. En una instalación industrial las carcasas de los equipos eléctricos, los accionamientos de los aparatos, los armazones de estructura y las partes metálicas de los cables deben estar conectados a tierra.

- Pararrayos: es un instrumento cuyo objetivo es atraer un rayo ionizando el aire para excitar, llamar y conducir la descarga hacia tierra, de tal modo que no cause daños a las personas o construcciones.

9.7.2 CONSUMO DE ENERGÍA ELÉCTRICA DE LOS EQUIPOS

En la siguiente tabla, 9-12, se detalla el consumo de potencia de cada equipo por mes, considerando la cantidad de equipos que funcionan simultáneamente y las horas de funcionamiento.

Tabla 9-12. Consumo de potencia por equipo					
<i>Equipo</i>	<i>Equipos simultáneos</i>	<i>Potencia (kW)</i>	<i>Funcionamiento</i>		<i>Consumo (kW.h/mes)</i>
			<i>h/día</i>	<i>Días/mes</i>	
Agitador ST-02	1	5,6	24	30	4.032
Motor de M-01	1	30	0,5	30	450
Motor de M-02	1	30	0,5	30	450
Agitador R-03	2	0,56	24	15	403,2
Agitador R-02	2	0,20	24	15	144
Agitador R-01	7	0,17	24	30	856,8
Centrífuga CN-01	1	25	1,5	30	1125
Molino MB-01	1	45	1	30	1.350
Centrífuga CN-02	1	3,7	0,75	30	83,3
Cristalizador CC-01	1	4	2	30	240
Filtro secador FS-01	1	0,55	1	30	16,5
Envasadora	1	1,8	0,5	30	27
Heladera	1	0,05	24	30	34
Bomba de vacío	1	0,10	2	30	6
Torre de enfriamiento	1	5	24	30	3.600
Bomba B-01	1	3,7	0,5	30	55,5
Bomba B-02	1	1,1	0,5	30	16,5
Bomba B-03	1	3,7	1,5	1	5,55
Bomba B-04	1	3,7	0,5	30	55,5
Bomba B-05	1	0,25	0,5	30	3,75
Bomba B-06	1	0,25	0,5	30	3,75
Bomba B-07	1	2,2	0,5	30	33
Bomba B-08	1	1,3	0,5	30	19,5
Bomba B-09	1	2,2	0,5	30	33
Bomba B-10	1	1,3	0,5	30	19,5
Bomba B-11	1	0,55	1	30	16,5

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Bomba B-12	1	0,75	0,25	30	5,6
Bomba B-13	1	0,50	1	30	15
Bomba B-14	1	0,40	1,5	30	18
Bomba B-15	1	0,40	1,5	30	18
Bomba B-16	1	0,40	1,5	30	18
Bomba B-17	1	0,75	1,5	30	33,75
Bomba B-18	1	0,75	1,5	30	33,75
Bomba B-19	1	0,30	0,25	30	2,25
Bomba B-20	1	0,50	2	30	30
Bomba B-21	1	0,75	0,25	30	5,6
Bomba B-22	1	0,40	0,25	30	3
Bomba B-23	1	0,75	0,15	30	3,4
Bomba B-24	1	7,50	24	30	5.400
Bomba B-25	1	5,50	24	30	3.960
Bomba B-26	1	0,75	5	30	112,5
Bomba B-27	1	0,55	1	30	16,5
Bomba B-28	1	1,10	2	30	66
Bomba B-29	1	0,55	1	30	16,5
Bomba B-30	1	0,30	24	30	216
Bomba B-31	1	1,10	24	30	792
CONSUMO TOTAL		196	CONSUMO MENSUAL	23.845,7	

9.7.3 SISTEMA DE ILUMINACIÓN

La finalidad de la iluminación en la industria es brindar una visibilidad eficiente y cómoda que permita realizar el trabajo en forma adecuada y ayude a mantener un ambiente seguro, generando ambientes agradables, ergonómicamente correctos y energéticamente racionales. Una buena iluminación presenta ventajas tanto para el trabajador como para la empresa. En el caso del trabajador, protege su capacidad visual, evita la fatiga ocular y disminuye los accidentes, mientras que en el caso de la empresa colabora con la disminución de errores, facilita la limpieza y el mantenimiento de las distintas áreas, mejorando a su vez la utilización de espacios.

El costo de la iluminación depende del tipo de luz que se use, de la geometría y el tipo de la iluminación, y de las características del entorno. En este apartado se calcula el número de lámparas requeridas en cada sector y la potencia consumida para determinar el mismo. Los pasos para este cálculo son los que siguen.

Nivel de iluminación necesaria en cada ambiente

Para determinar el nivel de iluminación necesario para cada sector, se tienen en cuenta las dimensiones de estos y el flujo luminoso necesario de acuerdo al trabajo que se realiza en él. El nivel de iluminación se mide en lux (lm/m^2) y surge del cociente del flujo luminoso (lumen) y el área de la superficie iluminada. Los niveles mínimos de intensidad media de iluminación para diversas clases de tarea visual basados en la norma IRAM-AADL J 20-06, se detallan en la tabla 9-13.

Tabla 9-13. Nivel de iluminación según la tarea		
<i>Tarea visual</i>	<i>Nivel iluminación (lux)</i>	<i>Ejemplos</i>
Tareas que no exigen esfuerzo visual	50	En tránsito por pasillos, almacenajes, carga y descarga de materia prima.
Visión ocasional	100	Para permitir movimientos seguros por ej. En lugares de poco tránsito como sala de calderas, depósito de materiales, baños y otros.
Tareas intermitentes ordinarias y fáciles, con contrastes fuertes	200	Trabajos simples, intermitentes y mecánicos inspección general y contado de partes de stock, colocación de maquinaria pesada.
Tareas moderadamente críticas y prolongadas, con detalles medianos	400	Trabajos medianos, mecánicos y manuales, inspección y montaje; trabajos comunes de oficina, tales como: lectura, escritura y archivo.
Tareas severas y prolongadas y de poco contraste	750	Trabajos finos, mecánicos y manuales, montajes e inspección; pintura extrafina, sopleteado, costura de ropa oscura.
Tareas muy severas y prolongadas, con detalles minuciosos o muy poco contraste	1.500	Montaje e inspección de mecanismos delicados, fabricación de herramientas y matrices; inspección con calibrador, trabajo de molienda fina.
Tareas excepcionales, difíciles o importantes	5.000	Casos especiales, como por ejemplo: iluminación del campo operatorio en una sala de cirugía.

Selección del tipo de lámpara

A continuación, en la tabla 9-14, se detallan las características de la lámpara a utilizar.

Tabla 9-14. Tipos de lámparas			
<i>Tipo</i>	<i>Modelo</i>	<i>Potencia (W)</i>	<i>Flujo luminoso (lm)</i>
Vapor de mercurio	HQL E40-Orsam-1	250	13.000
Vapor de mercurio	HQL E40-Orsam-2	400	22.000
Tubo fluorescente	Philips-TPS 462	110	8.800
Tubo fluorescente	Master TL-5 ECO HE	25,2	2.900

Número de lámparas y consumo energético

De acuerdo con nivel mínimo de intensidad de iluminación para cada área se procede a calcular el número de lámparas necesarias (tabla 9-15). Para ello se utiliza la ecuación que se observa a continuación para cada sector de la planta.

$$N^{\circ} \text{ de lámparas} = \frac{F}{F_m F_l}$$

Donde:

F: flujo luminoso necesario en el sector.

F_m: factor de mantenimiento, siendo 0,8 para sectores cerrados y 0,7 para sectores a la intemperie.

F_l: flujo luminoso de la lámpara.

Tabla 9-15. Determinación del número de lámparas por sector						
<i>Edificio</i>	<i>Sector</i>	<i>Lux (lx)</i>	<i>Área (m²)</i>	<i>Flujo luminoso (lm)</i>	<i>Tipo de lámpara</i>	<i>N° de lámparas</i>
I	Puesto de seguridad	400	3	1.200	Master TL-5 ECO HE	1
II	Estacionamiento	400	297	118.800	HQL E40-Orsam-2	8
III	Comedor	200	24	4.800	Master TL-5 ECO HE	2
	Baño de Damas	100	4	400	Master TL-5 ECO HE	1
	Baño de Caballeros	100	4	400	Master TL-5 ECO HE	1
IV	Recepción	400	10	4.000	Master TL-5 ECO HE	2
	Oficina Administración	400	10	4.000	Master TL-5 ECO HE	2
	Oficina de Calidad	400	10	4.000	Master TL-5 ECO HE	2
	Oficina de Logística	400	10	4.000	Master TL-5 ECO HE	2
	Sala de reunión	400	21	8.400	Philips-TPS 462	1
	Oficina del Gerente	400	14	5.600	Philips-TPS 462	1
	Baño de Damas	100	4,4	440	Master TL-5 ECO HE	1
	Baño de Caballeros	100	4,4	440	Master TL-5 ECO HE	1
	Cocina	200	5	1.000	Master TL-5 ECO HE	1
	Archivo	400	3,75	1.500	Master TL-5 ECO HE	1
	Pasillos Chico	50	3,5	175	Master TL-5 ECO HE	1
	Pasillo Grande	50	24	1.200	Master TL-5 ECO HE	1
V	Oficinas	400	63,25	25.300	Philips-TPS 462	4
	Laboratorio	750	84	63.000	Philips-TPS 462	9
	Pasillo	50	47,25	2.363	Master TL-5 ECO HE	1
	Baño de Damas	100	46	4.600	Master TL-5 ECO HE	2
	Baño de Caballeros	100	46	4.600	Master TL-5 ECO HE	2
	Sala de Descontaminación	50	23	1.150	Master TL-5 ECO HE	1
	Almacenamiento de MP	50	105	5.250	Philips-TPS 462	1
	Pretratamiento	400	117	46.800	HQL E40-Orsam-1	5
	Fermentación	400	201	80.400	HQL E40-Orsam-1	8
	Extracción y Purificación	400	204	81.600	HQL E40-Orsam-1	8
	Envasado y Almacenamiento	400	12	4.800	Philips-TPS 462	1
	Sala de tableros	750	8	6.000	Philips-TPS 462	1

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

VI	Servicios Auxiliares	400	184	73.600	HQL E40-Orsam-1	7
VII	Taller de Mantenimiento	750	56	40.500	HQL E40-Orsam-1	4
VIII	Sala de Caldera	400	64	25.600	HQL E40-Orsam-1	3
IX	Tratamiento de Efluentes	400	99	39.600	HQL E40-Orsam-2	3

Finalmente, en la tabla 9-16 se muestra el consumo energético de la iluminación de la planta.

Tabla 9-16. Consumo energético de la iluminaria					
Edificio	Sector	N° de lámparas	Potencia (W/lámpara)	Tiempo de uso (h/mes)	Consumo (kW.h/mes)
I	Puesto de seguridad	1	25,2	420	10,6
II	Estacionamiento	8	400	420	1.344
III	Comedor	2	25,2	180	9,1
	Baño de Damas	1	25,2	30	1
	Baño de Caballeros	1	25,2	30	1
IV	Recepción	2	25,2	270	13,8
	Oficina Administración	2	25,2	270	13,8
	Oficina de Calidad	2	25,2	270	13,8
	Oficina de Logística	2	25,2	270	13,8
	Sala de reunión	1	110	90	10
	Oficina del Gerente	1	110	270	29,7
	Baño de Damas	1	25,2	30	1
	Baño de Caballeros	1	25,2	30	1
	Cocina	1	25,2	60	1,5
	Archivo	1	25,2	30	1
	Pasillos Chico	1	25,2	270	6,9
	Pasillo Grande	1	25,2	270	6,9
	V	Oficinas	4	110	720
Laboratorio		9	110	720	713
Pasillo		1	25,2	720	18,1
Baño de Damas		2	25,2	30	1,5
Baño de Caballeros		2	25,2	30	1,5
Sala de Descontaminación		1	25,2	720	18,1
Almacenamiento de MP		1	110	720	79,2
Pretratamiento		5	250	720	900
Fermentación		8	250	720	1.440
Extracción y Purificación		8	250	720	1.440
Envasado y Almacenamiento		1	110	720	79,2
Sala de tableros		1	110	720	79,2
VI	Servicios Auxiliares	7	250	720	1260
VII	Taller de Mantenimiento	4	250	720	720
VIII	Sala de Caldera	3	250	720	540

IX	Tratamiento de Efluentes	3	400	420	504
CONSUMO TOTAL AL MES					9.590

9.8 CÁLCULO Y ADOPCIÓN DE BOMBAS

Para el transporte de las corrientes principales debe diseñarse un sistema de cañerías y adoptar, para cada conexión entre equipos, una bomba adecuada para dicho recorrido. La fuerza impulsora necesaria para que el líquido fluya de un punto a otro en una tubería, es suministrada por bombas que incrementan la energía mecánica del fluido para aumentar la velocidad, presión y elevación del mismo. Existen dos tipos de bombas principalmente, las de desplazamiento positivo y las de acción centrífuga. Cada una de ellas tiene aplicaciones específicas para las cuales se adaptan de manera más adecuada que la otra.

Los parámetros a estimar son: diámetro mínimo de la tubería de aspiración y de la de impulsión; potencia mínima de la bomba a instalar; y altura neta positiva en la aspiración (NPSH). El cálculo comienza con la ecuación de Bernoulli corregida para tener en cuenta la fricción del fluido (Mataix, 1986).

$$H + \frac{P_a}{\gamma} + Z_a + \frac{V_a^2}{2 \cdot g} = \frac{P_b}{\gamma} + Z_b + \frac{V_b^2}{2 \cdot g} + hf$$

Donde:

H: altura efectiva de la bomba (ideal).

P_a y P_b: presión sobre el fluido en los puntos de succión y descarga respectivamente.

γ: peso específico del fluido.

Z_a y Z_b: altura del nivel del líquido en los puntos de succión y descarga respectivamente.

V_a y V_b: velocidad lineal del fluido en los puntos de succión y descarga respectivamente.

hf: pérdidas por fricción.

g: aceleración de la gravedad.

A continuación, en la tabla 9-17, se detallan las bombas necesarias para el transporte de fluidos. Como referencia para el tipo de bomba se utiliza E para bomba de engranaje, C para bomba centrífuga y P para bomba peristáltica.

Tabla 9-17. Bombas necesarias para el transporte de fluidos							
<i>Símbolo</i>	<i>Conexión entre equipos</i>	<i>Corriente</i>	<i>Caudal (m³/h)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Presión (atm)</i>	<i>Denominación</i>	<i>Tipo de bomba</i>
<i>Etapa de pretratamiento</i>							
B-01	ST-01 con M-01	A'	0,37	25	1	Jarabe de glucosa	E
B-02	Red de purificación con M-01 y M-02	W/W'	8,94	25	1	Agua purificada	C
B-03	P-01 con ST-02	C'	3,35	72	1	CSL pasteurizado	E
B-04	ST-02 con M-02	C''	0,28	25	1	CSL pasteurizado	E
B-05	M-01 con E-01	F	4,55	25	3	Disolución de glucosa	C
B-06	M-02 con E-03	G	5,35	25	3	Disolución fosfatada	C

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

B-07	E-01 con E-02	F'	4,55	121	3	Disolución de glucosa esterilizada	C
B-08	E-03 con E-04	G'	5,35	121	3	Disolución fosfatada esterilizada	C
B-09	E-02 con M-03	F''	4,55	40	3	Disolución de glucosa esterilizada y enfriada	C
B-10	E-04 con M-03	G''	5,35	40	3	Disolución fosfatada esterilizada y enfriada	C
<i>Etapa de fermentación</i>							
B-11	M-03 con R-01 ⁴ y R-02 ⁵	H/H1	4,38	30	1	Medio de cultivo	C
B-12	R-02 con R-01	J	0,92	30	1	Inóculo que va de R-02 a R-01	P
<i>Etapa de extracción y purificación</i>							
B-13	R-01 con LT-01	I	4,57	30	1	Producto de la fermentación	C
B-14	LT-01 con CN-01	I'	3,05	25	1	Producto de la fermentación	C
B-15	CN-01 con MB-01	N	0,33	25	1	Sólido compuesto por la población de m.o.	C
B-16	MB-01 con CN-02	Ñ	0,33	25	1	Disolución obtenida de la ruptura celular	C
B-17	CN-02 con A-01	P	0,33	25	1	Medio intracelular que contiene vitamina B12	C
B-18	A-01 ⁶ con M-05	T	0,33	25	1	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	C
B-19	M-05 con CC-01	U	2,5	25	1	Disolución acuosa de metanol y vitamina B12	C
B-20	CC-01 con M-04	V3	0,3	25	1	Disolución de metanol líquido recirculado	C
B-21	CC-01 con FS-01	X	0,25	48	1	Disolución concentrada con vitamina	C
B-22	FS-01 con M-05	Y	0,25	40	1	Disolución acuosa de metanol y	C

⁴ R-01 se refiere a los 7 fermentadores

⁵ R-02 se refiere a los 2 prefermentadores de 250 litros

⁶ A-01 se refiere a las 2 torres de adsorción

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

						vitamina recirculada	
B-23	M-04 con A-01	S	3,21	25	1	Disolución acuosa de metanol	C
<i>Agua de refrigeración</i>							
B-24	Torre de enfriamiento con E-02, E-04, R-01 y CD-01	H2O	0,5/20 ⁷	20	1	Agua de refrigeración	C
B-25	E-02, E-04, R-01 y CD-01 con la torre de enfriamiento	H2O	0,6/2/40	37/41	1	Agua de refrigeración	C
<i>Tratamiento de efluentes</i>							
B-26	CN-01 con tratamiento	M	3	25	1	Medio de cultivo residual proveniente de CN-01	C
	CN-02 con tratamiento	O	0,05	25	1	Residuo celular sólido proveniente de CN-02	C
	A-01 con tratamiento	Q	0,33	25	1	Medio intracelular residual proveniente de A-01	C
<i>Limpieza CIP</i>							
B-27	Tanque de agua fresca con equipos	-	0,2	25	1	Agua de lavado final	C
B-28	Tanque de solución de NaOH con equipos	-	0,4	70	1	Solución de NaOH al 1,5%	C
B-29	Tanque de agua recuperada con equipos	-	0,2	25	1	Agua de aclarado inicial	C
<i>Abastecimiento de agua</i>							
B-30	Tanque de agua con red de purificación	-	0,8	25	1	Agua de pozo	C
B-31	Red de purificación con caldera, torre de enfriamiento y limpieza CIP	-	0,6	25	1	Agua de reposición	C

A partir de los datos de la tabla 9-17, es posible determinar el diámetro de tubería más apropiado para cada tramo. El material seleccionado para las tuberías es, en todos los casos, acero comercial. En la determinación del diámetro mínimo de las mismas se utiliza la metodología propuesta por Ocon & Tojo (1986). Para el cálculo de dicho parámetro se tiene en cuenta el caudal a transportar y

⁷ Caudales mínimo y máximo con los que debe operar la bomba

la velocidad de la corriente, la cual se estima teniendo en cuenta la tabla 8.1 del libro McCabe (McCabe & Smith, 1973) y se procede como sigue:

- 1- Se determina el diámetro de la tubería a partir de la velocidad y del caudal con la ecuación siguiente: $D = \sqrt{\frac{4 \cdot Q}{\pi \cdot v}}$.
- 2- Se elige una tubería comercial cuyo diámetro sea próximo al calculado anteriormente.
- 3- Se calcula $N_{Re} = \frac{v \cdot D \cdot \rho}{\mu}$, utilizando como diámetro el del punto 2.
- 4- Se calcula el coeficiente de fricción f según el tipo de régimen obtenido en el punto 3. Si es laminar, $f = \frac{64}{N_{Re}}$. Si es turbulento, primero se determina e/d de la gráfica 1.3 del libro Ocon y Tojo y por último se encuentra f con la gráfica 1.4 del mismo libro.
- 5- Se calcula h_f haciendo uso de la siguiente ecuación: $h_f = f \cdot \frac{(L+L_{eq}) \cdot v^2}{2 \cdot D \cdot g}$.
- 6- Los pasos anteriores se repiten tanto para el lado de succión como para el lado de impulsión.

Donde:

D: diámetro de la tubería requerido (m).

Q: caudal (m³/s).

v: velocidad recomendada (m/s).

f: factor de fricción.

L: longitud de la tubería (m).

L_{eq}: longitud equivalente de los accesorios (m).

h_f: pérdidas por fricción.

g: aceleración de la gravedad (m/s²).

A continuación, se calculan las alturas efectivas del lado de aspiración y de impulsión; la diferencia entre ambas representa la altura total de bombeo o de elevación.

$$h_{es} = h_{ss} + \frac{v_s^2}{2 \cdot g} - h_{fs}$$

$$h_{ei} = h_{si} + \frac{v_i^2}{2 \cdot g} - h_{fi}$$

$$h_{tb} = h_{es} - h_{ei}$$

Por último, se estima la potencia mínima requerida por la bomba a adoptar utilizando en todos los casos una eficiencia (η) del 80% y la altura de aspiración neta positiva (NPSH) disponible, para que en concordancia con la requerida, pueda adoptarse la bomba apropiada, de manera tal que $NPSH_{dis} > NPSH_{req}$.

$$P = \frac{Q \cdot \rho \cdot h_{tb}}{\eta}$$

$$NPSH_{dis} = P_t - (p_v + h_{es})$$

9.8.1 BOMBAS ETAPA DE PRETRATAMIENTO

En las tablas 9-18 a 9-27 se detallan los parámetros calculados para las bombas de pretratamiento y los datos correspondientes a los equipos adoptados.

En el caso del jarabe de glucosa y del CSL, se requieren bombas especiales (B-01, B-03 y B-04) dada la alta viscosidad de estas corrientes (140 cp y 190 cp, respectivamente). Por ello, se adoptan bombas de engranajes de la empresa Bezares S.A., las cuales son idóneas para el transporte de sustancias viscosas y/o a alta presión.

Tabla 9-18. Bomba B-01	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	33,40-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	30,63-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,37
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,15-0,6
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	1.255
Potencia calculada (HP)	2,9
NPSH _{dis}	167,5
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Bezares S.A.
Modelo	BEA 11
Desplazamiento (cm ³ /rev)	10,9
Presión máxima (atm)	246,73
Potencia (HP-W)	5-3.728
Velocidad (rpm)	500 – 2.000
Viscosidad (cp)	12 – 750
Temperatura (°C)	-25 – 80
Masa (kg)	4,35

Tabla 9-19. Bomba B-02	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	2-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	60,33-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	57,56-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	8,94
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	19,98
Potencia calculada (HP)	0,8
NPSH _{dis}	4,95
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Ebara Pump Iberia S.A.
Modelo	3M
Código3	32-125/1.1
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	12
Potencia (HP/W)	1,5/1.100
Altura manométrica (m)	20
NPSH _{req}	1,4

Tabla 9-20. Bomba B-03	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	3-1,1/4
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	88,9-42,16
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	85,85-39,39
Caudal volumétrico (m ³ /h)	3,35
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,15-0,6
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	404,
Potencia calculada (HP)	0,8
NPSH _{dis}	4,95
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Bezares S.A.
Modelo	BEA 11
Desplazamiento (cm ³ /rev)	10,9
Velocidad (rpm)	500-2.000
Presión máxima (atm)	246,73
Potencia (HP-W)	5-3.728
Viscosidad (cp)	12-750
Temperatura (°C)	-25-80
Masa (kg)	4,35

Tabla 9-21. Bomba B-04	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	33,40-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	30,63-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,28
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,15-0,6
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	2.087,8
Potencia calculada (HP)	3,6
NPSH _{dis}	367,13
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Bezares S.A.
Modelo	BEA 11
Desplazamiento (cm ³ /rev)	10,9
Velocidad (rpm)	500-2.000
Presión máxima (atm)	246,73
Potencia (HP-W)	5-3.728
Viscosidad (cp)	12-750
Temperatura (°C)	-25-80
Masa (kg)	4,35

Tabla 9-22. Bomba B-05	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/4-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	42,16-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	39,39-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,55
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	2,41
Potencia calculada (HP)	0,1
NPSH _{dis}	26,82
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Ebara Pump Iberia S.A.
Modelo	3M4
Código	32-125/0.25
Velocidad (rpm)	1.450
Caudal máximo (m ³ /h)	6
Potencia (HP-W)	0,33-250
Altura manométrica (m)	4,9
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-23. Bomba B-06	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/2-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	48,26-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	45,49-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	5,35
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	0,71
Potencia calculada (HP)	0,02
NPSH _{dis}	26,79
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Ebara Pump Iberia S.A.
Modelo	3M4
Código	32-125/0.25
Velocidad (rpm)	1.450
Caudal máximo (m ³ /h)	6
Potencia (HP-W)	0,33-250
Altura manométrica (m)	4,9
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-24. Bomba B-07	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/4-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	42,16-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	39,39-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,55
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	97,14
Potencia calculada (HP)	2,1
NPSH _{dis}	27,11
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	10HM06S M
Código	7.147
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	5,5
Potencia (HP-W)	3-2.237
Altura manométrica (m)	64,5
NPSH _{req}	10

Tabla 9-25. Bomba B-08	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/2-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	48,26-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	45,49-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	5,35
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	41,68
Potencia calculada (HP)	1,03
NPSH _{dis}	27,02
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HMI 8/60 M
Código	1.671
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	5,8
Potencia (HP-W)	1,8-1.300
Altura manométrica (m)	45
NPSH _{req}	10

Tabla 9-26. Bomba B-09	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/4-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	42,16-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	39,39-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,55
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	79,50
Eficiencia de la bomba	0,80
Potencia calculada (HP)	1,7
NPSH _{dis}	27,11
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	10HM06S M
Código	7.147
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	5,5
Potencia (HP-W)	3-2.237
Altura manométrica (m)	64,5
NPSH _{req}	10

Tabla 9-27. Bomba B-10	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/2-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	48,26-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	45,49-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	5,35
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	3
Altura total de bombeo (m)	28,59
Potencia calculada (HP)	0,7
NPSH _{dis}	27,02
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HMI 8/60 M
Código	1.671
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	5,8
Potencia (HP-W)	1,8-1.300
Altura manométrica (m)	45
NPSH _{req}	10

9.8.2 BOMBAS ETAPA DE FERMENTACIÓN

En las tablas 9-28 y 9-29 se detallan los parámetros calculados para las bombas de la etapa de fermentación y los datos correspondientes a los equipos adoptados. Para llevar a cabo la inoculación del microorganismo desarrollado en los prefermentadores R-02, se utiliza una bomba peristáltica (B-12) de la empresa Verderflex, ya que asegura las condiciones de asepsia del transporte.

Tabla 9-28. Bomba B-11	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/2-1,1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	48,26-48,26
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	45,49-45,49
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,38
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	11,40
Potencia calculada (HP)	0,23
NPSH _{dis}	5,22
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Ebara Pump Iberia S.A.
Modelo	3M4
Código	32-200/0.55
Velocidad (rpm)	1.450
Caudal máximo (m ³ /h)	6

Potencia (HP-W)	0,75-550
Altura manométrica (m)	11
NPSH _{req}	3,5

Tabla 9-29. Bomba B-12	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/2-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	21,34-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	19,23-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,92
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	88,43
Potencia calculada (HP)	0,44
NPSH _{dis}	22,69
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Verderflex
Modelo	RAPIDE
Caudal máximo (m ³ /h)	1,02
Presión de descarga máxima (bar)	2
NPSH _{req}	10

9.8.3 BOMBAS ETAPA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN

En las tablas 9-30 a 9-40 se detallan los parámetros calculados para las bombas de las etapas de extracción y purificación y los datos correspondientes a los equipos adoptados.

Tabla 9-30. Bomba B-13	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1,1/4-1,1/4
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	42,16-42,16
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	39,39-39,39
Caudal volumétrico (m ³ /h)	4,57
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	16,90
Potencia calculada (HP)	0,36
NPSH _{dis}	13,35
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	5HM04S T
Código	7.110
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	5,5
Potencia (HP-W)	0,7-500

Altura manométrica (m)	21,1
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-31. Bomba B-14	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	33,40-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	30,63-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	3,05
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	22,45
Potencia calculada (HP)	0,3
NPSH _{dis}	8,87
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM05S T
Código	7.102
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	3,4
Potencia (HP-W)	0,55-400
Altura manométrica (m)	24,1
NPSH _{req}	3,2

Tabla 9-32. Bomba B-15	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,33
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	33,34
Potencia calculada (HP)	0,10
NPSH _{dis}	22
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM05S T
Código	7.102
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	0,55-400
Altura manométrica (m)	35,3
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-33. Bomba B-16	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,33
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	33,34
Potencia calculada (HP)	0,10
NPSH _{dis}	22
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM05S T
Código	7.102
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	0,55-400
Altura manométrica (m)	35,3
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-34. Bomba B-17	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,33
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	63
Potencia calculada (HP)	0,11
NPSH _{dis}	22
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM09S M
Código	7.109
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	1-750
Altura manométrica (m)	63,5
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-35. Bomba B-18	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,33
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	57
Potencia calculada (HP)	0,10
NPSH _{dis}	25
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM09S M
Código	7.109
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	1-750
Altura manométrica (m)	63,5
NPSH _{req}	5,2

Tabla 9-36. Bomba B-19	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	33,40-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	30,63-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	2,5
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	16,28
Potencia calculada (HP)	0,2
NPSH _{dis}	13,60
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM04S T
Código	7.100
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	2,8
Potencia (HP-W)	0,4-300
Altura manométrica (m)	21,7
NPSH _{req}	6,8

Tabla 9-37. Bomba B-20	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,3
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	37,20
Potencia calculada (HP)	0,33
NPSH _{dis}	55,80
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM06S M
Código	7.105
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	0,7-500
Altura manométrica (m)	41,50
NPSH _{req}	11,30

Tabla 9-38. Bomba B-21	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,25
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	50,48
Potencia calculada (HP)	0,10
NPSH _{dis}	28,26
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM07S T
Código	7.106
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	1-750
Altura manométrica (m)	52,30
NPSH _{req}	8,30

Tabla 9-39. Bomba B-22	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,25
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	35
Potencia calculada (HP)	0,30
NPSH _{dis}	26,14
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM05S T
Código	7.102
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	0,55-400
Altura manométrica (m)	35,3
NPSH _{req}	5,20

Tabla 9-40. Bomba B-23	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/4-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	42,16-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	39,39-30,63
Caudal volumétrico (m ³ /h)	3,21
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	33,06
Potencia calculada (HP)	0,50
NPSH _{dis}	7,88
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM09S M
Código	7.109
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	3,9
Potencia (HP-W)	1-750
Altura manométrica (m)	34,20
NPSH _{req}	3,70

9.8.4 BOMBAS DE AGUA DE REFRIGERACIÓN

En las tablas 9-41 y 9-42 se detallan los parámetros calculados para las bombas que transportan el agua de refrigeración y los datos correspondientes a los equipos adoptados.

Tabla 9-41. Bomba B-24	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	3-1,1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	88,50-48,26
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	85,45-19,23
Caudal volumétrico máximo (m ³ /h)	20
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	71,39
Potencia calculada (HP)	6,5
NPSH _{dis}	6,5
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HT-1000
Código	1.413
Velocidad (rpm)	2.850
Caudal máximo (m ³ /h)	20
Potencia (HP-W)	10-7.500
Altura manométrica (m)	70
NPSH _{req}	5,5

Tabla 9-42. Bomba B-25	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	4-2,1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	114,30-73,53
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	111,25-19,23
Caudal volumétrico máximo (m ³ /h)	40
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-3
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	28,06
Potencia calculada (HP)	5,1
NPSH _{dis}	10,25
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Ebara Pump Iberia S.A.
Modelo	MO40-200 B
Código	1.440
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	42
Potencia (HP-W)	7,5-5.500

Altura manométrica (m)	33,4
NPSH _{req}	6,3

9.8.5 BOMBA DE TRATAMIENTO DE EFLUENTES

En la tabla 9-43 se detallan los parámetros calculados para la bomba que transporta los efluentes hacia la zona de tratamiento y los datos correspondientes al equipo adoptado.

Tabla 9-43. Bomba B-26	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1-1
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	33,40-33,40
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	30,63-30,63
Caudal volumétrico máximo (m ³ /h)	3
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	37,86
Potencia calculada (HP)	0,50
NPSH _{dis}	13,02
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM09S M
Código	7.109
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	3,4
Potencia (HP-W)	1-750
Altura manométrica (m)	42,9
NPSH _{req}	4,7

9.8.6 BOMBAS DE LIMPIEZA CIP

En las tablas 9-44 a 9-46 se detallan los parámetros calculados para las bombas de limpieza CIP y los datos correspondientes a los equipos adoptados.

Tabla 9-44. Bomba B-27	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,2
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	31,6

Potencia calculada (HP)	0,7
NPSH _{dis}	28,24
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HMI 2/40 M
Código	1.520
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	0,5
Potencia (HP-W)	0,75-550
Altura manométrica (m)	35
NPSH _{req}	3,8

Tabla 9-45. Bomba B-28	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,4
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	40,8
Potencia calculada (HP)	1
NPSH _{dis}	39,35
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HT-150
Código	1.014
Velocidad (rpm)	2.850
Caudal máximo (m ³ /h)	0,9
Potencia (HP-W)	1,5-1.100
Altura manométrica (m)	50
NPSH _{req}	5,9

Tabla 9-46. Bomba B-29	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/8-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	10,29-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	9,05-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,2
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	29,5
Potencia calculada (HP)	0,7

NPSH _{dis}	39
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HMI 2/40 M
Código	1.520
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	0,5
Potencia (HP-W)	0,75-550
Altura manométrica (m)	35
NPSH _{req}	3,8

9.8.7 BOMBAS ABASTECIMIENTO DE AGUA

En las tablas 9-47 y 9-48 se detallan los parámetros calculados para las bombas de abastecimiento de agua y los datos correspondientes a los equipos adoptados.

Tabla 9-47. Bomba B-30	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/2-1/2
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	21,34-21,34
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	19,23-19,23
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,8
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	9
Eficiencia de la bomba	0,80
Potencia calculada (HP)	0,1
NPSH _{dis}	10,24
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	3HM04S T
Código	7.100
Velocidad (rpm)	2.900
Caudal máximo (m ³ /h)	1,2
Potencia (HP-W)	0,4-300
Altura manométrica (m)	27,8
NPSH _{req}	4,1

Tabla 9-48. Bomba B-31	
<i>Parámetros calculados</i>	
Diámetro nominal de la cañería (NPS) succión-impulsión	1/2-1/8
Número de cédula	10
Diámetro exterior de la cañería (mm) succión-impulsión	21,34-10,29
Diámetro interior de la cañería (mm) succión-impulsión	19,23-9,05
Caudal volumétrico (m ³ /h)	0,6
Velocidad de la corriente (m/s) entrada-salida	0,9-1,2
Presión de trabajo (atm)	1
Altura total de bombeo (m)	46
Potencia calculada (HP)	1,4
NPSH _{dis}	11,20
<i>Bomba adoptada</i>	
Fabricante	Hidráulica Alsina S.A.
Modelo	HT-150
Código	1.014
Velocidad (rpm)	2.850
Caudal máximo (m ³ /h)	0,9
Potencia (HP-W)	1,5-1.100
Altura manométrica (m)	50
NPSH _{req}	5,9

CAPÍTULO 10: CONTROL DE CALIDAD

10.1 INTRODUCCIÓN

La calidad se define como el grado de adecuación del producto para el uso al que se le destina, sin dejar de resaltar la incidencia fundamental sobre los costos de la empresa, especialmente sobre los relacionados a la existencia de productos defectuosos. La mala calidad es origen de costos tanto tangibles como intangibles, que aumentan en importancia cuanto más tarde se descubren los fallos en el sistema productivo. Es por ello por lo que se implementan técnicas y actividades para controlar la calidad, esto implica el control de las variables de proceso en las diferentes etapas de producción, el control del producto final para determinar que se cumpla con las especificaciones técnicas, y de la materia prima para su fabricación, que se utilizan no solo con el objetivo de satisfacer los requisitos relativos a la calidad, sino también para evitar estas pérdidas económicas.

Los requisitos de calidad de un insumo para la industria farmacéutica implican que diferentes lotes de un mismo producto conserven, durante su fabricación, condiciones idénticas, que les permitan garantizar la efectividad del producto en el momento de su aplicación y su estabilidad en el tiempo. Por este motivo, todo proceso de producción del insumo debe cumplir estrictamente con los parámetros de calidad, en relación con el concepto de buenas prácticas de manufactura, BPM.

La finalidad del área de aseguramiento de calidad es garantizar la disminución o eliminación de errores en el diseño, desarrollo, fabricación, control y distribución del producto cumpliendo las normas BPM, para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Para el cumplimiento de estas acciones es necesaria la implementación de un sistema de calidad, el cual consiste en el muestreo, especificaciones y ensayo, como también en los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido determinada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las dimensiones concernientes al producto. Para ello es necesario realizar controles en todas las etapas del desarrollo de este, como así también en la materia prima y en el producto terminado. Un adecuado sistema de control permite, además, trabajar con mayor eficiencia, rendimiento y ahorrar recursos.

Para contribuir al requerimiento de los cumplimientos es necesario, además, implementar un sistema de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipo y aparatos, materiales y recipientes para la producción. En el presente capítulo se describen las características principales de las BPM para productos farmacéuticos y se detalla un plan de control de calidad para la producción de vitamina B12.

10.2 BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

Las BPM son los procedimientos necesarios para lograr alimentos inocuos, saludables y sanos. Tienen por objetivo principal garantizar que los productos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuyan los riesgos inherentes a la producción y distribución. Las mismas deben estar establecidas y documentadas con sus respectivos registros (CAA, Capítulo II). Cabe aclarar que las BPM son de aplicación obligatoria en Argentina según lo expuesto en el CAA y ANMAT.

Dado que el uso final de nuestro producto es como insumo de las industrias farmacéuticas, se deben cumplir las normativas presentes en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT.

La planta productora de vitamina B12 debe cumplir con una serie de requisitos para poder ser habilitada por la autoridad sanitaria competente. Dentro de las BPM se incluyen distintos aspectos relacionados al personal, instalación, materiales, agua, inspección y ensayos, auditorías y productos no conformes y procedimientos operativos estandarizados de saneamiento (POES).

10.2.1 PERSONAL

Se establece un organigrama de la empresa en el que queda demostrado en forma clara y precisa los niveles de jerarquía para cada puesto de trabajo, el mismo se puede apreciar en el capítulo 13. Las actividades, responsabilidades y nivel de autoridad específicas de cada persona se describen y documentan en los puestos de trabajo. Todo el personal debe conocer los principios básicos del sistema de calidad y de BPM, para lo cual, se implementa un programa formación inicial y de capacitación continua. Además, deben contar con la Libreta Sanitaria Nacional Única, expedida por la Autoridad Sanitaria Competente y con validez en todo el territorio nacional.

Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo que dure el empleo, debe someterse a exámenes médicos y además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares. Si una persona muestra signos de enfermedad o sufre lesiones abiertas, no debe permitírsele manipular materias primas ni ningún otro elemento que puede perjudicar la calidad del producto final. El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo los trabajos de muestreo e investigación.

Se prohíbe fumar, comer o beber, como también mantener plantas, alimentos o bebidas, o bien medicamentos personales, en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento. Se utiliza ropa y accesorios de protección adecuados, dependiendo de la tarea que desarrollan y deben mantener niveles de higiene y limpieza personal. A las áreas limpias no deben ingresar personas que vistan ropa de calle, para ello se cuenta con vestuarios, ni deben usar reloj de pulsera ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas.

10.2.2 INSTALACIÓN

Las instalaciones son diseñadas, ubicadas, construidas, mantenidas y adaptadas de forma tal que sean apropiadas para las operaciones que se realizan en ellas, considerando un orden lógico, de acuerdo con las secuencias de las operaciones y con espacio suficiente para realizar las mismas. En su diseño y planificación se consideran todos aquellos aspectos que permiten reducir al mínimo el riesgo de error, permiten una adecuada limpieza y el mantenimiento del orden a fin de evitar la contaminación y contaminación cruzada y toda aquella condición que pueda influir negativamente en la calidad de los productos, utilizando en su construcción materiales que faciliten su limpieza y saneamiento.

La provisión de electricidad, iluminación, climatización, el nivel de ruido, los sistemas auxiliares, el drenaje y la ventilación serán tales que no influyan negativamente, directa o indirectamente, en los productos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento adecuado de los equipos e instrumentos. Los conductos que suministran agua, aire, vapor, gas y vacío estarán claramente identificados, utilizando el código internacional de colores, e indicarán la dirección del flujo de su contenido. Se controlan y registran las condiciones de temperatura, humedad, radiación, partículas viables y no viables, donde corresponda.

Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y a su guardado, así como aquellas destinadas a la higiene y arreglo personal deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no se comunican directamente con las áreas productivas o de almacenamiento.

Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el mantenimiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, esto es: materias primas, material de envase, productos semielaborados, productos a granel, productos terminados, materiales y productos en cuarentena, autorizados, devueltos, retirados o rechazados. No se permite el almacenamiento de productos alimenticios en las áreas destinadas al almacenamiento de materias primas, materiales, componentes y producto terminado.

El laboratorio se encuentra separado de las áreas productivas y debe estar diseñado en conformidad con las operaciones que se efectúen en él y disponer de espacio suficiente para el almacenamiento de las muestras, los materiales de referencia y los registros. El mismo se divide en dos áreas, una para análisis fisicoquímicos y otra para análisis microbiológicos. Cuenta con el equipamiento adecuado el cual es periódicamente calibrado, el personal está calificado y entrenado, y los procedimientos que se realizan están validados.

En cuanto a la zona de producción las instalaciones deben estar ubicadas de manera tal que el proceso pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones. Asimismo, debe cumplir con las condiciones de limpieza exigidas. Las superficies de paredes, pisos y cielorrasos deben ser lisas, libres de grietas y aberturas, no despedir partículas y ser fáciles de limpiar y desinfectar, al igual que los conductos, artefactos de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de forma tal que no causen dificultades para una fácil y efectiva limpieza y desinfección. Estas áreas deben estar bien iluminadas, especialmente aquellas en las cuales deban efectuarse controles en línea de producción.

Los equipos utilizados en procesos productivos y de control deben cumplir con los requerimientos especificados y estar diseñados, construidos, ubicados e instalados para facilitar la calibración, verificación, mantenimiento, reparación, limpieza y uso. Se establece, mantiene y controla programas de mantenimiento y limpieza de los equipos. Las actividades realizadas son registradas, incluyendo como mínimo, incidencias y/o fallos detectados, la fecha de las mismas y las personas que las realizan.

10.2.3 MATERIALES

Cuando ingresa un material a la planta se le realizan los análisis correspondientes para autorizar su uso o distribución. Todos los materiales y productos deben ser almacenados bajo condiciones adecuadas establecidas por el fabricante y según un orden que permita efectuar la segregación de los lotes y la rotación de existencias. Sólo se utilizan en la fabricación materiales que estén correctamente rotulados, conformes a sus especificaciones e identificados con respecto a su estado de inspección. Todo material no conforme es claramente identificado y segregado a un área específica aislada, de forma tal que se impida su uso eventual en cualquier operación de producción.

Las materias primas, materiales de envase, materiales impresos y etiquetas son adquiridas sólo de aquellos proveedores que están calificados. A la recepción de los materiales se efectúa una revisión para asegurar que el envío se corresponda con lo solicitado. Los envases se limpian y rotulan de acuerdo a procedimientos escritos. Si son recibidos diferentes lotes de un mismo material, cada lote debe ser considerado en forma independiente para el muestreo, ensayo y liberación.

Las bolsas para envasar el producto terminado se almacenan en condiciones seguras y antes de ser utilizadas se verifican.

10.2.4 AGUA

Se establece y mantienen los procedimientos apropiados para garantizar que el agua esté conforme con las especificaciones vigentes, según su uso. Se dispone de los recursos necesarios para garantizar la obtención, control, conservación y distribución del agua y cada lote es identificado con la fecha de su obtención y controlado en los registros correspondientes.

10.2.5 INSPECCIÓN Y ENSAYOS

Se establecen y mantienen actualizados procedimientos y registros apropiados para llevar a cabo las actividades de inspección y ensayo con el fin de verificar que se cumplan las especificaciones establecidas y garantizar que los materiales no se utilicen hasta que no hayan sido aprobados.

El procedimiento para el muestreo comprende:

- El método de muestreo, basado en criterios estadísticos, que asegura la representatividad del lote.
- La cantidad de muestra a tomar.
- El equipo o instrumento a utilizar para el muestreo.
- La identificación de los envases muestreados.
- Las precauciones especiales que deben tenerse en cuenta en relación con el muestreo de materiales estériles o potencialmente infecciosos.

Las muestras son rotuladas indicando: nombre del material, número de lote muestreado, número de envase de donde fue recogida la muestra, firma de la persona que tomó la muestra y fecha de muestreo.

El laboratorio cuenta con un sistema adecuado para la recepción e identificación de las muestras que garantiza la trazabilidad de las mismas y registra cualquier desviación de las condiciones normales o especificadas, que pueda apreciarse en la muestra, o que aparezca descrita en la solicitud. En ningún caso las muestras se retornan al lote muestreado. También, se cuenta con procedimientos y registros para todas las actividades referentes a los ensayos y se dispone de los procedimientos y recursos necesarios para la adecuada conservación de las colecciones de cepas y patrones requeridos para el desempeño de su actividad.

10.2.6 AUDITORÍAS

Se planifican y ejecutan las auditorías internas, dirigidas a verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y de su sistema de calidad. Para ello se establece y mantienen actualizados procedimientos y registros donde se definan los criterios de auditoría y la metodología a seguir para asegurar la objetividad e imparcialidad de las mismas. Las auditorías internas son coordinadas y lideradas por personal responsable de calidad que ha sido previamente calificado como auditor.

10.2.7 MATERIAL Y PRODUCTOS NO CONFORMES

El control de los materiales no conformes incluye la identificación, documentación, investigación de las causas, evaluación, segregación y tratamiento de los mismos, así como la notificación a las áreas involucradas. Los materiales que no cumplan con los requisitos especificados son identificados y segregados a áreas restringidas, de forma tal que no puedan ser utilizados o distribuidos inadvertidamente.

Los materiales rechazados son devueltos a los proveedores o, cuando corresponda, reprocesados o eliminados. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta es aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada. Se adoptan acciones necesarias para eliminar la causa de las no conformidades con el objetivo de prevenir que vuelvan a ocurrir.

Todos los reclamos por productos potencialmente defectuosos son cuidadosamente examinados. El área de control de calidad es la encargada de recibir los reclamos y adoptar medidas correctivas. Se cuenta con procedimientos escritos que describen las medidas a adoptarse en caso de reclamo, las cuales incluyen la necesidad del retiro del producto. Si se encuentra un defecto en un lote, o se sospecha de la existencia de uno, se deben controlar los lotes vecinos para determinar si fueron afectados. Todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de un reclamo se registran y se refieren al lote en cuestión. Se implementa un sistema que retira inmediatamente del mercado los productos que presentan desviaciones de la calidad, y se elaboran los reportes correspondientes.

10.2.8 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS DE SANEAMIENTO (POES)

Cada uno de los aspectos de la fabricación debe ir acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual abarca al personal, instalaciones, equipos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y todo aquello que puede ser fuente de contaminación. Son requisito fundamental para la implementación de sistemas que aseguren la calidad de los productos, donde:

- Se cuenta con programas escritos de saneamiento que deben incluir procedimientos validados de limpieza de las instalaciones y los equipos.
- Dichos programas deben ser puestos en práctica, como asimismo ponerse a conocimiento del personal involucrado y destacarse su importancia en las sesiones de capacitación.
- Los elementos clave de un programa de limpieza y desinfección son el calendario general de limpieza, el programa diario de limpieza, los procedimientos escritos de limpieza y las prácticas de limpieza.
- El calendario general de limpieza se utiliza para garantizar la realización periódica de las tareas de limpieza no diarias. En el mismo se debe detallar las distintas tareas de limpieza, como así también la frecuencia y el personal responsable.
- El programa diario de limpieza lista las tareas que deben realizarse rutinariamente en las áreas de producción para garantizar que se mantengan limpias, seguras y ordenadas. Esto también incluye la limpieza durante el turno de trabajo.
- Los procedimientos escritos de limpieza son las instrucciones de trabajo que detallan como se limpia el equipo, que tipos de productos químicos son necesarios y los procedimientos de seguridad que se deben cumplir al manipular productos químicos.
- Se deben utilizar códigos de color para los cepillos, escobas y resto de equipo utilizado para evitar contaminaciones cruzadas entre las zonas de elaboración del producto final y las de materia prima.

10.3 PLAN DE CONTROL DE CALIDAD

La adopción de un sistema de gestión de la calidad es una decisión estratégica para una organización que le puede ayudar a mejorar su desempeño global y proporcionar una base sólida para las iniciativas de desarrollo sostenible (NORMA INTERNACIONAL ISO 9001). El control de calidad es la parte de las BPM, que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad haya sido determinada como satisfactoria.

Se desarrolla un plan de control de calidad en el cual se detallan todos los controles que deben realizarse en las diferentes etapas del proceso de producción, como así también a las materias primas y al producto final. Se especifican los valores de cada parámetro que se evalúa, la técnica empleada para su análisis, la frecuencia de control, los encargados de tomar las muestras y de realizar los análisis correspondientes. En el caso de que el valor medido no se ajuste al deseado, se deben tomar medidas correctivas al respecto.

Todos los métodos de análisis y valores establecidos se encuentran especificados en Farmacopea Argentina, Farmacopea Europea y Farmacopea Estadounidense. En el Anexo II se explica cada técnica en detalle, listadas de acuerdo con código empleado en el plan de calidad.

10.3.1 PLAN DE CALIDAD PARA MATERIAS PRIMAS E INSUMOS

El control de la materia prima es un factor importante para la obtención del producto, tanto en calidad como en cantidad. Como se detalló antes, solamente se adquiere materia prima de proveedores que cumplan las especificaciones requeridas, sin embargo, es necesario realizar los controles para determinar eventuales desviaciones en la calidad deseada. Además de los controles fisicoquímicos realizados, se debe controlar que ingrese la cantidad detallada por el proveedor. Dado que los componentes químicos del medio de cultivo se adquieren de laboratorios reconocidos y vienen con sus propiedades ya detalladas, en esta sección solo se considerarán los controles realizados sobre la glucosa, el CSL y el agua desionizada. En la tabla 10-1 se detallan los controles realizados.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Tabla 10-1. Controles realizados a la materia prima

<i>Etapa</i>	<i>MP o insumo</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Valor limite</i>	<i>Técnica</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Registro</i>	<i>Acción correctiva o preventiva</i>	<i>Responsable de muestra</i>	<i>Responsable de análisis</i>
Recepción	Glucosa	Densidad	1.420 kg/m ³	T-07	Por lote	A/FQ-01	-	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Viscosidad	140 cp	T-04	Por lote	A/FQ-01	-	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Cantidad	Especificado por el proveedor	Pesaje en báscula	Por camión	A/FQ-01	Informar al proveedor	Operario de turno	
		Apariencia	Normal	Inspección visual	Por lote	A/V-01	Informar al proveedor. Rechazar lote	Operario de turno	
Antes de almacenar	CSL	Densidad	1.300 kg/m ³	T-07	Por lote	C/FQ-01	-	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Recuento microbiano	100 ufc/mL	T-06	Por lote	C/MB-01	Volver a pasteurizar	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Sólidos en suspensión	0,5 kg/L	T-08	Por lote	C/FQ-01	-	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Cantidad	Especificado por el proveedor	Pesaje en báscula	Por camión	C/FQ-01	Informar al proveedor	Operario de turno	
		Apariencia	Normal	Inspección visual	Por lote	C/V-01	Informar al proveedor. Rechazar lote	Operario de turno	
Pre-tratamiento	Agua desionizada	Recuento microbiano	100 ufc/mL	T-06	Por lote	W/MB-01	Realizar una pasteurización	Analista de laboratorio	
		Pseudomonas aeruginosa	Ausencia en 100 mL	T-10	Por lote	W/MB-02	Realizar una pasteurización	Analista de laboratorio	
		Endotoxinas bacterianas	0,25 unidades de endotoxina por mL	T-14	Por lote	W/MB-03	-	Analista de laboratorio	

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

		Dureza	< 2 ppm	T-09	Por lote	W/FQ-01	Verificar desionizador. Volver a desionizar	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Carbono orgánico total	0,5 mg/L	T-11	Por lote	W/FQ-02	Verificar columna de absorción de carbono activado. Volver a realizar esta operación	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Conductividad	1,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20 °C	T-12	Por lote	W/FQ-03	Verificar desionizador. Volver a desionizar	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Ph	6,5-7,5	T-05	Por lote	W/FQ-04	Verificar columna de absorción de carbono activado y desionizador. Volver a realizar ambas operaciones	Operario de turno	Analista de laboratorio
		Aluminio	10 $\mu\text{g}/\text{L}$	T-13	Por lote	W/FQ-05	-	Operario de turno	Analista de laboratorio
Preparación del inóculo	Cepa	Crecimiento de las bacterias	-	T-06	Mensual	MO/MB-01	Realizar nuevos cultivos	Analista de laboratorio	

10.3.2 PLAN DE CALIDAD PARA EL CONTROL DEL PROCESO

Se establecen controles en diferentes puntos del proceso y las especificaciones que se deben cumplir para prevenir la producción de un producto de calidad defectuosa. Es necesario el monitoreo continuo de ciertos pasos de la producción, tal como es el caso de la fermentación (disposición ANMAT N°2819/2004). Por lo tanto, también debe haber elementos de control automático.

Si se encuentra algún desvío de la calidad durante el proceso, este debe corregirse inmediatamente; si el control en la corriente final de proceso se encuentra fuera de especificación debe rechazarse el lote, por lo tanto, es de suma importancia el control riguroso en las etapas iniciales.

10.3.2.1 CONTROLES EN EL FERMENTADOR

Los fermentadores están equipados con instrumentos que se utilizan para facilitar el análisis y registro de parámetros específicos, para ayudar a establecer las condiciones óptimas del proceso de fermentación y para optimizar el proceso de producción. El control de un parámetro particular se lleva a cabo con un sensor que mide la propiedad y con un controlador que compara esta medida con un valor fijo predeterminado y que activa el equipo hasta ajustar el valor de la propiedad a éste.

Los sensores pueden estar “on line”, es decir, conectados a la instalación del fermentador en contacto con la corriente, o “off line”, para lo cual se debe tomar una muestra asepticamente para análisis. Los sensores “on line” en contacto con el medio del fermentador deben ser esterilizables con vapor de agua, fácilmente calibrables y dar una lectura continua fiable. En la tabla 10-2 se detallan los instrumentos de medida para los diferentes parámetros y los fundamentos que los mismos presentan y en la tabla 10-3 los controles realizados sobre las distintas etapas de la producción.

Tabla 10-2. Instrumentos para el control del fermentador		
<i>Parámetro</i>	<i>Equipo de medida</i>	<i>Fundamento</i>
Temperatura	Termómetro y sensor de temperatura	Cambios de resistencia eléctrica con la temperatura.
Presión	Sensor de presión de diafragma	Movimiento de un diafragma en respuesta a los cambios
Espuma	Sondas metálicas de espuma aisladas en el extremo colocadas a diferentes niveles	La espuma toca el extremo de la sonda completa un circuito eléctrico que actúa como un dispositivo de alimentación antiespuma.
Velocidad de agitación	Tacómetro	Mecanismo de detección mediante inducción, generación de voltaje, sensores de luz o fuerzas magnéticas.
Flujo líquido	Transductor de flujo eléctrico	El flujo de líquido en un campo magnético es tal que el voltaje inducido es proporcional a la velocidad relativa del fluido y al campo magnético.
pH	Electrodo de referencia de vidrio combinado	Medidas potenciométricas de la concentración de iones hidrogeno.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Tabla 10-3. Controles realizados en el proceso								
Etapa/Corriente	Parámetro	Valor limite	Técnica	Frecuencia	Registro	Acción correctiva o preventiva	Responsable de muestra	Responsable de análisis
Pasteurización del CSL	Temperatura	72 °C	Control automático	Por lote	P01/FQ-01	Corregir temperatura	-	Operario de turno
	Tiempo	15 s				< tiempo: volver a pasteurizar		
Esterilización disolución de glucosa	Temperatura	121 °C	Control automático	Por lote	E01/FQ-01	Corregir temperatura	-	Operario de turno
	Tiempo	30 s				< tiempo: volver a esterilizar > tiempo: preparar medio nuevo		
Esterilización disolución fosfatada	Temperatura	121 °C	Control automático	Por lote	E03/FQ-01	Corregir temperatura	-	Operario de turno
	Tiempo	30 s				< tiempo: volver a esterilizar > tiempo: preparar medio nuevo		
Corriente H	Eficiencia de esterilización	Ausencia de m.o.	T-01	Diariamente	CH/MB-01	Calibrar equipos y volver a esterilizar	Analista de laboratorio	
Prefermentación R-03	Temperatura	30 ± 1 °C	Control automático	Continuamente	R03/FQ-01	Regular caudal agua de enfriamiento	-	Operario de turno
	Presión	1 atm				Controlar salida de gases de combustión		
	T de esterilización	121 °C				Regular caudal de vapor		
	Rendimiento esterilización	3-9 ufc	T-02	Diariamente	R03/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	
Corriente J1	Concentración de células	0,011 kg/L	T-03	Por lote	CJ1/MB-01	Prolongar Prefermentación Controlar inóculos Desechar fermento	Analista de laboratorio	
Prefermentación R-02	Temperatura	30 ± 1 °C	Control automático	Continuamente	R02/FQ-01	Regular caudal agua de enfriamiento	-	Operario de turno
	Presión	1 atm				Controlar salida de gases de fermentación		
	T de esterilización	121 °C				Regular caudal de vapor		
	Rendimiento esterilización	3-9 ufc	T-02	Diariamente	R02/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Corriente J	Concentración de células	0,011 kg/L	T-03	Por lote	CJ/MB-01	Prolongar Prefermentación Controlar inóculos Desechar fermento	Analista de laboratorio	
Fermentación R-01	Temperatura	30 ± 1 °C	Control automático	Continuamente	R01/FQ-01	Regular caudal de agua de enfriamiento	-	Operario de turno
	Presión	1 atm				Controlar salida de aire		
	pH	6,5 - 7				Corregir pH		
	Velocidad de agitación	30 rpm				Regular variador de velocidad		
	Espuma	Ausencia				Analizar generación de la espuma Activar equipo para romper la espuma		
	Flujo líquido de ingreso	4,4 m ³ /h				Regular válvula de medio de cultivo		
	T de esterilización	121 °C				Regular caudal de vapor		
	Rendimiento esterilización	Ausencia				T-02		
Tanque LT-01	Rendimiento esterilización	Ausencia	T-02	Diariamente	LT01/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	
Centrifugación 01	Rendimiento esterilización	Ausencia	T-02	Cada una semana	CN01/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	
Centrifugación 02	Rendimiento esterilización	Ausencia	T-02	Cada una semana	CN02/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	
Cristalizador	Temperatura	48 ± 1 °C	Control automático	Durante su utilización	CC01/FQ-01	Regular caudal de vapor	-	Operario de turno
	Vacío	0,15 atm				Regular bomba de vacío		
Filtración	Rendimiento esterilización	Ausencia	T-02	Diariamente	FS01/MB-01	Revisar registros y tomar medidas	Analista de laboratorio	
Envasado	Sellado de la bolsa	Buen estado	Inspección visual	Durante el envasado	E/V-01	Utilizar otra bolsa y reclamar al proveedor	-	Operario de turno
	Impresión en bolsa							
Almacenamiento	Temperatura	4 ± 0,5 °C	Control visual	Diario	A/V-01	Regular temperatura de la heladera	-	Operario de turno

10.3.3 PLAN DE CALIDAD PARA EL PRODUCTO TERMINADO

La vitamina B12 es un insumo o aditivo de la industria farmacéutica, siendo definido por el CAA de la manera siguiente: “cualquier sustancia o mezcla de sustancias que directa o indirectamente modifiquen las características físicas, químicas o biológicas de un alimento, a los efectos de su mejoramiento, preservación o estabilización, siempre que:

- Sea inocuo por sí mismo o a través de su acción como aditivos en las condiciones de uso.
- Su empleo se justifique por razones tecnológicas, sanitarias, nutricionales o psicosensoriales necesarias.
- Respondan a las exigencias de designación y de pureza del CAA”

Por lo tanto, esta vitamina debe cumplir con los parámetros fijados para aditivos alimentarios ya que es de consumo humano. En el Capítulo XVIII del CAA se detallan los límites máximos de contenido de As, Pb, Fe y Cu permitidos para aditivos alimentarios. Sobre el producto final se realizan ensayos con objetivo de caracterizarlo, como densidad, granulometría y humedad. En la tabla 10-4 se detallan los controles realizados.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Tabla 10-4. Controles realizados al producto final									
Etapa	Producto	Parámetro	Valor limite	Técnica	Frecuencia	Registro	Acción correctiva o preventiva	Responsable de muestra	Responsable de análisis
Antes del envasado	Vitamina B12	Densidad	450-600 kg/m ³	T-07	Por lote	PT/FQ-01	Informar al jefe de calidad. Controlar registros de fermentación. Calibrar equipos. Rechazar lote	Analista de calidad	
		Humedad	2%	T-15	Por lote	PT/FQ-01	Informar al jefe de calidad. Controlar el filtro secador. Volver a filtrar y secar		
		Apariencia	Polvo amorfo cristalino rojo	Inspección visual	Por lote	PT/V-01	Informar al jefe de calidad. Rechazar lote		
		Granulometría	95% < 25 mm	T-16	Por lote	PT/FQ-01	Informar al jefe de calidad		
		As	< 3 mg/kg	T-17	Por lote	PT/FQ-01	Informar al jefe de calidad. Determinar la causa por la cual no se cumple la especificación y buscar una solución		
		Pb	< 10 mg/kg	T-18	Por lote	PT/FQ-01			
		Fe y Cu	< 50 mg/kg	T-19	Por lote	PT/FQ-01			

10.4 REGISTROS

Para cada análisis realizado se deben registrar de manera ordenada los resultados obtenidos, para lo cual se utilizan planillas para agilizar el registro por parte del operario que realiza el control. El código de registro en todas las planillas se conforma de la siguiente manera: letra/s, con su número si corresponde, que indica sobre qué etapa o producto se realiza el control, la siguiente letra indica si el análisis es microbiológico (MB), fisicoquímico (FQ) o visual (V) y a continuación un número identificando el número de registro correspondiente. Ej: R-01/FQ-03 (Reactor, Análisis fisicoquímico, Registro N°3).

Una vez que el registro ha sido realizado en el punto de control de proceso o en el laboratorio, se debe controlar su edición y cumplimentación. Este procedimiento alcanza a la totalidad de los registros del sistema de calidad. El registro debe ser enviado al Departamento de Calidad, donde se llevan a cabo los análisis estadísticos pertinentes. A continuación se detallan ejemplos de los registros que se llevan para materias primas (Tabla 10-5), proceso (Tabla 10-6) y producto terminado (Tabla 10-7).

Tabla 10-5. Registro de control de materias primas				
Tipo de registro	MATERIA PRIMA			MP/R-01
Código				
Materia Prima				
Descripción				
Proveedor				
Técnica/Código				
Límites de aceptación				
Lote	Fecha	Resultado	Analista	Firma

Tabla 10-6. Registro de control de proceso					
Tipo de registro	CONTROL DE PROCESO			CP/R-01	
Código					
Descripción					
Equipo o corriente					
Inicio etapa - Día		Hora			
Final etapa - Día		Hora			
Operario a cargo					
Parámetro	<i>Esterilidad</i>	<i>Temperatura</i>	<i>pH</i>	<i>Velocidad agitación</i>	<i>Presión</i>
Técnica/Código					
Límites de aceptación					
Resultado					
Lote					
Fecha		Hora			
Analista					
Firma					

Tabla 10-7. Registro de control del producto terminado							
Tipo de registro	PRODUCTO TERMINADO						PT/R-01
Código	<i>PT/FQ</i>						
Producto	<i>VITAMINA B12</i>						
Parámetros	<i>Densidad</i>	<i>Humedad</i>	<i>Granulometría</i>	<i>Apariencia</i>	<i>As</i>	<i>Pb</i>	<i>Fe y Cu</i>
Código de la técnica	<i>T-07</i>	<i>T-15</i>	<i>T-16</i>	<i>Inspección visual</i>	<i>T-17</i>	<i>T-18</i>	<i>T-19</i>
Límites de aceptación	<i>450-600 kg/m³</i>	<i>2%</i>	<i>95% < 25 mm</i>	<i>Polvo amorfo cristalino rojo</i>	<i>< 3 mg/kg</i>	<i>< 10 mg/kg</i>	<i>< 50 mg/kg</i>
Resultado							
Analista							
Fecha							
Lote							
Firma							

CAPÍTULO 11:
TRATAMIENTO DE EFLUENTES

11.1 INTRODUCCIÓN

Los efluentes que produce la industria biotecnológica revisten una importancia particular, ya que contienen altas concentraciones de materia orgánica. Ésta es fácilmente oxidable por microorganismos presentes en los cursos de agua, disminuyendo rápidamente el oxígeno disuelto (con las consecuencias que esto significa). Asimismo, debido a las diversas etapas de concentración y purificación del producto, distintas sustancias terminan inexorablemente en las aguas residuales en forma de suspensión, de coloide o disolución.

Dada la toxicidad para el ecosistema que muchos de los efluentes portan, se hace necesario previo al vertido, principalmente en cursos de agua, el tratado de éstos. Entre los parámetros que se utilizan para determinar la posibilidad de desechar un efluente se encuentran: concentración de oxígeno disuelto (OD, mg/L), demanda biológica de oxígeno (DBO), demanda química de oxígeno (DQO), pH, color, turbidez, dureza (mg/L), sólidos disueltos totales (STD, mg/L), sólidos en suspensión (SS, mg/L), concentración de productos tóxicos (mg/L), olor y temperatura. Los parámetros a emplear dependen de las normativas a las que se ajuste cada sector, a nivel nacional, por ejemplo, se contempla, además, la presencia de metales tales como cromo, mercurio y plomo, entre otros compuestos.

Este capítulo tiene como objetivo la descripción de los efluentes producidos a lo largo del proceso de producción de vitamina B12, reconociéndolos y tratando de caracterizarlos por los parámetros antes descritos. Adicionalmente, se detallan los métodos actuales para el tratamiento de este tipo de efluentes y se diseña o adopta, según sea el caso, un sistema acorde a las necesidades de la planta.

11.2 TIPOS DE TRATAMIENTOS DE EFLUENTES

El problema de los efluentes industriales y cloacales está íntimamente relacionado con la contaminación ambiental, ya que constituye una de sus causas. La denominación de efluentes industriales se aplica a un conjunto muy variado de residuos que se obtienen como consecuencia de la actividad industrial. Las industrias pueden generar residuos líquidos, sólidos o gaseosos. Aunque estos últimos ocasionan problemas graves como es el caso de gases muy tóxicos como el anhídrido sulfuroso o el ácido cianhídrico, los efluentes líquidos y sólidos son los que tienen mayor interés en este tipo de industria biotecnológica, dadas las posibilidades que ofrecen los métodos biológicos para el tratamiento o aprovechamiento de estos. Aunque existe una diferencia importante entre las aguas cloacales y los efluentes líquidos de la industria, el enfoque del problema es similar, ya que es necesario en ambos casos reducir a límites bien determinados el contenido de materia orgánica de los mismos antes de que esos líquidos puedan ser arrojados a una corriente de agua (Ertola, Yantorno & Mignone, 2006).

Las soluciones que pueden aplicarse para resolver el problema de la contaminación ambiental derivados de los efluentes industriales, que son los más perjudiciales, pueden ser:

- Tratamiento de los efluentes por métodos físicos, químicos y biológicos, con el fin de reducir la DBO de los mismos hasta los límites fijados por las reglamentaciones vigentes.

- Aprovechamiento integral o parcial de los efluentes para recuperar productos valiosos, que ofrezcan alguna rentabilidad interesante.

Se opta por la primera opción, describiendo a continuación los principales métodos de tratamiento. Los tratamientos a los que se deben someter los efluentes tienen que garantizar la eliminación o recuperación del compuesto orgánico en el grado requerido por la legislación que regula el vertido del efluente o para garantizar las condiciones mínimas del proceso en el caso de reutilización o recirculación de la corriente para uso interno. El nivel máximo admisible de contaminante puede conseguirse mediante la utilización de diversas técnicas tanto destructivas como no destructivas (Rodríguez Fernández-Alba et al., 2009). Entre los métodos no destructivos se encuentran los siguientes:

- Adsorción (carbón activo y otros adsorbentes).
- Desorción (*stripping*).
- Extracción en fase líquida con disolventes.
- Tecnología de membranas (ultrafiltración o nanofiltración).

Mientras que entre los métodos destructivos de compuestos orgánicos en aguas residuales cabe destacar:

- Tratamiento biológico (aerobio y anaerobio).
- Oxidación química: incineración, oxidación húmeda catalítica y no catalítica, oxidación húmeda supercrítica y procesos avanzados de oxidación.

En el contexto del tratamiento de contaminantes en efluentes acuosos, la aplicación de una técnica no destructiva se entiende como una etapa previa de concentración antes de abordar su destrucción química. El carácter oxidable de la materia orgánica hace que la transformación en compuestos no tóxicos consista en la conversión o mineralización a dióxido de carbono y agua. Sin embargo, en muchos casos, el objetivo de los procesos de oxidación no es la mineralización completa, sino la transformación de los contaminantes en sustancias biodegradables que no originen problemas de inhibición de biomasa en tratamientos biológicos convencionales o que permitan la descarga sin originar problemas de ecotoxicidad.

La aplicación o selección de un método u otro para el tratamiento de aguas residuales, depende de ciertas variables, a mencionar:

- Caudal del efluente.
- Características del agua residual.
- Reuso o disposición final del agua tratada.
- Tratamiento o disposición de residuos o subproductos del tratamiento.
- Condiciones ambientales.
- Área disponible.
- Requerimiento del personal.
- Costos de inversión y operación.

Existen diversas maneras de clasificar los tratamientos de efluentes convencionales: una de las formas más utilizadas es en función de los contaminantes presentes en el agua residual, otra en función del fundamento del tratamiento (químico, físico o biológico), y la última es aquella que intenta unir ambas formas de clasificación considerando que los contaminantes en el agua pueden estar como materia en suspensión, materia coloidal o materia disuelta.

11.2.1 TRATAMIENTOS PARA LA ELIMINACIÓN DE MATERIA EN SUSPENSIÓN

La materia en suspensión puede ser de muy diversa índole, desde partículas de varios centímetros y muy densas (normalmente inorgánicas), hasta suspensiones coloidales muy estables y con tamaños de partícula de hasta unos pocos nanómetros (normalmente de naturaleza orgánica). Las operaciones para eliminar este tipo de contaminación de aguas suelen ser las primeras en efectuarse, dado que la presencia de partículas en suspensión suele no ser deseable en muchos otros procesos de tratamiento. La eliminación de esta materia en suspensión se suele hacer mediante operaciones mecánicas. Sin embargo, en muchos casos, y para favorecer esa separación, se utilizan aditivos químicos, denominándose en este caso tratamientos químico-físicos. A continuación, se describen las operaciones unitarias más habituales. La utilización de una u otra es función de las características de las partículas (tamaño, densidad, forma, etc.) así como de la concentración de estas (Rodríguez Fernandez-Alba et al., 2009).

- *Desbaste:* es una operación en la que se trata de eliminar sólidos de mayor tamaño que el que habitualmente tienen las partículas que arrastran las aguas. El objetivo es eliminarlos y evitar que dañen equipos posteriores del resto de tratamientos. El equipo que se suele utilizar son rejillas por las que se hace circular el agua, construidas por barras metálicas de 6 o más mm, dispuestas paralelamente y espaciadas entre 10 y 100 mm.
- *Sedimentación:* operación física en la que se aprovecha la fuerza de la gravedad que hace que una partícula más densa que el agua tenga una trayectoria descendente, depositándose en el fondo del sedimentador. Este tipo de partículas (grandes y densas, como las arenas) se tienen en pocas ocasiones en aguas industriales. Las partículas depositadas en el fondo de los equipos (denominados fangos) se arrastran mediante rasquetas desde el fondo donde se “empujan” hacia la salida. Estos fangos, en muchas ocasiones y en la misma planta de tratamiento, se someten a distintas operaciones para reducir su volumen y darles un destino final.
- *Filtración:* es una operación en la que se hace pasar el agua a través de un medio poroso, con el objetivo de retener la mayor cantidad posible de materia en suspensión. El medio poroso tradicionalmente utilizado es un lecho de arena, de altura variable, dispuesta en distintas capas de distinto tamaño de partícula, siendo la superior la más pequeña y de entre 0,15 y 0,3 mm. Es una operación muy utilizada en el tratamiento de aguas potables, así como en el tratamiento de aguas para reutilización, para eliminar la materia en suspensión que no se ha eliminado en anteriores operaciones (sedimentación). En aguas industriales se utilizan otros materiales filtrantes, siendo muy habitual el uso de tierra de diatomeas.
- *Flotación:* operación física que consiste en generar pequeñas burbujas de gas (aire), que se asocian a las partículas presentes en el agua y son elevadas hasta la superficie, de donde son arrastradas y sacadas del sistema.

- *Coagulación-flotación*: en muchos casos parte de la materia en suspensión está formada por partículas de muy pequeño tamaño ($10^{-6} - 10^{-9}$ m), lo que conforma una suspensión coloidal. Estas suspensiones coloidales suelen ser muy estables, en muchas ocasiones, debido a interacciones eléctricas entre las partículas. Por tanto, tienen una velocidad de sedimentación extremadamente lenta, por lo que haría inviable un tratamiento mecánico clásico. Una forma de mejorar la eficacia de todos los sistemas de eliminación de materia en suspensión es la adición de ciertos reactivos químicos que, en primer lugar, desestabilicen la suspensión coloidal (coagulación) y a continuación favorezcan la floculación de estas para obtener partículas fácilmente sedimentables. Es una operación que se utiliza a menudo, tanto en el tratamiento de aguas residuales urbanas y potables como en industriales (industria de la alimentación, pasta de papel, textiles, etc.).

11.2.2 TRATAMIENTOS PARA LA ELIMINACIÓN DE MATERIA DISUELTA

Al igual que en el caso de la materia en suspensión, la materia disuelta puede tener características y concentraciones muy diversas: desde grandes cantidades de sales inorgánicas disueltas (salmueras) o materia orgánica biodegradable hasta pequeñas cantidades de metales pesados y compuestos orgánicos (pesticidas) (Rodríguez Fernandez-Alba et al., 2009). Entre las técnicas usadas habitualmente se encuentran:

- *Precipitación*: consiste en la eliminación de una sustancia disuelta indeseable, por adición de un reactivo que forme un compuesto insoluble con el mismo, facilitando así su eliminación por cualquiera de los métodos descritos en la eliminación de la materia en suspensión.
- *Procesos electroquímicos*: está basado en la utilización de técnicas electroquímicas, haciendo pasar una corriente eléctrica a través del agua (que necesariamente ha de contener un electrolito) y provocando reacciones de oxidación-reducción tanto en el cátodo como en el ánodo. Por tanto, se utiliza energía eléctrica como vector de descontaminación ambiental, siendo su costo una de las principales desventajas de este proceso. La aplicación está tomando un auge importante en el tratamiento de aguas residuales industriales, a través de una oxidación o reducción directa.
- *Intercambio iónico*: es una operación en la que se utiliza un material, habitualmente denominado resinas de intercambio iónico, que es capaz de retener selectivamente sobre su superficie los iones disueltos en el agua, los mantiene temporalmente unidos a la superficie, y los cede frente a una disolución con un fuerte regenerante.
- *Adsorción*: el proceso de adsorción consiste en la captación de sustancias solubles en la superficie de un sólido. Un parámetro fundamental es la superficie específica del sólido, dado que el compuesto soluble a eliminar se ha de concentrar en la superficie de este. El sólido universalmente utilizado en el tratamiento de aguas es el carbón activo, aunque recientemente se están desarrollando diversos materiales sólidos que mejoran, en ciertas aplicaciones, las propiedades de este carbón.
- *Desinfección*: la desinfección pretende la destrucción o inactivación de los microorganismos que pueden causar enfermedades, dado que el agua es uno de los principales medios por el que se transmiten. Los organismos causantes de enfermedades pueden ser bacterias, virus, protozoos y algunos otros. En el caso de aguas residuales industriales, el objetivo puede ser no solo desactivar patógenos, sino cualquier otro organismo vivo, si lo que se pretende es reutilizar el agua. Para llevar

a cabo la desinfección se pueden utilizar distintos tratamientos: tratamiento físico (calor o radiación), ácidos o bases, etc., pero fundamentalmente se utilizan agentes oxidantes, entre los que cabe destacar el clásico Cl_2 y algunos de sus derivados, o bien procesos de oxidación avanzada (O_3 o fotocatalisis heterogénea). La utilización de desinfectantes persigue tres finalidades: producir agua libre de patógenos u organismos vivos, evitar la producción de subproductos indeseables de la desinfección y mantener la calidad bacteriológica en la red de conducción posterior.

11.2.3 TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Constituyen una serie de importantes procesos de tratamiento que tienen en común la utilización de microorganismos (entre las que destacan las bacterias) para llevar a cabo la eliminación de componentes indeseables del agua, aprovechando la actividad metabólica de los mismos sobre esos componentes. La aplicación tradicional consiste en la eliminación de materia orgánica biodegradable, tanto soluble como coloidal, así como la eliminación de compuestos que contienen elementos nutrientes (N y P). Es uno de los tratamientos más habituales, no solo en el caso de aguas residuales urbanas, sino en buena parte de las aguas industriales (Rodríguez Fernandez-Alba et al., 2009).

En el metabolismo bacteriano juega un papel fundamental el elemento aceptor de electrones en los procesos de oxidación de la materia orgánica. Este aspecto, además, tiene una importante incidencia en las posibilidades de aplicación al tratamiento de aguas. Atendiendo a cual es dicho aceptor de electrones distinguimos tres casos:

- *Sistemas aerobios*: la presencia de O_2 hace que este elemento sea el aceptor de electrones, por lo que se obtienen rendimientos energéticos elevados, provocando una importante generación de fangos, debido al alto crecimiento de las bacterias aerobias. Su aplicación a aguas residuales puede estar muy condicionada por la baja solubilidad del oxígeno en el agua (Rodríguez Fernandez-Alba et al., 2009). Entre los procedimientos aeróbicos existe una diversidad de tecnologías disponibles tales como: 1) Barros activados, en el cual los materiales solubles coloidales y en suspensión son transformados en CO_2 , H_2O y células con recirculación de los barros formados. 2) Lagunas de aireación que pueden ser completa o parcialmente aerobia. 3) Filtros percoladores que consisten en lechos de material de tamaño variable o sintético que por acción del tratamiento lleva adherido un limo formado por el material biológico a través del cual el efluente fluye. 4) Discos rotatorios, que constituyen una modificación de los sistemas de filtración fija y consisten en discos rotantes que van montados sobre un eje horizontal. 5) Piletas de estabilización que son sistemas de bajo costo que utilizan bacterias y algas para reducir los componentes orgánicos y eliminar los microorganismos patógenos (Ertola et al., 2006).
- *Sistemas anaerobios*: en este caso el aceptor de electrones puede ser el CO_2 o parte de la propia materia orgánica, obteniéndose, como producto de esta reducción, el carbono en su estado más reducido, CH_4 . La utilización de este sistema tiene como ventaja importante, la obtención de un gas combustible. La transformación de la materia orgánica en metano y CO_2 se lleva a cabo en 3 etapas consecutiva en las cuales intervienen diferentes grupos de bacterias con formación de ácido acético, propiónico, butírico, láctico, fórmico, CO_2 e H_2 para llegar finalmente a metano y CO_2 . Los digestores anaerobios varían mucho en relación a la complejidad y diseño y se ha demostrado que un solo

diseño no es adecuado para distintos efluentes. Además de los digestores tradicionales se encuentran tipos de reactores de lecho fluidizado y otros basados en filtros anaerobios (Rodríguez Fernández-Alba et al., 2009).

- *Sistemas anóxicos*: se denominan así los sistemas en los que la ausencia de O₂ y la presencia de NO₃ hacen que este último elemento sea el aceptor de electrones, transformándose, entre otros, en N₂, elemento completamente inerte. Por tanto, es posible, en ciertas condiciones, conseguir una eliminación biológica de nitratos (desnitrificación).

11.3 NORMATIVA SOBRE VERTIDO DE EFLUENTES

La normativa sobre el vertido de efluentes se extiende a nivel nacional, provincial y municipal. En la tabla 11-1 se muestran los estándares establecidos para el vertido de efluentes líquidos a la red colectora cloacal de acuerdo con el Decreto de la Provincia de Córdoba N° 347 del año 2016 denominado “Estándares y normas sobre vertidos para la preservación del recurso hídrico de la provincia” y en la tabla 11-2 se observan los límites máximos admisibles para las descargas a colectoras cloacales establecidos por la ordenanza municipal de la ciudad de Villa María N° 6.271. Tanto el decreto como la ordenanza se encuentran en el marco de lo dispuesto por la Ley Provincial de Política Ambiental N° 10.208, la Ley General del Ambiente N° 25.675, la Ley N° 24.051 de Residuos Peligrosos y la Ley 25.612 de Presupuestos Mínimos de Protección Ambiental.

Tabla 11-1. Estándares establecidos por el Decreto 347/16.		
<i>Estándares físicos</i>		
Estándar	Unidad	Valores permitidos
Temperatura	°C	≤ 40
Ph	UpH	5,5-10
Sólidos sedim. 10 min	mL/L	≤ 0,5
Sólidos sedim. 2 hs	mL/L	NE
Sólidos suspendidos	mg/L	≤250
<i>Estándares químicos</i>		
Aluminio	mg/L	≤ 5
Arsénico	mg/L	≤ 0,5
Bario	mg/L	≤ 2
Boro	mg/L	≤ 2
Cadmio	mg/L	≤ 0,5
Cianuros	mg/L	≤ 0,02
Cobalto	mg/L	≤ 2
Cobre	mg/L	≤ 0,1
Compuestos fenólicos	mg/L	0,5 con tratamiento
Cromo hexavalente	mg/L	≤ 0,2
Cromo total	mg/L	≤ 2
Demanda de cloro	mg/L	NE
Detergentes	mg/L	≤ 1
Estaño	mg/L	≤ 4
Fósforo total	mg/L	≤ 10
Fluoruros	mg/L	≤ 1,5

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Hidrocarburos	mg/L	≤ 30
Hierro	mg/L	≤ 2
Manganeso	mg/L	≤ 1
Mercurio	mg/L	≤ 0,005
Níquel	mg/L	≤ 0,1
Nitrógeno Amoniacal	mg/L	≤ 10
Nitrito	mg/L	NE
Nitrato	mg/L	≤ 10
Nitrógeno Kjeldahl	mg/L	≤ 40
Plata	mg/L	≤ 0,1
Plomo	mg/L	≤ 0,5
Selenio	mg/L	≤ 0,1
Sodio	mg/L	≤ 250
Sulfuros	mg/L	≤ 2
Sulfatos	mg/L	≤ 400
Sustancias solubles en éter etílico	mg/L	≤ 50
Zinc	mg/L	≤ 5
<i>Estándares biológicos y orgánicos</i>		
DBO	mg/L	≤ 200
DQO	mg/L	≤ 500
Coliformes Totales	NMP/100 mL	NE
Coliformes Termotolerantes	NMP/100 mL	NE
<i>Plaguicidas</i>		
Plaguicidas organoclorados	mg/L	Ausencia
Plaguicidas organofosforados	mg/L	≤ 1
Plaguicida Total	mg/L	≤ 1

Nota: NE significa No se establece un valor máximo permitido

Tabla 11-2. Límites máximos establecidos por la ordenanza 6.271.		
<i>Parámetro</i>	<i>Unidad</i>	<i>Límites máximos</i>
Temperatura	°C	40
pH	UpH	5,5-10
Sólidos sedim. 10 min	mL/L	≤ 0,5
Sólidos sedim. 2 hs	mL/L	-
Oxígeno consumido	mg/L	≤ 80
DBO	mg/L	≤ 200
Demanda de cloro	mg/L	-
Sulfuros	mg/L	≤ 2
Fósforo Total	mg/L	-
Nitrógeno Total	mg/L	-
Cromo hexavalente	mg/L	≤ 0,2
Cromo Total	mg/L	≤ 2
Cadmio	mg/L	≤ 0,5
Plomo	mg/L	≤ 0,5
Mercurio	mg/L	≤ 0,05

Arsénico	mg/L	≤ 0,5
Compuestos Fenólicos	mg/L	≤ 5
Cianuro	mg/L	≤ 0,02
Cobre	mg/L	≤ 0,1
Estaño	mg/L	≤ 4
Hierro	mg/L	≤ 2
Níquel	mg/L	≤ 0,1
Sustancias solubles en éter etílico	mg/L	≤ 50
Zinc	mg/L	≤ 0,1
Detergentes	mg/L	≤ 1
Hidrocarburos	mg/L	≤ 30
Bacterias Coliformes Totales	-	-
Bacterias Coliformes Fecales	-	-

Es necesario resaltar que el departamento de calidad de la empresa debe llevar a cabo estos análisis antes de la descarga del efluente a la red cloacal, para asegurar, de esta manera, que se cumpla con la normativa vigente.

11.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS EFLUENTES DE LA PLANTA

La industria farmacéutica por sus diferentes modalidades en las operaciones produce residuos de variadas composiciones y concentraciones. En este sentido, Ramos Alvariño (2005), clasifica los residuos generados por la industria farmacéutica en 4 tipos principales:

1. Aguas de procesos químicos con gran carga contaminante, entre las que se encuentran disolventes y sustancias poco biodegradables, cianuros y metales pesados.
2. Aguas de procesos con gran carga de materia orgánica biológica proveniente de los caldos de fermentación.
3. Aguas de lavado de procesos, de limpieza y contaminadas accidentalmente, en las cuales se encuentra materia orgánica, disolventes y sustancias poco biodegradables como cianuros metales y ácidos o bases.
4. Aguas similares a las urbanas, proveniente de sanitarios y agua de refrigeración indirecta, con materia orgánica biodegradable y sólidos en suspensión.

De estos 4 tipos de residuos líquidos, la planta productora de vitamina B12 presenta como principales efluentes las aguas de procesos y aguas de lavado de procesos. En la tabla 11-3 se exponen las corrientes que forman parte de dicho efluente, así como su composición, caudal, pH y temperatura.

Tabla 11-3. Efluentes de la planta y sus características.					
<i>Corriente</i>	<i>Descripción</i>	<i>Composición</i>	<i>Caudal (kg/día)</i>	<i>pH</i>	<i>Temperatura (°C)</i>
M	Medio de cultivo residual proveniente de CN-01	Restos de biomasa (0,012%) y medio de cultivo agotado (99,99%)	4.603	6,5-7	25
O	Residuo celular sólido proveniente de CN-02	Sólidos de restos celulares (16,6%) y medio de cultivo agotado (83,4%)	66,65	6,5-7	25
Q	Medio intracelular residual proveniente de A-01	Sólidos de restos celulares (0,02%) y medio de cultivo agotado (99,98%)	500,56	6,5-7	25
Limpieza CIP	Agua de aclarado inicial y solución de NaOH proveniente de la limpieza CIP de equipos	- NaOH al 1,5% en la solución - Restos de material celular, de medio de cultivo y de solución alcalina en el agua de aclarado	13.756	12 ¹	30-60 ²

Aclaración: ¹ y ² valores estimados.

Es necesario aclarar que existen otros efluentes que no se encuentran detallados en la tabla anterior, como el agua de lavado de las columnas de intercambio iónico y de carbón activado así como también el lavado de la torre de adsorción. Estas aguas no se generan en la planta diariamente y por tal motivo no se las tiene en cuenta en el análisis.

Teniendo en cuenta lo expuesto por Nemeroy y Dasgupta (1998), las aguas residuales de la fabricación de productos químicos y antibióticos, incluyendo vitaminas B1, B2 y B12, poseen las características contaminantes que se muestran en la tabla 11-4.

Tabla 11-4. Características de aguas residuales en industrias de vitaminas.	
<i>Características</i>	<i>Valor</i>
DBO (ppm)	1.500-1.900
Sólidos en suspensión (mg/L)	500-1.000
pH	1-11

Del mismo modo, Ramos Alvariño, Espinosa Lloréns, López Torres y Pellón Arrechea (2005) caracterizan las corrientes residuales de la industria farmacéutica según el tipo de corriente de proceso del que provenga el efluente. Para las corrientes provenientes de un proceso de fermentación determinan una DQO en g/L entre 11 y 16, es decir, 11.000 y 16.000 ppm, mientras que las corrientes provenientes de la limpieza de equipos presentan una DQO de 0,015 a 1,5, es decir, entre 15 y 1.500 ppm. Es necesario destacar que los mayores volúmenes de efluentes líquidos de la planta corresponden al agua de limpieza CIP (70% aproximadamente).

11.5 SELECCIÓN DEL MÉTODO DE TRATAMIENTO DE EFLUENTES

Teniendo en cuenta las características y los caudales de los efluentes líquidos de la planta, se seleccionan los tratamientos que se muestran en la tabla 11-5. No se incluye un pretratamiento dado que no se aprecian partículas de tamaño significativo que ameriten la incorporación de rejillas o tamices. Antes de iniciar estos tratamientos se procede a la homogenización de las corrientes, es decir, se lleva a cabo la mezcla de todas ellas, para formar una sola corriente de tratamiento.

Tabla 11-5. Tratamientos seleccionados para el tratamiento de efluentes			
<i>Orden</i>	<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Operación seleccionada</i>	<i>Descripción</i>
1°	-	Esterilización	Inactivación de bacterias provenientes del caldo de fermentación
2°	Tratamiento primario	Neutralización química	Estabilización del pH
3°	Tratamiento secundario	Tratamiento biológico	Se diseña un reactor de manto de lodos y flujo ascendente

En los párrafos siguientes se detallan cada uno de estos tratamientos.

1. Esterilización: los residuos líquidos y sólidos generados por las corrientes M, O y Q, y en menor medida la corriente proveniente de la limpieza CIP, son de tipo bacteriano compuestos por el sobrenadante del caldo de fermentación, bacterias y restos de material celular. Debido a que en el tratamiento biológico se trabaja con diversas bacterias para degradar la materia orgánica, es necesario eliminar lo que más se pueda aquellas provenientes de la fermentación, de manera que no interfieran en los procesos posteriores. Es por esto que primeramente se realiza una inactivación de estos microorganismos por esterilización en un intercambiador de calor con parámetros de 30 segundos y 121 °C.
2. Neutralización química: el tratamiento de neutralización se utiliza antes del tratamiento biológico ya que, en éstos, el pH del sistema debe mantenerse en un intervalo entre 6,5 y 8,5 para asegurar una actividad biológica óptima. El tratamiento biológico posterior genera un subproducto conocido como biogás, el cual está constituido por una mezcla de gases, entre los que se encuentran, en mayor proporción, el metano (CH₄) y el dióxido de carbono (CO₂). En dependencia del tipo de agua residual a tratar, el contenido porcentual del biogás puede oscilar entre 50 y 70% de CH₄ y 28 y 45% de CO₂. Para la mejor utilización del metano contenido en el biogás, se emplean

diferentes alternativas de purificación. Una de las variantes más económicas es el burbujeo del biogás en disoluciones alcalinas de hidróxido de sodio (NaOH) o potasio (KOH). La posibilidad de reutilizar las aguas residuales que presentan valores de pH elevados contribuye, de forma apreciable, a disminuir los costos de la purificación del biogás, lo que, a su vez, ayuda a la neutralización de las corrientes de salida o efluentes en plantas de tratamiento (López Torres & Espinosa Lloréns, 2013). Este proceso es conocido como recarbonatación, cuyo mecanismo se basa en la reacción del CO₂ gaseoso, el cual es burbujeado en aguas alcalinas para disminuir su pH. El CO₂ establece un equilibrio con el gas carbónico, HCO₃⁻ cuya capacidad ácida se utiliza para neutralizar la carga alcalina. La reacción es más lenta que la de los ácidos fuertes en fase líquida pero suele ser de mucho menor costo y disminuye la carga atmosférica de gases invernadero.

El biogás generado en el reactor anaeróbico se emplea para aprovechar su contenido de CO₂ en la recarbonatación de las aguas residuales. El sistema de recarbonatación (figura 11-1) consta de una columna que contiene el volumen de efluente líquido a tratar en cuyo interior se burbujea el gas. Debido a los grandes volúmenes de agua a tratar por día (19 m³ aproximadamente) se cuenta con dos o más torres.

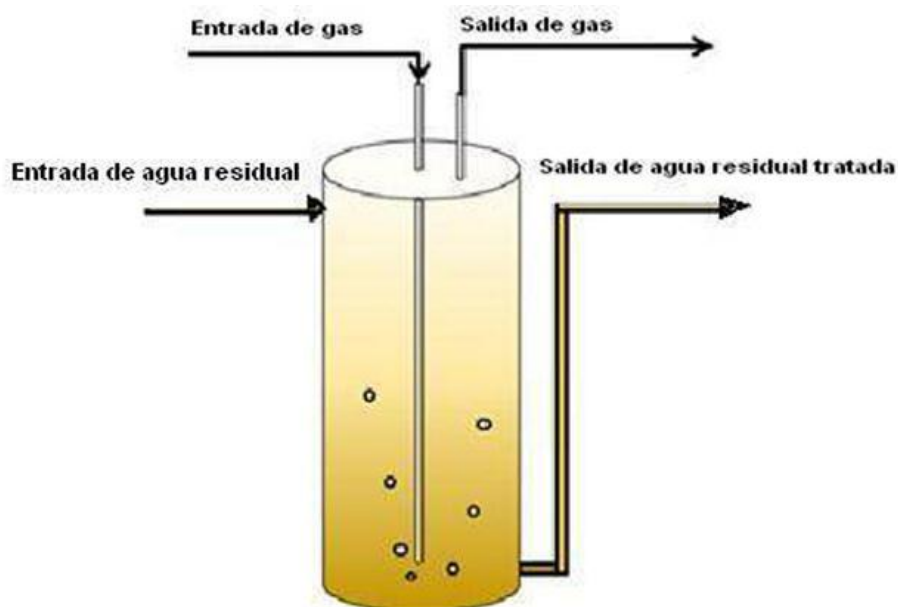


Figura 11-1. Columna de recarbonatación. Fuente: López Torres y Espinosa Lloréns (2013).

Otras de las ventajas que presenta este método de recarbonatación, en las que se utiliza el CO₂ como agente neutralizante se encuentran:

- Mejores condiciones de seguridad operacional, debido a que es menos peligroso y agresivo que los ácidos minerales, ya que elimina la emisión de vapores tóxicos y quemaduras u otras lesiones generadas en las operaciones tradicionales con ácidos.

- Reducción de costos de inversión y operación, pues elimina problemas de corrosión permitiendo diseños de instalaciones de tratamiento con materiales menos costosos, suprimiendo además costos indirectos de operación y mantenimiento.
 - Supresión del riesgo de caída brusca del pH por sobre acidificación teniendo límites de neutralización que hacen imposible un pH menor a 5. Lo anterior permite reducir los costos asociados a corrección de pH al existir sobre acidificación en sistemas tradicionales.
3. Tratamiento biológico: El tratamiento anaerobio es un proceso biológico ampliamente utilizado en el tratamiento de aguas residuales. Cuando éstas tienen una alta carga orgánica, se presenta como única alternativa frente al que sería un costoso tratamiento aerobio, debido al suministro de oxígeno. Como se dijo anteriormente, este tratamiento se caracteriza por la producción del denominado “biogás”, formado fundamentalmente por metano (60-80%) y dióxido de carbono (40-20%). En este proceso intervienen varios grupos de bacterias, tanto anaerobias estrictas como facultativas, en el que, a través de una serie de etapas y en ausencia de oxígeno, se produce la formación de estos gases. Entre ellas se encuentran bacterias acidogénicas, bacterias acetogénicas, bacterias metanogénicas acetotróficas y bacterias metanogénicas hidrogenotróficas. A estos reactores se les denomina de alta carga, dado que son los únicos que pueden tratar aguas con elevada carga orgánica de una forma viable. Como ventajas importantes de este sistema es que se requiere una planta de tratamiento más pequeña que en un sistema aeróbico convencional, es más fácil de operar, requiere menos insumos, produce energía y subproductos que pueden ser reutilizados.

Teniendo en cuenta las características del efluente de la planta, en lo que respecta a niveles de DQO, y las condiciones de operación de distintos tipos de reactores anaeróbicos (tabla 11-6) se selecciona el de manto de lodos y flujo ascendente (EGSB).

Tabla 11-6. Condiciones de operación para distintos reactores anaerobios.	
<i>Reactor</i>	<i>DQO de entrada (mg/L)</i>
De contacto	1.500-5.000
De manto de lodos y flujo ascendente	5.000-15.000
Filtro anaerobio	10.000-20.000
De lecho fluidizado	5.000-10.000

Fuente: Rodríguez Fernandez-Alba et al. (2009).

Se trata de un reactor cuyo lecho está formado por gránulos de biomasa. Estos gránulos son porosos y con una densidad poco mayor que la del líquido, con lo que se consigue un buen contacto de éste con la biomasa. Los reactores suelen tener en su parte superior un sistema de separación gas-sólido-líquido, puesto que se acumula biogás. Se consigue una alta concentración de biomasa dentro del reactor que conlleva una elevada velocidad de eliminación de materia orgánica con rendimientos elevados de depuración. El agua residual se introduce por la parte inferior, homogéneamente repartida y ascendiendo lentamente a través del manto de lodos (gránulos). Estos tipos de reactores son muy utilizados, resultando fiables para todo tipo de aguas residuales de alta carga, especialmente las que tienen un bajo contenido de sólidos en suspensión. En la figura 11-2 se observa este reactor, mientras que en la tabla 11-7 se exhiben algunos parámetros de operación.

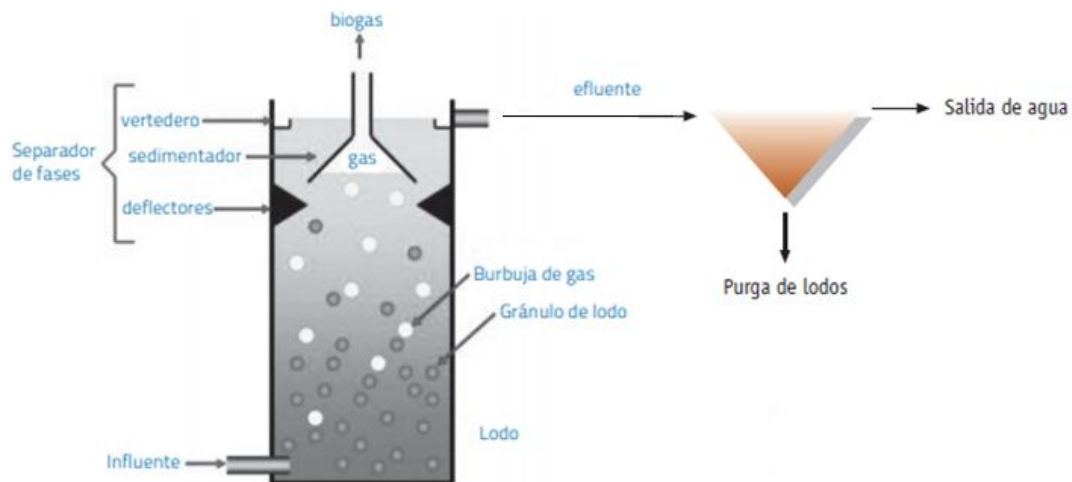


Figura 11-2. Reactor biológico anaeróbico seleccionado.

Tabla 11-7. Parámetros de operación del reactor anaeróbico EGSB.	
Caudal a tratar (m ³ /día)	19
DQO de entrada (mg/L)	5.000-15.000
Tiempo de retención (h)	4-12
Carga orgánica (kg DQO/m ³ día)	15-25
Eliminación de DQO (%)	75-85

Fuente: Rodríguez Fernandez-Alba et al. (2009).

Debido a la elevada carga orgánica inicial del efluente líquido se trabaja con dos reactores en serie, de manera de poder disminuir la DQO a los niveles permitidos por la legislación provincial, es decir, a menos de 500 mg/L.

CAPÍTULO 12:
INSTALACIONES CIVILES

12.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se realiza la distribución física de todas las áreas que conforman la instalación de la planta y se describen los detalles constructivos de cada uno de los sectores. La distribución física tiene muchas consecuencias prácticas y estratégicas. Una buena distribución facilita el flujo de materiales, aumenta la eficiencia en utilización de mano de obra y equipos y reduce los peligros para los trabajadores.

Los sectores con los que cuenta la planta se detallan a continuación:

- Recepción y oficinas.
- Puesto de seguridad.
- Estacionamiento.
- Depósito de materias primas e insumos.
- Sector de Pretratamientos.
- Sector de Fermentación.
- Sector de extracción y purificación.
- Sector de envasado y almacenamiento del producto.
- Laboratorio.
- Antesala de descontaminación.
- Área de servicios auxiliares y purificación del agua.
- Sala de caldera.
- Sector tratamiento de efluentes.
- Comedor, baño y vestidores.
- Taller de mantenimiento.

12.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTABLECIMIENTO

Como se mencionó en el capítulo 5, la planta se encuentra en el Parque Industrial y Tecnológico de Villa María, ubicado sobre la ruta 9, km 551,5 Villa María, Córdoba, Argentina. El predio cuenta con una superficie total aproximada de 6.816 m² y todos los servicios antes mencionados. El terreno seleccionado, figura 12-1, se encuentra ubicado sobre la calle Emilio Ricardo Werner con orientación noreste, teniendo un único acceso sobre la calle antes mencionada por donde ingresa el personal y el transporte.

Como primera disposición, se alza para el predio un cerco perimetral con premoldeados de hormigón armado y alambre olímpico (romboidal) con terminación de tres líneas de alambres de púa. El mismo tiene una altura de 2 m y una extensión de 334 m, teniendo en cuenta que el terreno es un rectángulo de 71 m de frente por 96 m de fondo.



Figura 12-1. Predio seleccionado para la planta.

Para el correcto desplazamiento dentro del predio, se traza una red de calles internas pavimentadas y señalizadas, por las que circulan tanto los vehículos de transporte y personales como así también el personal a pie.

Cabe señalar que además de la luminaria del predio, de las calles internas y de las distintas construcciones, el paisaje del predio se ve afectado por estructuras metálicas que sostienen las tuberías de transporte de agua de proceso y servicios auxiliares, las cuales deben tener una altura suficiente para permitir la circulación interna de camiones y otros vehículos de tamaño semejante. De acuerdo a esto, y dependiendo también de la entrada y salida de los equipos, se fija en 4,5 m (elevación suficiente para los 4,3 m fijados por el Mercosur).

En cuanto a las instalaciones edilicias propiamente dichas, con excepción del estacionamiento que sólo presenta un toldo y la zona de tratamiento de efluentes que lleva un techo de chapa, el resto de las áreas y sectores se encuentran bajo techo y paredes de hormigón. Sin embargo, muchas áreas se unifican en espacios comunes para aprovechar y minimizar las zonas cubiertas. En otros casos, por cuestiones de seguridad o particulares de funcionalidad, sugieren que dicho sector se encuentre aislado del resto.

Antes de determinar el área de cada sector, se fijan las consideraciones hechas a tal objetivo:

- Maximizar la funcionalidad de cada sector y de la planta en su totalidad.
- Minimizar el área cubierta y los desplazamientos de vehículos y personal.

- Tener en cuenta futuras ampliaciones e incorporaciones de equipos.
- Promover una eficiente comunicación entre las áreas y las personas que allí se encuentran.
- Facilitar el flujo de corrientes y de información.

En la tabla 12-1 se muestran las edificaciones a emplazar, los sectores dentro de cada una de ellas y la superficie que tendrá cada uno de estos. Por último, en la figura 12-2 se exhibe la distribución general de la planta, mientras que en el anexo III se adjuntan los planos correspondientes. Es necesario aclarar que los croquis de este capítulo no se encuentran a escala.

Tabla 12-1. Instalaciones emplazadas.			
<i>Edificio</i>	<i>Sectores</i>	<i>Área (m²)</i>	<i>Área total (m²)</i>
I	Seguridad	3	3
II	Estacionamiento	297	297
III	Comedor	24	32
	Baños	8	
IV	Recepción	10	120
	Oficinas	44	
	Sala de reunión	21	
	Baños, cocina, archivo y pasillos	45	
V	Baños, vestuarios y pasillos	139	956
	Laboratorio	84	
	Oficina del jefe de planta y supervisores	63	
	Antesala de descontaminación	23	
	Almacén de materias primas e insumos	105	
	Pretratamiento	117	
	Fermentación	201	
	Extracción y purificación	200	
	Envasado y almacenamiento	12	
Sala de tableros eléctricos	12		
VI	Servicios auxiliares	184	184
VII	Taller de mantenimiento	56	56
VIII	Sala de caldera	64	64
IX	Tratamiento de efluentes	99	99
SUPERFICIE TOTAL CUBIERTA			1.811

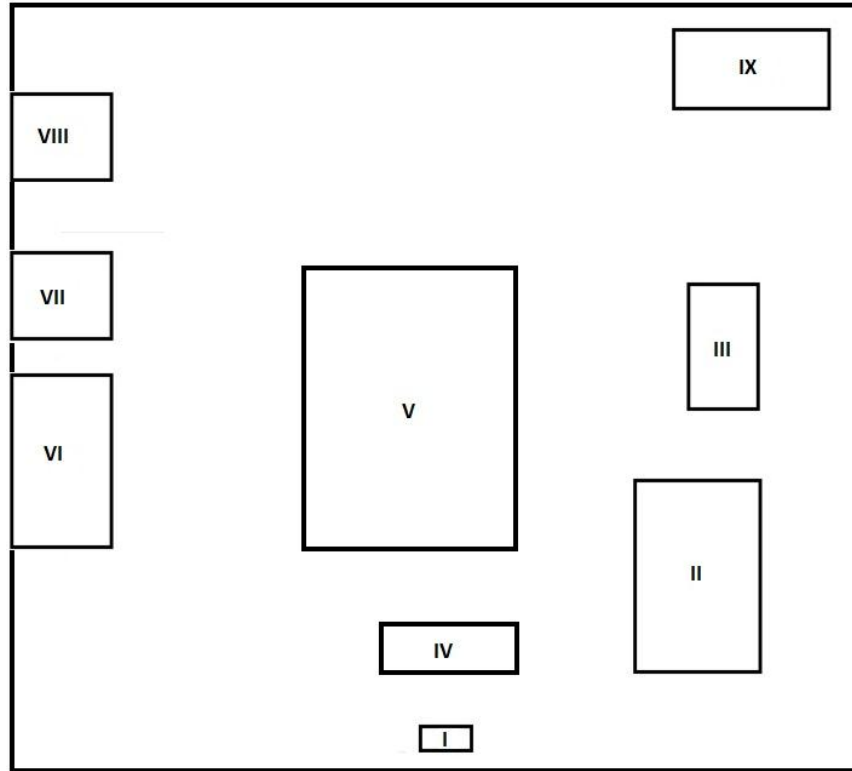


Figura 12-2. Distribución general de la planta.

12.2.1 EDIFICIO I

Al ingreso del predio por la calle Emilio Ricardo Werner se encuentra el puesto de seguridad con una barrera al paso. Este puesto tiene funciones más bien relacionadas con el control interno de la empresa, dado que el parque ya posee seguridad propia. En dicha cabina, se controla la entrada y salida del personal (mediante reloj biométrico), como así también de proveedores, clientes y visitas. Este edificio presenta 1,5 m de ancho y 2 m de largo, ocupando un área de 3 m². En su interior se encuentra un escritorio y una computadora para llevar a cabo los registros necesarios.

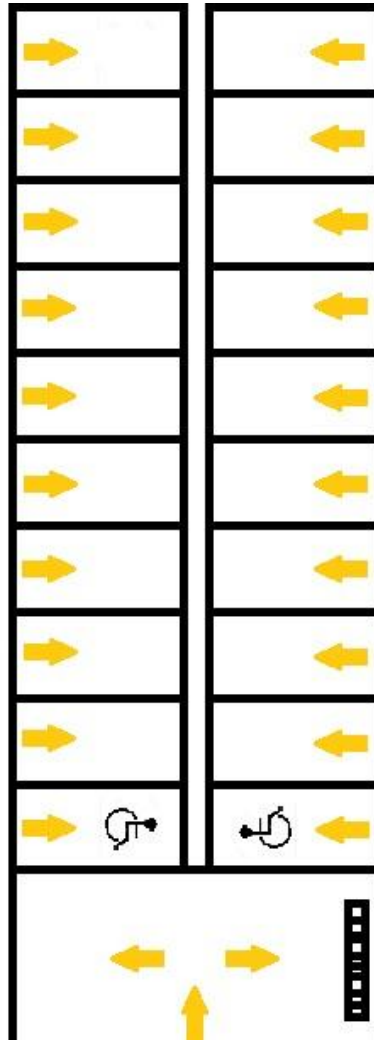
Las características constructivas de este espacio son:

- Paredes externas con bloques de hormigón de 19x19x39 cm.
- Terminaciones en ambos lados con revoque grueso, fino y pintura látex.
- Techo a los 2,5 m con hormigón, revoque y pintura impermeabilizante.
- Piso de microcemento alisado.
- Aberturas de aluminio.
- Instalación de electricidad.

12.2.2 EDIFICIO II

A la derecha del ingreso al establecimiento se encuentra el estacionamiento que presenta un sector para bicicletas y motocicletas y otro para automóviles. Para el primero de ellos, se reserva un espacio de 11 m de ancho por 3 m de largo. De un lado se ubica un rack para bicicletas, mientras que del otro lado se permiten ubicar las motocicletas, quedando un área ocupada de 33 m².

Para los automóviles se cuenta con un área de 264 m², es decir, un ancho de 11 m y un largo de 24 m. Se considera un ancho designado para cada auto de 2,4 m y un largo de 5 m, por lo que dicho estacionamiento tiene capacidad para 20 vehículos. Se opta por una orientación a 90°, reservando el primer lugar de cada lado para personas con discapacidad. En la figura 12-3 se muestra la disposición resultante de este sector.



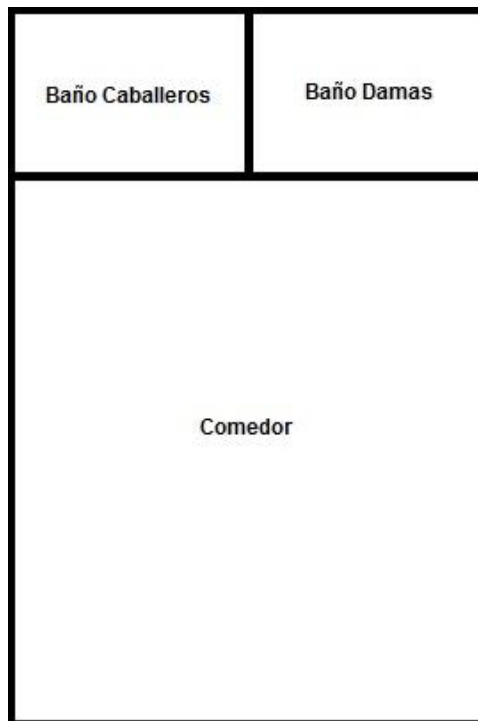
12-3. Distribución del edificio II.

Las características constructivas del sector son:

- Se encuentra pavimentado, tanto el estacionamiento como el ingreso al mismo.
- Se encuentra debidamente señalizado.
- Presenta luminaria pertinente.
- La estructura es de hierro y con el objetivo de proteger a los vehículos se colocan toldos impermeables con mediasombra tipo Dickson.

12.2.3 EDIFICIO III

Por detrás del sector de estacionamiento se encuentra el comedor, el cual tiene una superficie de 24 m² con 4 m de ancho y 6 m de largo, y si bien no posee servicio diario, tiene los electrodomésticos necesarios como heladera, microondas y cocina para que el personal desayune, almuerce, cene y consuma sus colaciones durante los *breaks*. El mobiliario incluye bajo mesada, mesas y sillas para 12 personas, como así también la totalidad de los utensilios necesarios. Además, en el mismo edificio se encuentran dos baños, uno para mujer y otro para hombre, de 4 m² cada uno, sin duchas. En la figura 12-4 se puede observar este edificio.



12-4. Distribución del edificio III.

Las características constructivas del sector son:

- Paredes externas con bloques de hormigón de 19x19x39 cm.
- Terminaciones en ambos lados con revoque grueso, fino y pintura látex. En la parte de la mesada del comedor y los baños presentan además un recubrimiento con azulejos hasta los 1,5 m.
- Techo a los 3 m con hormigón, revoque y pintura impermeabilizante.
- Piso de hormigón revestido de baldosas cerámicas esmaltadas antideslizantes.
- En el caso del baño, cuenta con rejilla para desagüe.
- Aberturas de aluminio.
- Instalación de electricidad, gas natural y agua corriente.

12.2.4 EDIFICIO IV

Luego de pasar por el puesto de seguridad, se encuentra este edificio cuya distribución se puede apreciar en la figura 12-5. Al ingreso se halla la recepción con unas medidas de 2,5 m x 4 m que se comunica con un pasillo central de 1,5 m x 16 m. Sobre éste se encuentran los accesos hacia las oficinas, 3 de ellas tienen 2,5 m x 4 m y están destinadas a Calidad, Logística y Administración, mientras que una cuarta, destinada al gerente de la empresa, tiene unas medidas de 3,5 m x 4 m; hacia la sala de reuniones de 3,5 m x 6 m y hacia los baños, cocina y archivo. El edificio tiene una superficie cubierta total de 120 m². Cada área posee el mobiliario y las aberturas correspondientes, siendo estas últimas de aluminio.



Figura 12-5. Distribución del edificio IV.

Las características constructivas del sector son:

- Paredes externas con bloques de hormigón de 19x19x39 cm.
- Paredes internas de paneles durlock de 15 cm pintados al látex.
- Terminaciones en ambos lados con revoque grueso, fino y pintura látex. En la parte de la mesada del comedor y los baños presentan además un recubrimiento con azulejos hasta los 1,5 m.
- Techo a los 3 m con hormigón, revoque y pintura impermeabilizante.
- Piso de hormigón revestido de baldosas cerámicas esmaltadas antideslizantes.
- En el caso del baño, cuenta con rejilla para desagüe.
- Aberturas de aluminio.
- Instalación de electricidad, gas natural y agua corriente.

12.2.5 EDIFICIO V

Detrás de la recepción se encuentra este edificio destinado a la producción que tiene unas medidas de 29 x 33 m. El mismo cuenta con los siguientes sectores: laboratorio físico-químico y microbiológico de 84 m², almacén de materias primas de 105 m², oficinas de 63 m², vestuarios con baños para hombre y mujeres de 46 m² cada uno, antesala de descontaminación de 23 m², zona de pretratamiento de 117 m², zona de fermentación de 201 m², zona de extracción y purificación de

200 m², zona de tableros eléctricos de 12 m² y zona de envasado y almacenamiento del producto final de 12 m². El espacio entre equipos y entre estos y la pared es como mínimo de 1,5 m para permitir el paso de hombre y tareas de mantenimiento. En la imagen 12-6 se puede observar la distribución de dichos sectores.

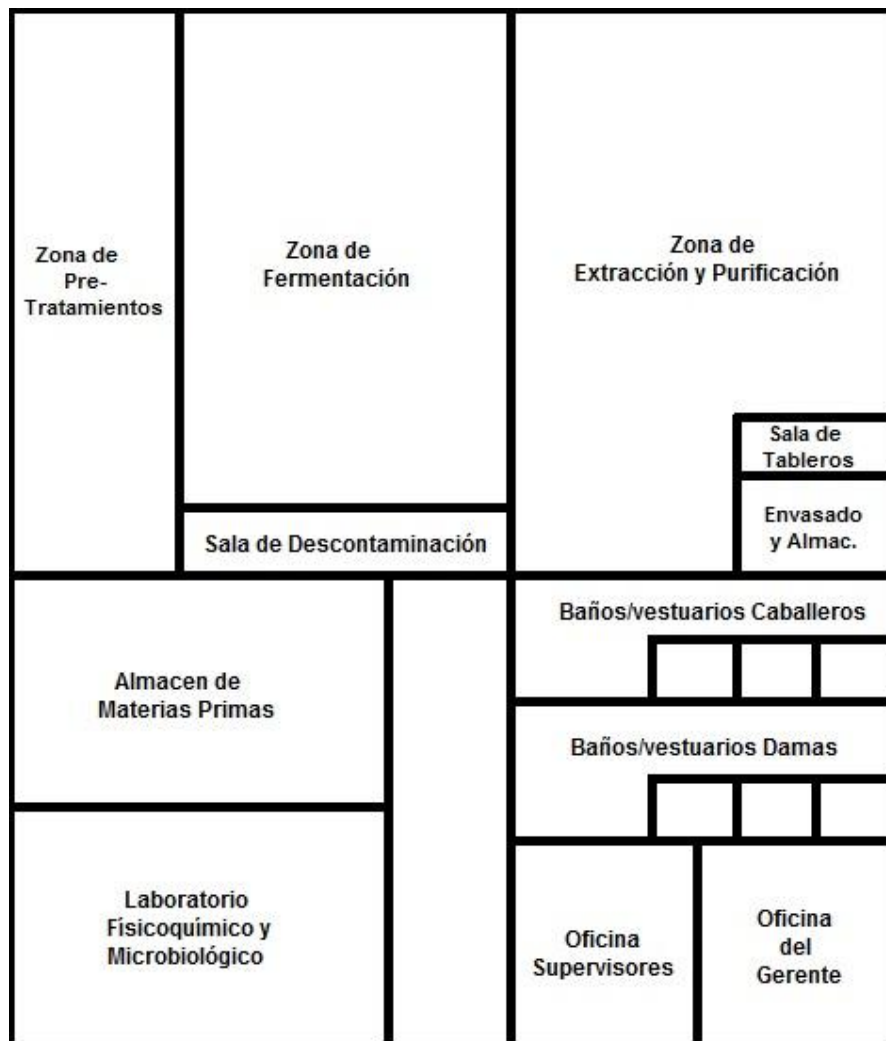


Figura 12-6. Distribución del edificio V.

Las características constructivas del sector son:

- Paredes externas con bloques de hormigón de 19x19x39 cm y paredes internas de paneles durlock de 15 cm pintados al látex.
- Terminaciones en ambos lados con revoque grueso, fino y pintura látex. El laboratorio, zona de envasado y almacenamiento y los baños-vestuarios presentan además un recubrimiento con azulejos hasta los 2 m.
- Techo con hormigón, revoque y pintura impermeabilizante con una altura de 7 m para los sectores de almacenamiento de materia prima, pretratamientos, fermentación, antesala de descontaminación y extracción y purificación; y una altura de 3 m para el resto de los sectores.

- Piso de hormigón revestido de baldosas cerámicas esmaltadas antideslizantes para los sectores de laboratorio, oficinas, baños-vestuarios y envasado y almacenamiento mientras que para las demás zonas el piso es de microcemento alisado.
- En el caso de baños-vestuarios y sectores de producción, se cuenta con rejillas para desagüe.
- Aberturas de aluminio.
- Instalación de electricidad, gas natural, agua corriente, agua purificada, vapor y vacío.

Por su parte, el laboratorio contiene:

- Área de lavado de equipos y vajilla.
- Área de preparación de medio.
- Sala de inoculación.
- Área de incubación.
- Zonas de ensayos fisico-químicos.
- Zona de ensayos microbiológicos.
- Espacio provisto para refrigeradores, freezers y otros equipos.

12.2.6 EDIFICIO VI

El mismo corresponde a servicios auxiliares, figura 12-7, y se encuentra a la izquierda del edificio de producción, en él se ubica el tanque de agua, la zona de purificación de agua, la torre de enfriamiento y la zona de limpieza CIP. Presenta las medidas de 23 x 8 m, lo que corresponde a 184 m².



Figura 12-7. Distribución del edificio VI.

En cuanto a las características constructivas, son las mismas que en los sectores de producción del edificio V.

12.2.7 EDIFICIO VII

Para el taller de mantenimiento se provee un espacio de 7 x 8 m (56 m²), el cual se considera suficiente para ubicar las distintas herramientas y equipos. Las características constructivas son las mismas que para el edificio de servicios auxiliares.

12.2.8 EDIFICIO VIII

La sala de caldera se construye de acuerdo a las dimensiones de este equipo, por lo que tendrá un tamaño de 8 x 8 m y un techo a los 4,5 m, altura suficiente para los requerimientos de mantenimiento. Por requisitos de seguridad, éste dispone de una construcción de baja resistencia mecánica (como máximo la mitad de la resistencia de las paredes), ya que, en caso de explosión se pretende que el techo vuele. Se instalan ventilaciones a 0,3 y a 0,5 m del techo y del suelo, respectivamente. En esta superficie se tiene en cuenta el espacio necesario para una oficina para el calderista.

12.2.9 EDIFICIO IX

El mismo se encuentra al fondo del predio y en él se ubican el esterilizador, las torres de neutralización y los reactores anaeróbicos. Este edificio cuenta con techo de chapa galvanizada a los 9 m y un contrapiso de hormigón de 11 x 9 m, quedando cubiertos 99 m². En la figura 12-8 se muestra la distribución general del mismo.



Figura 12-8. Distribución del edificio IX.

CAPÍTULO 13: ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA

13.1 INTRODUCCIÓN

Una empresa se define como el conjunto de personas y bienes que actuando organizadamente persiguen un objetivo en común, ya sea la producción de bienes o servicios, con el fin de obtener un beneficio económico. Para lograr este objetivo es necesaria una estructura funcional que permita un desarrollo eficaz de las tareas que deben realizarse.

En el presente capítulo se define el tipo de personal adoptado, se describen las diferentes áreas que integran la empresa, las funciones de cada puesto de trabajo y se elabora un organigrama donde se especifican los niveles de jerarquía dentro de la misma.

Los empleados de esta industria pertenecen a la industria farmacéutica. Esto significa que corresponden al convenio colectivo de la Asociación de Trabajadores de la Sanidad Argentina (ATSA), cuyo convenio colectivo correspondiente es el CCT 42/89.

13.2 TIPO DE EMPRESA

La Ley de Sociedades Comerciales 19.550 (LSC) de la República Argentina contempla una gran variedad de tipos societarios. Los más utilizados en nuestro país son la sociedad anónima (S.A.) y la sociedad de responsabilidad limitada (S.R.L.).

La forma jurídica adoptada para esta empresa es la de sociedad anónima, en donde la responsabilidad de cada socio o accionista es proporcional al capital que haya aportado. Esto hace que este tipo de sociedad represente una seguridad financiera bastante alta respecto de las demás, debido a que sus socios deberán responder, como máximo, con el capital aportado.

Para su conformación se requiere un mínimo de dos accionistas, siendo el máximo ilimitado. Las acciones pueden cotizar, o no, en el mercado de valores local. El directorio está compuesto por uno o más miembros, que pueden ser o no accionistas.

Este tipo de sociedad presenta muchas ventajas, entre ellas pueden mencionarse:

- Reúne varios capitales, con la emisión y ventas de acciones.
- El capital social está representado por acciones y los socios limitan su responsabilidad a la integración del aporte y tenencia de estas.
- La duración de la sociedad es independiente de la vida de sus socios o finalización de los mismos.
- La administración y la fiscalización son realizadas por organismos nombrados por los socios.
- Las decisiones están a cargo de la asamblea de accionistas.
- El capital social mínimo según el artículo 186 de la ley 19.550 es de 100.000 pesos, con una integración del 25% de las acciones suscriptas.

13.3 ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA

La estructura organizacional establece la división, agrupación y coordinación de las actividades desarrolladas en la empresa de manera que permita alcanzar los objetivos establecidos en el proyecto con la mayor eficiencia posible. Esta incide en las inversiones y los costos de operación del proyecto y en la determinación idónea del personal para los puestos necesarios.

Para la organización interna de la empresa se trabaja con departamentos, los cuales se crean en función de las actividades a realizar. Todos poseen un jefe que responde a la gerencia general. Para lo referido a higiene y seguridad se contrata a un tercero, por lo cual no se considera como departamento. En la figura 13-1 se representa el organigrama de niveles jerárquicos de la empresa.

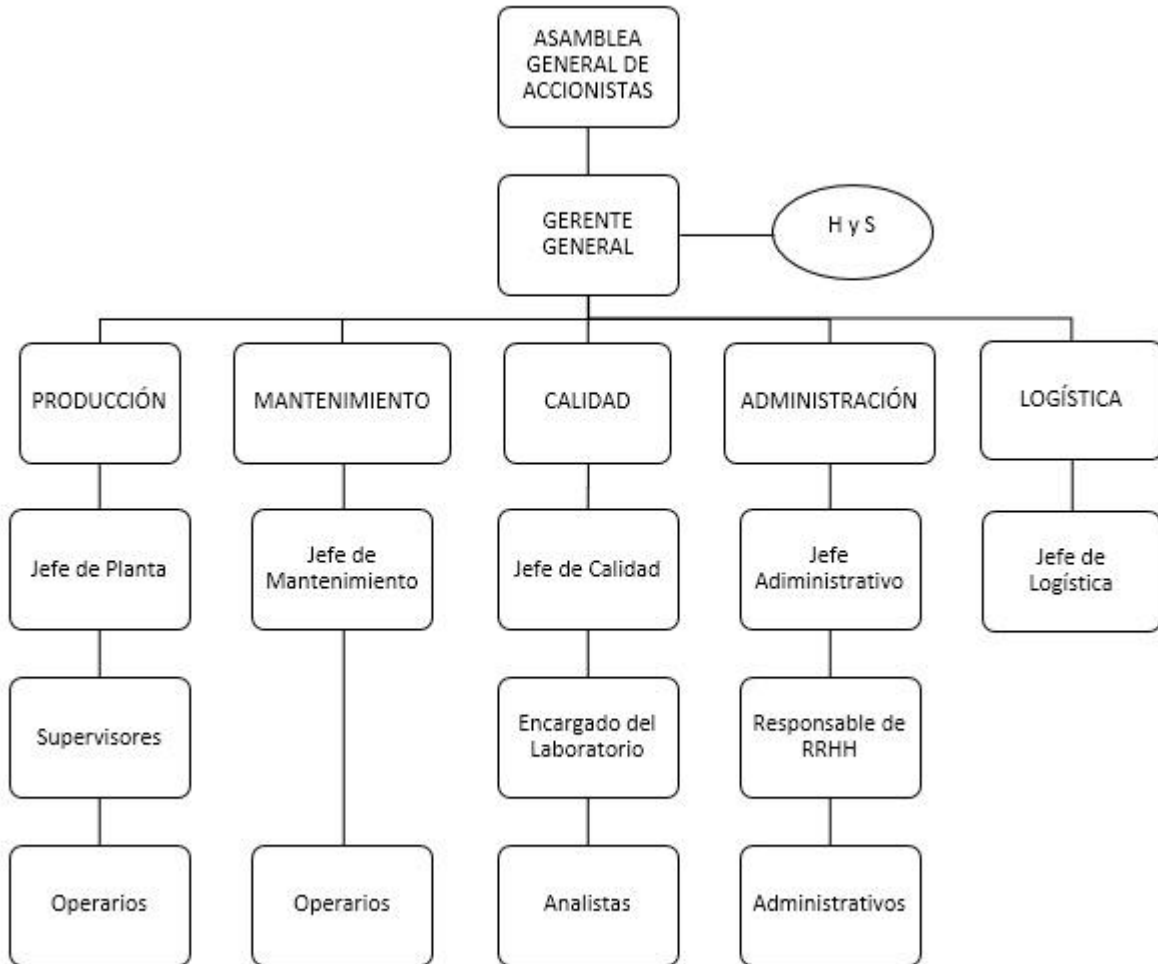


Figura 13-1. Organigrama de la empresa.

13.4 DESCRIPCIÓN DE LOS PUESTOS DE TRABAJO

A continuación, se detallan las actividades y tareas que llevan a cabo en cada departamento.

13.4.1 ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS

Esta asamblea se encuentra conformada por sus socios, los cuales toman todas las decisiones que estimen oportunas dentro del marco de su competencia. Estas decisiones, que se adoptan en forma de acuerdo por mayoría de votos, obligan a todos los socios y también a los administradores. Sus actividades incluyen:

- Modificar los estatutos sociales.
- La elección, revocación y exigencia de responsabilidad a los administradores y auditores.
- Aprobar la gestión social de cada ejercicio económico.
- Aprobar o no las cuentas anuales.

13.4.2 GERENTE GENERAL

El gerente general de la empresa es la máxima autoridad la planta, por lo que es quién desarrolla y define los objetivos organizacionales como así también, planifica el crecimiento de la empresa a corto y largo plazo.

Sus actividades principales consisten en:

- Coordinar y supervisar los proyectos de inversión que afectan el funcionamiento de la planta y proceso de producción.
- Controlar los departamentos y obtener información de los mismos para la toma de decisiones.
- Ejercer la representación legal de la empresa y participar en reuniones con instituciones públicas y privadas.
- Garantizar el cumplimiento de las normas, reglamentos, políticas, instructivos internos y los establecidos por las entidades de regulación y control.
- Participar en reuniones con Asociaciones, Cámaras, Ministerio y demás instituciones Públicas y Privadas.
- Controlar y supervisar los reportes financieros, comparando los resultados reales con los presupuestados.
- Controlar los costos y rentabilidad de la empresa.
- Controlar los índices y costos de producción, planes y programas.
- Controlar la administración de los recursos monetarios y el cumplimiento de regulaciones en materia tributaria, arancelaria y demás obligaciones legales.

13.4.3 DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

Comprende todo lo relacionado con el desarrollo de métodos y planes económicos para la fabricación del producto, coordinación de la mano de obra, obtención y organización de los materiales, instalaciones, herramientas y servicios, fabricación de productos y entrega del mismo e informes a las demás áreas. Es su responsabilidad cumplir con los estándares de calidad y seguridad determinados, con el fin de obtener un producto acorde a las exigencias del mercado. Dentro de este departamento se encuentra el jefe de planta, supervisores y operarios, cuyas actividades se describen a continuación.

Jefe de planta (1 persona)

Es el encargado de planificar la producción asegurando el cumplimiento de los planes establecidos. Sus actividades son:

- Coordinar los equipos de trabajo.
- Verificar la calidad, cantidades y las características de los materiales de construcción a su cargo.
- Controlar que los operarios trabajen de manera eficiente (trabajando en contacto con los supervisores).
- Asegurar que se cumplan las condiciones de instalación, de puesta en marcha, mantenimiento preventivo de los equipos; conservando los manuales y las garantías de cada equipo.
- Verificar la calidad técnica de los trabajos que se ejecuten; y de las personas que los lleven a cabo y dirijan estos.

Supervisores de producción (3 personas)

Los supervisores son los encargados de proyectar, dirigir, desarrollar y controlar el trabajo diario. Estos constan de tres personas, una por cada turno. Por lo que sus actividades son:

- Planificar el trabajo del día, estableciendo prioridades y manejando efectivamente los recursos disponibles.
- Controlar a los operarios, a los cuales debe impartir ordenes claras y precisas, favoreciendo el buen clima laboral y motivándolos para que realicen su tarea correctamente.
- Informar al jefe de planta cualquier desviación o problema ocurrido.

Operarios de producción (15 personas)

Se encargan de manejar los equipos de acuerdo a lo indicado por el supervisor de producción. Son en total 15 personas. Tres de ellas corresponden a los operarios de caldera, uno por cada turno y los doce restantes operarios de planta, siendo 4 por turno. Sus actividades son:

- Controlar las distintas variables del proceso, manteniendo la planta en orden y en condiciones de limpieza.
- Completar los registros.
- Informar desperfectos o desviaciones a su supervisor.

13.4.4 DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO

Este departamento tiene por finalidad supervisar el mantenimiento de las instalaciones y reparación de equipos, estimando el tiempo y los materiales necesarios para realizarlo. Se planifica, coordina y controla el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos y sistemas eléctricos que se utilizan en las instalaciones. Dentro de este departamento se encuentra el jefe de mantenimiento y operarios, cuyas actividades se describen a continuación.

Jefe de mantenimiento (1 persona)

Debe establecer en forma conjunta con el encargado de producción, un plan de mantenimiento anual y mensual de los sistemas eléctricos, mecánicos y edificios. Sus actividades son:

- Verificar la calidad, cantidades y características de los materiales de construcción que se utilizan en cada sección de la planta.
- Controlar la correcta ejecución de las tareas de montaje: soldaduras, conexiones, fijación, soportes, etc.
- Verificar especificaciones técnicas del equipamiento que se va adquirir, colaborando en la decisión de compra.
- Asegurar que se cumplan las condiciones de instalación, puesta en marcha y mantenimiento preventivo de los equipos; conservando los manuales y las garantías de cada uno de ellos.
- Verificar la calidad técnica de los trabajos que se ejecuten y de las personas que los lleven a cabo y dirijan a estos.
- Planificar los mantenimientos.

Operarios de mantenimiento (3 personas)

Son los encargados de realizar la supervisión y control de las instalaciones, realizan trabajos de mantenimiento en general. Constan de 3 personas, una por cada turno de trabajo.

13.4.5 DEPARTAMENTO DE CALIDAD

Se encarga de establecer límites de variación en los atributos y variables del producto e informar el estado en el que se mantiene dentro de esos límites. Comprende las funciones de desarrollo de métodos de control, control de medidas, inspección y ensayos, reclamos de clientes y recuperación de materiales rechazados o fuera de uso. Dentro de este departamento se encuentra el jefe de calidad, el encargado de laboratorio y analistas, cuyas actividades se describen a continuación.

Jefe de calidad (1 persona)

Es la persona encargada de aprobar o rechazar las materias primas, los materiales de envasado y/o productos terminados. Sus actividades son:

- Desarrollar e implementar procedimientos internos y de certificación de normas, para lo cual debe trabajar conjuntamente con las áreas vinculadas.
- Controlar que las variables de proceso estén dentro de lo previsto, y de lo contrario reporta al jefe de planta.
- Contar con equipamiento específico que funcione correctamente y esté calibrado según los patrones establecidos.
- Responsabilizarse del entrenamiento y capacitación de su personal.
- Garantizar que se estén utilizando las materias primas adecuadas y verificar que las actividades de su área se realicen de acuerdo a lo establecido.
- Tener registro de todos los procedimientos realizados y de los análisis de materias primas y productos.
- Solicitar toma de muestras en campo y analizar las determinaciones con el objeto de verificar desvíos en las condiciones de proceso.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

- Administrar documentación técnica y mantenerla actualizada, en especial de la base de datos del laboratorio.

Encargado de laboratorio (1 persona)

Sus actividades son:

- Controlar los análisis que desarrollan los analistas y realizar stock de insumos generales del laboratorio.
- Presentar semanalmente un informe al jefe de calidad con los resultados de los análisis realizados.
- Mantener la seguridad del laboratorio.

Analistas de laboratorio (6 personas)

Son en total 6 personas, dos por cada turno laboral. Sus actividades son:

- Realizar los controles físico-químicos y microbiológicos de materias primas, productos terminados, corrientes de procesos y equipos e de la planta.
- Realizar las tareas que le asigna el encargado de laboratorio.
- Mantener el orden y la limpieza del laboratorio.

13.4.6 DEPARTAMENTO DE ADMINISTRACIÓN

Se encarga de la planificación, dirección y medición de los resultados de las operaciones monetarias de la empresa. Dentro de este departamento se encuentra el jefe administrativo, el responsable de recursos humanos y personal administrativo, cuyas actividades se describen a continuación.

Jefe administrativo (1 persona)

Sus actividades son:

- Coordinar, supervisar y controlar la ejecución de los procedimientos administrativos y contables que rigen el funcionamiento interno de la organización.
- Realizar altas y actualizaciones de cuentas de proveedores y clientes, inscripciones y trámites ante organismos oficiales, evaluación crediticia de clientes.
- Confeccionar balances mensuales e informes periódicos a solicitud de la gerencia.
- Realizar el control y seguimiento de gastos.

Responsable de recursos humanos (1 persona)

Sus actividades son:

- Administrar la medicina laboral, las capacitaciones, la comunicación empresarial y el reclutamiento de personal.

- Gestionar todas las actividades inherentes al desarrollo de las relaciones laborales y sindicales que competen al organismo.

Administrativos (2 personas)

Personas encargadas de realizar tareas administrativas establecidas por el jefe de administración y atención del público en la recepción de la empresa.

13.4.7 DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA

Es el encargado de realizar las compras de materias primas e insumos que se utilizan en las distintas partes de la empresa, fijándose las políticas de *supply chain* (cadena de abastecimiento y suministros) de las mismas. Su función está en constante relación con los departamentos de producción y finanzas, y fundamentalmente con los proveedores de la empresa.

Comprende, también, el planeamiento para comercializar el producto en el lugar, cantidad, tiempo y precios adecuados. Incluye las funciones de determinación de políticas de ventas, presupuesto, embalajes y el movimiento de los productos desde el lugar de almacenamiento hasta el punto de utilización o consumo. Encierra, además, las funciones de almacenamiento de producto, expedición y servicio pos-venta.

Dentro de este departamento se encuentra el jefe de logística, cuyas actividades se describen a continuación.

Jefe de logística (1 persona)

- Cumplir con los objetivos de ventas del producto elaborado, alineándose a las políticas de la empresa.
- Crear relaciones comerciales con clientes y/o proveedores.
- Establecer la política de precios del producto final.
- Definir e implementar planes de acción para reducir costos, los plazos de entrega y mantener los stocks necesarios para responder a las necesidades del cliente.
- Negociar y gestionar la compra y entrega de materias primas e insumos.
- Verificar el abastecimiento en tiempo y forma según el plan de producción.
- Trabajar junto con el área administrativa de la planta en la redacción de órdenes de compra.
- Gestionar el abastecimiento de materiales menores: ropa de trabajo, repuestos para maquinarias, entre otros.
- Realizar el seguimiento de la distribución del producto final.
- Realizar informes de costos.
- Realizar mensualmente el stock de la planta, coordinando información con otros sectores.

13.4.8 RESPONSABLE DE HIGIENE Y SEGURIDAD

Es un profesional externo contratado para controlar el cumplimiento de normas de higiene y seguridad, el estado de las instalaciones y el uso de elementos de protección personal. Dirige los programas de capacitación en materia de seguridad industrial e higiene ocupacional.

13.5 ORGANIZACIÓN DE LA PRODUCCIÓN Y TURNOS DE TRABAJO

Como se mencionó en el capítulo 7, la planta funciona 350 días al año, realizando una parada de 15 días para un mantenimiento general. Se trabaja las 24 h del día, de lunes a domingo. A continuación, se detallan los horarios:

- Horario Fijo (F): para las personas que trabajan en este turno, el horario a cumplir es de 8 a 17 h, contemplando 1 h para almuerzo. Dentro de este grupo se encuentra el gerente general, y los departamentos de administración y de logística, como así también los jefes de los demás departamentos.
- Horario rotativo (R): para las personas que cambian de turno una vez por semana. Se establece para los departamentos de producción, mantenimiento y calidad. Los turnos son de 8 h, distribuidos de la siguiente manera:
 - Turno mañana: de 6 a 14 h.
 - Turno tarde: de 14 a 22 h.
 - Turno noche: de 22 a 6 h.

El responsable de higiene y seguridad, al no pertenecer al personal fijo de la planta, no cumple estos horarios, sino que debe cumplir 8 h mensuales.

En la tabla 13-1 se detalla la formación requerida para cada puesto, el tipo de horario laboral y la cantidad de personas que se necesitan.

Tabla 13-1. Personal de la planta				
<i>Departamento</i>	<i>Puesto</i>	<i>Formación</i>	<i>Tipo de horario</i>	<i>Cantidad de personas</i>
Gerencia	Gerente General	Licenciado en Administración de Empresas	F	1
Producción	Jefe de Planta	Ingeniero químico	F	1
	Supervisores de Producción	Técnicos químicos	R	3
	Operarios de Producción	Bachiller	R	12
	Operarios de Caldera	Bachiller, con habilitación técnica de calderista	R	3
Mantenimiento	Jefe de Mantenimiento	Ingeniero mecánico	F	1
	Operarios de Mantenimiento	Bachiller, experiencia en talleres	R	3

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Calidad	Jefe de Calidad	Ingeniero en procesos/químico	F	1
	Encargado de Laboratorio	Licenciado en química	F	1
	Analistas de Laboratorio	Técnicos químicos	R	6
Administrativo	Jefe Administrativo	Licenciado en administración de empresas	F	1
	Responsable de RRHH	Licenciado en recursos humanos	F	1
	Administrativos	Estudiantes avanzados en carreras contables/Técnicos administrativos	F	2
Logística	Jefe de Logística	Técnico Superior en Logística	F	1
Externo	Responsable de H y S	Técnico en HS&MA	8 h/mes	1
Seguridad	Guardia de seguridad	Secundario completo	R	3
TOTAL DE EMPLEADOS				41

CAPÍTULO 14:
ESTUDIO ECONÓMICO – FINANCIERO

14.1 INTRODUCCIÓN

El análisis realizado en los capítulos anteriores permitió determinar la existencia de un mercado potencial por cubrir y la viabilidad técnica del proyecto en cuestión. En el presente capítulo, por su parte, se va a analizar la posible rentabilidad del mismo, en especial, su viabilidad.

Al concretar un proyecto debe invertirse un capital significativo, que se espera recuperar junto con ganancias propias de la actividad. El rendimiento de este debe ser sustancial, de lo contrario sería más sencillo invertir en otras opciones menos riesgosas del mercado. Entre los objetivos propuestos para este capítulo, se encuentran:

- La estimación de la inversión y sus componentes principales, para darle valor al crédito necesario para cubrirla.
- El cálculo y análisis de los costos fijos y variables, entre los que se encuentran factores determinantes de la producción, como son los costos de materias primas e insumos, de mano de obra, de servicios, financieros, etcétera.
- Estimar los ingresos anuales por venta de la vitamina.
- La deducción del punto de equilibrio, que determina la capacidad para la cual la empresa comienza a obtener ganancias.
- La determinación del estado de resultados que permite conocer si la empresa luego de cancelar los costos totales e impuestos obtiene utilidades netas positivas.
- El cálculo de los indicadores económicos más utilizados para determinar la rentabilidad de un proyecto. Estos son el VAN, la TIR y el PRI.
- Realizar un análisis de sensibilidad que permita deducir las condiciones en las que la empresa sigue siendo rentable, dada la variación de las principales variables del proceso productivo.
- Establecer si el proyecto es viable analizando los ítems anteriores.
- Redactar conclusiones y brindar sugerencias para los aspectos más débiles del proyecto.

El proyecto se evaluará en un período de 10 años y todos los montos de dinero están expresados en pesos argentinos, utilizando una relación de cambio respecto al dólar de 39,00 \$/USD (BANCO NACIÓN, 2019). De acuerdo a la ley de IVA (Ley Nacional 23.349) y sin hacer grandes distinciones, los artículos producidos en nuestro país perciben el 21% de impuesto al valor agregado, mientras que los de producción extranjera avistan una reducción del 50% (10,5%). Esto es importante en el análisis de los activos, dado que hay rubros con productos de ambos orígenes. En la estimación del costo de flete, se supone un valor del 1,5%.

14.2 INVERSIÓN

Se entiende como el capital necesario para la puesta en marcha de un proyecto y está compuesta por activos fijos, activos nominales y el capital de trabajo.

Se denominan activos fijos, a aquellos activos que son de naturaleza permanente en el período de actividad de la compañía, dado que son indispensables para el normal desarrollo de la misma. Esto supone que no serán vendidos ni desechados en el corto plazo, ni siquiera por razones particulares.

Entre los activos fijos de la empresa a emplazar se encuentran el terreno, las obras civiles, los equipos industriales y de servicios auxiliares, las tuberías y accesorios y los elementos de oficina.

Se denominan activos nominales a todas las inversiones realizadas sobre activos constituidos por los servicios o derechos adquiridos, necesarios para la puesta en marcha del proyecto. Incluyen gastos de planificación, patentes y licencias, gastos de puesta en marcha, capacitación del personal, costos de automatización, bases de datos y sistemas de información y un monto adicional correspondiente a imprevistos. Estos activos están sujetos a amortización, equivalente a la depreciación de los activos fijos.

Por último, se llama capital de trabajo a la inversión con que se debe contar para que empiece a funcionar una empresa. Es la financiación necesaria para producir el primer lote de producción antes de recibir ingresos. Aunque el capital de trabajo también es una inversión inicial, la principal diferencia respecto a las inversiones en activos fijos y nominales es su naturaleza circulante, es decir, no puede recuperarse mediante depreciaciones o amortizaciones, pero se supone que la empresa se resarcirá de él a corto plazo. El capital de trabajo debe incluir los costos de materia prima, insumos, envases, servicios auxiliares, mano de obra y gastos de administración y comercialización para el período definido, calculados a partir de los costos totales de producción.

14.2.1 ACTIVOS FIJOS

Terreno y obras civiles

En este apartado se detallan aquellas cuestiones inherentes a la infraestructura de la planta y su terreno. Los importes se determinaron de acuerdo a la información obtenida mediante relevamiento por internet, en la página web Soluciones Especiales, y por los datos brindados por el Parque Industrial y Tecnológico de Villa María, donde se encuentra el terreno. Los montos se resumen en la tabla 14-1.

Tabla 14-1. Montos terreno y obras civiles			
<i>Edificio</i>	<i>Superficie (m²)</i>	<i>Precio (\$/m²)</i>	<i>Monto (\$)</i>
Seguridad	3	7.640	22.380
Estacionamiento	297	4.400	1.306.800
Comedor y baños	32	12.200	390.400
Recepción y oficinas	120	12.200	1.464.000
Producción	957	12.200	11.675.400
Servicios auxiliares	184	7.460	1.372.640
Taller de mantenimiento	56	7.460	417.760
Sala de caldera	64	10.300	659.200
Tratamiento de efluentes	99	4.400	435.600
Terreno no edificado	5.005	1.440	7.207.200
Terreno	6.817	1.115	7.600.000
TOTAL SIN IVA			32.551.380
IVA			6.835.790
TOTAL CON IVA			39.387.170

Equipos industriales y accesorios

En la tabla 14-2 se detallan los costos de los equipos y accesorios necesarios para el funcionamiento de la planta. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, se trata de equipos importados por lo que el IVA utilizado es de 10,5%.

Tabla 14-2. Montos equipamiento industrial				
<i>Equipo</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Precio unitario (\$)</i>	<i>Flete y gastos (\$)</i>	<i>Precio final (\$)</i>
Tanque ST-01	1	110.000	1.650	111.650
Tanque ST-02	1	162.000	2.430	164.430
Pasteurizador P-01	1	45.700	686	46.386
Mezclador M-01 y M-02	2	67.400	2.022	136.822
Esterilizador E-01	1	75.000	1.125	76.125
Esterilizador E-03	1	67.000	1.005	68.005
Enfriador E-02	1	75.000	1.125	76.125
Enfriador E-04	1	67.000	1.005	68.005
Tanque M-03	1	110.000	1.650	111.650
Prefermentadores R-03	2	9.000	270	18.270
Prefermentadores R-02	2	39.900	1.197	80.997
Fermentadores R-01	7	193.900	20.360	1.377.660
Tanque LT-01	1	105.600	1.584	107.184
Centrífuga CN-01	1	449.526	6.743	456.269
Molino MB-01	1	575.000	8.625	583.625
Centrífuga CN-02	1	187.060	2.806	189.866
Adsorbedor A-01	2	116.500	3.495	236.495
Tanque mezclador M-05	1	15.400	231	15.631
Cristalizador-Cond. CC-01	1	107.000	1.605	108.605
Filtro-Secador FS-01	1	243.000	3.645	246.645
Tanque mezclador M-04	1	15.400	231	15.631
Envasadora E-01	1	107.000	1.605	108.605
Bomba E. B-01/B-03/B-04	3	3.900	176	11.876
Bomba C. B-02	1	15.997	240	16.237
Bomba C. B-05/B-06/B-11	3	11.735	528	35.733
Bomba C. B-07/B-09	2	20.975	629	42.579
Bomba C. B-08/B-10	2	18.752	563	38.067
Bomba P. B-12	1	103.046	1.546	104.592
Bomba C. B-13	1	6.200	93	6.293
Bomba C. B-14/B-15/B-16/B-22	4	6.045	363	24.543
Bomba C. B-17/B-18/B-23/B-26	4	10.598	636	43.028
Bomba C. B-19/B-30	2	6.045	181	12.271
Bomba C. B-20	1	6.200	93	6.293
Bomba C. B-21	1	10.598	159	10.757
Bomba C. B-24	1	75.620	1.134	76.754
Bomba C. B-25	1	39.000	585	39.585

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Bomba C. B-27/B29	2	6.200	186	12.586
Bomba C. B-28/B-31	2	16.837	505	34.179
Cañerías (m)	950	354	5.046	341.441
Sensor de temperatura	11	2.915	481	32.551
Sensor de presión	9	4.073	550	37.210
Sensor de pH	11	3.266	539	36.469
Sensor de nivel	4	1.460	88	5.928
Caudalímetro	31	1.190	553	37.442
Válvulas	62	3.128	2.909	196.864
Purificador	1	77.500	1.163	78.663
Tanques CIP agua	2	95.600	2.868	194.068
Tanques CIP NaOH	1	122.000	1.830	123.830
Tanque almacenamiento agua	1	129.900	1.949	131.849
Caldera	1	1.272.920	19.094	1.292.014
Torre de enfriamiento	1	48.800	732	49.532
Bomba de vacío	1	32.500	488	32.988
Esterilizador	1	67.000	1.005	68.005
Torre de neutralización	2	95.600	2.868	194.068
Reactor anaeróbico	2	125.000	3.750	253.750
TOTAL SIN IVA				8.026.721
IVA				901.513
TOTAL CON IVA				8.928.234

Muebles y útiles

En esta sección se tienen en cuenta aquellos elementos que, sin estar vinculados en forma directa con el proceso productivo, son indispensables para el desarrollo de este: muebles y elementos necesarios para las oficinas, comedor, vestidores y laboratorio. Dado que todos estos artículos son producidos en Argentina, al precio unitario se le adiciona el 21 % de IVA. Los importes se detallan en la tabla 14-3.

Tabla 14-3. Montos muebles y útiles				
<i>Equipo</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Precio unitario (\$)</i>	<i>Flete y gastos (\$)</i>	<i>Precio final (\$)</i>
Computadora de mesa	10	9.000	1.350	91.350
Escritorio para oficina	9	1.550	209	14.159
Mesas	2	8.000	240	16.240
Silla para oficina	20	1.550	465	31.465
Sillas anexas	20	800	240	16.240
Armario	8	2.500	300	20.300
Archivero	4	2.000	120	8.120
Aire acondicionado	10	11.900	1.785	120.785
Equipo sanitario	10	15.000	2.250	152.250
Lockers	3	5.500	248	16.748
Banco para vestuario	4	2.540	152	10.312
Mesada para laboratorio	4	4.000	240	16.240

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Equipo de vidrio	-	300.000	4.500	304.500
Heladera	5	13.000	975	65.975
Cocina	2	8.000	240	16.240
Microondas	3	2.500	113	7.613
Televisor	1	7.000	105	7.105
Proyector	1	15.000	225	15.225
TOTAL SIN IVA				930.867
IVA				195.482
TOTAL CON IVA				1.126.349

Resumen de activos fijos

En la tabla siguiente, 14-4, se resumen los activos fijos involucrados en el desarrollo del proyecto, y en el gráfico 14-1 se muestra el porcentaje de cada categoría mencionada.

Tabla 14-4. Resumen de activos fijos		
<i>Categoría</i>	<i>Monto (\$)</i>	<i>Porcentaje</i>
Terreno y obras civiles	39.387.170	79,66
Equipos industriales y accesorios	8.928.234	18,06
Muebles y útiles	1.126.349	2,28
TOTAL ACTIVOS FIJOS	49.438.864	100,00

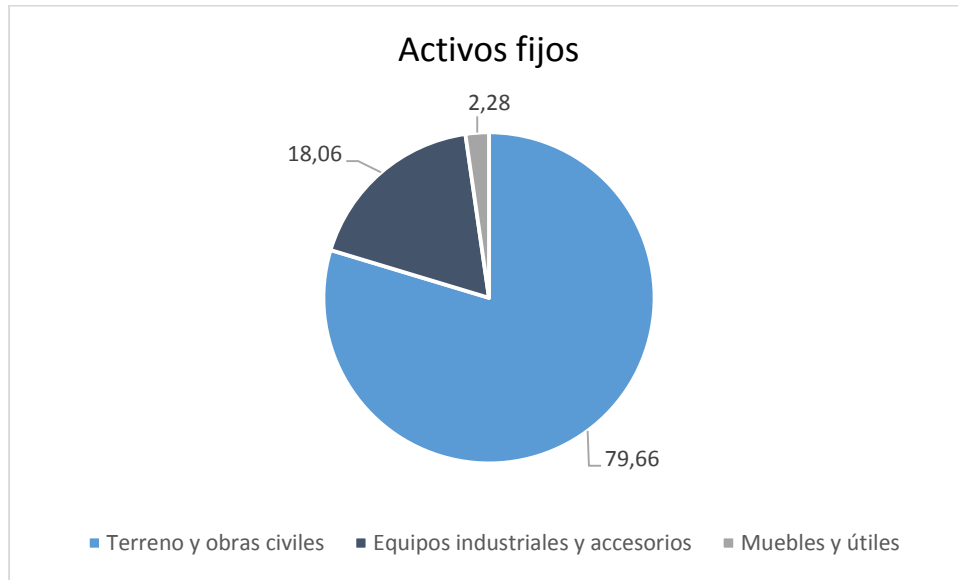


Gráfico 14-1. Resumen de activos fijos.

14.2.2 ACTIVOS NOMINALES

En la tabla 14-5 se detallan los montos correspondientes a cada uno de los activos nominales y en el gráfico 14-2 se representan sus porcentajes. Para el cálculo de los mismos se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones:

- Automatización: 1% del costo total del equipamiento industrial.
- Planificación: 5% del costo total de activos fijos.
- Montaje e instalación de equipos: 30% del costo total del equipamiento industrial.
- Supervisión del proyecto: 2% del costo total de activos fijos.
- Capacitación: 1% del costo total de activos fijos.
- Puesta en marcha: 5% del costo total del equipamiento industrial.
- Imprevistos: 1% del costo total del equipamiento industrial.

Tabla 14-5. Activos nominales		
<i>Categoría</i>	<i>Monto (\$)</i>	<i>Porcentaje</i>
Automatización	72.304	1,21
Planificación	2.075.448	34,61
Montaje e instalación de equipos	2.169.109	36,18
Supervisión del proyecto	830.179	13,85
Capacitación	415.090	6,92
Puesta en marcha	361.518	6,03
Imprevistos	72.304	1,21
TOTAL ACTIVOS NOMINALES	5.995.951	100,00

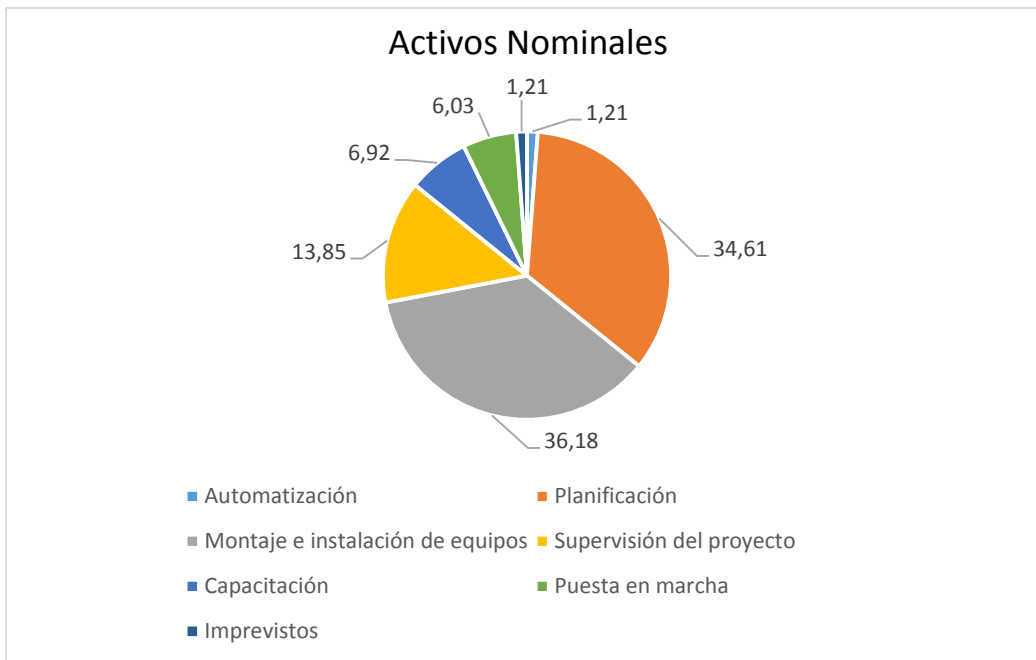


Gráfico 14-2. Resumen activos nominales.

14.2.3 CAPITAL DE TRABAJO

En la tabla 14-6 se estiman los fondos necesarios para afrontar el inicio de la actividad, mientras que en el gráfico 14-3 se muestran sus porcentajes.

Tabla 14-6. Montos capital de trabajo		
<i>Categoría</i>	<i>Monto (\$)</i>	<i>Porcentaje</i>
Materia prima	26.914	6,65
Servicios	10.085	2,49
Mano de obra directa	150.336	37,12
Mano de obra indirecta	128.512	31,73
Otros gastos	89.171	22,02
TOTAL	405.018	100,00

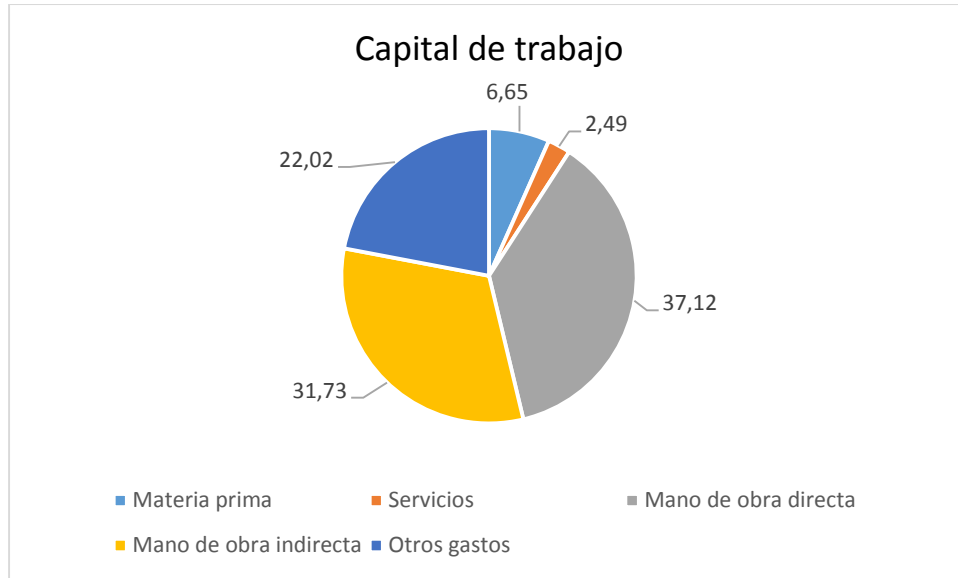


Gráfico 14-3. Capital de trabajo.

14.2.4 RESUMEN DE LA INVERSIÓN DEL PROYECTO

En la tabla siguiente se resumen los componentes de la inversión total del proyecto y en el gráfico 14-4 se puede observar cómo interviene cada factor en la misma.

Tabla 14-7. Inversión del proyecto		
<i>Categoría</i>	<i>Monto (\$)</i>	<i>Porcentaje</i>
Activos Fijos	49.438.864	88,54
Activos Nominales	5.995.951	10,74
Capital de trabajo	405.018	0,72
TOTAL INVERSIÓN	55.836.704	100,00

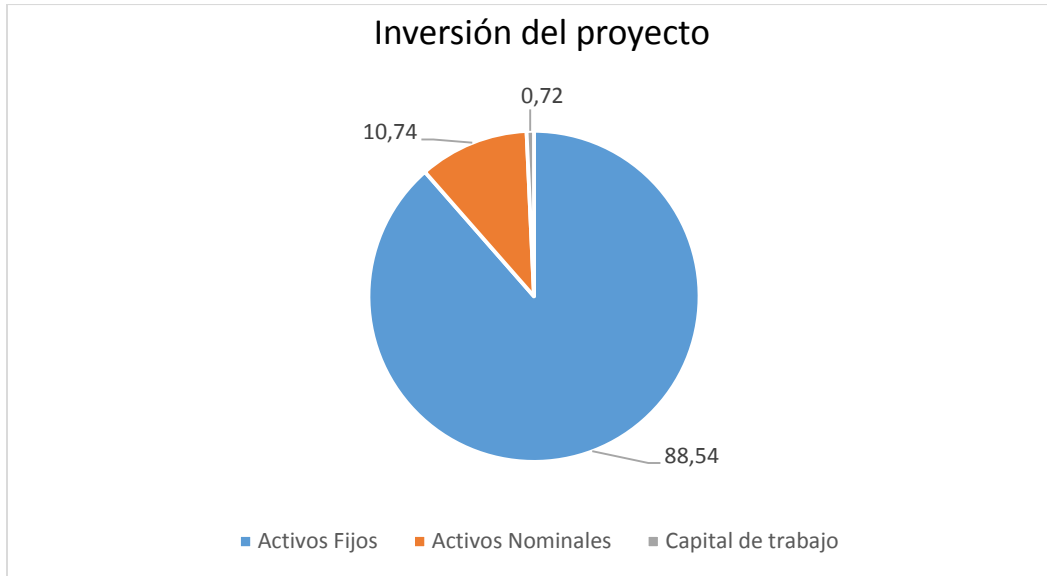


Gráfico 14-4. Inversión del proyecto.

Luego de estimar cada una de las aristas con que cuenta la inversión, se obtiene el capital necesario para concretar el proyecto y comenzar con la actividad industrial. Esta inversión calculada es la que se tiene en cuenta al momento de valorar los costos financieros, ya que este capital se obtiene a través de financiación externa.

14.3 COSTOS TOTALES DE PRODUCCIÓN

El mantenimiento de la actividad de una empresa genera un conjunto de costos, que se dividen en costos variables y costos fijos. Los costos fijos son aquellos en los que incurre la empresa y que en el corto plazo o para ciertos niveles de producción no dependen del volumen producido e incluyen: mano de obra indirecta, seguro e impuestos, servicio de limpieza, puesta en marcha, amortizaciones de bienes de uso, gastos de administración, de comercialización y financieros. Los costos variables son aquellos que guardan una dependencia importante con los volúmenes de producción, como son: mano de obra directa, materias primas, mantenimiento, servicios y gastos de comercialización.

14.3.1 COSTOS FIJOS

Mano de obra indirecta

Se hace referencia al personal que realiza tareas complementarias que no afectan directamente a la producción pero que son imprescindibles para la actividad económica de la misma. Se incluyen a supervisores de producción, encargados de calidad, jefes de distintas áreas, gerente, administrativos y guardia de seguridad. Para estimar los costos de mano de obra indirecta, que se observan en la tabla 14-8, se utiliza el convenio colectivo ATSA 2018 CCT 42/89, a las cargas sociales se las calcula como el 28% de la remuneración mensual para administrativos y cargos jerárquicos, y el 45% para el resto del personal, mientras que, para el gasto total anual se utilizan 13 meses para tener en cuenta el aguinaldo.

Tabla 14-8. Costos de mano de obra indirecta				
<i>Cargo</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Remuneración mensual (\$)</i>	<i>Cargas sociales mensual (\$)</i>	<i>Gasto total anual (\$)</i>
Supervisores de producción	3	38.457,00	17.305,65	2.174.743,35
Encargado de calidad	1	38.457,00	17.305,65	724.914,45
Jefe de producción	1	40.634,00	11.377,52	676.150,00
Auxiliares administrativos	3	24.777,00	6.937,56	1.236.868,00
Jefe de administración	1	30.261,00	8.473,08	503.543,00
Gerente	1	45.000,00	12.600,00	748.800,00
Jefe de mantenimiento	1	38.457,00	10.767,96	639.924,00
Jefe de calidad	1	38.457,00	10.767,96	639.924,00
Jefe de logística	1	30.261,00	8.473,08	503.543,00
Responsable H y S	1	2.000,00	560	33.280,00
Guardia de seguridad	3	22.319,00	6.249,32	1.114.164,00
COSTO TOTAL				8.995.853,80

Seguro e impuestos, servicio de limpieza y puesta en marcha

A los costos de seguro e impuestos y servicio de limpieza se los estiman mediante el cálculo del 5% de la inversión de los activos fijos, por lo tanto, arroja un valor de \$2.075.448 al año para cada uno de ellos. En cuanto a los costos de puesta en marcha, se los considera como el 5% de equipos industriales y accesorios arrojando un valor de \$361.518.

Depreciaciones y amortizaciones de bienes de uso

Los cargos de depreciación y amortización son cargos permitidos por la ley para el recupero de la inversión realizada. Tienen como objetivo reconocer el desgaste o agotamiento que sufre todo activo al ser utilizado para el desarrollo de las actividades de la empresa. Los activos fijos se deprecian debido a tres causas posibles: desgaste debido al uso (física), paso del tiempo (funcional) o vejez (obsolescencia). Mientras que los activos intangibles se amortizan. Los cargos anuales se calculan en base a los porcentajes de depreciación establecidos por la ley tributaria. En la tabla 14-9 se expresan estos valores. El valor de salvamento (VS) hace referencia al valor que tendría el bien una vez finalizado el periodo del proyecto, tomando como periodo 10 años. Sin embargo, cabe destacar que la categoría muebles y útiles alcanza su VS en el año 5, debido a su tasa de depreciación.

Tabla 14-9. Costos por depreciación y amortización					
<i>Detalle</i>	<i>Vida contable (años)</i>	<i>Costo (\$)</i>	<i>Tasa anual (%)</i>	<i>Depreciación o amortización (\$/año)</i>	<i>Valor de salvamento (\$)</i>
Obras civiles	50	24.951.380	5	1.247.569	12.475.690
Equipos industriales	20	7.230.362	5	361.518	3.615.181
Muebles y útiles	5	917.110	10	91.711	0
Accesorios	10	677.738	10	67.774	0
TOTAL		33.776.590	-	1.768.572	16.090.871

Gastos de administración y comercialización

Para los gastos de administración, referidos a aquellos relacionados a las actividades administrativas globales de la empresa (gastos de papelería y suministros de oficina, por ejemplo), se lo estima como el 0,5% del costo de producción, arrojando un valor de \$76.384 anual. Para los gastos de comercialización que son aquellos necesarios para la venta de un bien o servicio, y que incluyen gastos como marketing, publicidad y comisiones, entre otros, se lo estima como el 0,1% de los costos de producción, obteniendo un valor de \$15.277 al año.

Gastos de financiación

La inversión inicial que debe realizar la empresa para comenzar con la actividad productiva, la cual se calculó con anterioridad, es obtenida a través de financiamiento externo, es decir, a través de un crédito. Naturalmente todos los créditos tienen un costo financiero, el cual es materializado principalmente como intereses y se considera del 26% a la hora de efectuar los cálculos de las cuotas anuales.

El crédito es otorgado por el Banco Nación. Esta línea crediticia es para grandes entidades y para iniciar la actividad productiva, en pesos, con una tasa de intereses del 26 % y plazo de 120 meses para su cancelación. De acuerdo a esto, se solicita un préstamo por un monto de \$55.836.704,32 a cancelar en 10 años. Cabe señalar que este crédito emplea el sistema de amortización francés, el cual es frecuente en este tipo de préstamos, y se utiliza para el cálculo de las cuotas anuales.

El sistema francés, por su parte, se caracteriza por ser un sistema de amortización de cuotas constantes y debido a esto, cada mes el banco recibe intereses en función del capital pendiente de amortizar. Por ello, durante los primeros años del préstamo, se paga una cantidad mayor de intereses que de capital y, en cambio, durante el período final del préstamo, más capital e intereses menores.

Tabla 14-10. Detalle del crédito				
<i>Año</i>	<i>Valor Cuota (\$/mes)</i>	<i>Capital (\$/año)</i>	<i>Intereses (\$/año)</i>	<i>Saldo (\$/año)</i>
1	1.295.677,50	1.162.715,97	14.385.414,00	54.673.988,35
2	1.295.677,50	1.503.780,07	14.044.349,90	53.170.208,28
3	1.295.677,50	1.994.889,87	13.603.240,01	51.175.318,41
4	1.295.677,50	2.515.392,17	13.032.737,80	48.659.926,24
5	1.295.677,50	3.253.242,18	12.294.887,80	45.406.684,06
6	1.295.677,50	4.207.528,67	11.340.601,30	41.199.155,39
7	1.295.677,50	5.441.739,82	10.106.390,20	35.757.415,57
8	1.295.677,50	7.037.987,05	8.510.142,94	28.719.428,52
9	1.295.677,50	9.102.467,83	6.445.662,15	19.616.960,69
10	1.295.677,50	11.772.530,99	3.775.598,99	7.844.429,70

Resumen de costos fijos

En la tabla 14-11 se detallan los montos correspondientes a cada uno de los costos fijos y en el gráfico 14-5 se representan sus porcentajes.

Tabla 14-11. Costos fijos		
<i>Categoría</i>	<i>Monto (\$)</i>	<i>Porcentaje</i>
Mano de obra indirecta	8.995.853,80	25,27
Seguro e impuestos	2.075.448,00	5,83
Servicio de limpieza	2.075.448,00	5,83
Depreciación y amortizaciones	1.768.572,00	4,97
Gastos de puesta en marcha	361.518,00	1,02
Gastos de comercialización	15.277,00	0,04
Gastos de administración	76.384,00	0,21
Gastos financieros	20.229.243,00	56,83
TOTAL	35.597.744,00	100,00

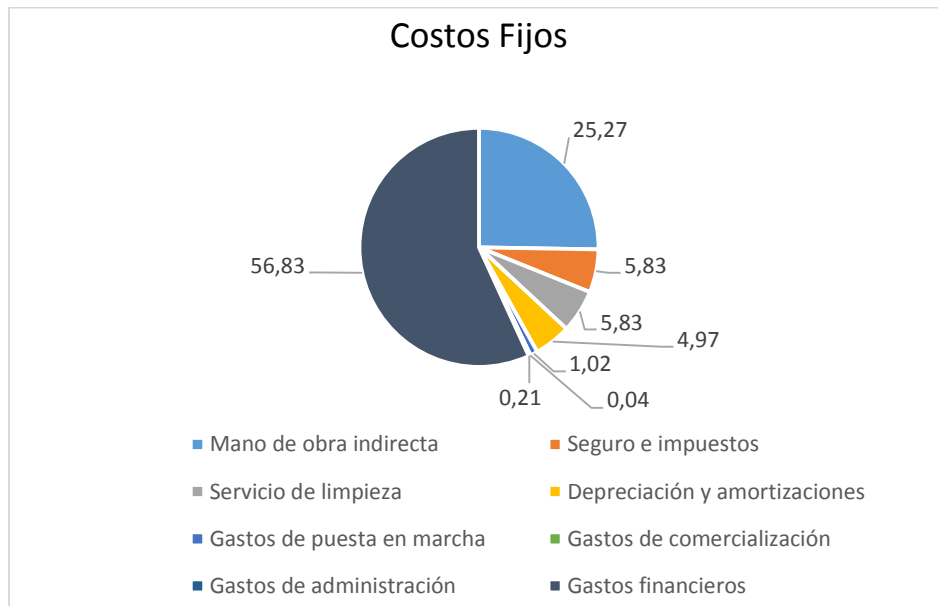


Gráfico 14-5. Costos fijos.

14.3.2 COSTOS VARIABLES

Mano de obra directa

La mano de obra directa incluye a aquellas personas que trabajan en relación directa con la producción. El importe que se paga por hora se establece en base al convenio colectivo de trabajo ATSA 2018 CCT 42/89, el cual se observa en la tabla 14-12. El valor del costo total anual de mano de obra directa incluye las cargas sociales, consideradas como un 45% del gasto nominal. Las horas de trabajo de un operario son 2800, resultando 3040 al considerar el mes de aguinaldo.

Tabla 14-12. Costos de mano de obra directa					
<i>Cargo</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Remuneración por hora (\$/h)</i>	<i>Gasto anual nominal (\$)</i>	<i>Cargas sociales anual (\$)</i>	<i>Gasto total anual (\$)</i>
Operarios de producción	15	108	4.536.000	2.041.200	6.577.200
Operarios de Mantenimiento	3	108	907.200	408.240	1.315.440
Analistas de calidad	6	108	1.814.400	816.480	2.630.880
COSTO TOTAL					10.523.520

Materias primas e insumos

Las materias primas más importantes para el proceso son el jarabe de glucosa y el licor de macerado de maíz mientras que el insumo es el nitrato de amonio, necesario en la fermentación. Para todos ellos se estima un flete del 1,5% del valor de estos. En las tablas 14-13 y 14-14 se aprecian estos costos a lo largo de los 10 años del proyecto.

Tabla 14-13. Costos de materias primas e insumo (año 1 a 5)					
<i>Materia prima</i>	<i>Año 1 (\$)</i>	<i>Año 2 (\$)</i>	<i>Año 3 (\$)</i>	<i>Año 4 (\$)</i>	<i>Año 5 (\$)</i>
Jarabe de glucosa	1.093.956,85	1.125.212,76	1.172.096,63	1.203.352,54	1.250.236,40
CSL	150.727,50	157.426,50	164.125,50	167.475,00	174.174,00
Insumo	345.100,00	355.250,00	365.400,00	385.700,00	395.850,00
TOTAL	1.589.784,35	1.637.889,26	1.701.622,13	1.756.527,54	1.820.260,40

Tabla 14-14. Costos de materias primas e insumo (año 6 a 10)					
<i>Materia prima</i>	<i>Año 6 (\$)</i>	<i>Año 7 (\$)</i>	<i>Año 8 (\$)</i>	<i>Año 9 (\$)</i>	<i>Año 10 (\$)</i>
Jarabe de glucosa	1.297.120,27	1.344.004,13	1.390.888,00	1.453.399,82	1.515.911,64
CSL	180.873,00	187.572,00	194.271,00	200.970,00	211.018,50
Insumo	406.000,00	426.300,00	436.450,00	456.750,00	477.050,00
TOTAL	1.883.993,27	1.957.876,13	2.021.609,00	2.111.119,82	2.203.980,14

Mantenimiento y gastos de comercialización

Como mantenimiento se consideran los costos de carácter preventivo que se realizan sobre los equipos que intervienen en el proceso de producción, referidos a materiales y refacciones sin considerar en este apartado los sueldos del personal de mantenimiento. El costo de mantenimiento se define por tanto como el 5% sobre el costo de equipos industriales y accesorios, arrojando un valor de \$361.518 anual. Mientras que, para los gastos de comercialización variables se los estima como el 0,1% de los costos de producción, representando los valores que se observan en la tabla 14-15 para los 10 años del proyecto.

Tabla 14-15. Gastos de comercialización variables	
<i>Año del proyecto</i>	<i>Gastos (\$)</i>
1	12.981
2	13.048
3	13.131
4	13.205
5	13.289
6	13.374
7	13.470
8	13.557
9	13.670
10	13.795

Servicios

Entre los servicios que la empresa requiere a diario se encuentran el gas natural, la electricidad y el agua corriente. El resto de los servicios, como agua de proceso y refrigeración, vacío y vapor son producidos internamente por la misma.

Teniendo en cuenta el requerimiento anual de cada uno de los servicios solicitados, se procede a calcular el costo de los mismos, en los 10 años del proyecto, como se puede observar en las tablas 14-16 y 14-17.

Tabla 14-16. Costos de servicios (año 1 a 5)					
<i>Servicio</i>	<i>Año 1 (\$)</i>	<i>Año 2 (\$)</i>	<i>Año 3 (\$)</i>	<i>Año 4 (\$)</i>	<i>Año 5 (\$)</i>
Electricidad	451.940,20	468.348,27	485.313,69	502.974,62	521.191,33
Gas Natural	53.842,14	55.796,06	57.818,14	59.921,16	62.092,34
Agua de red	691,02	716,10	742,50	769,56	797,28
TOTAL	506.473,36	524.860,43	543.874,33	563.665,34	584.080,95

Tabla 14-17. Costos de servicios (año 6 a 10)					
<i>Servicio</i>	<i>Año 6 (\$)</i>	<i>Año 7 (\$)</i>	<i>Año 8 (\$)</i>	<i>Año 9 (\$)</i>	<i>Año 10 (\$)</i>
Electricidad	540.172,63	559.778,79	580.012,95	601.357,10	629.934,24
Gas Natural	64.352,98	66.688,88	69.100,04	71.643,26	75.047,00
Agua de red	826,32	856,02	887,04	920,04	963,60
TOTAL	605.351,93	627.323,69	650.000,03	673.920,40	705.944,84

Resumen de costos variables

En la tabla 14-18 se detallan los montos correspondientes a cada uno de los costos variables para el año 1 del proyecto y en el gráfico 14-6 se representan sus porcentajes.

Tabla 14-18. Costos variables		
Categoría	Monto (\$)	Porcentaje
Mano de obra directa	10.523.520	80,99
Materias primas	1.589.784	12,23
Mantenimiento	361.518	2,78
Gastos de comercialización	12.981	0,10
Servicios	506.473	3,90
TOTAL	12.994.276	100,00

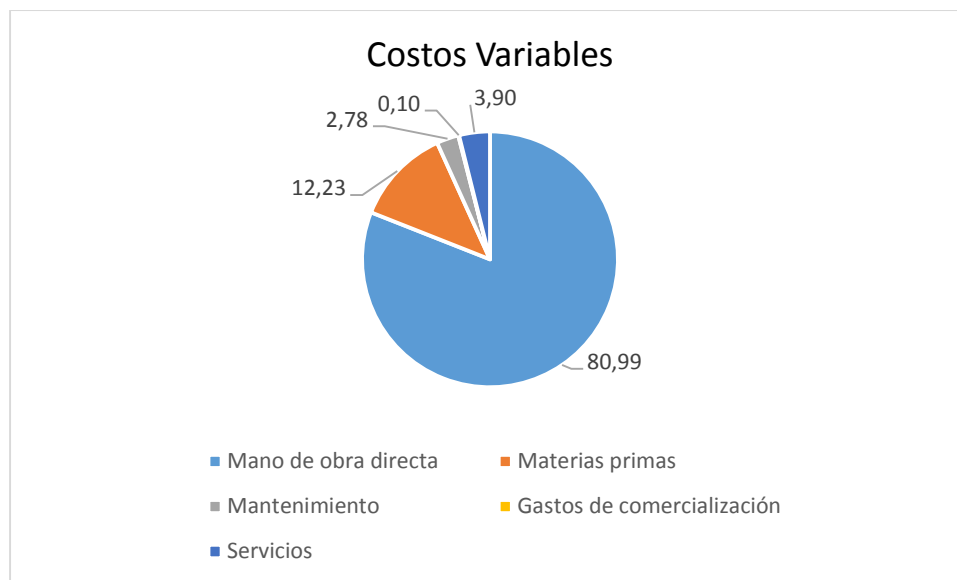


Gráfico 14-6. Costos variables.

14.3.3 COSTOS TOTALES DE PRODUCCIÓN

Los costos totales ofrecen una visión general de la producción y se encuentran en el centro de las decisiones empresariales ya que un incremento en ellos significa una disminución en los beneficios de la empresa. Se puede estimar el costo total de producción como la suma de los costos fijos y variables, arrojando un valor de \$48.592.020.

Otro factor interesante de estimar y analizar es el costo unitario de producción, el cual representa los costos totales para producir una unidad mínima de producto terminado. Este cálculo se realiza por gramo de vitamina y la ecuación que lo representa es:

$$C_u = \frac{CF + CV}{U}$$

Donde:

C_u: Costo unitario total en \$/g.

CF: Costos fijos.

CV: Costos variables.

U: Cantidad producida.

En la tabla 14-19 se expone el costo unitario total para cada año en un período total de 10 años.

Tabla 14-19. Costo unitario	
<i>Año</i>	<i>Costo unitario (\$/g)</i>
1	747,58
2	715,33
3	689,46
4	663,71
5	638,44
6	613,10
7	587,83
8	562,13
9	535,85
10	503,21

Por último, se estima el margen de beneficios dado el precio de venta (sin IVA) y el costo unitario, que es la diferencia entre ambos. Este índice representa los ingresos brutos por gramo de vitamina vendida que corresponde a los observados en la tabla 14-20 para los 10 años del proyecto, junto con el porcentaje que representa dicho beneficio con respecto a los costos unitarios de producción.

Tabla 14-20. Margen de beneficio		
<i>Año</i>	<i>Margen de beneficio (\$/g)</i>	<i>%</i>
1	282,42	37,78
2	314,67	43,99
3	340,54	49,39
4	366,29	55,19
5	391,56	61,33
6	416,90	68,00
7	442,17	75,22
8	467,87	83,23
9	494,15	92,22
10	526,79	104,68

14.4 INGRESOS POR VENTA

Los ingresos por ventas se definen como la cantidad de dinero que la empresa percibe en concepto de venta de producción. Por tanto, el único ingreso de la fábrica es por la venta de la vitamina.

Del análisis del mercado se obtiene el precio de venta de la vitamina B12, donde a estos valores se le restan los costos agregados por intermediarios, y luego se les aplica una reducción porcentual de manera tal de disminuir el precio para competir en el mercado nacional. Finalmente, el precio de venta adoptado es \$1.030.000 el kilo. En la siguiente tabla, 14-21, se muestran los ingresos por venta de dicho producto aplicando este precio a lo largo del período de 10 años.

<i>Año</i>	<i>Cantidad (kg)</i>	<i>Ingreso anual (\$)</i>
1	65,00	66.950.000
2	67,36	69.950.000
3	69,80	71.894.000
4	72,34	74.510.200
5	74,96	77.208.800
6	77,69	80.020.700
7	80,51	82.925.300
8	83,42	85.922.600
9	86,47	89.064.100
10	90,60	93.318.000

14.5 ESTIMACIÓN DEL PUNTO DE EQUILIBRIO

Es el punto en el cual la utilidad es igual a cero, es decir, los ingresos son iguales a los costos. El punto de equilibrio es utilizado en las empresas como primer indicador de la rentabilidad de un proyecto, ya que superado éste, la empresa alcanza el umbral de las ganancias. Así mismo, significa un punto de partida, en el cual un aumento en la producción y en las ventas supondrá una ganancia, mientras que una reducción de ambos generará una pérdida.

Para el cálculo del punto de equilibrio se requieren conocer los costos fijos, los costos variables y los ingresos por ventas, todos ellos estimados con anterioridad. Se puede calcular de dos formas, gráfica o analíticamente. La primera de ellas consiste en representar las funciones de costo total e ingresos por ventas unitario, y determinar el punto donde se cortan ambas gráficas. En la tabla 14-22 se muestran las funciones a representar, mientras que se grafican en la gráfica 14-7. De esta figura se extrae el punto de equilibrio para el año 10 del proyecto, y se observan las utilidades para cada nivel de producción, es decir, la diferencia entre ambas funciones.

<i>Capacidad</i>	<i>Costos variables (\$)</i>	<i>Costos fijos (\$)</i>	<i>Costos totales (\$)</i>	<i>Ingresos por ventas (\$)</i>	<i>Utilidad (\$)</i>
0%	0	31.782.407	31.782.407	0	-31.782.407
10%	11.187.206	31.782.407	42.969.613	9.270.000	-33.699.613
20%	11.478.490	31.782.407	43.260.897	18.663.600	-24.597.297
30%	11.769.773	31.782.407	43.552.180	27.995.400	-15.556.780
40%	12.061.057	31.782.407	43.843.464	37.327.200	-6.516.264
50%	12.352.340	31.782.407	44.134.747	46.659.000	2.524.253
60%	12.643.624	31.782.407	44.426.031	55.990.800	11.564.769
70%	12.934.907	31.782.407	44.717.314	65.322.600	20.605.286
80%	13.226.191	31.782.407	45.008.598	74.654.400	29.645.802
90%	13.517.474	31.782.407	45.299.881	83.986.200	38.686.319
100%	13.808.758	31.782.407	45.591.165	93.318.000	47.726.835

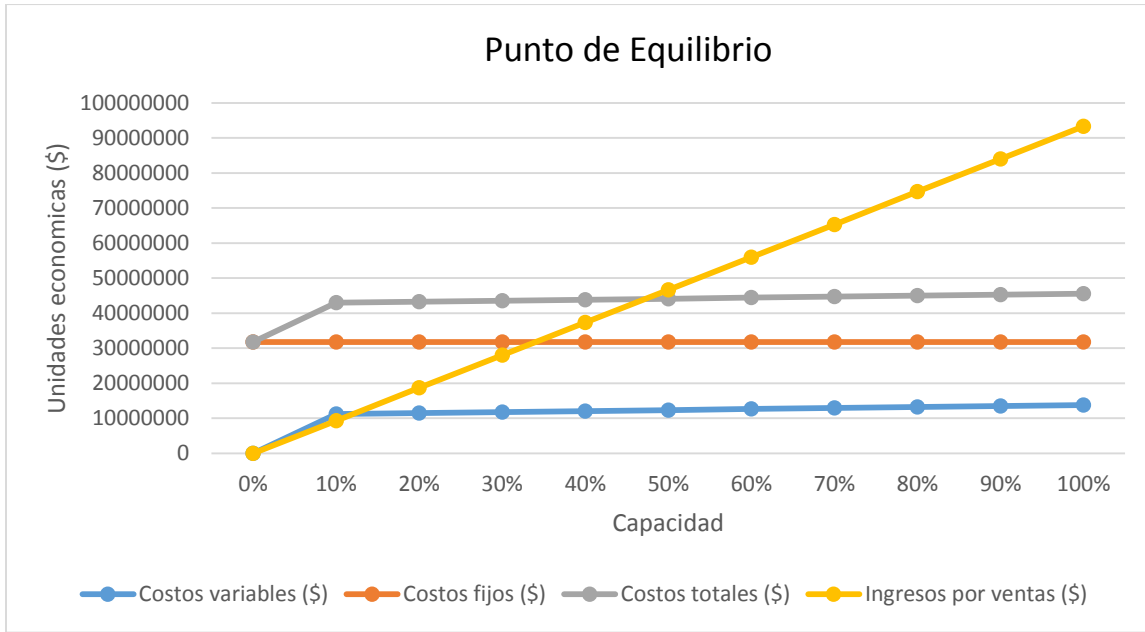


Gráfico 14-7. Cálculo gráfico del punto de equilibrio.

La otra forma de calcularlo es mediante la siguiente ecuación:

$$PE = IT - CT = 0$$

Donde:

PE: Punto de equilibrio.

IT: Ingresos totales.

CT: Costos totales.

A partir de la ecuación anterior, desdoblado el costo total y colocando tanto al costo variable como a los ingresos en función de la capacidad (Q), se obtiene la ecuación que sigue:

$$Q = \frac{CF}{IU - CVU}$$

Finalmente, el resultado obtenido indicará el nivel mínimo de producción o capacidad que la empresa debe utilizar como base para alcanzar las ganancias.

Del método gráfico se desprende que el punto de equilibrio se encuentra entre el 40 y el 50% de capacidad. Con el método analítico, se aprecia que este indicador tiene un valor de 47%, que representan 42,58 kg/año de vitamina. De este resultado pueden redactarse algunas observaciones y conclusiones:

- Al aumentar la capacidad por sobre el 47%, la fábrica comienza rápidamente a percibir ganancias. Esto se refleja en las utilidades, que para el 50% es de \$2.524.253. Para el 100% de capacidad, las utilidades se acercan a los \$47.726.835.

- Con el 47% de producción se cubren los costos totales en los que incurre la empresa para la producción planificada. Dicho de otra manera, estos costos totales representan el 47% del precio de venta.
- Comparando los ingresos y los costos fijos, estos últimos se compensan con una capacidad del 40% aproximadamente, valor que puede interpretarse como la fracción del precio del producto que se utiliza en compensar estos costos.

14.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA – INDICADORES DE RENTABILIDAD

El capital invertido en una empresa se espera que se recupere a lo largo de un tiempo determinado, para lo cual, la rentabilidad debe ser mayor, al menos, que una inversión de poco riesgo como pueden ser plazos fijos, letras del estado, entre otros. Existen muchos índices que indican la rentabilidad de un proyecto. Dos de los más utilizados son el valor actual neto (VAN) y la tasa interna de retorno (TIR), ambos se basan en el mismo concepto, que es la estimación de los flujos de caja futuros de la empresa, a través de la simplificación de ingresos menos gastos netos. Otros indicadores son el período de recuperación de la inversión (PRI), y la relación beneficio/costo (B/C).

Antes de proceder a la estimación de estos índices, se calcula el estado de resultados, el cual es necesario para el cálculo de los indicadores antes mencionados.

14.6.1 ESTADO DE RESULTADOS

El estado de resultado es un reporte financiero que en base a un período determinado muestra de manera detallada los ingresos obtenidos, los gastos en el momento en que se producen y como consecuencia, el beneficio o pérdida que ha generado la actividad en dicho período. Con estos datos se posibilita el análisis y la toma de decisiones. Entre los componentes del estado de resultados se encuentran:

- Ventas netas: ingresos por ventas en el período considerado para los productos que genera la empresa.
- Costos de producción de lo vendido: en esta parte se consideran los costos de materias primas, mano de obra directa e indirecta y servicios directos.
- Resultado operativo: la diferencia entre los ingresos por ventas y los costos totales de producción.
- Depreciación y amortización: las cuales fueron estimados en la sección correspondiente.
- Gastos administrativos, comerciales y de financiación.
- Resultado antes de impuestos: lo que resulta de sustraerle a la utilidad operativa las depreciaciones y los gastos administrativos, comerciales y de financiación.
- Impuestos: se considera principalmente el impuesto a las ganancias, el cual es el 35% de la utilidad antes de impuestos más la depreciación y amortización (dado que no suponen desembolso de dinero, se reincorporan para determinar el flujo neto efectivo).

- Resultado neto o flujo neto efectivo (FNE): es la ganancia o pérdida final que la empresa obtiene después de la actividad, y que resulta de adicionarle los impuestos al resultado antes de impuestos.

En las tablas 14-23 y 14-24 se detallan el estado de resultados para el período de actividad del proyecto. Por último, en la gráfica 14-8 se representan los flujos netos efectivos y su evolución.

Tabla 14-23. Estado de resultados					
<i>Ejercicios (\$)</i>	<i>Año 1</i>	<i>Año 2</i>	<i>Año 3</i>	<i>Año 4</i>	<i>Año 5</i>
Ventas netas	66.950.000	69.380.800	71.894.000	74.510.200	77.208.800
Costo de producción de lo vendido	28.258.137	27.963.111	28.045.858	28.120.555	28.204.703
Resultado operativo	38.691.863	41.417.689	43.848.142	46.389.645	49.004.097
Gastos de administración	76.384	74.577	74.577	74.577	74.577
Gastos de comercialización	28.258	27.963	28.046	28.121	28.205
Gastos de financiación	20.230.056	20.119.073	19.975.534	19.789.891	19.549.793
Depreciación-amortización	1.768.572	1.768.572	1.768.572	1.768.572	1.768.572
Resultado antes de impuestos	16.588.592	21.196.076	23.769.985	26.497.057	29.351.523
Impuestos	6.425.007	7.418.627	8.319.495	9.273.970	10.273.033
Flujo Neto Efectivo	11.932.157	13.777.450	15.450.490	17.223.087	19.078.490

Tabla 14-24. Estado de resultados (continuación)					
<i>Ejercicios (\$)</i>	<i>Año 6</i>	<i>Año 7</i>	<i>Año 8</i>	<i>Año 9</i>	<i>Año 10</i>
Ventas netas	80.020.700	82.925.300	85.922.600	89.064.100	93.318.000
Costo de producción de lo vendido	28.289.707	28.385.561	28.471.971	28.585.402	28.710.287
Resultado operativo	51.730.993	54.539.739	57.450.629	60.478.698	64.607.713
Gastos de administración	74.577	74.577	74.577	74.577	74.577
Gastos de comercialización	28.290	28.386	28.472	28.585	28.710
Gastos de financiación	19.239.265	18.837.649	18.318.226	17.646.438	16.777.592
Depreciación-amortización	1.768.572	1.768.572	1.768.572	1.768.572	1.768.572
Resultado antes de impuestos	32.388.862	35.599.127	39.029.355	42.729.098	47.726.835
Impuestos	11.336.102	12.459.694	13.660.274	14.955.184	16.704.392
Flujo Neto Efectivo	21.052.760	23.139.433	25.369.081	27.773.914	31.022.442

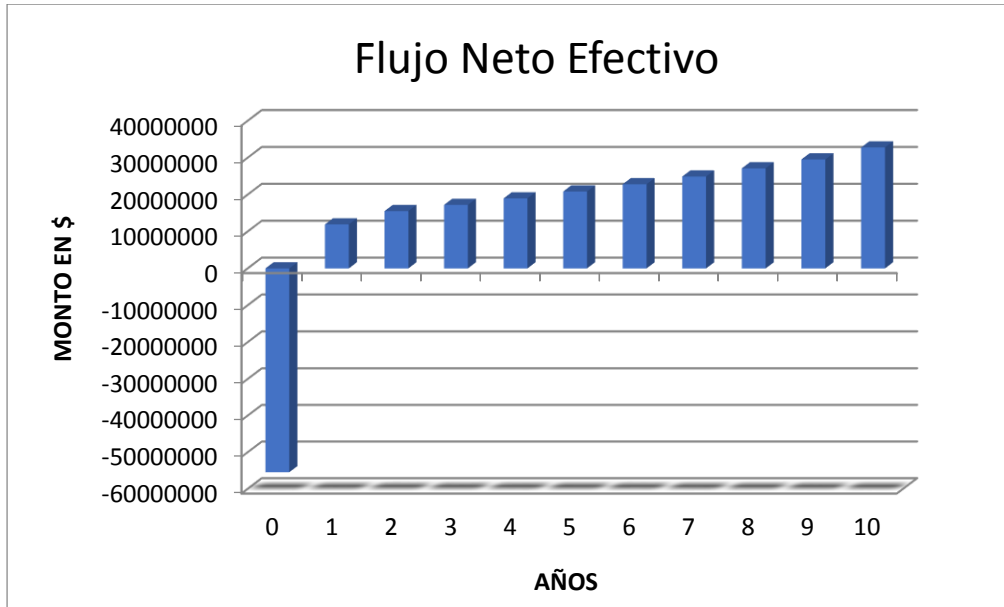


Gráfico 14-8. Flujo neto efectivo.

14.6.2 VALOR ACTUAL NETO (VAN)

El valor actual neto (VAN) es el indicador financiero que permite determinar la viabilidad de un proyecto y que resulta de descontar la inversión inicial de los flujos de los futuros ingresos y egresos que tendrá el proyecto, actualizados al tiempo presente a una tasa igual a la tasa mínima aceptable de rendimiento (TMAR). En este caso, se toma una TMAR igual al 26%, que es la tasa anual impuesta por la entidad financiera para el crédito solicitado.

El valor del VAN para el presente proyecto es de \$8.391.665. El resultado positivo de este monto indica que el proyecto es viable, ya que refleja el valor en que ha aumentado el capital invertido.

14.6.3 TASA INTERNA DE RETORNO (TIR)

Es la tasa porcentual que hace que el VAN sea igual a cero, es decir, es la tasa que iguala la inversión inicial a la suma de los flujos futuros actualizados al tiempo presente. Indica la tasa de interés máxima a la que se debe contraer préstamos sin incurrir en futuros fracasos financieros.

El valor de la TIR para el presente proyecto es del 30%. Dado que el valor obtenido es mayor a la TMAR se puede concluir que el proyecto es rentable.

14.6.4 PERÍODO DE RECUPERO DE LA INVERSIÓN (PRI)

Este indicador permite medir el plazo, en años, que se tarda en recuperar la inversión inicial realizada con las utilidades netas, suponiendo que se utiliza la totalidad de estas últimas únicamente para saldar dicha inversión. Cabe señalar que este indicador no considera el valor del dinero en el tiempo.

El valor del PRI para el presente proyecto es de 3,85 años, lo que corresponde a 46 meses. Analizando este resultado, se destaca que la inversión se recuperaría en un período relativamente breve, comparado con los diez años previstos de actividad. A la señal positiva que le brindaron el VAN y la TIR al proyecto, se le suma entonces el de este indicador.

14.6.5 RELACIÓN BENEFICIO/COSTO (B/C)

La relación beneficio/costo resulta de dividir el valor actualizado de los ingresos del proyecto entre el valor actualizado de los egresos a una tasa de actualización igual a la TMAR. Los beneficios incluyen todos los ingresos actualizados del proyecto, desde ventas hasta recuperaciones y todo tipo de entradas de dinero; los costos abarcan los costos de operación, inversiones, pago de impuestos, depreciaciones, intereses, etc. de cada uno de los años del proyecto.

Los criterios para analizar el resultado son: si la relación es mayor a la unidad, el proyecto es aceptable porque el beneficio es superior al costo; si la relación es menor a la unidad, el proyecto debe rechazarse porque no existen beneficios; si la relación es igual a la unidad, no hay beneficios ni pérdidas, por lo tanto es indiferente realizar o no el proyecto.

El valor de la relación B/C calculada para el presente proyecto es de 1,10. Al ser superior a 1 puede concluirse que el proyecto es rentable.

14.7 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se denomina análisis de sensibilidad al procedimiento por medio del cual se puede determinar cuánto se afecta, es decir, que tan sensible es la TIR ante cambios en determinadas variables de la inversión, considerando que las demás se mantienen constantes. La utilidad esencial de este análisis es conocer qué variable afecta en mayor medida el resultado de operación del proyecto de inversión. De acuerdo a esto, se analiza la variación de la TIR con la desviación de los costos de mano de obra, del precio de ventas y de materias primas, que son las principales variables que influyen en las utilidades.

Este análisis se realiza de forma gráfica, representando la variación de la TIR con la fluctuación de las variables antes mencionadas y comparándola con la función constante TMAR, dado que si la primera se encuentra sobre esta última el proyecto es rentable, caso contrario deja de serlo.

Para los cálculos se considera que la inversión inicial no presenta variación, ya que se mantiene el objetivo inicial de cumplir con la capacidad de producción propuesta originalmente.

Variación de la TIR con el precio de materias primas

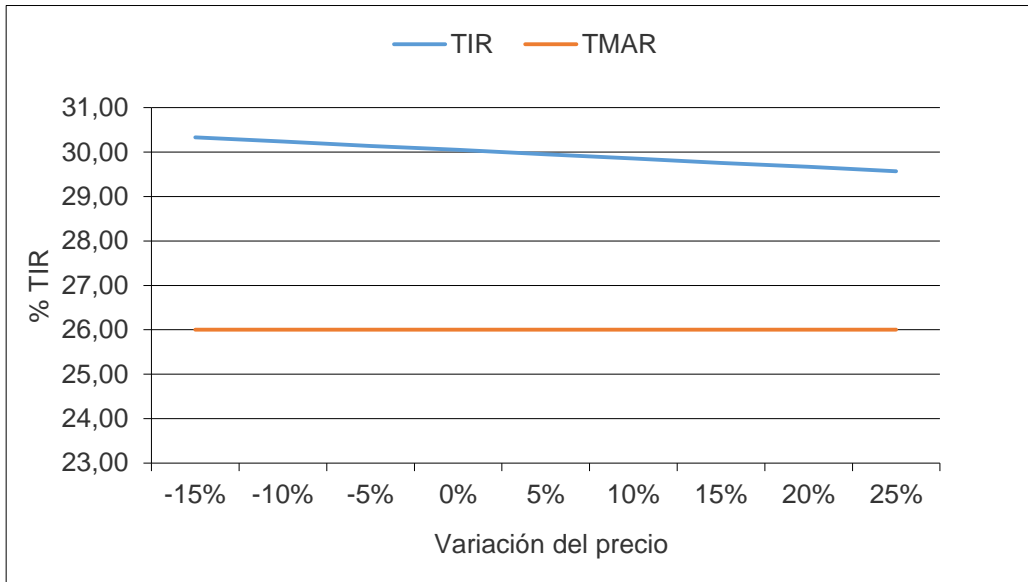


Gráfico 14-9. Influencia en la TIR al variar el precio de la materia prima.

Al analizar el gráfico 14-9, se puede determinar que el precio de la materia prima no influye en la rentabilidad del proyecto en los porcentajes considerados, aunque se produzca una leve disminución de la TIR.

Variación de la TIR con el precio de venta

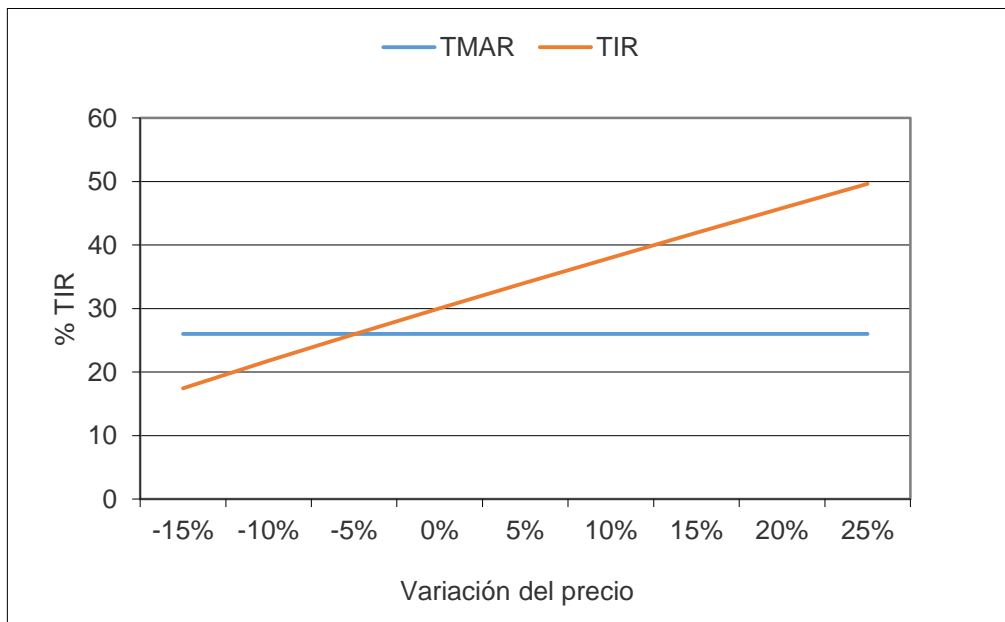


Gráfico 14-10. Influencia en la TIR al variar el precio de venta del producto.

Al analizar la gráfica anterior, se puede observar que la variación en el precio de venta de la vitamina tiene mayor influencia en la TIR que el caso anterior. Si se produce una disminución del 5% o más en el precio de venta, el proyecto deja de ser rentable.

Variación de la TIR con el precio de mano de obra

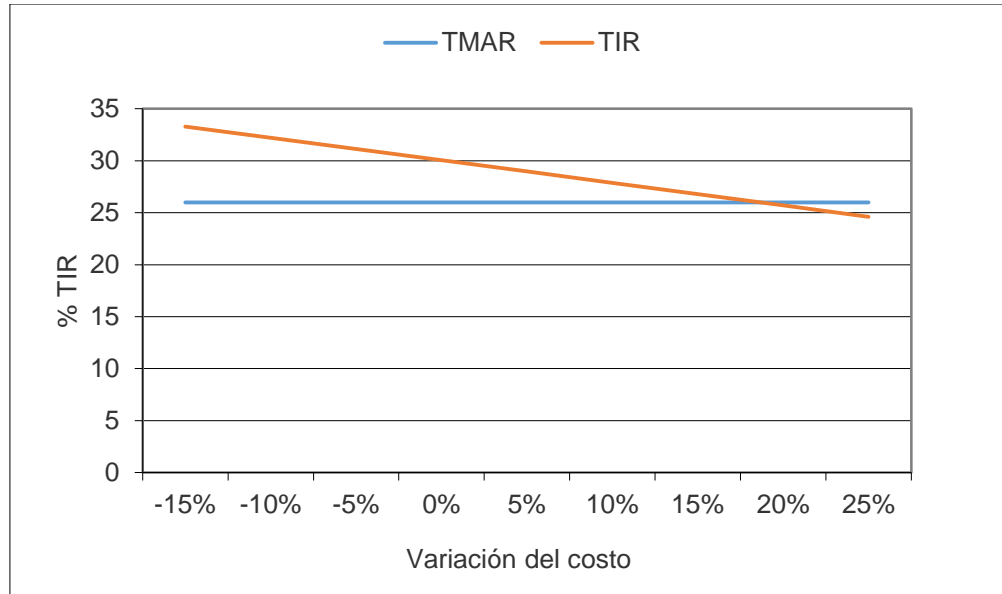


Gráfico 14-11. Influencia en la TIR al variar el costo de la mano de obra.

Por último, al analizar la influencia del costo de mano de obra en la TIR, es posible señalar que para un aumento del 20% esta última se iguala a la TMAR, por lo que el proyecto deja de ser rentable.

14.8 CONCLUSIONES

El análisis económico-financiero precedente permite concluir que la puesta en marcha de la planta productora de vitamina B12 requiere de una inversión inicial de \$55.836.704, los cuales provienen de un crédito otorgado por el Banco Nación, con una tasa nominal anual fija del 26%.

Del punto de equilibrio se tiene que la fábrica requiere una producción del 47% de su capacidad para cubrir los costos fijos y variables. Esto significa que la empresa tiene un amplio margen de maniobrabilidad desde este aspecto.

Del estado de resultados, se extrae que luego de descontados tanto los costos fijos, los costos variables e impuestos, de los ingresos, se obtiene una utilidad neta positiva para todos los años del proyecto.

Según los resultados obtenidos a partir del análisis de indicadores de liquidez, rentabilidad y riesgo, tales como el VAN, TIR, PRI, B/C, se demuestra la factibilidad económica del proyecto y la rentabilidad del mismo, trabajando con el volumen calculado y aplicando el precio de venta establecido para la vitamina.

Del análisis de sensibilidad se concluye que el proyecto es rentable para condiciones de estabilidad económica. El proyecto es algo insensible a los aumentos del precio de materias primas, pero bastante inflexible al aumento del costo de la mano de obra y a la reducción del precio de venta. Este último aspecto limita las estrategias de marketing que tengan que ver con reducción del precio de venta.

CONCLUSIONES

- Estructuralmente hablando, la vitamina B12 es la más compleja y puede ser producida industrialmente únicamente por fermentación bacteriana. Entre las bacterias seleccionadas para uso a nivel industrial por su rendimiento se encuentran *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii*, *Propionibacterium freudenreichii* spp. *freudenreichii* y *Pseudomonas denitrificans*. Esta vitamina es usada en productos farmacéuticos y suplementos vitamínicos y como aditivo alimentario.
- Teniendo en cuenta el estudio de mercado, se concluye que las proyecciones sobre el consumo de esta vitamina y sus derivados son crecientes para los próximos años, sumado el hecho de que no hay producción industrial nacional. Por ello, la instalación de una planta productora de vitamina B12 es una buena oportunidad para abastecer al mercado nacional que se encuentra en constante crecimiento y, a la vez, sustituir las importaciones de dicho producto.
- Para obtenerla mediante fermentación se requiere de sustratos para el medio de cultivo, siendo el jarabe de glucosa el más importante. Este se encuentra ampliamente disponible en el mercado y su producción presenta una tendencia creciente, esperándose que siga en aumento en nuestro país, por lo que se puede asegurar que su adquisición no será un problema.
- La planta se ubica en un lote disponible en el Parque Industrial y Tecnológico de Villa María, ubicado sobre la ruta 9, km 551,5 Villa María, Córdoba, Argentina. Cuenta con un rápido acceso a la autovía Villa María-Rosario, con todos los servicios (electricidad, gas natural, agua corriente, cloacas, pavimento, vigilancia, sistema de telecomunicaciones, alumbrado y cercado perimetral) y una buena oferta de mano de obra capacitada en la zona.
- La capacidad de la planta se establece en base a la proyección de la demanda insatisfecha en el estudio de mercado, y de su tasa de crecimiento estimada. El proyecto tiene una capacidad inicial de 65 kg/año y una máxima de 90,6 kg/año, para el año 10 del proyecto. A partir del valor inicial se generan incrementos productivos cada año del 3,63%, cubriendo de esta manera, la demanda nacional insatisfecha a lo largo del periodo analizado.
- De los microorganismos capaces de producir industrialmente la vitamina, se selecciona para su producción *Propionibacterium freudenreichii*, cuya fermentación se produce en anaerobiosis. En base a consideraciones técnicas y económicas, se selecciona la fermentación tipo batch empleando jarabe de glucosa y licor de macerado de maíz (CSL) como principales sustratos. La purificación incluye etapas de centrifugación, molienda, adsorción-desorción, cristalización y filtración.
- Cabe destacar que los resultados de los balances de materia y energía fueron obtenidos a partir del uso de algunos datos (rendimientos, constantes, etc.) recopilados de la información técnica disponible, la cual está basada en pruebas a escala laboratorio, por lo que la certeza de dichos datos no es la misma que la proveniente de ensayos a escala industrial. Se necesita una mayor investigación y desarrollo tecnológico para corroborar los mismos y desarrollar métodos de producción más eficientes.
- Se llevó a cabo el diseño y dimensionamiento de los equipos industriales, servicios auxiliares involucrados e instalaciones de la planta.
- Se diseña un plan de control y aseguramiento de la calidad conforme a las especificaciones brindadas por Farmacopea Argentina aplicado a todas las etapas del proceso, desde la recepción

de las materias primas hasta el almacenamiento de los productos terminados. Se implementan las Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, garantizando de esta manera la calidad, seguridad y eficacia del producto dentro del MERCOSUR.

- Se adopta un sistema de tratamientos de efluentes acorde a las necesidades de la planta y de manera de cumplir con la normativa vigente.
- Se caracteriza el tipo de empresa adoptada, se describen las diferentes áreas que integran la misma, el tipo de personal adoptado y las funciones de cada puesto de trabajo y se elabora un organigrama donde se especifican los niveles de jerarquía dentro de la empresa.
- Según los resultados obtenidos a partir del análisis de indicadores de liquidez, rentabilidad y riesgo, tales como el VAN, TIR, PRI, B/C, se demuestra la factibilidad económica del proyecto y la rentabilidad del mismo, trabajando con el volumen calculado y aplicando el precio de venta establecido para la vitamina.
- Del análisis de sensibilidad se concluye que el proyecto es rentable para condiciones de estabilidad económica. El proyecto es algo insensible a los aumentos del precio de materias primas, pero bastante inflexible al aumento del costo de la mano de obra y a la reducción del precio de venta. Este último aspecto limita las estrategias de marketing que tengan que ver con reducción del precio de venta.

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- Acosta Salayes, M., García Campoy, A. H., Jiménez de la Parra, E., Leyva Pérez, D. y Martínez Montes, J. C. Producción de vitamina B12 (cianocobalamina) a partir de sacarosa para el consumidor final. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalaca. 2005.
- Alicja Kosmider, Wojciech Biały, Piotr Kubiak, Agnieszka Drozdzyńska, Katarzyna Czaczyk. Vitamin B12 production from crude glycerol by *Propionibacterium freudenreichii* sp. shermanii: Optimization of medium composition through statistical experimental designs. *Bioresource Technology* Vol. 105. Ed Elsevier. Año 2012. Pag 128–133. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/51897066_Vitamin_B-12_production_from_crude_glycerol_by_Propionibacterium_freudenreichii_sp_shermanii_Optimization_of_medium_composition_through_statistical_experimental_designs
- Alvarado Palacios, G. Producción de vitamina B12 por fermentación líquida y su cuantificación por Electroforesis Capilar. Instituto Politécnico Nacional – Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología. México, D.F. 2009.
- Apuntes de clases de la cátedra de Biotecnología de la carrera de Ingeniería Química. UTN Facultad Regional Villa María. Profesor Ing. José Reynoso. 2015.
- Apuntes de la Cátedra de Economía de la carrera de Ingeniería Química. UTN Facultad Regional Villa María. Profesor Cdr. Pablo Bosco. 2015.
- Arcor S.A. Disponible en: <https://www.arcor.com>
- Asociación de Trabajadores de la Sanidad Argentina. Disponible en: <https://www.atsa.org.ar/>
- Baca Urbina, G. Evaluación de proyectos. 4ª Edición, 2001.
- Banco de la Nación Argentina. Disponible en: <http://www.bna.com.ar/Personas>
- Calderas, Y. Suplementos Alimenticios. Situación de las Américas. Cuernavaca – México. Agosto 2010.
- Calzada, J. y Frattini, C. Estructura industrial de la molinería de maíz. Informe semanal de la Bolsa de Comercio de Rosario. Febrero de 2015. Disponible en: <https://www.bcr.com.ar/Pages/Publicaciones/infoboletinsemanal.aspx?IdArticulo=1192>
- Catálogos de productos de la empresa Alfa Laval. Disponible en: <https://www.alfalaval.lat/>
- Cerra, H., Fernández, M. C., Horak, C., Lagomarsino, M., Torno, G. y Zarkin, E. Manual de microbiología aplicada a la industria farmacéutica, cosmética y de productos médicos. Asociación Argentina de Microbiología. División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Subcomisión de Buenas Prácticas.
- Chamlagain, B. Fermentation fortification of active vitamin B12 in food matrices using *Propionibacterium freudenreichii*: Analysis, production and stability (dissertation). EKT-series 1763. University of Helsinki, Department of Food and Environmental Sciences. pp. 71 – 41. 2016.
- CHEMCAD 7.1.2. 2016.
- Cisneros-Ruiz, M., Rito Palomares, M. Estrategias de bioingeniería para la recuperación primaria de productos biológicos. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, vol. 4, núm. 1. pp. 131-139. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. Distrito Federal, México. 2005.

- Claves para descifrar el mercado de vitaminas y suplementos alimenticios en América Latina. Informe de Euromonitor Internacional 2014. Disponible en: <https://blog.euromonitor.com/claves-para-descifrar-el-mercado-de-vitaminas-y-suplementos-alimenticios-en-america-latina/>
- Código Alimentario Argentino. 2000.
- Copati, E. J. Perspectivas productivas campaña agrícola 2016/17. Jefe de Estimaciones Agrícolas. 1º Congreso de perspectivas agrícolas de la bolsa de cereales. 3º Conferencia Internacional sobre proyecciones agroindustriales de la fundación INAI. Disponible en: <http://www.bolsadecereales.org/docs/PANEL I - DISERTANTE 3 - ESTEBAN COPATI.pdf>
- Decreto 847/2016 de la Provincia de Córdoba. Anexo Único. Reglamentación de estándares y normas sobre vertidos para la preservación del recurso hídrico provincial.
- Duque Arguello, G. Aprovechamiento de los gases de combustión en la neutralización de aguas residuales alcalinas. Tesis de grado para la obtención del título de ingeniería química. Universidad Central del Ecuador. Quito, 2014. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/2779/1/T-UCE-0017-63.pdf>
- Ertola, R., Yantorno O. y Mignone, C. Microbiología Industrial. Departamento de Educación, Cultura, Ciencia y Tecnología. Derechos Reservados. Organización de los Estados Americanos. 1889 F Street N.W. Washington, D.C, USA. 2006.
- Fabara, D., Paz, H. y Muñoz, F. Optimización de la descarga líquida de una industria farmacéutica. Revista Politécnica, vol. 31. pp. 111-116. 2010.
- Farmacopea argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Volumen 1. Séptima edición, 2013.
- Farmacopea argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Volumen 2. Séptima edición, 2013.
- Fernandez-Polanco, F. y Seghezzi, L. Diseño de reactores Upflow Anaerobic Sludge Blanket (UASB). Cuaderno Tecnológico N° 15. Instituto de investigaciones en energía no convencional - INENCO, CONICET. Universidad Nacional de Salta, 2015.
- Franco, D. Productos de Maíz. Análisis de la cadena Alimentaria. Informe de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos. Subsecretaría de Política Agropecuaria y Alimentos. Dirección Nacional de Alimentos. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/revista/ediciones/32/cadenas/farinaceos_maiz.htm
- Gardner, N. and Champagne, C. P. Production of *Propionibacterium shermanii* biomass and vitamin B12 on spent media. Journal of Applied Microbiology. Volume 99. pp. 1236–1245. November 2005. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2672.2005.02696.x/full>
- Geankoplis, C. J. Procesos de transporte y operaciones unitarias. México, 1998.
- GLUCOVIL ARGENTINA S.A. Disponible en: <http://www.glucovil.com.ar/esp/>
- Gómez Manrique, A. Estudio de viabilidad de instalación de una planta de producción de vitamina B12 en España. Universidad Complutense de Madrid. Cuadernos del Tomás, ISSN 1889-5328, Nº. 9, 2017, págs. 107-139. Disponible en:



- Guía para el control y prevención de la contaminación industrial. Industria laboratorios farmacéuticos. Chile, 2001.
- Guía para el control y prevención de la contaminación industrial: industria y laboratorios farmacéuticos. Comisión Nacional del Medio Ambiente - Región Metropolitana. Santiago de Chile. Marzo de 1998. Disponible en: <http://studylib.es/doc/4845566/industria-de-laboratorios-farmac%C3%A9uticos>
- Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology. Volume 1. Ed. Springer. 12th Edition. 2012.
- http://bachiller.com/productos/equipos-de-proceso/procesado-de-solidos/secadores-al-vacio/filtro-secador-nucha.html?utm_source=bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=NUCHA%20Mexico%20Esp&utm_term=%2Bfiltro%20%2Bnutsche&utm_content=NUCHA%20Mexico%20Esp
- <http://bdigital.unal.edu.co/50540/1/manualdeanalisdeaguas.pdf>
- http://es.globalpetrolprices.com/gasoline_prices/#hl3
- <http://parqueindustrial.villamaria.gob.ar/institucional.asp>
- http://parques.industria.gob.ar/ver_parques.php
- <http://ruralnet.com.ar/record-la-molienda-maiz-cerro-2015-encima-las-5-millones-toneladas-2/>
- <http://www.aduananews.com/index.php/tributario2/item/3177-argentina-registra-la-balanza-comercial-mas-baja-en-13-anos>
- <http://www.aguasistec.com/desionizador-de-agua.php>
- http://www.alimentosargentinos.gob.ar/contenido/sectores/farinaceos/Informes/Molienda_anuario_2014.pdf
- <http://www.ambito.com/775958-indec-superavit-comercial-cayo-17-durante-2014>
- http://www.anmat.gov.ar/webanmat/mercosur/agregados/AgregXXIIActaProdmedicos/Productosmedicos/UNIDO_IV_DOC_GESTION_DE_CALIDAD.pdf
- http://www.cafagda.com.ar/prod_glucosa.htm
- <http://www.cba.gov.ar/7312-2/>
- http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_I/I_Control_de_Calidad.pdf
- <http://www.glucovil.com.ar/esp/jarabe-de-glucosa.php>
- <http://www.indura.cl/Web/CL/Menu/206>
- http://www.juntadeandalucia.es/medioambiente/consolidado/publicacionesdigitales/40-542_TECNICAS_DE_PREVENCIÓN_DE_LA_GENERACION_DE_SUELOS_CONTAMINADOS_TOMO_I/40-542/9_TRATAMIENTOS_FISICOS-QUIMICOS.PDF
- <http://www.lanacion.com.ar/1762347-la-balanza-comercial-cayo-en-2014-al-nivel-mas-bajo-de-los-ultimos-13-anos>
- <http://www.telam.com.ar/notas/201702/180922-parques-industriales.html>
- <http://www.zonaprop.com.ar/propiedades/parque-industrial-y-tecnologico-villa-maria-cordoba-42014468.html>
- <https://condorchem.com/es/desionizacion-de-agua/>

- <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6245306>
- https://issuu.com/neusgargo/docs/140922_nucha_sp
 - https://www.aguatec.com.co/images/stories/fichas_tec/Equipo%20Desionizador.pdf
 - <https://www.bcr.com.ar/Pages/GEA/estimaProd.aspx?idInforme=580>
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC180696/?page=1>
 - <https://www.pfudler.com/es/productos/secadores-con-filtro-tipo-nutscha>
 - <https://www.quimicaeg.com.ar/>
 - https://www.researchgate.net/publication/11430952_Microbial_production_of_VitaminB
 - <https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/234150/1231703/version/2/file/Indicadoresdeproducci%C3%B3n.pdf>
 - Indicadores de producción de Argentina y de otros países. IPEC - Provincia de Santa Fe. Enero 2017. Disponible en:
 - Informe Sectorial de las Cadenas Agroalimentarias– Anual 2014 Molienda húmeda del maíz. Ministerio de Agroindustria. Dirección de Agroalimentos. Área de Estudios Sectoriales. Disponible en:
 - Informes trimestrales y anuales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/>
 - Ingredion S.A. Disponible en: <https://www.ingredion.com.ar/>
 - Kern D. Q. Procesos de transferencia de calor. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. Trigésima primera reimpresión. México, 1999.
 - Ley general del ambiente. Ley N° 25.675.
 - Ley N° 24.051. Residuos Peligrosos.
 - Ley N° 25.612. Residuos Industriales.
 - López Torres, M. y Espinosa LLórens, M. Estudio del empleo del CO₂ en la neutralización de efluentes alcalinos. Revista CENIQ Ciencias Químicas, Vol. 44, N° 1. 2013. Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu/revistaCQ/articulos/estudio-del-empleo-del-co2-en-la-neutralizaci%C3%B3n-de-efluentes-alcalinos>
 - Manual de procedimientos analíticos para aguas y efluentes. Ministerio de Vivienda, Ordenamiento Territorial y Medio Ambiente. Dirección Nacional de Medio Ambiente Laboratorio de DINAMA. 1996.
 - Martens, J. H., Barg, H., Warren, M. J. and Jahn, D. Microbial production of vitamin B12. Applied Microbiology and Biotechnolgy. March 2002. Volume 58, pp. 275–285. DOI 10.1007/s00253-001-0902-7. Disponible en:
 - Mateos, P. F. Esterilización Industrial. Disponible en: <https://docplayer.es/8706704-Tema-13-esterilizacion-industrial-dr-pedro-f-mateos.html>
 - Mateos, P. Preparación y Propagación de inóculos. Universidad de Salamanca. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/261983355_PREPARACION_Y_PROPAGACION_DE_INOCULOS
 - McCabe, Smith y Harriott. Operaciones unitarias en ingeniería química. Cuarta edición. McGraw Hill. Madrid, 1991.

- Merck Argentina. Disponible en: <https://www.merckgroup.com/ar-es/company/somos-merck/contacto.html>
- Microbiología industrial y alimentaria. Biblioteca Virtual, Escuela Académica Profesional de Agroindustrias, Universidad Nacional de Huancavelica. 2015.
- Nemerow, N. L. y Dasgupta, A. Tratamiento de vertidos industriales peligrosos. Ediciones Díaz de Santos. Madrid. 1998.
- Nismovich, J. Manual práctico de construcción. Buenos Aires, 2006.
- Ocon García J. y Tojo Barreiro G. Problemas de ingeniería química operaciones básicas, Tomo 1. Madrid. 1980.
- Okafor, N. Modern industrial microbiology and biotechnology. Science Publishers. Department of Biological Sciences. Clemson University, Clemson, South Carolina, USA. 2007.
- Ordenanza N° 6.271. Consejo Deliberante de la Ciudad de Villa María.
- Parque Industrial y Tecnológico de Villa María. Disponible en: <http://www.pilt.com.ar/parque-industrial/>
- Peng Wang, Zhiwei Zhang, Youjing Jiao, Shouxin Liu, Yunshan Wang. Improved propionic acid and 5,6-dimethylbenzimidazole control strategy for vitamin B12 fermentation by *Propionibacterium freudenreichii*. Journal of Biotechnology. Ed. Elsevier. Volume 193. pp. 123-129. January 2015.
- Perry, R. H. y Green, D. W. Perry's Chemical Engineering's Handbook. Ed. McGraw Hill. 2008.
- Piwowarek, K., Lipińska, E., Hać-Szymańczuk, E., Kieliszek, M. y Ścibisz, I. *Propionibacterium* spp. source of propionic acid, vitamin B12, and other metabolites important for the industry. Applied Microbiology and Biotechnology. Volume 102, pp. 515–538. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8616-7>
- Piwowarek, K., Lipińska, E., Hać-Szymańczuk, E., Kieliszek, M., y Ścibisz, I. Research on the ability of propionic acid and vitamin B12 biosynthesis by *Propionibacterium freudenreichii* strain T82. Antonie van Leeuwenhoek. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10482-017-0991-7>
- Ramos Alvariño C. Los residuos de la industria farmacéutica. Revista CENIC Ciencias Biológicas, Vol 37, N° 1. 2006.
- Ramos Alvariño, C., Espinosa Lloréns, M., López Torres, M. y Pellón Arrechea, A. Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la industria de medicamentos. Revista CENIC. Ciencias Químicas, vol. 36, núm. 1. pp. 39-44. 2005.
- Ramos, M., Otero, M. y Rodrigues A. E. Recovery of Vitamin B12 and cephalosporin-C from aqueous solutions by adsorption on non-ionic polymeric adsorbents. Elsevier, Separation and Purification Technology. Volume 38, pp. 85–98. 2004.
- Recasens F. Procesos de separación de biotecnología industrial. Iniciativa Digital Politécnica. Universidad Politécnica de Cataluña. 2018.
- Sapag Chain, N. y Sapag Chain, R. Preparación y evaluación de proyectos. Ed. McGraw Hill. Colombia, 2008.
- SCAVAGE 2018. Scavage Comercio Exterior Argentino. Disponible en: <https://www.scavage.com/>

- Scott, J. W. Vitamins. Vitamin B12 en R.E. Kirk, D.F. Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology. Vol. 25. pp. 102-127. 2001.
- Stanbury, P. F., Whitaker A. and Hall, S. J. Principles of fermentation Technology. Second Edition. Elsevier Science. 1995.
- Technical Evaluation Report. Compiled by the Technical Services Branch for the USDA National Organic Program. 2010.
- Tejeda, A., Montesinos, R. M. y Guzmán, R. Bioseparaciones. Segunda edición. Pearson Educación. México, 2011.
- Tratamientos avanzados de aguas residuales industriales. Informe de vigilancia tecnológica. Universidad de Alcalá. 2006.
- Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Ed. Wiley-VCH. 7th Edition. 2011.
- Vandame, E. J. and Revuelta, J. L. Industrial Biotechnology of Vitamins, Biopigments, and Antioxidants. Ed. Wiley-VCH. Germany. 2016.
- Warring, R. H. Selección de bombas – Sistemas y aplicaciones. Ed. Labor. 1977.
- Web de ley de Sociedades Comerciales. Disponible en: <http://www.ley19550.com.ar>
- Winston Liggett, R. and Koffler, H. Corn steep liquor in microbiology. Bacteriol Rev. Volume 12. pp 297–311. 1948. Disponible en:
- Ybnias Elí G. Y. Proyectos de inversión, elementos económicos del estudio técnico.
- Yoshikatsu Murooka, Yongzhe Piao, Pornpimon Kiatpapan, Mitsuo Yamashita. Production of tetrapyrrole compounds and vitamin B12 using genetically engineering of Propionibacterium freudenreichii. An overview. INRA Editions, 85 (1-2), pp.9-22. 2005. Disponible en: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00895589>
- Zalakain, G. y Manterola, G. Procesos avanzados de biomasa fija sobre lecho móvil para el tratamiento de aguas residuales en la industria farmacéutica. Revista Farmaespaña Industrial. 2011.

ANEXO I:
FICHAS DE DATOS DE SEGURIDAD

DICLORURO DE COBALTO		ICSC: 0783	
		Abril 2004	
Cloruro de cobalto (II) Cloruro cobaltoso		Muriato de cobalto	
CAS:	7646-79-9	CoCl₂	 
RTECS:	GF9800000	Masa molecular: 129.8	
NU:	3288		
CE Índice Anexo I:	027-004-00-5		
CE / EINECS:	231-589-4		

TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SINTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.		En caso de incendio en el entorno: usar un medio de extinción adecuado.
EXPLOSIÓN			

EXPOSICIÓN		¡EVITAR LA DISPERSIÓN DEL POLVO! ¡HIGIENE ESTRICTA!	
Inhalación	Tos. Jadeo. Sibilancia.	Extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel		Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas ajustadas de seguridad protección ocular combinada con protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Diarrea. Náuseas. Vómitos.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. Dar a beber uno o dos vasos de agua. Proporcionar asistencia médica.

DERRAMES Y FUGAS	ENVASADO Y ETIQUETADO
Protección personal: filtro para partículas adaptado a la concentración de la sustancia en aire. Barrer la sustancia derramada e introducirla en un recipiente; si fuera necesario, humedecer el polvo para evitar su dispersión. Recoger cuidadosamente el residuo, trasladarlo a continuación a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente.	No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE Símbolo: T, N R: 49-22-42/43-50/53 S: (2-)22-53-45-60-61 Nota: E, 1 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 6.1 Grupo de Envasado NU: III

RESPUESTA DE EMERGENCIA	ALMACENAMIENTO
Ficha de Emergencia de Transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-61GT5-III	Mantener en lugar seco. Separado de oxidantes fuertes. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.

IPCS International Programme on Chemical Safety	   	 
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © IPCS, CE 2005		

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

DICLORURO DE COBALTO

ICSC: 0783

DATOS IMPORTANTES

ESTADO FÍSICO; ASPECTO:

Polvo higroscópico azul pálido. Vira a rosa por exposición a la humedad ambiental.

PELIGROS QUÍMICOS:

Reacciona con oxidantes originando peligro de incendio y explosión.

LÍMITES DE EXPOSICIÓN:

TLV: (como Co) 0.02 mg/m³ como TWA; A3 (cancerígeno animal); BEI establecido (ACGIH 2004).
MAK: (Fracción inhalable), H (absorción dérmica), Sah (sensibilización respiratoria y cutánea), Cancerígeno: categoría 2, Mutágeno: categoría 3A (DFG 2009).

VÍAS DE EXPOSICIÓN:

La sustancia se puede absorber por inhalación del aerosol y por ingestión.

RIESGO DE INHALACIÓN:

Puede alcanzarse rápidamente una concentración nociva de partículas suspendidas en el aire cuando se dispersa.

EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN:

La sustancia irrita los ojos.

EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA:

El contacto prolongado o repetido puede producir sensibilización de la piel. La exposición prolongada o repetida por inhalación puede originar asma. La sustancia puede afectar a corazón, tiroides y la médula ósea. Esta sustancia es posiblemente carcinógena para los seres humanos. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.

PROPIEDADES FÍSICAS

Punto de ebullición: 1049°C
Punto de fusión: 735°C
Densidad: 3.4 g/cm³
Solubilidad en agua, g/100 ml a 20°C: 53

Coefficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 0.85

DATOS AMBIENTALES

La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.

NOTAS

Está indicado un examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. Los síntomas de asma no se ponen de manifiesto, a menudo, hasta pasadas algunas horas y se agravan por el esfuerzo físico. Reposo y vigilancia médica son, por ello, imprescindibles. Nadie que haya mostrado síntomas de asma debe entrar nunca en contacto con esta sustancia. NO llevar a casa la ropa de trabajo. Las recomendaciones de esta Ficha son también aplicables a Cloruro de cobalto (II) hidratados: Cloruro de cobalto (II) hexahidratado (CAS 7791-13-1), Cloruro de cobalto (II) dihidratado (CAS 14216-74-1). Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en abril de 2010: ver Límites de exposición, Ingestión- Primeros Auxilios, Derrames y fugas, Almacenamiento.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Límites de exposición profesional (INSHT 2012):

VLA-ED: (como Co) 0,02 mg/m³

Notas: sensibilizante.

VLB: 15 µg/L en orina de cobalto; nota F. 1 µg/L en sangre de cobalto; nota F, S.

Nota legal

Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.

© IPCS, CE 2005

DIHIDRÓGENO FOSFATO DE POTASIO		ICSC: 1608
		Octubre 2005
Fosfato potásico, monobásico Ácido fosfórico, sal monopotásica		
CAS:	7778-77-0	KH₂PO₄
RTECS:	TC6615500	Masa molecular: 136,1
CE / EINECS:	231-913-4	

TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSIÓN			

EXPOSICIÓN			
Inhalación	Tos.	Ventilación (no si es polvo), extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo.
Piel	Enrojecimiento.	Guantes protectores.	Aclarar la piel con agua abundante o ducharse.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas ajustadas de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Vómitos. Diarrea. Náuseas.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. Dar a beber agua abundante.

DERRAMES Y FUGAS	ENVASADO Y ETIQUETADO
Protección personal adicional: respirador de filtro P2 contra partículas nocivas. Barrer la sustancia derramada e introducirla en un recipiente tapado.	
RESPUESTA DE EMERGENCIA	ALMACENAMIENTO
	Separado de bases fuertes.

IPCS
International
Programme on
Chemical Safety



Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2006

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

DIHIDRÓGENO FOSFATO DE POTASIO

ICSC: 1608

DATOS IMPORTANTES

ESTADO FÍSICO; ASPECTO:

Cristales incoloros o polvo cristalino blanco.

PELIGROS QUÍMICOS:

La sustancia se descompone al calentarla intensamente, produciendo gases tóxicos. La disolución en agua es un ácido débil.

LÍMITES DE EXPOSICIÓN:

TLV no establecido.
MAK no establecido.

VÍAS DE EXPOSICIÓN:

La sustancia se puede absorber por ingestión.

RIESGO DE INHALACIÓN:

Puede alcanzarse rápidamente una concentración nociva de partículas suspendidas en el aire cuando se dispersa, especialmente en estado pulverulento.

EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN:

La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio.

PROPIEDADES FÍSICAS

Punto de fusión: 253 °C

Densidad: 2,34 g/cm³

Solubilidad en agua, g/100 ml: 22

DATOS AMBIENTALES

NOTAS

INFORMACIÓN ADICIONAL

Nota legal

Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.

© IPCS, CE 2006

NITRATO DE AMONIO

SECCIÓN I - INFORMACIÓN DEL PRODUCTO Y DE LA COMPAÑÍA

Nombre Comercial: **NITRATO DE AMONIO**

Nombre Químico: NITRATO DE AMONIO

N° CAS: 6484-52-2


N° EC: 229-347-8

Recomendaciones de Uso:

Fabricante: **<Nombre de la empresa>**
 <Dirección> <Pcia> <CP>
 <Teléfono>
 Teléfono para emergencias (24 horas): <Teléfono>

SECCIÓN II – IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

CLASIFICACIÓN (según la Directiva 1272/2008/EC)

PICTOGRAMA:	
	Sólido oxidante (Categoría 3) Irritación ocular (Categoría 2)
PALABRA DE ADVERTENCIA:	ATENCIÓN
INDICACIONES DE PELIGRO:	H272 Puede agravar un incendio; comburente. H319 Provoca irritación ocular grave.
CONSEJOS DE PRUDENCIA:	
PREVENCIÓN	P210 Mantener alejado de fuentes de calor, superficies calientes, chispas, llamas al descubierto y otras fuentes de ignición. No fumar. P220 Mantener alejado de la ropa y otros materiales combustibles. P264 Evitar todo contacto con los ojos, la piel o la ropa. P280 Usar guantes, ropa y equipo de protección para los ojos y la cara.
INTERVENCIÓN	P370 + P378 En caso de incendio: Utilizar niebla de agua para la extinción. P305 + P351 + P338 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, cuando estén presentes y pueda hacerse con facilidad. Proseguir con el lavado. P337 + P313 Si la irritación ocular persiste: Consultar a un médico.
ELIMINACIÓN	P501 Eliminar el contenido/recipiente conforme a la reglamentación nacional/internacional.
CLASIFICACIÓN (Según la Directiva 67/548/CEE – DSD o Dangerous Substances Directive –)	
SÍMBOLO DE PELIGRO:	
FRASES R:	R36/37/38 Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias. R8 Peligro de fuego en contacto con materias combustibles. R9 Peligro de explosión al mezclar con materias combustibles.

FRASES S:	S2 Manténgase fuera del alcance de los niños. S17 Manténgase lejos de materiales combustibles. S25 Evítese el contacto con los ojos. S26 En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico. S37/39 Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara. S46 En caso de ingestión, acúdase inmediatamente al médico y muéstrela la etiqueta o el envase.
-----------	--

SECCIÓN III - COMPOSICIÓN / INFORMACIÓN SOBRE LOS COMPONENTES

Nuestra evaluación del peligro ha identificado los siguientes ingredientes químicos como peligrosos según OSHA 29 CFR 1910.1200 y el Reglamento (CE) No. 1272/2008.

INGREDIENTES PELIGROSOS	No. CAS	% PESO
Nitrato de amonio	6484-52-2	>70
Sólido oxidante.		

SECCIÓN IV - MEDIDAS DE PRIMEROS AUXILIOS

MEDIDAS GENERALES:	Evite la exposición al producto, tomando las medidas de protección adecuadas. Consulte al médico, llevando la ficha de seguridad.
CONTACTO CON LOS OJOS:	Enjuague inmediatamente los ojos con agua durante al menos 20 minutos, y mantenga abiertos los párpados para garantizar que se aclara todo el ojo y los tejidos del párpado. Enjuagar los ojos en cuestión de segundos es esencial para lograr la máxima eficacia. Si tiene lentes de contacto, quíteselas después de los primeros 5 minutos y luego continúe enjuagándose los ojos. Consultar al médico.
CONTACTO CON LA PIEL:	Lávese inmediatamente después del contacto con abundante agua y jabón, durante al menos 20 minutos. Quítese la ropa contaminada, y lávela antes de reusar.
INHALACIÓN:	Para quien proporciona asistencia, evite la exposición al producto. Use protección adecuada si es necesario. Traslade a la víctima y procúrele aire fresco. Manténgala en calma. Si no respira, suminístrele respiración artificial. Si presenta dificultad respiratoria, suminístrele oxígeno. Llame al médico.
INGESTIÓN:	NO INDUZCA EL VÓMITO. Dé de beber agua. Nunca suministre nada oralmente a una persona inconsciente. Llame al médico. Si el vómito ocurre espontáneamente, coloque a la víctima de costado para reducir el riesgo de aspiración.
SÍNTOMAS:	Irritante severo de mucosas, ojos y piel.
NOTA AL MÉDICO:	El producto es metahemoglobinizante.

SECCIÓN V - MEDIDAS PARA COMBATIR EL FUEGO

MEDIOS DE EXTINCIÓN APROPIADOS:	Niebla de agua o rocío de agua, en grandes cantidades.
PELIGROS ESPECÍFICOS:	Puede producir humos tóxicos de dióxido de nitrógeno, amoniaco y productos de combustión incompleta en caso de incendio. Puede producir una explosión al incendiarse junto a sustancias inflamables u orgánicas en espacios confinados.
EQUIPAMIENTO ESPECIAL DE PROTECCIÓN PARA BOMBEROS:	Utilice equipo autónomo de respiración. La ropa de protección estructural de bomberos provee protección limitada en situaciones de incendio ÚNICAMENTE; puede no ser efectiva en situaciones de derrames. En derrames importantes use ropa protectora contra los productos químicos, la cual esté específicamente recomendada por el fabricante. Esta puede proporcionar poca o ninguna protección térmica.
MEDIDAS ESPECIALES DE LUCHA CONTRA INCENDIOS:	Evacúe el área. Si una fuga o derrame no se ha encendido, use rociador de agua para dispersar los vapores y proteger al personal que intenta detener la fuga. Mueva los contenedores del área de fuego si lo puede hacer sin ningún riesgo. No introduzca agua en los contenedores ni en las zonas de fuga. Rocíe con agua los recipientes para mantenerlos fríos. Enfríe los contenedores con chorros de agua hasta mucho después de que el fuego se haya extinguido. Combata el incendio desde una distancia máxima o utilice soportes fijos para mangueras o reguladores. Retírese inmediatamente si el tanque se empieza a decolorar. SIEMPRE manténgase alejado de tanques envueltos en fuego.

SECCIÓN VI - MEDIDAS PARA CASO DE DERRAME ACCIDENTAL

PRECAUCIONES PERSONALES:	Evitar fuentes de ignición. Evacuar al personal hacia un área ventilada. Usar equipo de respiración autónoma y de protección dérmica y ocular. Usar guantes protectores impermeables. Ventilar inmediatamente, especialmente en zonas bajas donde puedan acumularse los vapores.
PRECAUCIONES DEL MEDIO AMBIENTE:	Contenga el sólido y cúbralo para evitar su dispersión al ambiente. Prevenga que el polvo llegue a cursos de agua.
CONTENCIÓN Y LIMPIEZA:	Recoger el producto con pala y colocarlo en un recipiente apropiado. Barrer o aspirar evitando la dispersión del polvo. Puede ser necesario humedecerlo ligeramente. Limpiar o lavar completamente la zona contaminada.

SECCIÓN VII – MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

MANIPULACIÓN:	Prohibido comer, beber o fumar durante su manipulación. Evitar contacto con ojos, piel y ropa. Lavarse los brazos, manos, y uñas después de manejar este producto. El uso de guantes es recomendado. Evitar la dispersión y generación de nubes de polvo. Mantener cerrado el recipiente. Usar con ventilación apropiada.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Almacenar en un área limpia, seca y bien ventilada. Mantener alejado de agentes reductores fuertes, ácidos y bases fuertes, materia orgánica, cromatos, zinc, aleaciones de cobre y metales en polvo. Material de empaque apropiado: el suministrado por el fabricante; acero inoxidable 304. Materiales y recubrimientos inadecuados: cobre; zinc. Código NFPA: 0 0 3

SECCIÓN VIII – CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL

PARÁMETROS DE CONTROL: Sin información disponible.

MEDIDAS DE PROTECCIÓN: Mantener ventilado el lugar de trabajo. La ventilación normal para operaciones habituales de manufacturas es generalmente adecuada. Campanas locales deben ser usadas durante operaciones que produzcan o liberen grandes cantidades de producto. En áreas bajas o confinadas debe proveerse ventilación mecánica. Disponer de duchas y estaciones lavaojos.

PROTECCIÓN RESPIRATORIA: En los casos necesarios, utilizar protección respiratoria para polvo (P1 o P2). Debe prestarse especial atención a los niveles de oxígeno presentes en el aire. Si ocurren grandes liberaciones, utilizar equipo de respiración autónomo (SCBA).

PROTECCIÓN DÉRMICA: Al manipular este producto se deben usar guantes protectores impermeables (que cumplan con las normas IRAM 3607-3608-3609 y EN 374), ropa de trabajo y zapatos de seguridad resistentes a productos químicos.

PROTECCIÓN OCULAR: Se deben usar gafas de seguridad, a prueba de salpicaduras de productos químicos (que cumplan con la EN 166).

SECCIÓN IX – PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

FORMA Y APARIENCIA: Cristales blancos higroscópicos

OLOR: Inodoro

UMBRAL DE OLOR: No disponible

pH: 5.43 a 0.1M

PUNTO DE FUSIÓN: 169.7°C

PUNTO DE EBULLICIÓN : 200°C – 260°C (descompone)

PUNTO DE INFLAMACIÓN: No disponible

TASA DE EVAPORACIÓN: No disponible

TEMP. DE AUTOIGNICIÓN: No disponible

INTERVALO DE EXPLOSIVIDAD: No disponible

PRESIÓN DE VAPOR (20°C): No disponible

DENSIDAD VAPOR (AIRE=1): No disponible

DENSIDAD (20°C): 1.72g/cm³

SOLUBILIDAD (EN AGUA, 20°C): 190g/100ml

COEF. DE REPARTO (pK_{o/w}): No disponible

VISCOSIDAD (cP): No disponible

SECCIÓN X – ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

ESTABILIDAD:	El material es estable bajo condiciones normales. Descompone a 210°C liberando óxido nitroso.
RIESGO DE POLIMERIZACIÓN:	El material no desarrollará polimerización peligrosa.
CONDICIONES A EVITAR:	Condiciones de altas temperaturas y confinamiento. Contaminación con otras sustancias químicas.
PRODUCTOS PELIGROSOS DE DESCOMPOSICIÓN:	A raíz del almacenamiento, uso o calentamiento no se producen productos peligrosos. En caso de incendio, ver la Sección V.
MATERIALES INCOMPATIBLES:	Agentes reductores fuertes, ácidos y bases fuertes, materia orgánica, cromatos, zinc, aleaciones de cobre y metales en polvo.

SECCIÓN XI – INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

VÍAS DE EXPOSICIÓN:	Dérmica, ocular.
CARCINOGENICIDAD, MUTAGENICIDAD Y OTROS EFECTOS:	No se identifica ningún componente de este producto, que presente niveles mayores o iguales que 0,1%, como carcinógeno humano probable, posible o confirmado por la IARC (Agencia Internacional de Investigaciones sobre Carcinógenos).
DATOS EN ANIMALES:	LD50 (oral, rata, OECD 401): 2950mg/kg LD50 (dérmica, rata, OCDE 402): >5000mg/kg LC50 (inhalación, 4hs., rata, OCDE 403): >88.8mg/l IRRITACIÓN CUTÁNEA (conejo, OCDE 404): no irritante IRRITACIÓN OCULAR (conejo, OECD 405): irritante SENSIBILIDAD DÉRMICA (ratón, OECD 429): no sensibilizante

SECCIÓN XII – INFORMACIÓN ECOTOXICOLÓGICA

ECOTOXICIDAD:	LC50 (48hs., <i>Cyprinus carpio</i>): 447mg/l EC50 (48hs., <i>Daphnia magna</i> , OCDE 202): 490mg/l EC50 (10d., <i>Nitzschia dubiformis</i>): >1700mg/l EC50 (180min., bacterias, OECD 209): >1000mg/l EC50 (7d., <i>Bullia digitalis</i>): 555mg/l
PERSISTENCIA Y DEGRADABILIDAD:	Biodegradable por bacterias, más rápidamente en condiciones anaeróbicas para el ion nitrato. El ion amonio es más persistente.
BIOACUMULACIÓN:	Sin información disponible.
MOVILIDAD:	Sin información disponible.
AOX, CONTENIDO DE METALES:	El producto no contiene halógenos orgánicos ni metales.

SECCIÓN XIII – CONSIDERACIONES PARA DESECHO

Tanto el sobrante de producto como los envases vacíos deberán ser eliminarse según la legislación vigente en materia de Protección del Medio ambiente y en particular de Residuos Peligrosos (Ley Nacional N° 24.051 y sus reglamentaciones). Deberá clasificar el residuo y disponer del mismo mediante una empresa autorizada.

SECCIÓN XIV – INFORMACIÓN PARA EL TRANSPORTE

TRANSPORTE TERRESTRE:

Nombre Apropriado para Embarque:	NITRATO DE AMONIO, ABONOS A BASE DE
No UN/ID:	2067
Clase de Peligro:	5.1
Grupo de Empaque:	III
Cantidad Exenta:	5Kg / E1

TRANSPORTE AÉREO (ICAO/IATA):

Nombre Apropriado para Embarque:	NITRATO DE AMONIO, ABONOS A BASE DE
No UN/ID:	2067
Clase de Peligro:	5.1
Grupo de Empaque:	III
Avión de Pasajero y Carga:	Y546, 10Kg / 559, 25Kg
Avión de Carga Solamente:	563, 100Kg
Disposiciones especiales:	A64, A79, A89
CRE:	5L

TRANSPORTE MARÍTIMO (IMDG/IMO):

Nombre Apropriado para Embarque:	NITRATO DE AMONIO, ABONOS A BASE DE
No UN/ID:	2067
Clase de Peligro:	5.1
Grupo de Empaque:	III
Contaminante Marino:	NO
Código EMS:	F-H; S-Q
Estiba y Segregación:	C, o A en condiciones particulares

SECCIÓN XV – REGULACIÓN DE USO

Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla:

Contenidos orgánicos volátiles de los compuestos (COV) (1999/13/EC): < 0.1%

Hoja de Datos de Seguridad conforme a la Norma IRAM 41400: 2012.

Resolución 295/2003 Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social, República Argentina.

Ley Nacional N° 24.051 y sus reglamentaciones, República Argentina.

Resolución 195/97 Secretaría de Obras Públicas y Transporte, República Argentina.

Reglamento (CE) 1272/2008 sobre Clasificación, etiquetado y envasado de las sustancias químicas y sus mezclas.

Reglamento (CE) 1907/2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH).

Dir. 91/689/CEE de residuos peligrosos y Dir. 91/156/CEE de gestión de residuos.

Acuerdo europeo sobre Transporte Internacional de Mercancías peligrosas por carretera (ADR 2013).

Reglamento relativo al Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Ferrocarril (RID 2013).

Código Marítimo Internacional de Mercancías Peligrosas (IMDG 34 ed.).

Regulaciones de la Asociación de Transporte Aéreo Internacional (IATA 52 ed.) relativas al transporte de mercancías peligrosas por vía aérea.

Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos, quinta edición revisada, 2013 (SGA 2013).

SECCIÓN XVI – OTRA INFORMACIÓN

Esta información solamente se refiere al producto antes mencionado y no ha de ser válida para otro(s) producto(s) ni para cualquier proceso. Esta hoja de datos de seguridad proporciona información de salud y seguridad. La información es, según nuestro mejor conocimiento, correcta y completa. Se facilita de buena fe, pero sin garantía. El producto debe ser usado en aplicaciones consistentes con nuestra bibliografía del producto. Los individuos que manejen este producto, deben ser informados de las precauciones de seguridad recomendadas y deben tener acceso a esta información. Para cualquier otro uso, se debe evaluar la exposición de forma tal que se puedan implementar prácticas apropiadas de manipulación y programas de entrenamiento para asegurar operaciones seguras en el lugar de trabajo.

Continúa siendo responsabilidad propia del usuario el que esta información sea la apropiada y completa para la utilización especial de este producto.



Ficha de datos de seguridad
según 1907/2006/CE, Artículo 31

página: 1/4
fecha de impresión 09.11.2015
Revisión: 14.05.2009

<p>1 Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa</p> <p>Identificador del producto Nombre comercial: 5,6-Dimethylbenzimidazole</p> <p>Número del artículo: L07469 Número CAS: 582-60-5 Número CE: 209-488-1 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados. Uso identificado: SU24 Investigación y desarrollo científicos</p> <p>Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad Fabricante/distribuidor: Alfa Aesar Thermo Fisher Scientific Chemicals, Inc. 30 Bond Street Ward Hill, MA 01835-8099 Tel: 800-343-0660 Fax: 800-322-4757 Email: tech@alfa.com www.alfa.com Área de información: Departamento de seguridad del producto Teléfono de emergencia: Durante el horario normal (de lunes a viernes de 8 am a 7 pm, hora), llame al (800) 343 a 0660. Después de horas de oficina, llame Carechem 24 al (866) 928-0789.</p>						
<p>2 Identificación de los peligros</p> <p>Clasificación de la sustancia o de la mezcla La sustancia no se ha clasificado de conformidad con el Sistema Globalmente Armonizado (GHS).</p> <p>Clasificación con arreglo a la Directiva 67/548/CEE o Directiva 1999/45/CE Nulo Indicaciones adicionales sobre los riesgos para personas y el medio ambiente: No se dispone de información. Otros peligros que no conducen a una clasificación No se dispone de información.</p> <p>Elementos de la etiqueta</p> <p>Distintivo según las directrices de la CEE: Deberán observarse las medidas preventivas usuales para la manipulación de productos químicos. Según las directrices de la CEE/Reglamento sobre sustancias peligrosas, el producto no precisa etiquetado.</p> <p>Sistema de clasificación: Valoración HMIS (escala 0-4) (Sistema de identificación de materiales peligrosos)</p> <table border="1"> <tr> <td>HEALTH</td> <td>Salud (efectos agudos) = 1</td> </tr> <tr> <td>FLAM</td> <td>Inflamabilidad = 1</td> </tr> <tr> <td>REACTIVITY</td> <td>Peligro Físico = 1</td> </tr> </table> <p>Otros peligros Resultados de la valoración PBT y mPmB PBT: No aplicable. mPmB: No aplicable.</p>	HEALTH	Salud (efectos agudos) = 1	FLAM	Inflamabilidad = 1	REACTIVITY	Peligro Físico = 1
HEALTH	Salud (efectos agudos) = 1					
FLAM	Inflamabilidad = 1					
REACTIVITY	Peligro Físico = 1					
<p>3 Composición/información sobre los componentes</p> <p>Caracterización química: Sustancias Nº CAS Denominación 582-60-5 5,6-Dimethylbenzimidazole Número(s) de identificación Número CE: 209-488-1</p>						
<p>4 Primeros auxilios</p> <p>Descripción de los primeros auxilios En caso de inhalación del producto: Suministrar aire fresco, eventualmente hacer respiración artificial, calor. Si los trastornos persisten, consultar al médico. Consultar inmediatamente al médico En caso de contacto con la piel: Lavar en seguida con agua y jabón, enjuagando bien. Consultar inmediatamente al médico En caso de con los ojos: Enjuagar durante varios minutos los ojos entornados con agua corriente y consultar al médico. En caso de ingestión: Mandarlo al médico Avisos para el médico: Principales síntomas y efectos, agudos y retardados No existen más datos relevantes disponibles. Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deban dispensarse inmediatamente No existen más datos relevantes disponibles.</p>						
<p>5 Medidas de lucha contra incendios</p> <p>Medios de extinción Sustancias extintoras adecuadas: CO₂, polvo de extinción o chorro de agua chispeante. Combatir incendios mayores con chorro de agua chispeante o espuma resistente al alcohol. Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla Si este producto está involucrado en un incendio, el siguiente puede ser liberado: Monóxido de carbono y dióxido de carbono Óxidos azoico (NO_x) Ácido cianhídrico (HCN) Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios Equipo especial de protección: Llevar puesto aparato de protección de respiración independientemente del aire ambiental Llevar puesto traje de protección completa</p>						
<p>6 Medidas en caso de vertido accidental</p> <p>Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia Llevar puesto equipo de protección. Mantener alejadas las personas sin protección.</p>						

(se continua en página 2)

Nombre comercial: 5,6-Dimethylbenzimidazole	
(se continua en página 1)	
<p>Asegurarse de que haya suficiente ventilación. Precauciones relativas al medio ambiente: No permitir la liberación de material al medio ambiente sin los correspondientes permisos gubernamentales. Métodos y material de contención y de limpieza: Recoger mecánicamente. Prevención de riesgos secundarios: No requiere medidas especiales. Referencia a otras secciones Las informaciones para una manipulación segura, véase capítulo 13. Ver capítulo 8 para mayor información sobre el equipo personal de protección. Para mayor información sobre cómo desechar el producto, ver capítulo 13.</p>	
7 Manipulación y almacenamiento	
<p>Manejo: Precauciones para una manipulación segura Mantener el depósito cerrado de forma estanca Almacenar, en envases bien cerrados, en un ambiente seco y fresco. Prevención de incendios y explosiones: No se dispone de información. Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades Almacenaje: Exigencias con respecto al almacén y los recipientes: No requiere medidas especiales. Normas en caso de un almacenamiento conjunto: No almacenar junto con agentes oxidantes. Indicaciones adicionales sobre las condiciones de almacenamiento: Mantener el recipiente cerrado herméticamente. Almacenarlo en envases bien cerrados en un lugar fresco y seco. Usos específicos finales No existen más datos relevantes disponibles.</p>	
8 Controles de exposición/protección individual	
<p>Instrucciones adicionales sobre el acondicionamiento de instalaciones técnicas: Campana extractora para humos químicos de funcionamiento correcto diseñada para productos químicos peligrosos y con una velocidad de extracción de al menos 30 metros por minuto. Parámetros de control Componentes con valores límite admisibles que deben controlarse en el puesto de trabajo: Nulo. Instrucciones adicionales: Sin datos Controles de la exposición Equipo de protección personal Medidas generales de protección e higiene Son de respetar las medidas regulares de seguridad para el manejo de productos químicos. Mantener alejado de alimentos, bebidas y forraje. Quitarse inmediatamente ropa ensuciada o impregnada. Lavarse las manos antes de las pausas y al final del trabajo. Mantener un entorno ergonómico adecuado de trabajo. Protección de respiración: Si las concentraciones son elevadas, llevar protección respiratoria. Protección de manos: Antes de cada uso, comprobar el estado de los guantes de seguridad. La elección del guante adecuado no depende únicamente del material, sino también de otras características de calidad, que pueden variar de un fabricante a otro. Material de los guantes Guantes impermeables Tiempo de penetración del material de los guantes (en minutos) Sin determinar Protección de ojos: Gafas de protección. Protección de cuerpo: Ropa de trabajo protectora</p>	
9 Propiedades físicas y químicas	
<p>Información sobre propiedades físicas y químicas básicas Datos generales Aspecto: Forma: Pólvora cristalino Color: Crema Olor: Indeterminado Umbral olfativo: No determinado. valor pH: No aplicable.</p>	
<p>Modificación de estado Punto de fusión /campo de fusión: 202-206 °C Punto de ebullición /campo de ebullición: Indeterminado Temperatura de sublimación/ inicio de la sublimación: Sin determinar</p>	
<p>Punto de inflamación: No aplicable. Inflamabilidad (sólido, gaseiforme): No determinado. Temperatura fulminante: Sin determinar Temperatura de descomposición: Sin determinar Autoinflamabilidad: No determinado.</p>	
<p>Peligro de explosión: El producto no es explosivo. Límites de explosión: Inferior: Sin determinar Superior: Sin determinar Presión de vapor: No aplicable. Densidad: No determinado Densidad relativa: No determinado. Densidad de vapor: No aplicable. Velocidad de evaporación: No aplicable. Solubilidad en / mezclabilidad con Agua: Insoluble Coeficiente de distribución (n-Octano/agua): No determinado. Viscosidad Dinámica: No aplicable. Cinemática: No aplicable. Información adicional: No existen más datos relevantes disponibles.</p>	
10 Estabilidad y reactividad	
<p>Reactividad No se dispone de información. Estabilidad química Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.</p>	
(se continua en página 3)	

Nombre comercial: 5,6-Dimethylbenzimidazole	
(se continua en página 2)	
<p>Descomposición térmica / condiciones que deben evitarse: No se descompone con almacenaje y manejo adecuado.</p> <p>Possibilidad de reacciones peligrosas: No se conocen reacciones peligrosas.</p> <p>Condiciones que deben evitarse: No existen más datos relevantes disponibles.</p> <p>Materiales incompatibles: Agentes oxidantes</p> <p>Productos de descomposición peligrosos: Monóxido de carbono y dióxido de carbono Gases nitrosos Ácido cianhídrico (ácido prusiano)</p>	
11 Información toxicológica	
<p>Información sobre los efectos toxicológicos Toxicidad aguda: No hay efectos conocidos. Valores LD/LC50 (dosis letal /dosis letal = 50%) relevantes para la clasificación: Sin datos Irritación o corrosión: Puede causar irritación Irritación de los ojos o la corrosión: Puede producir irritación Sensibilización: No se conoce ningún efecto sensibilizador Mutagenicidad en células germinales: No hay efectos conocidos. Carcinogenicidad: No hay datos clasificatorios sobre las propiedades carcinógenas de este material de la EPA, IARC, NTP, OSHA o ACGIH. Toxicidad para la reproducción: No hay efectos conocidos. Específica en determinados órganos del sistema toxicidad - La exposición repetida: No hay efectos conocidos. Específica en determinados órganos del sistema toxicidad - exposición única: No hay efectos conocidos. Peligro por aspiración: No hay efectos conocidos. Toxicidad de subaguda a crónica: No hay efectos conocidos. Instrucciones adicionales toxicológicas: Que nosotros sepamos no se conoce totalmente la toxicidad aguda y crónica de esta sustancia.</p>	
12 Información ecológica	
<p>Toxicidad acuática: No existen más datos relevantes disponibles. Persistencia y degradabilidad: No existen más datos relevantes disponibles. Potencial de bioacumulación: No existen más datos relevantes disponibles. Movilidad en el suelo: No existen más datos relevantes disponibles. Indicaciones medioambientales adicionales: Instrucciones generales: No permitir que el material sea liberado al medio ambiente sin los permisos gubernamentales apropiados. Por regla general, no es peligroso para el agua Es necesario evitar un contacto con el medio ambiente. Resultados de la valoración PBT y mPmB: PBT: No aplicable. mPmB: No aplicable. Otros efectos adversos: No existen más datos relevantes disponibles.</p>	
13 Consideraciones relativas a la eliminación	
<p>Métodos para el tratamiento de residuos: Recomendación: Entregar a colectores de basura especial o llevar a un depósito de sustancias problemáticas. Debe ser sometido a un tratamiento especial conforme a las normativas oficiales. Consulte la normativa autonómica, local o nacional para una eliminación apropiada como desecho. Embalajes no purificados: Recomendación: Eliminación conforme a las disposiciones administrativas.</p>	
14 Información relativa al transporte	
Número UN IMDG, IATA	Ninguno
Designación oficial de transporte de las Naciones Unidas IMDG, IATA	Ninguno
Clase(s) de peligro para el transporte Clase	Ninguno
Grupo de embalaje IMDG, IATA	Ninguno
Peligros para el medio ambiente:	No aplicable.
Precauciones particulares para los usuarios	No aplicable.
Transporte a granel con arreglo al anexo II del Convenio Marpol 73/78 y del Código IBC	No aplicable.
Transporte/datos adicionales:	No se considera un producto peligroso según las disposiciones mencionadas más arriba.
15 Información reglamentaria	
<p>Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla Distinción según las directrices de la CEE: Deberán observarse las medidas preventivas usuales para la manipulación de productos químicos. Según las directrices de la CEE/Reglamento sobre sustancias peligrosas, el producto no precisa etiquetado. Reglamento nacional: Indicaciones sobre las limitaciones de trabajo: Uso restringido a personas técnicamente cualificadas. Clase de peligro para el agua: Generalmente no peligroso para el agua. Demás disposiciones, limitaciones y decretos prohibitivos Sustancias altamente preocupantes (SVHC) según REACH (CE) N° 1907/2006. La sustancia no está en la lista. Evaluación de la seguridad química: Una evaluación de la seguridad química no se ha llevado a cabo.</p>	
16 Otra información	
<p>Los empresarios deben usar esta información sólo como complemento a otras informaciones que puedan reunir y deben enjuiciar de forma independiente la aptitud de esta información para asegurar un uso adecuado y proteger la salud y seguridad de sus empleados. Esta información se suministra sin ninguna garantía y cualquier uso del producto que no esté conforme con la hoja de datos de seguridad del material o en combinación con cualquier otros productos o procesos es responsabilidad del usuario.</p>	
(se continua en página 4)	

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Ficha de datos de seguridad
según 1907/2006/CE, Artículo 31

página: 4/4
fecha de impresión 09.11.2015
Revisión: 14.05.2009

Nombre comercial: 5,6-Dimethylbenzimidazole

(se continua en página 3)

Sector que expide la hoja de datos de seguridad: Departamento de Marketing Global

Abreviaturas y acrónimos:

RID: Règlement international concernant le transport des marchandises dangereuses par chemin de fer (Reglamento relativo al Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Ferrocarril)
ATA-DGR: Dangerous Goods Regulations by the "International Air Transport Association" (IATA)
ICAO: International Civil Aviation Organization
ICAO-TI: Technical Instructions by the "International Civil Aviation Organization" (ICAO)
IMDG: Código Marítimo Internacional de Mercancías Peligrosas
IATA: International Air Transport Association
EINECS: European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances
CAS: Chemical Abstracts Service (division of the American Chemical Society)
HMIS: Hazardous Materials Identification System (USA)
LC50: Lethal concentration, 50 percent
DL50: dosis letal, 50 por ciento
vPvB: very Persistent and very Bioaccumulative
ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (USA)
OSHA: Occupational Safety and Health Administration (USA)
NTP: National Toxicology Program (USA)
IARC: International Agency for Research on Cancer
EPA: Environmental Protection Agency (USA)

SA

METANOL		ICSC: 0057	
		Abril 2000	
Alcohol metílico		Carbínol	
CAS:	67-56-1	CH₄O / CH₃OH	 
RTECS:	PC1400000	Masa molecular: 32.0	
NU:	1230		
CE Índice Anexo I:	603-001-00-X		
CE / EINECS:	200-659-6		
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable. Ver Notas.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. NO poner en contacto con oxidantes.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades, dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE ADOLESCENTES Y NIÑOS!	
Inhalación	Tos. Vértigo. Dolor de cabeza. Náuseas. Debilidad. Alteraciones de la vista.	Ventilación. Extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	¡PUEDE ABSORBERSE! Piel seca. Enrojecimiento.	Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar con agua abundante o ducharse. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas ajustadas de seguridad, o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Jadeo. Vómitos. Convulsiones. Pérdida del conocimiento (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Provocar el vómito (¡ÚNICAMENTE EN PERSONAS CONSCIENTES!). Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Ventilar. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Eliminar el residuo con agua abundante. Eliminar vapor con agua pulverizada. Traje de protección química, incluyendo equipo autónomo de respiración.		No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE Símbolo: F, T R: 11-23/24/25-39/23/24/25; S: (1/2)-7-16-36/37-45 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Riesgos Subsidiarios de las NU: 6.1; Grupo de Envasado NU: II	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1230. Código NFPA: H 1; F 3; R 0;		A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes, alimentos y piensos. Mantener en lugar fresco.	
<p>        </p> <p>Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © IPCS, CE 2000</p>			

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

METANOL	ICSC: 0057
----------------	-------------------

DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO: Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS: El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS: Reacciona violentamente con oxidantes, originando peligro de incendio y explosión.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN: TLV: 200 ppm como TWA, 250 ppm como STEL; (piel); BEI establecido (ACGIH 2004). MAK: Riesgo para el embarazo: grupo (DFG 2004). LEP UE: 200 ppm; 260 mg/m³ como TWA (piel) como TWA (UE 2006).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN: La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN: Por evaporación de esta sustancia a 20 °C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN: La sustancia irrita los ojos la piel y el tracto respiratorio. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central, dando lugar a pérdida del conocimiento. La exposición puede producir ceguera y muerte. Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA: El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis. La sustancia puede afectar sistema nervioso central, dando lugar a dolores de cabeza persistentes y alteraciones de la visión.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 65 °C Punto de fusión: -98 °C Densidad relativa (agua = 1): 0.79 Solubilidad en agua: miscible Presión de vapor, kPa a 20 °C: 12.3 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 1.1</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20 °C (aire = 1): 1.01 Punto de inflamación: 12 °C c.c. Temperatura de autoignición: 464 °C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 5.5-44 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.82/-0.66</p>
DATOS AMBIENTALES	
NOTAS	
<p>Arde con llama azulada. Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en octubre de 2006: ver Límites de exposición.</p>	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2011):</p> <p>VLA-ED: 200 ppm; 266 mg/m³</p> <p>Notas: vía dérmica.</p> <p>VLB: 15 mg/L en orina. Notas F, I.</p>	
Nota legal	<p>Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.</p>
© IPCS, CE 2000	



**Ficha de Datos de Seguridad del
Producto**
The Dow Chemical Company

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

Fecha de Impresión: 09 Sep
2008

The Dow Chemical Company le animamos y esperamos que lea y entienda el contenido de esta SDS, existe importante información en este documento. Esperamos que siga las precauciones identificadas en este documento, al menos que se produzcan condiciones de uso que precisen otros métodos o acciones.

1. Identificación del producto y compañía

Nombre del producto
DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE RESIN

IDENTIFICACIÓN DE LA COMPAÑÍA.
The Dow Chemical Company
2030 Willard H. Dow Center
Midland, MI 48674
USA

Número Comunicación del Cliente 800-258-2436

NÚMERO TELEFÓNICO DE EMERGENCIA
Contacto de Emergencia 24 horas: 989-636-4400
Contacto Local para Emergencias: (1) 800-36-9000

2. Información sobre la composición

Sinónimo: Resina de Intercambio Iónico contendo Divinilbenceno e Poliacrilato.
Este producto es un compuesto puro.

Componente	CAS #	Cantidad
Polímero de Poliacrilato reticulado con divinilbenceno	9052-45-3	48,0 - 56,0 %
Agua	7732-18-5	44,0 - 52,0 %

Si se trata de un material peligroso según el criterio de transporte, por favor vea la sección 14 para encontrar el componente que clasificó al material como peligroso.

3. Identificación de los peligros

Revisión general de emergencia.
Color: blanco a color de hueso
Estado Físico: Perlas

* Marca Registrada

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

Olor: Inodoro

Peligros del producto:

|| Riesgo de resbalar.

Efectos potenciales sobre la salud.

Contacto con los Ojos: Puede producir una ligera irritación en los ojos. Los efectos pueden incluir malestar y rojez.

Contacto cutáneo: No es probable que por una exposición prolongada o repetida se irrite la piel de modo significativo. Puede provocar una reacción más fuerte si la piel está arañada y cortada.

Absorción por la Piel: No se prevén efectos nocivos por la absorción a través de la piel.

Inhalación: Por sus propiedades físicas no es probable que se produzcan vapores.

Ingestión: La toxicidad por ingestión es baja. No se prevén efectos nocivos por ingestión de cantidades pequeñas.

4. Procedimientos para primeros auxilios

Contacto con los Ojos: Lavar los ojos concienzudamente con agua durante algunos minutos. Quitar las lentes de contacto después de los 1-2 minutos iniciales y seguir lavando unos minutos más. Si hay efectos, consultar a un médico, preferiblemente un oftalmólogo.

Contacto cutáneo: Lavar la piel con agua abundante.

Inhalación: Trasladar al afectado al aire libre. Si se producen efectos, consultar a un médico.

Ingestión: No es necesario un tratamiento médico de emergencia.

Advertencia médica: No hay antídoto específico. El tratamiento de la exposición se dirigirá al control de los síntomas y a las condiciones clínicas del paciente.

5. Medidas de lucha contra incendios

Medios de Extinción: Agua. Extintores de polvo químico. Extintores de anhídrido carbónico.

Procedimientos de lucha contra incendios: Mantener a las personas alejadas. Aislar el área y no permitir el acceso innecesario. Humedecer bien con agua para que se enfríe y evitar que vuelva a incendiarse. Enfriar los alrededores con agua para localizar la zona de fuego.

Equipo de Protección Especial para Bomberos: Utilice un equipo de respiración autónomo de presión positiva y ropa protectora contra incendios (incluye un casco contra incendios, abrigo, botas y guantes). Si el equipo protector de incendios no está disponible o no se utiliza, apague el incendio desde un sitio protegido o a una distancia de seguridad.

Riesgos no usuales de Fuego y Explosión: Este producto no quemará hasta que el agua se haya evaporado. El residuo puede arder.

Productos de combustión peligrosos: Al quemarse pueden que algunos de los componentes de este producto se descompongan. El humo puede contener componentes tóxicos y/o irritantes no identificados. Los productos de la combustión pueden incluir, pero no exclusivamente: Ácidos orgánicos Hidrocarburos. Monóxido de carbono. Dióxido de carbono (CO₂). Compuestos de benceno.

6. Medidas en caso de vertido accidental

Pasos que deben tomarse si el material es liberado o derramado: Confinar el material derramado si es posible. Barrer. Si es posible, recuperar el producto derramado. Se recogerá en recipientes apropiados y debidamente etiquetados. Ver Sección 13, Consideraciones relativas a la eliminación, para información adicional.

Eliminación de las Fuentes de Ignición: Manténgase lejos de las fuentes de ignición.

Control del Polvo: Tomar cuidado en minimizar la generación de polvo ambiental.

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

Precauciones individuales: El producto derramado puede ocasionar un riesgo de caída por suelo resbaladizo. Usar el equipo de seguridad apropiado. Para información adicional, ver la Sección 8, Controles de exposición/ protección individual.

Protección del medio ambiente: Evitar la entrada en suelo, zanjas, alcantarillas, conducciones de agua y/o aguas subterráneas. Ver sección 12, Información ecológica.

7. Manipulación y almacenamiento

Manipulación

Manejo General: La electricidad estática puede acumularse en perlas secas. Dejar espacio para que se expanda, ya que la resina seca se hinchará cuando se moje y/o cuando cambie de forma iónica. El material de construcción utilizado deberá ser compatible con el suministro, el regenerador, forma iónica y el efluente del proceso de intercambio iónico. Mantenga cerrado el contenedor. El manejo seguro del producto requiere buen orden y limpieza y control del polvo.

Almacenamiento

Consérvese en lugar seco. Mantener el recipiente fuertemente cerrado cuando no se use. La temperatura de almacenaje preferida está ubicada en la mitad inferior del rango dado abajo

- Temperatura del almacenamiento: 0 - 50 °C
- Tiempo de validez: Use dentro de 24 Meses

8. Controles de la exposición/protección personal

Límites de exposición

Ninguno establecido.

Protección Personal

Protección de ojos/cara: Utilice gafas de seguridad.

Protección Cutánea: Use ropa limpia que cubra el cuerpo y con mangas largas.

Protección de las manos: Utilizar guantes químicamente resistentes a este material cuando pueda darse un contacto prolongado o repetido con frecuencia. Si las manos están cortadas o arañadas, utilizar guantes químicamente resistentes a este material incluso para exposiciones breves. Ejemplos de materiales de barrera preferidos para guantes incluyen: Neopreno. Cloruro de Polivinilo ("PVC" ó vinilo) Caucho de nitrilo/butadieno ("nitrilo" o "NBR")
NOTA: La selección de un guante específico para una aplicación determinada y su duración en el lugar de trabajo debería tener en consideración los factores relevantes del lugar de trabajo tales como, y no limitarse a: Otros productos químicos que pudieran manejarse, requisitos físicos (protección contra cortes/pinchazos, destreza, protección térmica), alergias potenciales al propio material de los guantes, así como las instrucciones/ especificaciones dadas por el suministrador de los guantes.

Protección respiratoria: La protección respiratoria no será necesaria.

Ingestión: Practique una buena higiene personal. No coma ó guarde comida en el área de trabajo.

Lávese las manos antes de comer ó fumar.

Medidas de Orden Técnico

Ventilación: Una buena ventilación general será suficiente en la mayoría de las condiciones.

9. Propiedades físicas y químicas

Estado Físico	Perlas
Color	blanco a color de hueso
Olor	Inodoro

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

Punto de Inflamación - Closed Cup	No aplicable.
Limites de Inflamabilidad en el Aire	Inferior: No aplicable. Superior: No aplicable.
Temp. de auto-ignición:	>= 500 °C <i>Bibliografía</i>
Presión de vapor:	No aplicable.
Punto de ebullición (760 mmHg)	No aplicable..
Densidad de vapor (aire=1):	No aplicable.
Peso específico (H2O = 1)	1,04 - 1,4 <i>Bibliografía</i>
Densidad del Sólido	0,801 g/cm ³ <i>Bibliografía</i> (aprox.)
Punto de congelación	No aplicable.
Punto de fusión	No aplicable.
Solubilidad en el Agua (en peso)	insoluble
pH:	No aplicable.
Viscosidad Cinemática	No aplicable.

10. Estabilidad y reactividad

Estabilidad / Inestabilidad

Estable en las condiciones de almacenaje recomendadas. Ver Almacenaje, sección 7.

Condiciones a Evitar: La exposición a temperaturas elevadas puede originar la descomposición del producto.

Materiales Incompatibles: Evite el contacto con los materiales oxidantes. Bajo ciertas condiciones, los compuestos oxidantes como el ácido nítrico atacan las resinas de intercambio orgánicas. Antes de usar compuestos oxidantes fuertes, consultar las fuentes de conocimiento sobre el manejo de estos compuestos. La intensidad de la reacción con los compuestos oxidantes puede variar desde una degradación ligera hasta una reacción explosiva.

Polimerización Peligrosa

No ocurrirá.

Descomposición Térmica

Los productos de descomposición dependen de la temperatura, el suministro de aire y la presencia de otros materiales. Los productos de descomposición pueden incluir, sin limitarse a: Monóxido de carbono. Dióxido de carbono (CO₂). Compuestos aromáticos. Alcoholes. Monómeros de acrilato. Hidrocarburos.

11. Información toxicológica

Toxicidad aguda

Ingestión

No se ha determinado el LD50 por ingestión de una única dosis oral.

Absorción por la Piel

No se ha determinado el LD50 por vía cutánea.

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

12. Información ecológica

DESTINO QUÍMICO

Movimiento y Reparto

Debido al elevado peso molecular, no se espera bioconcentración de componente polimérico. En el medio ambiente terrestre, se espera que el material permanezca en el suelo. En medio acuático, el material se hundirá y permanecerá en el sedimento.

Persistencia y Degradabilidad

Por exposición a la luz solar se espera una fotodegradación superficial. El componente polimérico no es probable que se biodegrade.

ECOTOXICIDAD

No se espera que cause efectos tóxicos agudos, pero los granos pueden causar mecánicamente efectos adversos si son ingeridos por aves acuáticas u organismos acuáticos.

13. Consideraciones relativas a la eliminación

NO ENVIAR A NINGUN DESAGÜE, NI AL SUELO NI A NINGUNA CORRIENTE DE AGUA. Todas las prácticas de vertido deben cumplir las Leyes y Reglamentos Federales, Estatales, Provinciales y Locales. Los reglamentos pueden variar según la localización. El generador de los residuos es el único responsable de la caracterización de los mismos y del cumplimiento de las Leyes aplicables. DOW NO TIENE CONTROL SOBRE LAS PRACTICAS DE GESTIÓN NI LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN DE LAS PARTES QUE MANEJAN O USAN ESTE PRODUCTO. LA INFORMACIÓN PRESENTADA EN ESTE DOCUMENTO SE REFIERE SOLAMENTE AL PRODUCTO ENVIADO EN LAS CONDICIONES PREVISTAS Y DESCRITAS EN LA SECCIÓN DE LA SDS: Información sobre la composición PARA LOS PRODUCTOS NO USADOS NI CONTAMINADOS, las opciones preferidas incluyen el envío a un lugar aprobado y autorizado. Incinerador u otro medio de destrucción térmica. Vertedero. Como un servicio para sus clientes, Dow puede suministrar los nombres de las compañías que gestionan los residuos y otras instalaciones que reciclan, reprocessan o gestionan los productos químicos y plásticos y gestionan los bidones usados.

14. Información relativa al transporte

REGLAMENTACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

TRANSPORTE TERRESTRE (US DOT): Los Reglamentos de Transporte de Productos Peligrosos en América Latina - Región Norte (Colombia, México y Venezuela) respetan el reglamento del US DOT.

TRANSPORTE TERRESTRE - AMÉRICA LATINA REGIÓN NORTE

En conformidad con los reglamentos de la REGIÓN NORTE de América Latina este producto no está clasificado como peligroso según las leyes y normas de los siguientes países: Colombia - Normas Técnicas de Colombia - Decreto 1609 de 31/7/2002. México - Normas Oficiales Mexicanas - NOM's 003-SCT/2000, 002-SCT2, 005-SCT, 010-SCT2, 054-ECOL, 087-ECOL. Venezuela - Ley & Reglamento de Transportes - Enero 2002.

CARRETERA & FERROCARRIL Empacado

NO REGULADO

CARRETERA & FERROCARRIL Granel

NO REGULADO

TRANSPORTE MARÍTIMO - IMDG

NO REGULADO

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

TRANSPORTE AÉREO - ICAO/IATATA

NO REGULADO

Esta información no pretende abarcar toda la información / requisitos legislativos específicos u operacionales del producto. La información adicional sobre el sistema de transporte puede obtenerse a través de un representante autorizado de la organización de ventas o servicio de atención al cliente. Es responsabilidad de la organización del transporte el cumplimiento de todas las leyes, regulaciones y normas aplicables relativas al transporte del producto.

15. Información reglamentaria

US. Toxic Substances Control Act (TSCA)

Todos los componentes de este producto están en el inventario del TSCA o están exentos de los requisitos del TSCA según 40 CFR 720.30

Inventario Europeo de los productos químicos comercializados (EINECS)

Los componentes de este producto figuran en el inventario (EINECS) ó están exentos de su inclusión en el mismo.

Se recomienda que el cliente verifique en el lugar donde se usa este producto si el mismo se encuentra específicamente reglamentado para su aplicación en consumo humano o aplicaciones veterinarias, como aditivo en productos comestibles o farmacéuticos o de envasado, productos sanitarios y cosméticos, o aún como agente controlado reconocido como precursor en la fabricación de drogas, armas químicas y municiones.

16. Otra información

Información Bibliográfica del producto

La información complementaria sobre este producto puede ser obtenida llamando al contacto de ventas o servicio de atención al cliente de Dow Chemical.

Sistema de Clasificación de Peligros

NFPA	Salud	Fuego	Reactividad
	0	1	1

Usos Recomendados y Restricciones.

Principal(es) aplicación(es): Tratamiento de aguas. Manipulación de alimentos.

Revisión

Número de Identificación: 50024 / 1001 / Fecha 16.07.2007 / Versión: 3.0

Las revisiones más recientes están marcadas con doble barra y negrita en la margen izquierda del documento.

Leyenda



N/A	No disponible.
P/P	Peso/Peso
OEL	Límite de Exposición Ocupacional
STEL	Límite Exposición de Corta Duración.
TWA	Promedio Ponderado en Tiempo
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.
DOW IHG	Recomendaciones de Higiene Industrial de Dow
"WEEL"	"Workplace Environmental Exposure Level"
HAZ DES	Designación de los Peligros

The Dow Chemical Company recomienda a cada cliente o usuario que reciba esa HOJA DE INFORMACIÓN PARA MANEJO SEGURO DEL PRODUCTO que la estudie cuidadosamente, y de ser necesario o apropiado, consulte a un especialista con el objeto de conocer los riesgos asociados

Nombre del producto: DOWEX8 MAC-3 CATION EXCHANGE
RESIN

Fecha: 16.07.2007

al producto y comprender los datos de esa hoja. Las informaciones aquí contenidas son verídicas y precisas en cuanto a los datos mencionados. No obstante no se otorga ninguna garantía expresa o implícita. Los requisitos legales y reglamentarios se encuentran sujetos a modificaciones y pueden diferir de una jurisdicción a otra. Es responsabilidad del usuario asegurar que sus actividades cumplan con la legislación en vigor. Las informaciones contenidas en estas HOJAS corresponden exclusivamente al producto tal cual fue despachado, en su envase original. Como las condiciones de uso del producto están fuera del control de nuestra Compañía, corresponde al comprador / usuario determinar las condiciones necesarias para su uso seguro. Debido a la proliferación de fuentes de informaciones, como las hojas de información de otros proveedores, nosotros no somos y no podemos ser responsables de las hojas de información obtenidas de otras fuentes. Si hubiera obtenido una hoja de información de otra fuente distinta o si no estuviera seguro que la misma fuera la vigente, póngase en contacto con nosotros y solicite la información actualizada.

HIDRÓXIDO DE SODIO		ICSC: 0360 Mayo 2010	
CAS: 1310-73-2 NU: 1823 CE Índice Anexo I: 011-002-00-6 CE / EINECS: 215-185-5		Sosa caústica Hidrato de sodio Sosa NaOH Masa molecular: 40.0	
			
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. El contacto con la humedad o con el agua, puede generar calor suficiente para provocar la ignición de materiales combustibles.	NO poner en contacto con el agua.	En caso de incendio en el entorno: usar un medio de extinción adecuado.
EXPLOSIÓN	Riesgo de incendio y explosión en contacto con: (ver Peligros Químicos).	NO poner en contacto con materiales incompatibles. (Ver Peligros Químicos).	
EXPOSICIÓN		¡EVITAR LA DISPERSIÓN DEL POLVO! ¡EVITAR TODO CONTACTO!	¡CONSULTAR AL MÉDICO EN TODOS LOS CASOS!
Inhalación	Tos. Dolor de garganta. Sensación de quemazón. Jadeo.	Extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Enrojecimiento. Dolor. Graves quemaduras cutáneas. Ampollas.	Guantes de protección. Traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar la piel con agua abundante o ducharse durante 15 minutos como mínimo. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa. Quemaduras graves.	Pantalla facial o protección ocular combinada con protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Dolor abdominal. Quemaduras en la boca y la garganta. Sensación de quemazón en la garganta y el pecho. Náuseas. Vómitos. Shock o colapso.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. Dar a beber un vaso pequeño de agua, pocos minutos después de la ingestión. Proporcionar asistencia médica inmediatamente.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Protección personal: traje de protección química, incluyendo equipo autónomo de respiración. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. Barrer la sustancia derramada e introducirla en un recipiente de plástico. Recoger cuidadosamente el residuo y trasladarlo a continuación a un lugar seguro.		No transportar con alimentos y piensos. Clasificación UE Símbolo: C R: 35 S: (1/2)-26-37/39-45 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 8 Grupo de Envasado NU: II Clasificación GHS Peligro Nocivo en caso de ingestión. Provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares. Puede provocar irritación respiratoria.	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Código NFPA: H3; F0; R1		Separado de alimentos y piensos, ácidos fuertes y metales. Almacenar en el recipiente original. Mantener en lugar seco. Bien cerrado. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2010			
			

VÉASE INFORMACIÓN IMPORTANTE AL DORSO

HIDRÓXIDO DE SODIO		ICSC: 0360
DATOS IMPORTANTES		
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO Sólido blanco e higroscópico, en diversas formas</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS La disolución en agua es una base fuerte que reacciona violentamente con ácidos y es corrosiva con metales tales como: aluminio, estaño, plomo y cinc, formando gas combustible (hidrógeno - ver FISQ:0001). Reacciona con sales de amonio produciendo amoníaco, originando peligro de incendio. El contacto con la humedad o con el agua genera calor. (Ver Notas).</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN TLV: 2 mg/m³ (Valor techo) (ACGIH 2010). MAK: Ilb (no establecido pero hay datos disponibles) (DFG 2009).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN Efectos locales graves</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN Puede alcanzarse rápidamente una concentración nociva de partículas suspendidas en el aire cuando se dispersa.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN La sustancia es corrosiva para los ojos, la piel y el tracto respiratorio. Corrosivo por ingestión.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis.</p>	
PROPIEDADES FÍSICAS		
<p>Punto de ebullición: 1388°C Punto de fusión: 318°C Densidad: 2.1 g/cm³</p> <p>Solubilidad en agua, g/100 ml a 20°C: 109 (muy elevada).</p>		
DATOS AMBIENTALES		
Esta sustancia puede ser peligrosa para el medio ambiente. Debe prestarse atención especial a los organismos acuáticos.		
NOTAS		
El valor límite de exposición laboral aplicable no debe ser superado en ningún momento por la exposición en el trabajo. NO verter NUNCA agua sobre esta sustancia; cuando se deba disolver o diluir, añadirla al agua siempre lentamente. Otro n° NU: NU1824 Disolución de hidróxido de sodio, clasificación de peligro 8, grupo de envasado II-III.		
INFORMACIÓN ADICIONAL		
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2011):</p> <p>VLA-EC: 2 mg/m³</p>		
NOTA LEGAL	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.	
© IPCS, CE 2010		

***ANEXO II:
TÉCNICAS PARA ANÁLISIS Y CONTROL DE
CALIDAD***

TÉCNICA T-01 - N° 370 FARMACOPEA ARGENTINA “ENSAYOS DE ESTERILIDAD”

Ensayo empleado para verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos esterilizados o preparados asépticamente. Durante el desarrollo del ensayo, el área de trabajo no debe estar expuesta a la luz ultravioleta directa ni sometida a otros agentes esterilizantes.

La ausencia de contaminación microbiana, evidenciada por este procedimiento, confirma que el producto cumple con los requisitos del ensayo, aunque el mismo no es suficiente para suponer esterilidad de la totalidad del lote ensayado, dadas las limitaciones inherentes a la estadística del muestreo. La condición de estéril se asegura a través de la validación del proceso de esterilización o del procesamiento aséptico.

Procedimiento

El ensayo debe realizarse en condiciones asépticas bajo un flujo laminar, cuya velocidad de aire homogénea sea aproximadamente $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ en posición de trabajo, en un área de calidad no inferior a la empleada en la fabricación. Puede realizarse de dos maneras: por transferencia directa de la muestra al medio o mediante el método de filtración por membrana. A menos que se especifique otro método, emplear el método de filtración por membrana.

Incubar la mezcla de ensayo no menos de 14 días con medio Tioglicolato o caldo Tioglicolato alternativo a una temperatura entre 30 y 35 °C, y con caldo digerido de caseína-soja a una temperatura comprendida entre 20 y 25 °C.

Soluciones acuosas

Emplear muestras iguales al 10% del volumen y no menor a 20 mL. Transferir una pequeña porción del diluyente para humedecer la membrana. Luego transferir el contenido de la muestra a la unidad filtrante, efectuar una dilución previa, si fuera necesario, y filtrar. Salvo que el producto no tenga propiedades antimicrobianas, lavar la membrana con diluyente, al menos 3 veces con no menos de 100 mL cada vez y no más de 5 lavados de 200 mL cada uno. Transferir la membrana completa o cortarla en dos partes iguales y transferir a los medios adecuados. En caso de sistemas cerrados transferir los medios a las unidades filtrantes. Incubar los medios durante no menos de 14 días.

Resultados

A intervalos, durante y al final del periodo de incubación, examinar los medios de cultivo en busca de evidencia macroscópica de crecimiento microbiano. Si no hay tal evidencia, la muestra cumple con el ensayo de esterilidad. Si en cambio hay evidencia de desarrollo microbiano, la muestra no cumple con el ensayo, a menos que pueda demostrarse claramente que el ensayo es inválido y que la causa de la contaminación no está relacionada con el producto.

TÉCNICA T-02 - N° 475 FARMACOPEA ARGENTINA “ESTERILIZACIÓN EN EQUIPOS”

Indicadores biológicos

Son preparaciones normalizadas de microorganismos seleccionados que se utilizan para valorar la eficacia de los procedimientos de esterilización. Habitualmente se presentan bajo la forma de una

población de esporas bacterianas dispuestas sobre un soporte inerte o portador (disco o tira de papel de filtro, vidrio o plástico). Pueden emplearse también indicadores biológicos con más de una especie de bacteria sobre el mismo soporte. El portador inoculado se encuentra dentro de un empaque o envase primario que lo protege de cualquier deterioro o contaminación, pero que permite el pasaje del agente esterilizante.

La elección del organismo indicador para el método de esterilización se realiza de acuerdo a los siguientes requisitos:

- Resistencia elevada de la cepa de ensayo al método de esterilización previsto, en comparación a la resistencia de todos los microorganismos patógenos y de los que pueden producir contaminación del producto.
- La cepa de ensayo no debe ser patógena.
- La cepa de ensayo debe poder cultivarse con facilidad.

Se recomienda que se coloquen los indicadores biológicos en los lugares menos accesibles al agente esterilizante y bajo las mismas condiciones de empaque que el material a procesar. Después de la incubación, la existencia de crecimiento de los microorganismos de referencia que han sido sometidos al proceso de esterilización demuestra que dicho procedimiento ha sido ineficiente.

Para esterilización por vapor se recomienda el uso de las esporas de *Geobacillus stearothermophilus*, ATCC 7953. El número de esporas viables por soporte debe ser no menor de 1×10^5 y el tiempo de mantención a 121 °C superior a 1,5 minutos. Se debe verificar que luego de la exposición de los indicadores al calor húmedo a 121 ± 1 °C durante 6 minutos queden esporas capaces de germinar y que no haya crecimiento del microorganismo de referencia después que los indicadores biológicos hayan sido expuestos al agente esterilizante durante 15 minutos.

TÉCNICA T-03 - MÉTODO 2.2.1 FARMACOPEA EUROPEA “MEDICIÓN DE CONCENTRACIÓN CELULAR”

Se mide la densidad óptica de una muestra con un espectrofotómetro a 660 nm. De ser necesario, realizar la dilución de la muestra. La correlación entre la absorbancia medida y el peso seco de células (PSC, en g/L) es:

$$PSC = 75,44 \cdot abs + 1,85$$

TÉCNICA T-04 - N° 109 FARMACOPEA ARGENTINA “MEDICIÓN DE LA VISCOSIDAD”

Materiales y Reactivos

Solución de muestra. Filtrar 100,0 g de la muestra a examinar pasándola a través de un filtro de vidrio sinterizado. Descartar los primeros 10 mL.

El Equipo que se utiliza es un viscosímetro de nivel suspendido (Ubbelohde). Constante del viscosímetro: $0,005 \text{ mm}^2/\text{s}^2$, viscosidad cinemática entre $1\text{-}5 \text{ mm}^2/\text{s}$, diámetro interno del tubo (R) $0,53 \text{ mm}$, volumen del bulbo (C) $5,6 \text{ ml}$, diámetro interno del tubo (N) $2,8\text{-}3,2 \text{ mm}$.

Procedimiento

Determinar el tiempo de flujo para la solución de muestra a $25,00 \pm 0,03 \text{ }^\circ\text{C}$. Emplear un viscosímetro de nivel suspendido apropiado con el extremo capilar inferior en forma de embudo. Emplear el mismo viscosímetro en todas las mediciones, medir los tiempos de flujo de salida al menos por triplicado.

El tiempo de flujo es el tiempo requerido para que el nivel de líquido fluya de una marca a la otra, medido con un cronómetro con una precisión de $1/5$ de segundo. El resultado es válido solo si dos mediciones consecutivas no difieren en más de 1% . El promedio de todas las mediciones realizadas es el tiempo de flujo del líquido analizado.

Resultados

Calcular la viscosidad dinámica en $\text{mPa}\cdot\text{s}$ (cp) empleando la siguiente fórmula:

$$\eta = k \cdot \rho \cdot t$$

Dónde:

k: constante del viscosímetro (mm^2/s^2).

ρ : densidad del líquido examinado obtenida como múltiplo de su densidad relativa por $0,998$ (mg/mm^3).

t: tiempo de flujo del líquido examinado (s).

TÉCNICA T-05 – N° 250 FARMACOPEA ARGENTINA “DETERMINACIÓN DEL PH”

El pH es un índice numérico que se emplea para expresar el grado de acidez o alcalinidad de una solución. La determinación del pH se realiza empleando un medidor de pH, calibrado y capaz de reproducir valores de pH con variaciones menores a $0,02$ unidades de pH, empleando un electrodo indicador sensible a la actividad del ion hidrógeno, como el electrodo de vidrio, y un electrodo de referencia apropiado, como por ej., calomel o plata-cloruro de plata. La determinación del pH se realiza mediante la medición de la diferencia de potencial entre el par de electrodos.

Soluciones buffer de referencia

Todas las soluciones a examinar y los buffer de referencia deben prepararse empleando agua libre de dióxido de carbono. Las soluciones buffer deben almacenarse en envases químicamente resistentes, de cierre perfecto, y emplearse dentro de los 3 meses de preparadas.

- Tetraoxalato de potasio $0,05 \text{ M}$ (pH $1,68$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$): disolver $12,61 \text{ g}$ de $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en agua hasta obtener 1 litro.
- Biftalato de potasio $0,05 \text{ M}$ (pH $4,00$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$): Disolver $10,21 \text{ g}$ de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previamente secado a $110 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, en agua hasta obtener 1 litro.

- Fosfato equimolar 0,05 M (pH 6,88 a 20 °C): Disolver 3,53 g de Na_2HPO_4 y 3,39 g de KH_2PO_4 , previamente secados a 120 °C durante 2 horas, en agua hasta obtener 1 litro.
- Tetraborato de sodio 0,01 M (pH 9,23 a 20 °C): Disolver 3,80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ en agua hasta obtener 1 litro. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Procedimiento

Las mediciones se hacen a 25 ± 2 °C, a menos que se especifique de otro modo para una sustancia en particular. Es recomendable emplear un medidor de pH que incluya corrección por temperatura. El medidor se calibra con una solución buffer de biftalato de potasio y otra solución buffer a diferente pH. Se mide el pH de una tercera solución buffer a un pH intermedio entre las dos anteriores, y la lectura obtenida no debe diferir en más de 0,05 unidades de pH del valor correspondiente a dicha solución. Sumergir los electrodos en la solución a examinar y registrar la lectura en las mismas condiciones que para las soluciones buffer.

Si el equipo se emplea frecuentemente, los controles deben realizarse periódicamente. Si no, la calibración debe realizarse antes de realizar cada medición.

Muestra líquida: Efectuar la medición luego de calibrar el equipo sumergiendo los electrodos en la misma. De ser necesario emplear agua libre de dióxido de carbono para diluir la muestra.

Muestra sólida: Disolver la sustancia a examinar en agua libre de dióxido de carbono hasta obtener una solución con una cantidad equivalente a 5 mg de sustancia seca por mililitro.

TÉCNICA T-06 – N° 90 FARMACOPEA ARGENTINA “CONTROL MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO OBLIGATORIAMENTE ESTÉRILES – RECuento DE MICROORGANISMOS AEROBIOS TOTALES”

Cuando sea posible su aplicación, el método de elección es el de Recuento en placa. En caso contrario se podrán utilizar los métodos por filtración o en tubos múltiples (número más probable - NMP). Estos dos últimos métodos no se encuentran explicados, para más información consultar el libro de Farmacopea Argentina - Volumen 4.

Materiales y reactivos

Para dicho análisis se requieren diluyente, Agar Digerido de Caseína-Soja, Placas de Petri estériles (2 por método), Incubadora (30-35 °C).

Preparación de la muestra: Disolver o suspender 10 g o 10 mL de muestra en el diluyente para obtener una dilución 1:10 o la resultante de la Validez. Las diluciones así preparadas no deben dejarse más de 1 hora antes de completar el ensayo.

Siembra en profundidad

Transferir 1 mL de la dilución final a cada una de dos placas de Petri estériles. Agregar inmediatamente a cada placa entre 15 y 20 mL del Agar Digerido de Caseína-Soja previamente fundido y enfriado a 45 °C. Tapar las placas de Petri, homogeneizar la muestra con el agar por rotación de las placas y dejar solidificar a temperatura ambiente. Invertir las placas de Petri e incubar

a 30 - 35 °C durante no menos de 3 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo. Contar el número de colonias y expresar el promedio para las dos placas en términos del número de unidades formadoras de colonias por g (UFC/g) o por mL de muestra (UFC/mL). Si no se detectan colonias en las placas, expresar los resultados como menor a la inversa del valor de la dilución utilizada, por ejemplo, para la dilución 1:10 se expresa como menor a 10 UFC/g o mL de muestra. Tener en cuenta que el resultado se debe expresar en función de la dilución y el volumen sembrado.

Siembra en superficie

Sembrar en superficie no más de 0,1 mL de la dilución final sobre al menos dos placas con Agar Digerido de Caseína-Soja previamente secadas en incubadora o campana de flujo laminar. Incubar a 30 - 35 °C durante no menos de 3 días. Luego de la incubación, examinar las placas para observar si hubo desarrollo. Contar el número de colonias y expresar el promedio para las dos placas como el número de unidades formadoras de colonias por g (UFC/g) o por ml de muestra (UFC/mL). Si no se detectan colonias en las placas, expresar los resultados como menor a la inversa del valor de la dilución utilizada y el volumen sembrado.

Resultado

En los métodos de recuento en placa el número de microorganismos aerobios totales se informará como la sumatoria de todas las colonias desarrolladas en las placas de Agar Digerido de Caseína-Soja incluidos hongos filamentosos y levaduras.

TÉCNICA T-07 – N° 160 FARMACOPEA ARGENTINA “DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD”

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, la determinación de la densidad relativa se realiza a 20 °C.

Procedimiento

Emplear un picnómetro perfectamente seco. Determinar el peso del picnómetro vacío y el peso de agua contenida en el picnómetro, recientemente hervida y enfriada a 20 °C. Al peso obtenido, sustraer el peso del picnómetro vacío. Llenar el picnómetro con la sustancia a ensayar a 20 °C. Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a la misma temperatura, eliminar el exceso de líquido y pesar. Al peso obtenido, sustraer el peso del picnómetro vacío. Si el picnómetro contiene menos de 20 mL, las pesadas deben efectuarse con una aproximación de $\pm 0,001$ g; y si contiene más de 20 mL, con una aproximación de $\pm 0,01$ g.

A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, la densidad relativa de la sustancia es el cociente entre el peso de la sustancia contenida en el picnómetro menos el peso del picnómetro vacío y el peso de agua contenida en el mismo menos el peso del picnómetro vacío.

TÉCNICA T-08 – N° 10406 MANUAL DE PROCEDIMIENTOS ANALITOS PARA AGUAS Y EFLUENTES “SÓLIDOS SUSPENDIDOS TOTALES”

Esta normativa técnica se utiliza para la determinación de sólidos suspendidos totales, volátiles y fijos, en aguas, efluentes industriales y domésticos.

Los sólidos suspendidos totales son los materiales retenidos por un filtro estándar de fibra de vidrio y secado a 103-105 °C. Los sólidos suspendidos fijos son los residuos resultantes luego de calcinar a 550±50 °C la muestra retenida en el filtro. Y los sólidos suspendidos volátiles corresponden a los compuestos perdidos durante la calcinación a 550±50 °C de la muestra retenida en el filtro. Se determinan por diferencia de peso entre sólidos suspendidos totales y fijos.

Muestreo y preservación de la muestra

La muestra se debe recolectar en botellas de vidrio o plástico de 1 L de capacidad. Refrigerarlas a 4 ° C. Analizar antes de 24 horas de preferencia, como máximo 7 días de realizado el muestreo.

Equipos y materiales

- Filtros de fibra de vidrio: Whatman 934 AH o Gelman A/E o Milipore AP 40. Preferentemente de 4,7 cm de diámetro.
- Equipo de filtración por vacío: embudo de membrana filtrante, preferentemente de 4,7 cm de diámetro, frasco de succión de suficiente capacidad para la muestra, trampa de agua, bomba de vacío.
- Estufa para operar a 103-105 °C.
- Mufla para operar a 550 ± 50 °C.
- Desecador conteniendo un desecante con indicador coloreado de humedad.
- Balanza analítica de precisión 0,1 mg.
- Probetas

Procedimiento

- Preparación del papel de filtro: Colocar el filtro en el embudo de filtración. Aplicar vacío y enjuagar con tres porciones de 20 mL de agua destilada. Continuar la succión hasta eliminar totalmente el agua. Secar en estufa 103-105 °C por 1 hora en un soporte de porcelana o similar. Si se va a determinar volátiles muflar por 15 min a 550 °C, enfriar en desecador y pesar. Repetir el ciclo de muflado, enfriado y pesado hasta peso constante.
- Determinación:
 - a) Una vez que se obtuvo el peso constante del filtro, pesarlo inmediatamente antes de usarlo.
 - b) Colocar el filtro en el embudo de filtración, mojar el filtro con una pequeña cantidad de agua destilada.
 - c) Tomar un volumen de muestra homogeneizada que de un residuo seco entre 2,5 y 200 mg. Verter el volumen medido en el embudo de filtración. Comenzar la succión. Lavar 3 veces sucesivas con 10 mL de agua destilada cada vez, permitiendo un completo drenaje en los lavados. Continuar la succión por 3 minutos hasta que la filtración sea completa.
 - d) Remover el filtro y colocarlo sobre un soporte de porcelana. Secar por 1 hora a 103-105 °C en estufa, enfriar en desecador hasta temperatura ambiente y pesar. Repetir el ciclo de

secado, enfriado, y pesado hasta peso constante o hasta que la pérdida de peso sea menor que el 4% del peso previo o 0,5 mg.

- e) Colocar el filtro anterior en la mufla a 550 ± 50 °C durante 1 hora. Enfriar en desecador y pesar. Repetir la secuencia hasta obtener peso constante o hasta que la pérdida de peso sea menor que el 4% del peso previo o 0,5 mg.

Cálculo y expresión de resultados

$$SST, \frac{mg}{L} = \frac{(P_2 - P_1) \cdot 1000}{V}$$

$$SSF, \frac{mg}{L} = \frac{(P_3 - P_1) \cdot 1000}{V}$$

$$SSV, \frac{mg}{L} = SST - SSF$$

Donde:

SST = sólidos suspendidos totales en mg/L.

SSF = sólidos suspendidos fijos en mg/L.

SSV = sólidos suspendidos volátiles en mg/L.

P1 = peso del filtro preparado en mg.

P2 = peso del filtro más el residuo seco a 103-105 °C en mg.

P3 = peso del filtro más el residuo calcinado a 550 °C en mg.

V = volumen de muestra tomado en mL.

TÉCNICA T-09 – N° 10603 MANUAL DE PROCEDIMIENTOS ANALITICOS PARA AGUAS Y EFLUENTES “DETERMINACIÓN DE DUREZA TOTAL”

Esta normativa técnica se utiliza para la determinación de dureza total en aguas superficiales, subterráneas y efluentes domésticos e industriales.

La dureza total se define como la suma de concentración de iones calcio y magnesio, expresados como carbonato de calcio, en mg/L.

Método titulométrico con EDTA

Los iones calcio y magnesio forman complejos estables con etilendiaminotetra-acetato disódico. El punto final de la titulación es detectado por el indicador Negro de Eriocromo-T, el cual posee rosado en la presencia de calcio y magnesio y un color azul cuando los cationes están formando complejo con EDTA.

Muestreo y preservación

Recolectar la muestra en envases de plástico o vidrio. Acidificar con HNO₃ hasta pH < 2. La muestra puede ser almacenada hasta 6 meses.

Materiales y reactivos

- Matraz erlenmeyer de 250 mL.
- Buretas de 25 mL.
- Pipetas aforadas de 10 mL.
- Pipetas graduadas de 1 mL.
- Matraz aforado de 1000 mL.
- Solución Buffer - disolver 1,179 g de etilendiaminotetra-acetato disódico dihidratado y 780 mg de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ o 644 mg de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 50 mL de agua destilada. Agregar a esta solución 16,9 g de cloruro de amonio (NH_4Cl) y 143 mL de hidróxido de amonio (NH_4OH) concentrado. Mezclar y diluir a 250 mL con agua destilada. Almacenar en botella de plástico.
- Indicador Negro de Eriocromo-T (NET) - mezclar 0,5 g de NET con 100 g de NaCl. Pulverizar en mortero.
- Solución titulante de EDTA 0,01M - disolver 3,723 g de etilendiaminotetra-acetato disódico dihidratado en agua destilada y diluir a 1000 mL. Guardar en botella de plástico. Titular contra solución patrón de calcio.
- Solución estándar de calcio, 1 g CaCO_3/L - pesar 1,000 g de CaCO_3 anhidro seco en un matraz erlenmeyer de 500 mL. Agregar lentamente solución de HCl 6 N hasta que todo el carbonato de calcio se halla disuelto. Agregar 200 mL de agua destilada y hervir 5 minutos para eliminar completamente el CO_2 . Enfriar, agregar unas gotas de rojo de metilo y ajustar al color intermedio naranja agregando solución 3N de NH_4OH o solución 6 N de HCl. Transferir cuantitativamente y enrasar a 1000 mL en matraz aforado con agua destilada.

Procedimiento

- Titulación de la solución de EDTA:
 - a) Tomar 10.0 mL de solución estándar de calcio y diluir a 50 mL en un matraz erlenmeyer. Agregar 1.0 mL de solución buffer. El pH deberá estar entre 10.0 y 10.1, en caso contrario descartar la solución buffer.
 - b) Agregar una punta de espátula de reactivo indicador. Titular con solución de EDTA lentamente y agitando continuamente hasta viraje del color de la solución de rosado a azul. Completar la titulación dentro de los cinco minutos siguientes al agregado de la solución buffer.
- Titulación de la muestra:
 - a) Seleccionar un volumen de muestra que requiera un gasto de EDTA menor a 15 mL. Diluir la muestra a 50 mL con agua destilada. Agregar 1 o 2 mL de solución buffer. El pH deberá ser $10,0 \pm 0,1$, en caso contrario descartar la solución buffer.
 - b) Agregar una punta de espátula de reactivo indicador. Titular con solución de EDTA lentamente y agitando continuamente hasta viraje de color de la solución de rosado a azul. Completar la titulación dentro de los cinco minutos siguiente al agregado de la solución buffer.

Cálculo y expresión de resultados

$$T = \frac{P \cdot V_1}{G_1}$$

Donde:

T: mg de CaCO₃ equivalentes a 1000 mL de EDTA.

P: mg CaCO₃ /L de la solución estándar de calcio.

V1: volumen de solución estándar de calcio tomados en la titulación de la solución de EDTA, (10,0 mL).

G 1: gasto de la solución de EDTA consumidos en su titulación.

$$\text{Dureza total, } \frac{\text{mgCaCO}_3}{L} = \frac{T \cdot G_2}{V_2}$$

Donde:

V2: volumen de muestra tomados para la determinación, mL.

G2: volumen de solución de EDTA consumidos en la titulación de la muestra, mL.

TÉCNICA T-10 – N° 9213E STANDARD METHODS “TÉCNICA DE FILTRO DE MEMBRANA PARA *Pseudomonas aeruginosa*”

Medios de cultivo

- Agar M-PA
- Agar de leche

Procedimiento

- Pruebas presuntivas: filtre 200 mL o menos de aguas naturales o hasta 500 mL de aguas de piscinas a través de filtros de membrana estériles. Coloque cada membrana en una placa vertida de agar M-PA modificado para que no haya espacio de aire entre la membrana y la superficie de agar. Invertir las placas e incubar a 41,5 ± 0,5 °C durante 72 h.
Típicamente, las colonias de *P. aeruginosa* tienen un diámetro de 0,8 a 2,2 mm y una apariencia plana con bordes exteriores claros y centros de color marrón a negro verdoso. Cuente las colonias típicas, preferiblemente de filtros que contienen de 20 a 80 colonias. Use una lupa de 10 a 15 potencias como ayuda para el conteo de colonias.
- Pruebas de confirmación: use agar de leche para confirmar una serie de colonias típicas y atípicas. Haga una racha única (de 2 a 4 cm de largo) de una colonia aislada en una placa de agar de leche e incube a 35 ± 1.0 °C durante 24 h. *P. aeruginosa* hidroliza la caseína y produce un pigmento difusible de color amarillento a verde.

Interpretación y cálculo de la densidad

La confirmación no se requiere rutinariamente. En ausencia de confirmación, informe los resultados como el número de presunta *P. aeruginosa* / 100 mL.

TÉCNICA T-11 – N° 40 FARMACOPEA ARGENTINA “CARBONO ORGÁNICO TOTAL”

Este ensayo se emplea para determinar la cantidad de carbono que forma parte de los compuestos orgánicos presentes en el agua. Normalmente, el carbono orgánico es oxidado a dióxido de carbono por combustión, por radiación ultravioleta o por la adición de agentes oxidantes. La cantidad de dióxido de carbono generada en el proceso de descomposición es medida empleando un método apropiado, como por ej., por medio de un analizador infrarrojo de gases, por medición de la conductividad eléctrica o de la resistividad. La cantidad de carbono orgánico presente en el agua puede calcularse a partir de la cantidad de dióxido de carbono medida por los métodos mencionados anteriormente.

El carbono presente en el agua puede tener dos orígenes: carbono orgánico y carbono inorgánico. La cantidad de carbono orgánico se mide por dos métodos: uno se basa en medir la cantidad de carbono total en el agua, a la cual finalmente se le resta la cantidad de carbono inorgánico; el otro se basa en extraer el carbono inorgánico del agua a ensayar, quedando finalmente una cantidad remanente de carbono que representa al orgánico.

Aparato

Consta de un inyector para la muestra, un dispositivo de descomposición, un sistema de separación del dióxido de carbono, un detector y un procesador de datos o un registrador. Debe calibrarse según las instrucciones del fabricante y debe ser capaz de medir cantidades de carbono orgánico por debajo de 0,050 mg por litro.

El inyector está destinado a permitir la inyección de una cantidad específica de muestra por medio de una microjeringa u otro dispositivo de muestreo. El dispositivo de descomposición, empleado para la combustión, consta de un tubo de combustión y un horno eléctrico para calentar la muestra. Ambos dispositivos se ajustan para operar a temperaturas específicas. El dispositivo de descomposición para radiación ultravioleta o para la adición de agentes oxidantes puede constar, tanto de un compartimento para la reacción de oxidación y una lámpara de rayos ultravioleta, o bien de la combinación de una lámpara ultravioleta con un inyector para el reactivo oxidante o de la combinación de un sistema de calentamiento con un inyector para el reactivo oxidante. El dispositivo de descomposición para ambos métodos, cuando se emplea una solución de dodecilmecanosulfonato de sodio como muestra, debe generar no menos de 0,450 mg por litro de carbono orgánico (el valor teórico del carbono orgánico total en esta solución es de 0,806 mg por litro). El sistema de separación de dióxido de carbono elimina el agua formada en el proceso de descomposición o separa dióxido de carbono de los productos de descomposición y demás componentes de la muestra. Para detectar dióxido de carbono se emplea un analizador infrarrojo de gases y un medidor de conductividad o de resistencia eléctrica, los cuales son capaces de convertir la concentración de dióxido de carbono en una señal eléctrica cuantificable. El procesador

de datos calcula la concentración de carbono orgánico total en la muestra, basándose en la señal eléctrica originada por el detector.

Reactivos y soluciones estándar

Alternativamente a los reactivos y soluciones descriptos a continuación, pueden emplearse aquellos suministrados o recomendados por el fabricante del aparato.

- Agua para realizar mediciones - Se emplea para preparar las soluciones estándar, las soluciones del reactivo oxidante o para lavar el equipo. La cantidad de carbono orgánico, cuando se recolecta dentro del envase de muestra, no debe ser mayor de 0,250 mg por litro.
- Solución estándar de biftalato de potasio - La concentración de esta solución es determinada según las especificaciones del fabricante del aparato. Secar el biftalato de potasio a 105 °C durante 4 horas y dejar enfriar en un desecador con gel de sílice. Pesar exactamente la cantidad especificada de biftalato de potasio seco y disolver en agua para realizar mediciones.
- Solución estándar para medir carbono inorgánico - La concentración de esta solución es determinada según las indicaciones del fabricante del aparato. Secar bicarbonato de sodio en un desecador con ácido sulfúrico durante no menos de 18 horas. Secar, separadamente, carbonato de sodio entre 500 y 600 °C durante 30 minutos y dejarlo enfriar en un desecador con gel de sílice. Pesar exactamente las cantidades especificadas de los compuestos de modo que la relación de su contenido de carbono sea (1:1) y disolver en agua para realizar mediciones.
- Reactivo oxidante - Disolver la cantidad especificada de persulfato de potasio u otra sustancia que se pueda emplear con el mismo propósito en agua para realizar mediciones, para lograr la concentración sugerida para el aparato.
- Gas para eliminar el carbono inorgánico o gas transportador - Si fuera necesario, emplear para dicho propósito nitrógeno, oxígeno u otros gases.
- Acido para eliminar el carbono inorgánico - Ácido clorhídrico diluido, ácido fosfórico o cualquier otro ácido que se pueda emplear para dicho propósito, en suficiente cantidad de agua para realizar mediciones, para obtener la concentración especificada por el fabricante del aparato.

Procedimiento

Emplear el método analítico apropiado según el aparato. Sumergir el recipiente para la muestra, antes de ser empleado en una mezcla de peróxido de hidrógeno al 30% y ácido nítrico diluido (1:1), lavando finalmente con agua para realizar mediciones. Lavar la microjeringa con una mezcla constituida por una solución de hidróxido de sodio (1 en 20) y etanol anhidro (1:1) o ácido clorhídrico diluido (1 en 4), lavando finalmente con agua para realizar mediciones.

Calibrar el aparato con la solución estándar de biftalato de potasio o la recomendada por el fabricante del aparato, emplear el procedimiento sugerido por el fabricante.

Es recomendable que el aparato se instale en la línea de producción del agua a ensayar. De no ser así, llevar a cabo este ensayo en un área libre de solventes orgánico u otras sustancias que afecten el resultado del ensayo. Realizar las mediciones inmediatamente después de la recolección de la muestra.

MEDICIÓN DEL CARBONO ORGÁNICO POR SUSTRACCIÓN DEL CARBONO INORGÁNICO DEL CARBONO TOTAL

De acuerdo con los procedimientos del ensayo establecidos por el fabricante del aparato, inyectar en el dispositivo de inyección un volumen de muestra apropiado en relación con la cantidad de carbono a determinar y descomponer el carbono orgánico e inorgánico presentes en la muestra. Detectar el dióxido de carbono generado y calcular la cantidad de carbono total, emplear para ello un procesador de datos o un registrador. Determinar exclusivamente la cantidad de carbono inorgánico del mismo modo en que se realizó la determinación de carbono total, modificando la configuración del aparato si fuera necesario. La cantidad de carbono orgánico se obtiene restando la cantidad de carbono inorgánico de la cantidad de carbono total.

MEDICIÓN DEL CARBONO ORGÁNICO DESPUÉS DE LA EXTRACCIÓN DEL CARBONO INORGÁNICO

Extraer el carbono inorgánico de la muestra por adición de ácido para eliminar el carbono inorgánico seguido por el burbujeo del gas transportador (como por ej., nitrógeno) si fuera necesario. De acuerdo con los procedimientos del ensayo establecidos por el fabricante del aparato, inyectar en el dispositivo de inyección un volumen de muestra apropiado en relación con la cantidad de carbono a determinar y descomponer la muestra. Detectar el dióxido de carbono generado por medio del detector y calcular la cantidad de carbono orgánico, empleando un procesador de datos o un registrador.

Para el caso de los aparatos que directamente extraen el carbono inorgánico, inyectar primero en el dispositivo de inyección un volumen de muestra apropiado en relación con la cantidad de carbono a determinar, de acuerdo con los procedimientos del ensayo establecidos por el fabricante del aparato. Extraer de la muestra el carbono inorgánico por adición de ácido para eliminar el carbono inorgánico en el dispositivo de descomposición y burbujear con gas transportador para eliminar el carbono inorgánico.

Descomponer el carbono orgánico, detectar el dióxido de carbono generado y calcular la cantidad de carbono orgánico, empleando un procesador de datos o un registrador.

TÉCNICA T-12 – N° 70 FARMACOPEA ARGENTINA “CONDUCTIVIDAD”

La conductividad k , de una solución es por definición la función inversa de la resistividad ρ . La resistencia R , de un conductor de sección transversal A , y longitud L , está dada por la siguiente expresión:

$$R = \rho \cdot \frac{L}{A}$$

O sea,

$$R = \frac{1}{k} \cdot \frac{L}{A} \quad \text{ó} \quad k = \frac{1}{R} \cdot \frac{L}{A}$$

La unidad de conductividad en el Sistema Internacional es el siemens por metro ($S\ m^{-1}$). En la práctica la conductividad eléctrica de una solución se expresa en siemens por centímetro ($S\ cm^{-1}$) o en microsiemens por centímetro ($\mu S\ cm^{-1}$). La unidad de resistividad en el Sistema Internacional es el ohm por metro ($\Omega.m$) y para el caso de la resistividad de soluciones es el ohm por centímetro ($\Omega.cm$). A menos que se especifique de otro modo, la temperatura para la expresión de la conductividad o la resistividad es de 20 °C.

Aparato

Emplear un conductímetro o resistómetro, el cual mide la resistencia de una columna de líquido entre los electrodos de un dispositivo de medida sumergido (celda conductimétrica). El aparato se provee con corriente alterna para evitar los efectos de polarización del electrodo y está equipado con un dispositivo de compensación de temperatura o un termómetro de precisión.

La celda conductimétrica contiene dos electrodos paralelos de platino, recubiertos con negro de platino, cada uno con un área A, y separados uno de otro por una distancia L. Ambos están generalmente protegidos por un tubo de vidrio que permite un buen intercambio entre la solución y los electrodos.

La constante C, de la celda conductimétrica se expresa en cm^{-1} de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$C = \alpha \cdot \frac{L}{A}$$

En la cual α es un coeficiente adimensional característico del diseño de la celda.

Preparación de soluciones estándar

Preparar tres soluciones estándar que contengan 0,7455, 0,0746 y 0,0149 g, respectivamente de cloruro de potasio por cada 1 kg de solución, empleando agua, con una conductividad no mayor de $2\ \mu S\ cm^{-1}$.

La conductividad y la resistividad de las tres soluciones de cloruro de potasio a 20 °C se indican en la tabla siguiente.

Concentración en g por cada kg de solución	Conductividad $\mu S\ cm^{-1}$	Resistividad Ωm
0,7455	1330	752
0,0746	133	7519
0,0149	26,6	37549

Si la determinación no se puede realizar a 20 °C, emplear la siguiente ecuación para corregir la conductividad de las soluciones de cloruro de potasio indicadas en la tabla. [NOTA: esta ecuación es válida sólo a temperaturas en el intervalo de 20 ± 5 °C]:

$$C_T = C_{20}(1 + 0,021(T - 20))$$

En la cual T es la temperatura de medición, C_T es la conductividad de la solución a la temperatura T y C_{20} es la conductividad de la solución a 20 °C.

Procedimiento

- Determinación de la constante de la celda – Elegir una celda conductimétrica apropiada para medir la conductividad de la solución muestra. Cuanto mayor sea la conductividad esperada, mayor debe ser la constante de la celda elegida (baja D), para que el valor de R medido sea tan grande como sea posible para el aparato empleado. Las celdas conductimétricas comúnmente empleadas, tienen una constante del orden de 0,1; 1 y 10 cm⁻¹. Emplear una solución estándar de cloruro de potasio apropiada. Lavar varias veces la celda con agua libre de dióxido de carbono, y al menos dos veces con la solución estándar de cloruro de potasio empleada para determinar la constante de la celda conductimétrica. Medir la resistencia de la celda conductimétrica con la solución estándar de cloruro de potasio a 20,0 ± 0,1 °C o a la temperatura especificada en la monografía correspondiente. La constante de la celda conductimétrica C, en cm⁻¹, está dada por la expresión:

$$C = R_{KCl}k_{KCl}$$

En la cual R_{KCl} es la resistencia medida, en megaohms, y k_{KCl} es la conductividad de la solución estándar de cloruro de potasio empleada, expresada en μS cm⁻¹. La medida de la constante de la celda conductimétrica C, deberá estar comprendida dentro del ± 2 % del valor indicado.

- Determinación de la conductividad de la solución a ensayar - Luego de calibrar el aparato con una de las soluciones estándar, enjuagar la celda conductimétrica varias veces con agua libre de dióxido de carbono y al menos dos veces con la solución muestra a 20,0 ± 0,1 °C o a la temperatura especificada en la monografía correspondiente. Proceder con las sucesivas mediciones según como se especifique en la monografía correspondiente.

TÉCNICA T-13 – N° 140 FARMACOPEA ARGENTINA “DETERMINACIÓN DE ALUMINIO”

Este procedimiento se emplea para demostrar que el contenido de aluminio (Al) no es mayor al límite especificado.

Soluciones

Las Soluciones estándar y la Solución muestra pueden modificarse, si fuera necesario, para obtener soluciones de concentraciones apropiadas adaptables al intervalo lineal o de trabajo del aparato.

- Ácido nítrico diluido - Transferir 40 mL de ácido nítrico a un matraz aforado de 1 litro y completar a volumen con agua.

- Soluciones estándar - Transferir 2,0 g de aluminio metálico a un matraz aforado de 1 litro, agregar 50 mL de ácido clorhídrico 6 N, agitar por rotación y dejar que reaccione hasta que todo el aluminio se haya disuelto. Completar con agua a volumen y mezclar. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 1 litro, completar a volumen con agua y mezclar. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL, completar a volumen con ácido nítrico diluido y mezclar. Transferir porciones de 1,0; 2,0 y 4,0 ml de esta solución a sendos matraces aforados de 100 mL, completar a volumen con ácido nítrico diluido y mezclar. Estas soluciones contienen 0,01; 0,02 y 0,04 μg por mL, respectivamente.
- Solución muestra - A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, transferir una cantidad de muestra, en g, exactamente pesada, a un matraz aforado de plástico de 100 mL. Agregar 50 mL de agua y sonicar durante 30 minutos. Agregar 4 ml de ácido nítrico, completar con agua a volumen y mezclar.

Procedimiento

Determinar las absorbancias de las soluciones estándar y la solución muestra en la línea de emisión del aluminio a 309,3 nm con un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado, equipado con una lámpara de aluminio de cátodo hueco y un horno eléctrico sin llama, empleando ácido nítrico diluido como blanco. Graficar las absorbancias de las Soluciones estándar en función del contenido de Al, en mg cada por mL, y trazar la línea que mejor se ajuste. A partir del gráfico obtenido, determinar la cantidad, en mg, de Al en cada ml de la solución muestra. Calcular la cantidad de Al en la muestra, en mg por g, multiplicando este valor por $100/P$, donde P es el peso, en g, de la sustancia tomada para preparar la solución muestra.

TÉCNICA T-14 - N°330 FARMACOPEA ARGENTINA “ENSAYOS DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS”

El ensayo de endotoxinas bacterianas se aplica a la determinación o cuantificación de endotoxinas provenientes de las bacterias Gram negativas, empleando como reactivo, lisados de amebocitos circulantes del cangrejo herradura de *Limulus polyphemus* (ensayo LAL), de *Tachypleus tridentatus*, etc. Cuando se enfrenta el reactivo a soluciones que contienen endotoxinas produce gelificación. La reacción requiere la presencia de cationes bivalentes. La velocidad de la reacción depende de la concentración de endotoxina, del pH y de la temperatura. El lisado contiene un sistema enzimático que actúa en cascada y que se activa progresivamente en presencia de endotoxinas. Como resultado final, la proteína coagulable (coagulígeno) se transforma en un gel (coagulina), siendo la base del método de gel en tubo.

Se han desarrollado otros métodos basados en los cambios turbidimétricos que ocurren durante la formación del gel y métodos cromogénicos, basados en el desarrollo de color luego del clivaje de un péptido sintético que contiene un cromóforo. Estos métodos permiten estimaciones cuantitativas del contenido de endotoxina, mientras que el método de gel en tubo se emplea como ensayo límite y también como método semicuantitativo. Los métodos cuantitativos podrán emplearse si satisfacen los requisitos para métodos alternativos pero, en caso de discrepancias, el resultado obtenido con el método de gel en tubo es el definitorio.

El ensayo debe realizarse en condiciones tales de evitar la contaminación microbiana. Antes de llevarlo a cabo es necesario verificar:

- 1) que todos los materiales y reactivos a usar no contengan endotoxinas bacterianas.
- 2) la sensibilidad del lisado, λ , de acuerdo a los requisitos descritos en cada método.
- 3) la ausencia de factores interferentes en las muestras a analizar. Los resultados son válidos siempre que se haya demostrado previamente que las muestras a analizar no inhiban ni intensifiquen la reacción.

Materiales y reactivos

Es necesaria la aplicación de tratamientos controlados para la eliminación de endotoxinas. Para el material de vidrio, el método más empleado es el calentamiento a 250 °C por lo menos durante 30 minutos o 180 °C durante 3 horas. Si se emplean materiales plásticos de único uso (microplacas, puntas para pipetas automáticas, etc.) es necesario verificar que los mismos estén libres de endotoxinas y que no interfieran con el ensayo.

- Agua reactivo - El agua empleada en este ensayo debe estar libre de endotoxinas. Puede ser preparada por destilación doble o triple y debe ser recolectada en envases convenientemente despirogenados. Es necesario efectuar el control de calidad de la misma, que debe cumplir con las condiciones del ensayo.
- Reactivo LAL (Lisado de Amebocitos) - Reconstituir el lisado según se indica en el rótulo y/o prospecto. La sensibilidad del lisado, λ , establecida en el rótulo y que debe ser confirmada, se expresa en Unidades de Endotoxina por ml (UE/mL).
- Otras soluciones - El ácido clorhídrico 0,1 N y el hidróxido de sodio 0,1 N, empleados para ajustar el pH entre 6,0 y 8,0, deben prepararse con agua reactivo.
- Endotoxina de referencia y Endotoxina control - Existe una endotoxina de referencia internacional. Se designa a la unidad de endotoxina como unidad internacional, siendo la relación 1 UI = 1 UE. En esta Farmacopea se designa a la unidad como UE (Unidad de endotoxina). La Endotoxina control es una preparación de endotoxina distinta de la de referencia, que se ha calibrado contra esta última. Las endotoxinas deben ser reconstituidas con agua reactiva, mediante agitación con mezclador por vórtice, de acuerdo a las indicaciones de los rótulos y certificados de calibración. Estos concentrados se pueden conservar en heladera el tiempo especificado por el elaborador. Para la preparación de soluciones de endotoxinas, agitar vigorosamente con mezclador por vórtice los concentrados de endotoxinas durante no menos de 5 minutos y preparar diluciones seriadas en agua reactivo con tiempos de agitación que pueden variar entre 30 segundos y 1 minuto. No se deben almacenar las diluciones porque pueden perder actividad por adsorción al vidrio.

Límite de Endotoxinas

En las monografías individuales de materia prima y producto terminado, bajo el subtítulo de ensayo de endotoxinas bacterianas se indica el límite de endotoxinas requerido para el producto. Es

necesario demostrar que los productos a analizar contienen una concentración de endotoxinas bacterianas menor al límite especificado. La misma se expresa en unidades entotóxicas por peso (UE/mg), por droga activa (UE/UI) o por volumen (UE/mL).

Cuando no se cuenta con especificación de límite de endotoxinas en las monografías, se puede calcular tomando en cuenta la dosis y vía de administración, empleando la ecuación siguiente:

$$K/M$$

En la cual K es la dosis máxima de endotoxinas admitida (UE) por Kg de peso corporal en humano y M es la dosis máxima (en mg o UI) recomendada para ser administrada por Kg de peso corporal en humanos.

Para administración parenteral K es igual a 5 UE/Kg y para administración intratecal K es igual a 0,2 UE/Kg. Para productos (usualmente cancerígenos) administrado por metro cuadrado de superficie corporal la K es igual a 5 UE/Kg y M es [(máxima dosis/m²/hora) x 1,80 m²]/70 kg.

Para productos radiofármacos de administración parenteral el límite de endotoxinas se calcula empleando la fórmula siguiente:

$$175/V$$

Y para la administración intratecal:

$$14/V$$

En la cual V es la dosis máxima recomendada en ml para ser administrada en humanos.

MÉTODO DE GEL EN TUBO

El método de gel en tubo permite establecer la presencia de endotoxinas bacterianas empleándose como ensayo límite o como determinación semicuantitativa; el punto final es la constitución de un gel firme. La determinación del punto final de la reacción se hace mediante comparación directa con una endotoxina control o de referencia; y las cantidades de endotoxina se expresan en las unidades de endotoxinas definidas. El pH de la mezcla a ensayar y del reactivo LAL debe estar comprendido entre 6,0 y 8,0, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. El pH puede ajustarse, antes del ensayo, por el agregado de hidróxido de sodio 0,1 N, ácido clorhídrico 0,1 N o soluciones reguladoras apropiadas estériles y libres de endotoxinas.

La determinación de endotoxinas sobre dispositivos médicos debe realizarse sobre extractos, eluatos o soluciones de lavado según la naturaleza del dispositivo. Antes de llevar a cabo la determinación, se deben realizar los ensayos de confirmación de sensibilidad del lisado y de inhibición o intensificación.

Ensayo para la confirmación de la sensibilidad del lisado

La sensibilidad del lisado se define como la menor concentración de endotoxinas que puede formar un gel firme en las condiciones del ensayo. Se debe confirmar la sensibilidad indicada en el rótulo del Reactivo LAL de cada lote, empleando endotoxina control o de referencia.

Preparar una serie de diluciones de endotoxina control o de referencia con concentraciones de 2λ ; 1λ ; $0,5 \lambda$ y $0,25 \lambda$, por cuadruplicado; siendo λ , la sensibilidad declarada en el rótulo del reactivo LAL en UE/ml. Incluir controles negativos. La media geométrica en el punto final debe ser mayor o igual a $0,5 \lambda$, y menor o igual a 2λ .

Máxima dilución válida (MDV)

La máxima dilución válida es la dilución máxima de la muestra que corresponde a la máxima dilución en la cual el límite de endotoxina puede ser determinado en las condiciones del ensayo.

Se aplica a soluciones inyectables o a soluciones de administración parenteral reconstituidas o diluidas para su administración o, cuando sea aplicable, a la droga en peso si el volumen de administración de la forma farmacéutica pudiera ser variable.

El cálculo se realiza empleando la fórmula siguiente:

$$MDV = L_E \cdot \frac{C}{\lambda}$$

En la cual L_E representa el límite de endotoxina y C la concentración del principio activo en la solución a ensayar o reconstituido, que según las especificaciones del elaborador puede estar dada en:

- mg por mL, si el límite de endotoxina especificado en la monografía es en UE/mg.
- UI/mL, si el límite de endotoxina especificado en la monografía es en UE/UI.

Cuando en la monografía, el límite de endotoxina especificado es en UE/mL, se debe dividir el límite de endotoxina por λ (que es la sensibilidad del lisado, en UE/mL, declarada en el rótulo).

Ensayo de inhibición o intensificación

El ensayo de inhibición o intensificación se debe repetir cada vez que se emplee un nuevo lote de reactivo LAL o la formulación del producto.

Llevar a cabo el ensayo sobre alícuotas de la muestra o sobre una dilución que no exceda la máxima dilución válida (MDV), en las cuales no exista endotoxina detectable. El ensayo se realiza sobre la muestra sin adición y con adición de endotoxina; en este caso, preparar las diluciones de muestra de manera de obtener concentraciones finales de endotoxina de $2,0 \lambda$; $1,0 \lambda$; $0,5 \lambda$; $0,25 \lambda$. Probar en paralelo las mismas concentraciones de endotoxina en agua reactivo y los controles negativos de éste. Ensayar cada solución al menos por cuadruplicado. Calcular la media geométrica de la concentración del punto final.

El ensayo sólo es válido si la sensibilidad del reactivo LAL, determinada en presencia de la preparación ensayada, no difiere en más de un factor de 2 con respecto a la determinada en agua reactivo; es decir, si la media geométrica de la concentración del punto final en la muestra con endotoxina es mayor o igual que $0,5 \lambda$, y menor o igual que 2λ . Si el análisis indica inhibición o intensificación repetir el ensayo empleando las muestras diluidas apropiadamente por un factor que no exceda la MDV. De este modo, para subsecuentes determinaciones de endotoxina en las muestras se debe emplear la dilución que no exceda la MDV y sea suficiente para superar la inhibición o intensificación.

Otras formas de eliminar interferencias, además de las diluciones, pueden ser filtraciones, neutralizaciones, diálisis o adición de sustancias que desplacen la endotoxina adsorbida. El empleo de un reactivo LAL de mayor sensibilidad permite realizar diluciones mayores de las preparaciones a ensayar y contribuye a la eliminación de interferencias. Si bajo las condiciones del ensayo de inhibición o intensificación son detectadas endotoxinas endógenas en las muestras no tratadas, las mismas pueden adecuarse separando la endotoxina presente por ultrafiltración, siempre y cuando esta metodología permita la separación de la endotoxina del producto.

Procedimiento -Transferir a sendos tubos de ensayo de 10x75 mm, los volúmenes indicados de: controles negativos, las diluciones seleccionadas de endotoxina control o de referencia, la muestra sin diluir y/o las diluciones de la muestra a ensayar y los controles positivos de ésta/s (preparados por la adición de una concentración de endotoxina igual a 2λ). Agregar a cada tubo volúmenes iguales de reactivo LAL reconstituido y agitar suavemente para mezclar. Colocar en un dispositivo para incubar, como por ej., un baño de agua o un calefactor apropiado, registrando exactamente la hora. Los tubos de reacción deben ser incubados simultáneamente en las mismas condiciones y realizarse al menos por duplicado. Incubar sin agitar, durante 60 ± 2 minutos a 37 ± 1 °C y retirar cada tubo cuidadosamente para su observación. Un resultado positivo (+) se caracteriza por la formación de un gel firme que se mantiene cuando se invierte el tubo 180° . Un resultado negativo (-) se caracteriza por la ausencia del gel o por la formación de un gel viscoso que no mantiene su integridad al invertir el tubo 180° . [NOTA: manipular los tubos con cuidado y evitar someterlos a vibraciones indeseables, porque de lo contrario pueden resultar falsos negativos].

Ensayo límite

Se aplica cuando el objetivo del ensayo es comprobar que el producto a ensayar presenta un contenido de endotoxinas menor al especificado en la monografía correspondiente. Se prepara la muestra o la dilución de la misma determinada en ensayo de inhibición o intensificación, que no exceda la MDV. El control positivo de la muestra se prepara mediante el agregado de una concentración de endotoxina igual a 2λ . El control negativo es agua reactiva. Se prepara la dilución de endotoxina control o de referencia a una concentración de endotoxina igual a 2λ . Cada solución debe realizarse por duplicado.

Interpretación - El ensayo sólo es válido cuando los controles negativos (-) y positivos (+) dan el resultado apropiado. La muestra cumple con el ensayo si el resultado de ambos duplicados de la

muestra o dilución de esta resulta negativo (-). No cumple si los duplicados resultan positivos (+). Repetir el ensayo si los duplicados no son coincidentes. Se puede repetir el ensayo hasta la MDV

Ensayo Semicuantitativo

Si se desea obtener un resultado semicuantitativo, se realizan diluciones con concentraciones decrecientes, que correspondan a series geométricas donde el cociente de cada dilución con la inmediata siguiente es una constante. Preparar los controles positivos de la muestra con una dilución que no exceda la MDV y con el agregado de una concentración de endotoxina igual a 2 λ. Cada dilución de la muestra a ensayar debe hacerse al menos por duplicado, realizando en paralelo una serie duplicada de tubos de reacción con diluciones de endotoxina control o de referencia con concentraciones de 2,0 λ; 1,0 λ; 0,5 λ; 0 25 λ y los controles negativos de agua reactivo. Calcular el contenido de endotoxina según se indica en cálculos.

Interpretación - El ensayo sólo es válido cuando los controles negativos (-) y positivos (+) dan el resultado apropiado y la media geométrica en el punto final de la endotoxina control o de referencia es mayor o igual a 0,5 λ, y menor o igual a 2 λ. La muestra cumple con los requisitos del ensayo si la concentración de endotoxina es menor que la especificada en la monografía correspondiente.

Cálculos

Cálculo de la media geométrica - El punto final es la última dilución positiva en una serie de concentraciones decrecientes de endotoxina. Registrar la concentración en cada punto final, para cada serie de diluciones. Determinar el logaritmo de la concentración del punto final (e) y calcular la media geométrica de la concentración del punto final por la fórmula siguiente:

$$\text{antilog} \left(\frac{\sum e}{f} \right)$$

En la cual $\sum e$ es la suma de los logaritmos de las concentraciones finales de la serie de diluciones y f es el número de tubos de reacción en el punto final.

Cálculo del contenido de endotoxina – Calcular la concentración de endotoxinas en el producto a ensayar, por la fórmula siguiente:

$$\lambda / \text{antilog} \left(\frac{\sum d}{f} \right)$$

En la cual d es el logaritmo de los factores dilución del producto (expresados como fracciones), en el punto final para la muestra ensayada. [NOTA: los resultados finales deben ser expresados en las unidades de límite de endotoxina especificadas (UE/mL o UE/mg o UE/UI)].

TÉCNICA T-15 – N° 120 FARMACOPEA ARGENTINA “DETERMINACIÓN DE AGUA”

La determinación de agua por el método de Karl Fischer se basa en la reacción cuantitativa entre el agua y un reactivo constituido por dióxido de azufre e iodo en presencia de metanol y una base orgánica como la piridina.

Existen dos métodos diferentes basados en la reacción con el iodo: uno es la titulación volumétrica y el otro es un método de titulación coulombimétrica. En el primero, el iodo se disuelve en el reactivo y el contenido de agua es determinado midiendo la cantidad de iodo consumido como resultado de la reacción con el agua. En el otro, el iodo es producido por la electrólisis de un reactivo de Karl Fischer que contiene al ion ioduro. El contenido de agua en una muestra puede ser determinado midiendo la cantidad de electricidad que se requiere para la producción de iodo durante la titulación.

TITULACIÓN VOLUMÉTRICA DIRECTA

Aparato

Consta de buretas automáticas, un frasco de titulación, un agitador y un equipo para titulaciones amperométricas a voltaje constante o titulaciones potenciométricas a corriente constante. Dado que el reactivo de Karl Fischer es sumamente higroscópico, el aparato debe diseñarse de manera que no absorba humedad del ambiente. Para proteger el reactivo de la humedad se emplean además desecantes, como por ej., cloruro de calcio anhidro o gel de sílice.

Reactivo

El reactivo de Karl Fischer puede prepararse por cualquiera de los métodos indicados a continuación. También pueden emplearse reactivos comerciales. [NOTA: el cloroformo y el metanol empleados para la preparación del reactivo deben tener un contenido de agua inferior a 0,1 mg por mL. El metilcellosolve y el éter monometílico dietilenglicol deben tener un contenido de agua inferior a 0,3 mg por mL].

- Método a - Disolver 63 g de iodo en 100 mL de piridina, con un contenido de agua inferior a 1 mg por mL, enfriar la solución en baño de hielo y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de esta solución hasta que el aumento de peso sea de 32 g. Llevar a 500 mL agregando cloroformo o metanol y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.
- Método b - Disolver 102 g de imidazol, con un contenido de agua inferior a 0,1 %, en 350 mL de metilcellosolve o éter monometílico dietilenglicol, enfriar la solución en baño de hielo y hacer pasar dióxido de azufre seco a través de esta solución hasta que el aumento de peso sea de 64 g, manteniendo la temperatura entre 25 y 30 °C. Disolver 50 g de iodo en esta solución y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.
- Método c - Hacer pasar dióxido de azufre a través de 150 mL de metilcellosolve hasta que el aumento de peso sea de 32 g. A esta solución, previamente enfriada en un baño de hielo, agregar 250 mL de metilcellosolve o cloroformo que contiene 81 g de 2-metilaminopiridina, con un

contenido de agua inferior a 1 mg por mL. Disolver 36 g de iodo en esta solución y dejar en reposo durante no menos de 24 horas antes de usar.

El reactivo de Karl Fischer, preparado por cualquiera de estos métodos, debe estandarizarse antes de cada uso, porque su actividad para la determinación de agua cambia con el tiempo. Almacenar el reactivo en un sitio frío, protegido de la luz y la humedad.

Estandarización del reactivo

Transferir una cantidad apropiada de metanol al frasco de titulación seco y titular el solvente con reactivo de Karl Fischer hasta alcanzar el punto final. Luego agregar rápidamente 30 mg de agua, exactamente pesados, a la solución en el frasco y titular el agua con el reactivo de Karl Fischer, con agitación enérgica, hasta alcanzar el punto final. Calcular el factor de equivalencia, f , correspondiente a la cantidad de agua, en mg, por ml de reactivo, por la fórmula siguiente:

$$f = \frac{P}{V}$$

En la cual P es la cantidad de agua tomada, en mg, y V es el volumen de reactivo de Karl Fischer, en ml, consumido para la titulación del agua.

Para la determinación de cantidades de agua menores a 1 %, el reactivo puede estandarizarse con tartrato de sodio según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de metanol al frasco de titulación seco y titular el solvente con reactivo de Karl Fischer hasta alcanzar el punto final. Agregar rápidamente 150 a 350 mg de tartrato de sodio ($C_4H_4Na_2O_6 \cdot 2H_2O$) exactamente pesados, y titular hasta alcanzar el punto final. Calcular el factor de equivalencia, f , correspondiente a la cantidad de agua, en mg, por ml de reactivo, por la fórmula siguiente:

$$f = 2 \cdot \left(\frac{18,02}{230,08} \right) \cdot \left(\frac{P}{V} \right)$$

En la cual 18,02 y 230,08 son los pesos moleculares del agua y del tartrato de sodio dihidratado, respectivamente, P es el peso, en mg, de tartrato de sodio dihidratado y V es el volumen, en ml, de reactivo consumido para la titulación del agua.

Procedimiento

En general, la titulación de agua con reactivo de Karl Fischer debería llevarse a cabo a la misma temperatura que se hizo la estandarización y evitando la humedad atmosférica. El aparato se equipa con un resistor variable en el circuito y este resistor se manipula para mantener un voltaje constante entre los dos electrodos de platino sumergidos en la solución a ser titulada, midiéndose la variación de intensidad de corriente (titulación amperométrica a voltaje constante). Durante la titulación, la intensidad de corriente en el circuito varía notablemente, pero vuelve al valor original en pocos segundos. Al final de la titulación, la corriente permanece fija en un valor durante un tiempo

generalmente mayor a 30 segundos. Este estado se designa como el punto final de la titulación. Adicionalmente, el reactivo de Karl Fischer proporciona un indicador visual del punto final, dado el color característico que produce el exceso de yodo en la solución que se está titulando.

De otra manera, la manipulación del resistor sirve para pasar una corriente definida entre los dos electrodos de platino, midiéndose la variación de potencial (titulaciones potenciométricas a intensidad constante). Con el progreso de la titulación, el valor indicado por el potenciómetro disminuye repentinamente desde un estado de polarización de varios centenares de mV al estado de no polarización, pero vuelve al valor original en pocos segundos. Al final de la titulación, el estado de no polarización persiste por un tiempo generalmente mayor de 30 segundos. Este estado se designa como el punto final de la titulación.

Transferir una cantidad apropiada de metanol al frasco de titulación seco y titular el solvente con reactivo de Karl Fischer hasta el punto final. Tomar una cantidad de muestra, exactamente pesada, que contenga entre 5 y 30 mg de agua, transferirla rápidamente al frasco de titulación, disolver agitando y titular la solución, con agitación enérgica, hasta alcanzar el punto final.

Si la muestra es insoluble, reducir a polvo fino rápidamente, pesar exactamente una cantidad apropiada de la muestra con un contenido de agua estimado entre 5 y 30 mg y transferirla rápidamente al frasco de titulación. Agitar la mezcla entre 5 y 30 minutos, protegiendo de la humedad, y titular con agitación enérgica.

Aunque el procedimiento de titulación debería llevarse a cabo bajo condiciones de baja humedad, si el efecto de la humedad atmosférica no puede evitarse, como por ej., si se requiere un tiempo largo de extracción y titulación, debe realizarse una titulación con un blanco, bajo las mismas condiciones empleadas para la muestra, y hacer las correcciones necesarias.

Calcular el porcentaje de agua presente en la muestra, por la fórmula siguiente:

$$\left(\frac{V \cdot f}{P}\right) \cdot 100$$

En la cual V es el volumen de reactivo de Karl Fischer, en ml, consumido para la titulación, f es el factor del reactivo de Karl Fischer, en mg de agua por ml de reactivo, y P es la cantidad de muestra, en mg, pesada para la determinación.

TÉCNICA T-16 – N° 290 FARMACOPEA ARGENTINA “DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULAS EN POLVOS”

El tamizado es el método generalmente empleado para determinar la granulometría de los polvos de uso farmacéutico. Es particularmente útil cuando la mayoría de las partículas son mayores de 100 µm.

PROYECTO FINAL DE GRADO INGENIERÍA QUÍMICA – PRODUCCIÓN DE VITAMINA B12

Los tamices se fabrican preferentemente de acero inoxidable, bronce u otro material inerte. Constan de una malla de alambre tejido, con hilos simples y de aberturas cuadradas o casi cuadradas, la cual se fija a la base de un cilindro abierto.

La granulometría de los polvos se caracteriza en términos descriptivos, según la abertura nominal del tamiz por donde pasa dicho polvo. De esta manera se reconocen los siguientes tipos de polvos:

- Polvo grueso - No menos de 100 % pasa a través de un tamiz N° 1,7 y no más de 40 % pasa a través de un tamiz N° 355.
- Polvo moderadamente grueso - No menos de 100 % pasa a través de un tamiz N° 710 y no más de 40 % pasa a través de un tamiz N° 250.
- Polvo moderadamente fino - No menos de 95 % pasa a través de un tamiz N° 355 y no más de 40 % pasa a través de un tamiz N° 180.
- Polvo fino - No menos de 95 % pasa a través de un tamiz N° 180 y no más de 40 % pasa a través de un tamiz N° 125.
- Polvo muy fino - No menos de 95 % pasa a través de un tamiz N° 125 y no más de 40 % pasa a través de un tamiz N° 90.

Las denominaciones empleadas para los tamices se detallan en la Tabla junto con la abertura nominal de cada uno. Como regla general en esta Farmacopea se emplea la denominación recomendada por la norma ISO 3310-1990.

Denominaciones		Tamaño nominal de la abertura
ISO 3310 (1990)	ASTM E11-70	
2	10	2,00 mm
1,7	12	1,70 mm
1,4	14	1,40 mm
850	20	850 µm
710	25	710 µm
500	35	500 µm
425	40	425 µm
355	45	355 µm
300	50	300 µm
250	60	250 µm
212	70	212 µm
180	80	180 µm
150	100	150 µm
125	120	125 µm
90	170	90 µm
75	200	75 µm
45	325	45 µm

Procedimiento

El método analítico consiste en colocar los tamices, indicados en la Tabla, uno sobre otro en orden creciente de abertura y luego transferir la muestra al tamiz superior. El conjunto de tamices se agita mediante un dispositivo mecánico que pueda impartir a los tamices ya sea un movimiento rotatorio con golpes de asentamiento (de 200 a 300 revoluciones horizontales y con 150 a 200 golpes de asentamiento por minuto) o un movimiento vibratorio (1 a 2 mm de amplitud), a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente. Luego se determina el peso del material retenido en cada tamiz. Los resultados se expresan en porcentaje de peso de polvo en cada uno de los intervalos determinados por el tamaño de abertura de los tamices.

- Polvos gruesos y moderadamente gruesos - colocar de 25 a 100 g de muestra sobre un tamiz, normalizado. Agitar durante no menos de 20 minutos o hasta completar el pasaje del polvo. Determinar el peso de la muestra que atravesó la malla y el peso de la muestra remanente en el tamiz.
- Polvos moderadamente finos, finos o muy finos - proceder según se indica en Polvos gruesos y moderadamente gruesos empleando cantidades que no excedan los 25 g y agitando no menos de 30 minutos.

Para los polvos que tiendan a obturar las aberturas del tamiz cepillar cuidadosamente las mismas periódicamente durante el ensayo.

TÉCNICA T-17 – N°540 FARMACOPEA ARGENTINA “LÍMITE DE ARSÉNICO”

Este procedimiento se diseñó para determinar la presencia de trazas de arsénico transformándolo en arsina, la cual forma un complejo de color rojo al pasar a través de una solución de dietilditiocarbamato de plata. El color rojo producido se compara, visual o espectrofotométricamente, contra un control que tiene una cantidad de arsénico equivalente al límite especificado en la monografía correspondiente. Los límites se establecen en términos de arsénico. El contenido de arsénico no debe exceder el límite especificado en la monografía correspondiente.

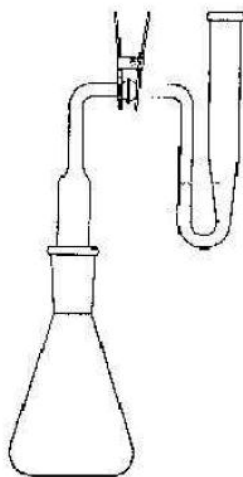
Existen dos métodos que difieren en el tratamiento preliminar de la muestra a ensayar y del estándar. El Método I se emplea generalmente para sustancias inorgánicas y el Método II para sustancias orgánicas.

Aparato (ver figura) - Consta de un generador de arsina A, al que se le adapta una unidad depuradora C, y un tubo de absorción E, con juntas estándar o esféricas B y D, colocadas entre las unidades. Se puede emplear cualquier otro aparato que tenga características similares.

Solución madre de trióxido de arsénico – Transferir 132,0 mg de trióxido de arsénico, exactamente pesados y previamente secados a 105 °C durante 1 hora, a un matraz aforado de 1 litro. Agregar 5 ml de solución de hidróxido de sodio (1 en 5) y disolver. Neutralizar la solución con ácido sulfúrico

2 N, agregar 10 mL adicionales de ácido sulfúrico 2 N, completar a volumen y mezclar con agua recientemente hervida y enfriada.

Solución estándar de arsénico – Transferir 10,0 mL de la Solución madre de trióxido de arsénico a un matraz aforado de 1 litro y agregar 10 ml de ácido sulfúrico 2 N. Completar a volumen y mezclar con agua recientemente hervida y enfriada. Cada ml de la solución estándar de arsénico contiene el equivalente a 1 μg de arsénico. Conservar esta solución en un recipiente de vidrio y emplearla dentro de los tres días de preparada.



Aparato para el ensayo límite de arsénico

MÉTODO II

Precaución - Se deben tomar medidas de seguridad en todo momento ya que algunas sustancias pueden reaccionar en forma explosiva cuando se oxidan con peróxido de hidrógeno.

[NOTA 1: si se trabaja con compuestos que contienen halógenos, calentar las muestras con ácido sulfúrico a menor temperatura, evitando que la mezcla entre en ebullición y agregar, con mucho cuidado, el peróxido de hidrógeno antes de efectuar la carbonización, para prevenir la pérdida de arsénico trivalente.]

[NOTA 2: si la sustancia en ensayo reacciona rápidamente y comienza a carbonizarse con 5 ml de ácido sulfúrico antes de calentarse, emplear en su lugar 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 2) y frío, y agregar unas pocas gotas de peróxido de hidrógeno antes de calentar.]

Solución estándar - Transferir 3,0 mL de Solución estándar de arsénico al generador de arsina; agregar 2 mL de ácido sulfúrico y mezclar. Agregar el volumen de peróxido de hidrógeno al 30 % empleado en la Solución muestra. Calentar la mezcla hasta que se desprendan vapores fuertes. Dejar enfriar y agregar con cuidado 10 mL de agua y nuevamente calentar hasta que se produzcan vapores fuertes. Se debe repetir este procedimiento con otros 10 mL de agua para eliminar cualquier traza del peróxido de hidrógeno. Enfriar y diluir con agua hasta 35 mL.

Solución muestra - A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, transferir al generador de arsina la cantidad, en g, de la sustancia en ensayo calculada por la fórmula siguiente:

$$\frac{3,0}{L}$$

En la cual L es el límite de arsénico en ppm.

Agregar a la muestra 5 mL de ácido sulfúrico, algunas perlas de vidrio y digerir calentando preferiblemente sobre una placa calefactora, debajo de una campana de ventilación a una temperatura no mayor de 120 °C, hasta que se inicie la carbonización. Agregar más ácido sulfúrico, si fuera necesario, para humedecer completamente la muestra, pero se debe tener en cuenta que el volumen total agregado no puede ser mayor de 10 mL. Agregar cuidadosamente, gota a gota, la solución de peróxido de hidrógeno al 30%, esperando entre gota y gota a que la reacción cese antes de efectuar la siguiente adición. Agregar las primeras gotas muy lentamente con agitación constante para evitar una reacción violenta. Interrumpir el calentamiento si el desprendimiento de gases es excesivo.

Cuando la reacción ha terminado, calentar cuidadosamente, rotando el generador de arsina ocasionalmente, para evitar que algunas porciones de la muestra queden adheridas a las paredes del generador de arsina. Mantener las condiciones de oxidación durante la digestión agregando pequeñas cantidades de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, cada vez que la mezcla se tome de color marrón o se oscurezca. Continuar la digestión hasta que la materia orgánica se destruya y se desprendan abundantes vapores de trióxido de azufre y que la solución sea incolora o presente solamente un color amarillo pálido. Enfriar y agregar cuidadosamente 10 ml de agua, mezclar y evaporar nuevamente hasta que aparezcan vapores fuertes. Si fuera necesario, repetir el procedimiento para eliminar cualquier traza de peróxido de hidrógeno. Enfriar, lavar las paredes del generador de arsina con 10 mL de agua y diluir con agua a 35 mL.

Procedimiento

Agregar a la solución muestra y a la solución estándar 20 mL de ácido sulfúrico 7 N, 2 mL de ioduro de potasio (SR), 0,5 ml de cloruro estañoso concentrado (SR) y 1 mL de alcohol isopropílico. Mezclar y dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Colocar en la unidad depuradora dos trozos de algodón previamente impregnados con solución saturada de acetato de plomo, exprimidos para eliminar el exceso de solución y secados al vacío a temperatura ambiente, dejando un pequeño espacio de 2 mm entre las dos porciones de algodón. Lubricar las juntas esmeriladas con grasa apta para emplearse con solventes orgánicos y conectar la unidad depuradora al tubo de absorción. Transferir 3,0 mL de dietilditiocarbamato de plata (SR) al tubo de absorción. Agregar 3,0 g de cinc granulado (malla N° 20) a la mezcla contenida en el generador de arsina e inmediatamente conectar la unidad depuradora al mismo.

Colocar el sistema en un baño de agua a 25 ± 3 °C y permitir la formación de hidrógeno y el desarrollo de color durante 45 minutos agitando el sistema suavemente a intervalos de 10 minutos. Desconectar el tubo de absorción y la unidad depuradora del generador de arsina y transferir la solución a celdas de absorción de 1 cm.

El color rojo producido por la solución muestra no debe ser mayor que el producido por la solución estándar. Si fuera necesario, determinar la absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción, entre 535 y 540 nm, en un espectrofotómetro o colorímetro apropiado, empleando dietilditiocarbamato de plata (SR) como blanco.

Interferencias químicas - Los metales o las sales de metales como el cromo, cobalto, cobre, mercurio, molibdeno, níquel, paladio y plata, pueden interferir con la formación de arsina. El antimonio que forma estibina produce una interferencia positiva en el desarrollo del color con dietilditiocarbamato de plata (SR). Cuando se sospecha la presencia de antimonio, el color rojo que se produce en las dos soluciones de dietilditiocarbamato de plata, puede ser comparado a la longitud de onda de máxima absorción entre 535 y 540 nm con un colorímetro apropiado ya que a esta longitud de onda la interferencia debida a la estibina es despreciable.

TÉCNICA T-18 – N° 600 FARMACOPEA ARGENTINA “LIMITE DE PLOMO”

Para este ensayo se deben almacenar todos los reactivos y soluciones en envases de vidrio al borosilicato. Lavar perfectamente todos los materiales de vidrio a emplear con ácido nítrico diluido 1 en 2 y luego con agua.

Precaución - Todo este procedimiento debe realizarse bajo campana. El operador debe extremar las medidas de seguridad ya que puede liberarse ácido cianhídrico y algunas sustancias pueden producir explosiones violentas cuando son digeridas con peróxido de hidrógeno.

Reactivos

- Solución de amoníaco-cianuro - Disolver 2g de cianuro de potasio en 15 mL de hidróxido de amonio y diluir con agua a 100 mL.
- Solución de ditizona para extracción – Disolver 30 mg de ditizona en 1 litro de cloroformo y agregar 5 mL de alcohol. Almacenar esta solución en un sitio frío. Antes de emplear, agitar un volumen determinado de esta solución con aproximadamente la mitad de su volumen de ácido nítrico diluido (1 en 100) en una ampolla de decantación y descartar el ácido nítrico.
- Solución de citrato de amonio - Disolver 40 g de ácido cítrico en 90 mL de agua. Agregar 2 ó 3 gotas de rojo de fenol (SR) y luego agregar, cuidadosamente, hidróxido de amonio hasta que la solución se torne de color rojizo. Extraer el plomo que pudiera estar presente en la solución, con porciones de 20 mL de Solución de ditizona para extracción, hasta que ésta mantenga su color verde anaranjado.
- Solución estándar de plomo diluida - Diluir un volumen, exactamente medido, de Solución estándar de plomo (ver 590. Límite de metales pesados) que contenga 10 µg de plomo por ml

(10 ppm) con 9 volúmenes de ácido nítrico diluido (1 en 100), hasta obtener una solución que contenga 1 µg de plomo por ml (1 ppm).

- Solución de clorhidrato de hidroxilamina - Disolver 20 g de clorhidrato de hidroxilamina en cantidad suficiente de agua y diluir hasta obtener 65 mL de solución. Transferir a una ampolla de decantación y agregar 5 gotas de azul de timol (SR). Luego agregar hidróxido de amonio hasta que la solución adquiera un color amarillo. Agregar 10 mL de una solución de dietilditiocarbamato de sodio (1 en 25), mezclar y dejar en reposo 5 minutos. Extraer esta solución con porciones sucesivas de 10 a 15 mL de cloroformo hasta que una porción de 5 mL del extracto clorofórmico no presente un color amarillo cuando se agita con sulfato cúprico (SR). Agregar ácido clorhídrico 3 N hasta que la solución se torne de color rosado y luego diluir con agua a 100 mL.
- Solución de cianuro de potasio - Disolver 50 g de cianuro de potasio en 100 mL de agua. Extraer el plomo de esta solución con porciones sucesivas de solución de ditizona para extracción, según se indica en Solución de citrato de amonio y luego agitar con cloroformo para extraer cualquier resto de ditizona. Finalmente diluir con cantidad suficiente de agua para obtener una solución con una concentración al 10 % de cianuro de potasio.
- Solución estándar de ditizona - Disolver 10 mg de ditizona en 1 litro de cloroformo. Almacenar esta solución en envase inactivo, con tapón de vidrio, exento de plomo. Conservar esta solución en un sitio frío.
- Solución muestra - Cuando en la monografía no se especifique la preparación de la Solución muestra, proceder del siguiente modo. Transferir 1,0 g de la muestra, exactamente pesado, a un matraz aforado. Agregar 5 mL de ácido sulfúrico y unas perlas de vidrio. Calentar lentamente sobre una placa calefactora hasta que comience la carbonización. [NOTA: si la muestra reacciona rápidamente y antes de calentar comienza a carbonizarse con los 5 ml de ácido sulfúrico, emplear en su lugar 10 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 2), enfriar y agregar unas gotas de peróxido de hidrógeno antes del calentamiento.] Si fuera necesario, agregar ácido sulfúrico hasta impregnar la muestra completamente en un volumen total que no exceda los 10 mL. Agregar lentamente peróxido de hidrógeno al 30 %, mezclar con cuidado para evitar una reacción rápida y discontinuar el calentamiento si la formación de espuma es excesiva. Agitar por rotación la solución en el matraz para impedir que la muestra que no haya reaccionado se aglutine en las paredes del mismo. Agregar más peróxido de hidrógeno si la mezcla se oscurece. Continuar el calentamiento hasta que se desprendan gases copiosos de trióxido de azufre y la solución se torne incolora. Enfriar y agregar, con cuidado, 10 mL de agua, evaporar hasta que nuevamente se desprendan gases de trióxido de azufre y enfriar. Repetir este procedimiento con otros 10 mL de agua para eliminar el peróxido de hidrógeno remanente. Diluir con 10 mL de agua y enfriar.

Procedimiento

Transferir la Solución muestra o el volumen de Solución muestra especificado en la monografía correspondiente a una ampolla de decantación. [NOTA: si fuera necesario, lavar con 10 mL de agua.] Agregar 6 mL de Solución de citrato de amonio y 2 mL de Solución de clorhidrato de hidroxilamina.

[NOTA: para la determinación de plomo en sales de hierro emplear 10 mL de Solución de citrato de amonio.] Agregar 2 gotas de rojo de fenol (SR) y alcalinizar la solución, mediante el agregado de hidróxido de amonio, hasta que se torne de color rojo. Si fuera necesario, enfriar la solución y agregar 2 mL de solución de cianuro de potasio. De inmediato, extraer la solución con porciones de 5 mL de solución de ditizona para extracción y eluir cada extracto en otra ampolla de decantación, hasta que la solución de ditizona mantenga su color verde. Agitar las soluciones combinadas durante 30 segundos con 20 mL de ácido nítrico diluido (1 en 100) y descartar la fase clorofórmica. Agregar a la solución ácida 5,0 mL de Solución estándar de ditizona y 4 mL de Solución de amoníaco-cianuro. Agitar durante 30 segundos: el color violeta de la fase clorofórmica no debe ser más intenso que el de una solución control preparada con un volumen de solución estándar de plomo diluida.

TÉCNICA T-19 – N° 580 FARMACOPEA ARGENTINA “LÍMITE DE HIERRO”

Este ensayo se emplea para determinar que el contenido de hierro, férrico o ferroso, no excede el límite especificado en la monografía correspondiente. La determinación se realiza mediante la comparación visual con un control preparado a partir de una solución estándar de hierro.

Reactivos especiales

- Solución estándar de hierro – Disolver 863,4 mg de sulfato férrico amónico $[\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ en cantidad suficiente de agua, agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N y diluir con agua hasta completar 100,0 mL. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz aforado de 1 litro, agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N, diluir a volumen con agua y mezclar. Esta solución contiene el equivalente a 10 μg de hierro por mL.
- Solución de tiocianato de amonio – Disolver 30 g de tiocianato de amonio en agua para obtener 100 mL.
- Solución estándar - Transferir 1 mL de Solución estándar de hierro (10 μg de Fe) a un tubo de Nessler de 50 mL, diluir con agua a 45 mL, agregar 2 mL de ácido clorhídrico y mezclar.
- Solución muestra - Transferir la solución preparada para el ensayo según se indica en la monografía correspondiente a un tubo de Nessler de 50 mL y, si fuera necesario, diluir con agua a 45 mL o disolver en agua y luego diluir a 45 mL la cantidad de la sustancia en ensayo, en g, calculada por la fórmula siguiente:

$$\frac{1}{1000 \cdot L}$$

En la cual L es el límite de hierro en porcentaje. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico y mezclar.

Procedimiento

A cada uno de los tubos que contienen la solución estándar y la solución muestra agregar 50 mg de cristales de persulfato de amonio, 3 mL de Solución de tiocianato de amonio y mezclar: el color de la solución obtenida a partir de la solución muestra no debe ser más intenso que el de la solución obtenida a partir de la solución estándar.

ANEXO III: PLANOS