

# Universidad del Valle de Guatemala

## Facultad de Ingeniería

“Propuesta de diseño y automatización de un intercambiador de calor para tratamiento térmico de suspensiones farmacéuticas de manera continua, cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura del Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud”

Trabajo de graduación presentado por Esteban José Rodríguez Pineda para optar al grado académico de

Licenciado en Ingeniería Química

Guatemala

2010



Propuesta de diseño y automatización de un intercambiador de calor para  
tratamiento térmico de suspensiones farmacéuticas de manera continua,  
cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura del Informe 32 de la  
Organización Mundial de la Salud

# Universidad del Valle de Guatemala

Faculta de Ingeniería

Propuesta de diseño y automatización de un intercambiador de calor para tratamiento térmico de suspensiones farmacéuticas de manera continua, cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura del Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud

Trabajo de graduación presentado por Esteban José Rodríguez Pineda para optar al grado académico de

Licenciado en Ingeniería Química

Guatemala

2010

Vo.Bo.

(f) \_\_\_\_\_

Ingeniero Alejandro Leonardo

Colegiado No.1323

Asesor

Tribunal

(f) \_\_\_\_\_

Ingeniero Gamaliel Zambrano

Director de Ingeniería Química

Colegiado No. 686

(f) \_\_\_\_\_

Ingeniero Jaime Rosales Solórzano

Colegiado No. 320

(f) \_\_\_\_\_

Ingeniero Alejandro Leonardo

Colegiado No. 1323

Asesor

Fecha de Aprobación: Guaemala, 9 de diciembre de 2010

«Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes»

Isaac Newton

Esta tesis está dedicada a esos gigantes.

## ÍNDICE GENERAL

|  |     |
|--|-----|
| ÍNDICE DE TABLAS.....                                    | vii |
| LISTA DE FIGURAS.....                                    | x   |
| RESUMEN. ....  | xi  |
| ABSTRACT.....  | xii |
| I. INTRODUCCIÓN.....                                     | 1   |
| II. ANTECEDENTES.....                                    | 2   |
| A. Microbiología.....                                    | 2   |
| B. Intercambiadores de calor.....                        | 5   |
| C. Tipos de procesos químicos.....                       | 13  |
| D. Suspensiones farmacéuticas.....                       | 14  |
| E. Instrumentación industrial.....                       | 18  |
| F. Buenas prácticas de manufactura.....                  | 19  |
| G. El acero inoxidable en la industria farmacéutica..... | 22  |
| H. Ingeniería económica.....                             | 24  |
| I. Ingeniería Eléctrica.....                             | 25  |
| III. JUSTIFICACIÓN.....                                  | 27  |
| IV. OBJETIVOS.....                                       | 28  |
| A. General.....  | 28  |
| B. Específicos.....                                      | 28  |
| V. PROBLEMA A RESOLVER.....                              | 29  |
| VI. METODOLOGÍA.....                                     | 30  |
| VII. RESULTADOS.....                                     | 31  |
| A. Bases de diseño.....                                  | 31  |
| B. Producto.....   | 31  |

|  |    |
|--|----|
| C. Flujos másicos y calor removido por el proceso.....   | 32 |
| D. Diagramas para el diseño propuesto. ....  | 33 |
| E. Especificaciones del equipo.....  | 37 |
| F. Estudio económico.....  | 40 |
| VIII. DISCUSIÓN .....  | 41 |
| IX. CONCLUSIONES .....   | 49 |
| X. RECOMENDACIONES .....   | 50 |
| XI. BIBLIOGRAFÍA .....   | 51 |
| XII. APÉNDICE.....   | 53 |
| Apéndice No. 1: Propiedades fisicoquímicas de las suspensiones analizadas. ....  | 53 |
| Apéndice No. 2: Condiciones de operación.....  | 54 |
| Apéndice No. 3: Balance de masa y energía .....  | 54 |
| Apéndice No. 4: Datos calculados para dimensionamiento del intercambiador de calor.....  | 54 |
| Apéndice No. 5: Datos calculados para dimensionamiento del enfriador de agua.....  | 55 |
| Apéndice No. 6: Datos calculados para dimensionamiento de la bomba.....  | 55 |
| Apéndice No. 7: Datos calculados para realización de análisis económico .....  | 56 |
| Apéndice No. 8: Selección de equipos e instrumentos.....   | 61 |
| Apéndice No. 9: Cálculo de muestra del balance de masa y energía del sistema .....   | 64 |
| Apéndice No. 10: Cálculo de muestra de la selección del intercambiador de calor.....   | 65 |
| Apéndice No. 11: Cálculo de muestra de las dimensiones del enfriador de agua necesario.  | 70 |
| Apéndice No. 13: Cálculo de muestra del análisis económico realizado. ....   | 75 |
| Apéndice No. 14: Propuesta de procedimiento de validación del proceso de tratamiento<br>térmico para suspensiones farmacéuticas..... | 80 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla No. 1: Partes de un intercambiador de calor de placas .....  | 8  |
| Tabla No. 2: Bases de diseño para ejecución del proceso de choque térmico de las suspensiones.....   | 31 |
| Tabla No. 3: Resultados de pruebas microbiológicas y fisicoquímicas realizados a pequeña escala para la suspensión antiácida.....                      | 31 |
| Tabla No. 4: Resultados de pruebas microbiológicas y fisicoquímicas realizados a pequeña escala para la suspensión suplemento de calcio y fósforo..... | 32 |
| Tabla No. 5: Flujo másico de producto y calor removido por el proceso para suspensión antiácida.....   | 32 |
| Tabla No. 6: Flujo másico de producto y calor removido por el proceso para suspensión suplemento de calcio y fósforo .....                             | 32 |
| Tabla No. 7: Resumen del equipo a utilizar en el diseño propuesto.....   | 37 |
| Tabla No. 8: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-1.....  | 37 |
| Tabla No. 9: Especificaciones de la válvula automática VV-1 .....  | 38 |
| Tabla No. 10: Especificaciones de la bomba centrífuga elegida .....  | 38 |
| Tabla No. 11: Dimensiones del intercambiador de placas.....  | 38 |
| Tabla No. 12: Especificaciones del intercambiador de placas.....   | 38 |
| Tabla No. 13: Especificaciones de la válvula automática VV-2. ....   | 39 |
| Tabla No. 14: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-2.....   | 39 |
| Tabla No. 15: Especificaciones de la válvula automática VV-3. ....   | 39 |
| Tabla No. 16: Controlador lógico programable seleccionado. ....  | 39 |
| Tabla No. 17: Especificaciones del enfriador de agua seleccionado. ....  | 40 |
| Tabla No. 18: Análisis económico del sistema propuesto .....   | 40 |
| Tabla No. 19: Conductividades térmicas de referencia para soluciones de sacarosa. ....   | 53 |
| Tabla No. 20: Aproximación de conductividad térmica de suspensiones según temperatura. ....  | 53 |
| Tabla No. 21: Aproximación de conductividad térmica de suspensiones según porcentaje en composición.....   | 53 |
| Tabla No. 22: Propiedades físicas de los flujos de proceso. ....   | 53 |
| Tabla No. 23: Condiciones de entrada y salida de la suspensión y del agua refrigerante .....   | 54 |

|   |    |
|---|----|
| Tabla No. 24: Balance de masa y energía para la suspensión antiácida. ....  | 54 |
| Tabla No. 25: Balance de masa y energía para la suspensión suplemento de calcio<br>y fósforo. ....                | 54 |
| Tabla No. 26: Propiedades mecánicas de los flujos de proceso. ....  | 54 |
| Tabla No. 27: Propiedades térmicas de los flujos de proceso.....  | 55 |
| Tabla No. 28: Dimensionamiento del enfriador de agua. ....  | 55 |
| Tabla No. 29: Relaciones de longitud y diámetro para cálculo de caída de presión<br>por accesorios manuales ..... | 55 |
| Tabla No. 30: Coeficientes de flujo para cálculo de caída de presión por accesorios<br>electrónicos. ....         | 56 |
| Tabla No. 31: Caída de presión y cabeza total para dimensionamiento de bomba .....                                | 56 |
| Tabla No. 32: Estimación de costo para año 2006.....  | 56 |
| Tabla No. 33: Actualización de precios para año 2009. ....  | 57 |
| Tabla No. 34: Estimación de costos para acero inoxidable AIS316.....  | 57 |
| Tabla No. 35: Inversión ya realizada dentro de la planta .....  | 57 |
| Tabla No. 36: Total de inversión inicial estimada en equipos .....  | 57 |
| Tabla No. 37: Balance de personal para suspensión antiácida antes de ejecutar el proyecto.....                    | 58 |
| Tabla No. 38: Balance de personal para suspensión antiácida después de ejecutar el<br>proyecto.....               | 58 |
| Tabla No. 39: Balance de personal para suspensión de calcio y fósforo antes de<br>ejecutar el proyecto. ....      | 58 |
| Tabla No. 40: Balance de personal para suspensión de calcio y fósforo después de<br>ejecutar el<br>proyecto.....  | 59 |
| Tabla No. 41: Costos fijos de operación adicionales .....   | 59 |
| Tabla No. 42: Depreciación de equipo .....  | 59 |
| Tabla No. 43: Flujo de caja para suspensión antiácida.....  | 60 |
| Tabla No. 44: Flujo de caja para suplemento de calcio y fósforo.....  | 60 |
| Tabla No. 45: Flujo de caja total.....  | 60 |
| Tabla No. 46: Valor Actual Neto del proyecto sugerido. ....   | 61 |
| Tabla No. 47: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-1 .....   | 61 |
| Tabla No. 48: Especificaciones de la válvula automática VV-1 .....  | 62 |
| Tabla No. 49: Especificaciones de la bomba centrífuga elegida .....   | 62 |

|  |    |
|--|----|
| Tabla No. 50: Dimensiones del intercambiador de calor de placas elegido .....      | 62 |
| Tabla No. 51: Especificaciones del intercambiador de calor de placas elegido. .... | 62 |
| Tabla No. 52: Especificaciones de la válvula automática VV-2. ....                 | 63 |
| Tabla No. 53: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-2.....             | 63 |
| Tabla No. 54: Especificaciones de la válvula automática VV-3. ....                 | 63 |
| Tabla No. 55: Controlador lógico programable seleccionado. ....                    | 63 |
| Tabla No. 56: Especificaciones del enfriador de agua seleccionado. ....            | 64 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura No. 1: Intercambiador de calor de concha y tubos .....  | 7  |
| Figura No. 2: Intercambiador de calor de placas. ....  | 8  |
| Figura No. 3: Diagrama de flujo de un proceso. ....  | 14 |
| Figura No. 4: Viscosímetro de Ostwalt.....   | 16 |
| Figura No. 5: Viscoímetro de esfera descendente.....   | 17 |
| Figura No. 6: Diagrama de flujo propuesto.....   | 33 |
| Figura No. 7: Diagrama de tubería e instrumentación.....   | 34 |
| Figura No. 8: Diagrama de entradas y salidas del proceso de choque térmico de la<br>suspensión antiácida .....           | 35 |
| Figura No. 9: Diagrama de entradas y salidas del proceso de choque térmico de la<br>suspension de calcio y fósforo ..... | 36 |

## RESUMEN

El trabajo tiene como objetivo proponer un diseño, automatización y procedimiento de validación de un intercambiador de calor para complementar el tratamiento VAT en suspensiones farmacéuticas de manera continua, minimizando los riesgos por contaminación microbiológica cumpliendo con lo estipulado en el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud. Para esto, se realizaron pruebas de un tratamiento a pequeña escala para determinar la factibilidad fisicoquímica y microbiológica del tratamiento para dos suspensiones, una antiácida y una suspensión suplemento de calcio y fósforo.

Se estableció que el número de placas necesarias para el intercambiador de calor propuesto fue 24 placas para la suspensión antiácida y 14 placas para el suplemento de calcio y fósforo. También se propuso la instalación de una bomba sanitaria, un enfriador de agua, dos transmisores de temperatura, dos válvulas automáticas de dos vías, una válvula automática de tres vías y un controlador lógico programable para la automatización del proceso. Además del diseño del equipo, se realizó una estimación de costos de y se encontró que se requiere invertir Q292,599.35 en concepto de servicios.

Finalmente, se concluye que la implementación de un intercambiador de calor para complementar un tratamiento VAT en suspensiones farmacéuticas no es factible si este proceso no aumenta las ventas de producto.

## ABSTRACT

The purpose of this document is to propose a design, automate it, and write a validation procedure of a heat exchanger to complement a VAT treatment in pharmaceutical suspensions in a continuous way, minimizing the risks of bacterial contamination, while satisfying the requirements stipulated in the World Health Organization's 32<sup>nd</sup> Report. For this, small scale heat treatment experiments were made to determine whether the proposed VAT system was feasible under a physical-chemical and microbiological point of view for two pharmaceutical suspensions, an anti-acid and a calcium-phosphorous supplement.

It was determined, for the heat exchanger proposed, the process needed 24 plates for the anti-acid suspension and 14 plates for the calcium-phosphorous suspension. Also, it is proposed the installation of a sanitary centrifugal pump, water chiller, two temperature transmitters, two, two-way automatic valves, one three-way automatic valve and a programmable logic controller in order to automate the process. Furthermore, an equipment cost estimation was made for the project. In this case, it was found that it is required to invest Q292,599.35.

It can be conclude that the implementation of a heat exchanger to complement a VAT treatment in pharmaceutical suspensions is not feasible unless this process increases the sales of both products.

## I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica guatemalteca se encuentra rezagada respecto a otros países en cuanto a tecnología, instalaciones y, sobre todo, a la regulación vigente en el país. Actualmente, el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se encuentra vigente en Guatemala es el #75. Sin embargo, pronto será adoptado el informe 32. Dentro de este marco, el presente trabajo busca mejorar la calidad de las suspensiones a estudiar al mismo tiempo que se cumplen las buenas prácticas de manufactura establecidas por la OMS

Durante la fabricación de un medicamento, es importante considerar la estabilidad física y química del producto. Esto es necesario pues se debe recordar que toda la producción está destinada a permanecer en un anaquel durante su tiempo de vida. Por lo tanto, se debe tomar en cuenta la formulación del medicamento, así como su proceso de manufactura.

En el caso específico de una suspensión, la estabilidad y vida de anaquel se ven limitados, por un lado, por la separación física de las capas que la componen, y por otro, la carga bacteriana que esta puede contener al salir de la fábrica. En el caso concreto de las suspensiones que se estudiarán, por su pH, no se cuenta con un preservante que actúe de forma eficaz bajo esas condiciones. De esta forma, es necesario garantizar la inocuidad del producto limitando al máximo la carga bacteriana que la suspensión pueda contener durante cada uno de los procesos de fabricación.

Actualmente, Mediproducts Laboratorios utiliza tratamiento térmico tipo VAT para darle solución a este problema. Sin embargo, no cuenta con una etapa de enfriamiento que complemente el método. Al mismo tiempo, la alta temperatura hace peligroso para los operarios el proceso de llenado, por lo que se debe esperar a que la solución se enfríe. Esto aumenta el tiempo neto que toma fabricar el lote al mismo tiempo que consume más recursos en términos de horas-hombre y servicios auxiliares, entre otros y aumenta la probabilidad de contaminación del producto durante este tiempo de espera.

Este trabajo busca complementar el método actual de tratamiento para suspensiones con una etapa de enfriamiento que produciría un choque térmico. Esto, además, reduciría los costos de fabricación al disminuir el tiempo que se requiere para fabricar el lote. Al mismo tiempo se reduce el tiempo de contacto de la suspensión, minimizando los riesgos de contaminación luego del tratamiento.

## II. ANTECEDENTES

### A. Microbiología

1. **Cinética de la muerte de microorganismos.** La muerte de microorganismos a altas temperaturas es considerada, generalmente, como una reacción de primer orden. Esto quiere decir que, a temperatura constante, la muerte de los microorganismos es directamente proporcional a la concentración presente en un tiempo dado. Como consecuencia, existe un tiempo definido durante el cual el número de microorganismos presentes en una solución se reduce a un décimo del valor original. Luego de un segundo intervalo de tiempo, el conteo microbiológico descenderá a un décimo de este nuevo valor. (Lewis, 2000)

Este intervalo de tiempo que se requiere para reducir el número de microorganismos en 90% se conoce como reducción decimal de tiempo (D) y es constante a una temperatura constante y para una cepa específica de bacterias. (Lewis, 2000)

Tomando un número inicial de microorganismos ( $N_0$ ), eventualmente el conteo microbiológico descenderá hasta que únicamente esté presente un microorganismo. Luego de la siguiente reducción decimal de tiempo, teóricamente habrá un décimo de microorganismo vivo. Evidentemente esto es imposible, pero esto se puede interpretar como que la probabilidad de supervivencia de ese microorganismo es una en diez. De forma análoga, si se somete el microorganismo a otra reducción decimal de tiempo, existirá una probabilidad de uno en cien que éste haya sobrevivido. (Lewis, 2000)

La muerte por tratamiento térmico de un microorganismo puede ser expresado matemáticamente en términos de la concentración (C) de microorganismos por la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación No. 1} \quad -\frac{dC}{dt} = k * C$$

Donde:

$k$  = constante de muerte

$t$  = tiempo.

Tras resolver la ecuación diferencial, se obtiene que la concentración de microorganismos está dada por la ecuación

$$\text{Ecuación No. 2} \quad \ln \frac{C_1}{C_2} = k(t_2 - t_1)$$

Donde:

$k$  = constante de muerte

$t$  = tiempo.

$C$  = concentración de microorganismos.

En algunas ocasiones resulta más útil considerar el número de microorganismos presentes en un recipiente o producto. De esta forma, la ecuación anterior se puede expresar como (Lewis, 2000)

$$\text{Ecuación No. 3} \quad \ln \frac{N_1}{N_2} = -k(t_2 - t_1)$$

o como,

$$\text{Ecuación No. 4} \quad \log \frac{N_2}{N_1} = -k'(t_2 - t_1)$$

Donde:

$$k' = k/2.303$$

$N_2/N_1$  = la proporción de microorganismos que sobrevive luego del intervalo de tiempo  $(t_2-t_1)$ .

$\text{Log } (N_2/N_1)$  = ciclos logarítmicos de reducción de microorganismos en el intervalo de tiempo dado

Resolviendo esta ecuación, y sustituyendo  $1/k'$  con  $D$  (reducción decimal de tiempo), se obtiene.

$$\text{Ecuación No. 5} \quad \frac{N_t}{N_0} = 10^{-t/D}$$

Donde:

$N_0$  = número inicial de microorganismos (tiempo = 0)

$N_t$  = número de microorganismos en tiempo  $t$ .

2. Choque de calor como forma de aumentar la muerte térmica de microorganismos: Algunos estudios han mostrado la variación en la resistencia a la temperatura que la levadura *Saccharomyces cerevisiae* manifiesta al estar expuesta a un choque térmico o calentamiento gradual (0.42°C/min). Esto ha demostrado que la perturbación térmica puede llevar a la reacción de la célula y su consecuente adaptación. Este mismo estudio también publica que observó un mayor descenso en volumen celular (20-25%) en aquellas células expuestas a un choque térmico que en aquellas con calentamiento gradual (10%). Asimismo, se encontró que aquellas células expuestas a cambios súbitos de temperatura pierden gran cantidad de su contenido iónico. Estos resultados se han interpretado como una consecuencia de la influencia del calor en la regulación de fluido y en las características permeables de la membrana plasmática de la levadura en cuestión. (Zeuthen, 2003)

3. **Pasteurización:** La pasterización es una forma de tratamiento térmico que se utiliza para inactivar microorganismos como bacteria, levadura y hongos causantes de enfermedades. Originalmente utilizada para leche, hoy en día es utilizada para otros productos, como crema, helado y huevos. Además, manejando el proceso a una temperatura menor a los 100°C, se puede utilizar para jugo de fruta, bebidas a base de fruta, bebidas alcohólicas y bebidas fermentadas. (Lewis, 2000)

En la mayoría de casos, el tratamiento térmico se combina con un rápido enfriamiento para obtener óptimos resultados. Al mismo tiempo, se aumenta el tiempo de vida del producto a evitar que el producto se contamine nuevamente luego de su tratamiento. (Lewis, 2000)

La pasterización es un tratamiento térmico suave, en contraposición con la esterilización, que es un tratamiento muy intenso. Este proceso emplea temperaturas y tiempos de contacto relativamente bajos, consiguiendo una prolongación moderada de la vida útil a cambio de una buena conservación de las propiedades físicas y químicas del producto tratado.

a. Tratamiento VAT: Los primeros procesos de pasteurización eran por lotes, caracterizados por ser muy laboriosos al incluir llenado, calentado, retención, enfriado, vaciado y limpieza del tanque. En estos procesos, la temperatura se mantenía entre 63.0°C y 65.6°C por treinta minutos. Tomando en cuenta el tiempo de calentamiento y enfriamiento, este método de pasteurizar podía tomar hasta dos horas para llevar a cabo. (Lewis, 2000)

b. Tratamiento HTST: Conforme se desarrolló la industria y el volumen de producto que se debía pasteurizar aumentó, se comenzaron a desarrollar los procesos continuos. Esto dio paso a la pasterización de alta temperatura por corto tiempo (HTST, por sus siglas en inglés) que consiste en un tiempo de retención de 15 segundos a 72°C. Este proceso permite etapas de calentamiento y enfriamiento más cortas, a la vez que se adecúa para manejar mayor volumen de producto. Además, ahorra costos en calentamiento y enfriamiento pues permite aprovechar el calor del fluido tratado para precalentar el producto a tratar. (Lewis, 2000)

c. Tratamiento UHT: Ultra Alta Temperatura, UHT, por sus siglas en inglés consiste en una técnica de preservación de alimentos líquidos (generalmente) mediante su exposición a un breve e intenso calentamiento,

normalmente a temperaturas en el rango de 135°C a 140°C. Esto mata a todos los microorganismos que podrían afectar la salud humana o destruir el producto (Lewis, 2000). Este proceso tiene un tiempo de contacto a tales temperaturas de alrededor de 2 segundos. Debido a este breve tiempo de exposición, el producto sufre una mínima degradación de sus propiedades físicas y químicas. Además, El tratamiento UHT generalmente tiene lugar en un sistema cerrado que previene que el producto sea contaminado por microorganismos presentes en el aire. El producto pasa a través de pasos de calentamiento y enfriamiento en rápida sucesión para aumentar su eficiencia bactericida. (Lewis, 2000)

## B. Intercambiadores de calor

1. **Números adimensionales:** En análisis de convección es común utilizar número adimensionales para reducir el número de variables y facilitar la resolución de problemas. Los más utilizados en la transferencia de calor por convección son el número de Nusselt, número de Prandtl y número de Reynolds. (Cengel, 2007)

El número de Nusselt se define como

$$\text{Ecuación No. 6} \quad Nu = \frac{hL_c}{k}$$

Donde:

$k$  = conductividad térmica del fluido,

$L_c$  = longitud característica del medio de transporte

$h$  = coeficiente de transferencia de calor del sistema.

El número de Prandtl describe el espesor relativo de la capa límite de velocidad y térmica por medio de la siguiente ecuación (Cengel, 2007)

$$\text{Ecuación No. 7} \quad Pr = \frac{\nu}{\alpha} = \frac{\mu C_p}{k}$$

Donde

$\nu$  = viscosidad cinemática del fluido

$\alpha$  = difusividad térmica.

$\mu$  = viscosidad dinámica del fluido

$C_p$  = capacidad calorífica del fluido

$k$  = conductividad térmica del fluido

Por otro lado, el número de Reynolds define si un flujo es turbulento o laminar y depende de la geometría de la superficie, densidad de fluido, la velocidad a la que fluye y su viscosidad. (Cengel, 2007)

$$\text{Ecuación No. 8} \quad Re = \frac{\rho V D}{\mu}$$

Donde

$\rho$  = densidad del fluido

$V$  = velocidad del fluido

$D$  = diámetro característico del medio de transporte

$\mu$  = viscosidad dinámica del fluido.

2. **Principios de intercambio de calor:** El calor es una forma de energía que se transfiere entre dos objetos como consecuencia de la diferencia de temperatura de ambos. Existen tres mecanismos de transferencia de calor: conducción, convección y radiación térmica. La transferencia de calor por conducción ocurre por la interacción entre los átomos de los objetos que se ponen en contacto. La radiación térmica es la forma de radiación emitido por los cuerpos debido a su temperatura. En esta práctica, interesa más la transferencia de calor por conducción y por convección. (Cengel, 2007)

La convección se puede clasificar en natural o forzada, según cómo se inicie el movimiento del fluido. Si el movimiento se debe a formas naturales, como la diferencia de viscosidad y temperatura de dos capas adyacentes de fluidos, se conoce como convección natural. Por el contrario, si el fluido se desplaza por medios mecánicos, se conoce como convección forzada. (Cengel, 2007)

Esta forma de transferencia de calor supone el intercambio de calor por el contacto entre porciones calientes del fluido y porciones frías. Dado que se trata de un fluido que intercambia calor, las propiedades de las que depende dicha velocidad de transferencia son la viscosidad dinámica, conductividad térmica, densidad, calor específico así como la velocidad del fluido. Si el flujo se caracteriza por contar con capas de fluido extremadamente ordenadas. En cambio el flujo turbulento se caracteriza por fluctuaciones en la velocidad y movimiento extremadamente desordenado. (Cengel, 2007)

3. **Intercambiadores de calor:** Los intercambiadores de calor son aparatos que facilitan el intercambio de calor entre dos fluidos que se encuentran a temperaturas diferentes evitando al mismo tiempo que se mezclen entre sí. En estos equipos, la transferencia suele comprender convección en cada fluido y conducción a través de las paredes que los separan. La razón de la transferencia de calor entre los dos fluidos en un lugar dado a un intercambiador depende de la magnitud de la diferencia de temperatura local. (Cengel, 2007)

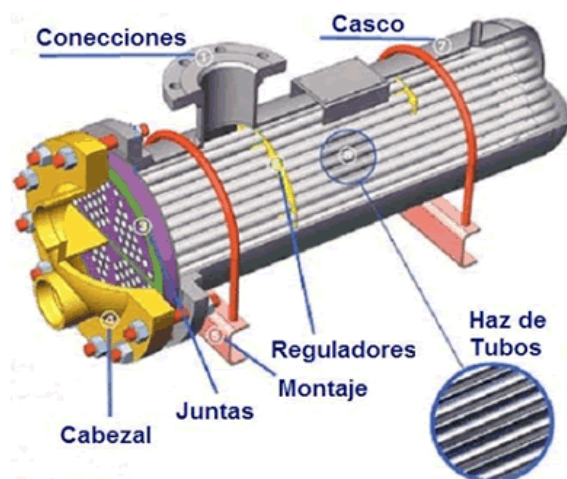
El tipo más sencillo de intercambiador de calor consta de dos tubos concéntricos, de diámetros diferentes, llamado intercambiador de calor de doble tubo. En un intercambiador de este tipo, uno de los fluidos pasa por el

tubo más pequeño mientras el otro lo hace a través del espacio entre ambos tubos. Además, este intercambiador puede estar arreglado de manera que ambos flujos ingresen por el mismo extremo y se muevan en la misma dirección (flujo paralelo) o, por el contrario, estar en contraflujo, donde los fluidos entran por los extremos opuestos y fluyen, por tanto, en direcciones opuestas. (Cengel, 2007)

Un intercambiador de calor utilizado con gran frecuencia en la industria es el de concha y tubos. La coraza (concha) contiene un gran número de tubos paralelos en su interior. Al igual que en el equipo mencionado anteriormente, uno de los fluidos se mueve por dentro de los tubos mientras el otro se mueve por fuera de estos, pasando por la coraza. Para aumentar la eficiencia de transferencia, es común que la coraza tenga desviadores (también llamados deflectores) del flujo, con el fin de crear turbulencia. Además, para aprovechar aun más la energía del fluido en la coraza, estos intercambiadores pueden arreglarse de manera que un mismo tubo pase varias veces a través de la coraza. Si lo hace dos veces, el intercambiador será de dos pasos. Si lo hace tres veces, será de tres pasos, etc. (Cengel, 2007)

A continuación se muestra un diagrama de un intercambiador de calor de concha y tubos.

Figura No. 1: Intercambiador de calor de concha y tubos



Un intercambiador de calor con gran aplicación en la industria de alimentos y farmacéutica por su facilidad de limpieza es el intercambiador de placas. El cual consta de una serie de placas con pasos corrugados y aplastados para el flujo. Los fluidos caliente y frío fluyen en pasos alternados. De esta manera se logra que el fluido frío sea rodeado por dos flujos calientes, lo que resulta en una mayor eficiencia de transferencia. Además, cuenta con la ventaja de tener la capacidad de ser adaptado a mayor demanda de intercambio simplemente añadiéndole más placas. (Cengel, 2007)

A continuación se muestra un diagrama de un intercambiador de calor de placas.

Figura No. 2: Intercambiador de calor de placas

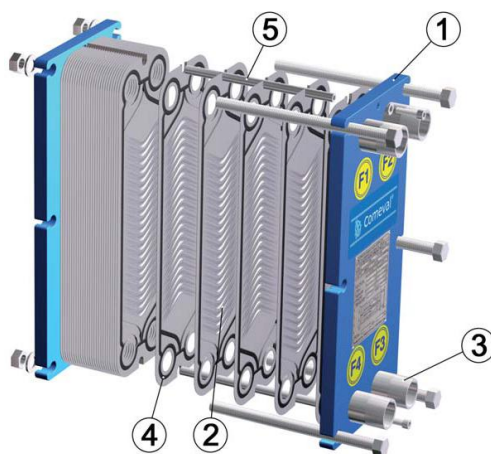


Tabla No. 1: Partes de un intercambiador de calor de placas

| Número | Parte               |
|--------|---------------------|
| 1      | Bastidor            |
| 2      | Placas              |
| 3      | Conexiones roscadas |
| 4      | Juntas              |
| 5      | Guía de placas      |

4. **Factor de incrustación:** El rendimiento de los intercambiadores de calor suele deteriorarse con el paso del tiempo como resultado de la acumulación de depósitos sobre la superficie de transferencia de calor, disminuyendo la eficiencia de transferencia. En general, este efecto se resume en un factor de incrustación, el cual es una medida de la resistencia térmica introducida por dicha incrustación. (Cengel, 2007)

El tipo más común de incrustación es la precipitación de los depósitos sólidos que se encuentran en un fluido sobre la superficie de transferencia de calor. Para evitar este problema, el agua utilizada en la industria es tratada con el fin de eliminar el total de sólidos disueltos y suspendidos en el agua. Las partículas de ceniza que se encuentran en los gases de combustión crean problemas semejantes. (Cengel, 2007)

Al mismo tiempo, puede darse la incrustación por corrosión y por efectos químicos. En este caso, las incrustaciones ocurren por la acumulación de productos de reacciones químicas. Esta forma de incrustación puede evitarse recubriendo los tubos metálicos con vidrio o usando tubos plásticos. Finalmente, puede darse la incrustación biológica, la cual ocurre, entre otros casos, cuando crecen algas en el lado del fluido caliente. (Cengel, 2007)

Evidentemente, el factor de incrustación es cero para un nuevo intercambiador, y aumenta con el tiempo a medida que se acumulan los depósitos sólidos sobre la superficie del mismo. El factor de incrustación depende de

la temperatura de operación y de la velocidad de los fluidos, así como la duración del servicio. La incrustación se favorece al aumentar la temperatura y disminuir la velocidad. La limpieza periódica de los intercambiadores es necesaria mantener en un nivel aceptable la eficiencia de transferencia de calor. (Cengel, 2007)

5. **Selección del intercambiador adecuado:** La selección del intercambiador de calor adecuado para un producto en especial depende en gran medida de las propiedades de dicho producto y la presencia o ausencia de partículas sólidas de pequeño tamaño. La capacidad y ritmo de intercambiar calor es un factor importante en procesos térmicos de flujo continuo. Para maximizar esto, se debe tomar en cuenta la relación área de intercambio de calor / volumen de producto tratado por el equipo, o el grado de turbulencia generado por el intercambiador. (Lewis, 2000)

Donde sea posible, un intercambiador de calor de placas sería la primera opción, pues ofrece mayor eficiencia energética, menores costos de mantenimiento al mismo tiempo que mantiene la integridad del producto. Estos intercambiadores proveen grandes áreas de transferencia de calor en un espacio físico muy pequeño. Además, dado la cercanía entre cada placa, la cantidad de producto retenida por el intercambiador es mínima. El intercambiador de placas también ofrece la ventaja de inducir mucha turbulencia, lo que produce aún mayores coeficientes globales de transferencia de calor. Por ejemplo, cuando se utiliza agua o soluciones acuosas en ambos lados del intercambiador, el coeficiente global tiene un valor que oscila entre 3000 y 6000 W/m<sup>2</sup> K. Sin embargo, su mayor desventaja radica en que tienen limitada la temperatura y presión de operación. Además, son propensos a sufrir incrustaciones debido a la cercanía de los platos. Para mantener un flujo constante de producto, es necesario aumentar la presión de operación. Sin embargo, rápidamente se alcanzará el límite de presión del intercambiador, lo que obligará a un paro de proceso. (Lewis, 2000)

Evidentemente, esto significa que el proceso, según su duración y condiciones de operación no puede ser 100% continuo, pues en algún momento se deberá detener para limpieza, ajuste de placas, etc.

Los intercambiadores de calor tubulares son adecuados para manejar líquidos con mayor viscosidad o con partículas sólidas pequeñas, hasta aproximadamente 10 o 25 milímetros de diámetro. La gran área transversal que ofrece este intercambiador de calor permite menor caída de presión en comparación con el de platos, y permite el paso de pequeñas partículas sólidas sin la posibilidad de bloquear el canal. Sin embargo, debido a esto, el volumen retenido por el intercambiador generalmente es mayor que aquel encontrado en los intercambiadores de placas para un área de intercambio de calor dada, resultando, al mismo tiempo, en menor flujo de intercambio. Estos intercambiadores también son propensos a sufrir de incrustaciones. Sin embargo, el efecto dentro del proceso es menor debido a su geometría, la cual permite paso de producto a pesar de la incrustación. El alcance de la incrustación va más allá, al poder llegar a interferir en el proceso de intercambio de calor, pues una mayor capa de incrustación reducirá considerablemente el área de intercambio. Esto resultará en menor eficiencia energética dentro del proceso. (Lewis, 2000)

6. **El intercambiador de calor de placas:** Para muchas aplicaciones de transferencia de calor entre fluidos a temperatura y presión moderadas, los intercambiadores de calor de placas son muy utilizados. Constan de muchas placas acanaladas de acero inoxidable separadas por juntas o empaques y fijadas en un armazón de acero.

Los portales interiores y ranuras de entrada de las arandelas dirigen el fluido frío y caliente en los espacios alternados entre las placas. Las canalizaciones, como se explicó anteriormente, inducen turbulencia para mejorar la transferencia de calor y cada placa está soportada por contactos múltiples con las placas contiguas. El espacio entre las placas es igual a la profundidad de las canalizaciones y es generalmente de 2 a 5 mm. (McCabe, 2007)

A pesar que en estos tipos de intercambiadores, el número de Reynolds indica un flujo laminar, las canalizaciones proporcionan al líquido características de flujo turbulento. La correlación de transferencia de calor para el diseño común de placa es (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 9} \quad Nu = \frac{hD_e}{k} = 0.37 Re^{0.67} Pr^{0.33}$$

Donde:

$Nu$  = Número de Nusselt.

$h$  = Coeficiente de transferencia de calor por convección

$D_e$  = Diámetro equivalente

$k$  = Conductividad térmica

$Re$  = Número de Reynolds

$Pr$  = Número de Prandtl

En esta ecuación, el diámetro equivalente es cuatro veces el radio hidráulico, que para la mayoría de intercambiadores de calor es el doble del espaciamiento entre las placas.

De manera similar, la caída de presión viene dada por la siguiente ecuación (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 10} \quad \Delta p = \frac{2fv^2\rho L}{D_e}$$

Donde:

$v$  = velocidad del fluido,

$\rho$  = densidad

$L$  = longitud total de la placa,

$D_e$  = diámetro equivalente

$f$  viene dado por la siguiente ecuación (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 11} \quad f = 2.5\text{Re}^{-0.3}$$

7. Balance de energía en intercambiadores de calor: En intercambiadores de calor, el balance de energía se limita a un balance de entalpía puesto que no hay trabajo de eje y, además, las energías mecánica, potencial y cinética son pequeñas en comparación con la entalpía de los fluidos. Por lo tanto, para una corriente que circula a través de un intercambiador, el balance queda de la siguiente manera (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 12} \quad \dot{m}(H_b - H_a) = q$$

Donde:

$\dot{m}$  = flujo másico de la corriente,

$q = Q/t$  = velocidad de transferencia de calor dentro de la corriente

$H_b$  y  $H_a$  = entalpías de las corrientes de salida y entrada, respectivamente.

Desarrollando esta ecuación, se obtiene que (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 13} \quad \dot{m}_h c_{ph} (T_{ha} - T_{hb}) = \dot{m}_c c_{pc} (T_{cb} - T_{ca}) = q$$

Donde:

$C_p$  = capacidad calorífica del fluido.

Los subíndices  $h$  y  $c$  indican el fluido frío y el fluido caliente, respectivamente

Los subíndices  $a$  y  $b$  indican las corrientes de entrada y salida, respectivamente.

8. Coeficiente de transferencia de calor: La relación básica de flujo de calor por conducción es la proporcionalidad que existe entre el flujo de calor y la diferencia de temperatura. La Ley de Fourier describe esto de la siguiente manera (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 14} \quad \frac{dq}{dA} = -k \frac{dT}{dx}$$

Donde:

$q$  = velocidad de flujo de calor,

$A$  = área superficial de transferencia de calor,

$T$  = temperatura,

$x$  = distancia medida en dirección normal a la superficie

$k$  = conductividad térmica del material.

En estado estacionario no existe acumulación ni pérdida de calor en el sistema, por lo que  $q$  es constante. Además, si el área es constante a lo largo de todo el sistema de intercambio, la ecuación anterior, integrándose para  $x$  y  $T$  quedaría de la siguiente manera (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 15} \quad \frac{q}{A} = k * \frac{\Delta T}{\Delta x}$$

Donde:

$q$  = velocidad de flujo de calor,

$A$  = área superficial de transferencia de calor,

$\Delta T$  = es la diferencia de temperatura entre dos puntos

$\Delta x$  = distancia medida en dirección normal a la superficie

$k$  = conductividad térmica del material

De esta forma, queda evidente que, para un grosor de pared dado, la transferencia de calor dependerá únicamente de la diferencia de temperaturas entre ambas caras de la misma.

En un intercambiador de calor, la fuerza impulsora se toma como  $T_h - T_c$ , donde  $T_h$  es la temperatura media del fluido caliente y  $T_c$  la del fluido frío. Este término es la diferencia global de temperatura local ( $\Delta T$ ). Evidentemente, esta diferencia local de temperatura puede variar significativamente de un punto a otro a lo largo de un intercambiador, por lo que el calor que fluye a lo largo de éste será diferente de punto a punto. Para resolver esto, la ecuación anterior se puede expresar nuevamente de la siguiente manera y definir la diferencia de temperatura media logarítmica. (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 16} \quad \frac{q}{A} = -U \Delta T_{LM}$$

En este caso,  $U$ , se define como el coeficiente global local de transferencia de calor y no es más que el factor de proporcionalidad entre el calor transferido y la diferencia de temperaturas para una superficie de transferencia dada. Por otro lado,  $\Delta T_{LM}$  es la media logarítmica de las diferencias de temperatura (LMTD por sus siglas en inglés) y matemáticamente se define como (McCabe, 2007)

$$\text{Ecuación No. 17} \quad \Delta T_{LM} = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln(\Delta T_1 / \Delta T_2)}$$

Donde:

$$\Delta T_1 = (T_{hb} - T_{ca})$$

$$\Delta T_2 = (T_{ha} - T_{cb})$$

### C. Tipos de procesos químicos

Los procesos químicos pueden clasificarse como intermitentes (o por lotes), continuos o semi continuos y en estado estacionario o transitorio.

1. **Proceso intermitente o por lotes.** La alimentación se carga a un recipiente al comienzo del proceso y, transcurrido cierto tiempo, se retira el contenido de dicho recipiente. No hay transferencia de masa más allá de los límites del sistema desde el momento en que la alimentación se carga hasta que se retira el producto. (Felder, 2007)

Un típico caso de un proceso por lotes consiste en un reactor que produce algún compuesto a partir de dos o más reactivos. Entre el tiempo inicial y final del proceso, no se retira contenido del reactor ni se introduce nuevos reactivos. De este modo, la ecuación general de balance de masa se reduce a (Felder, 2007):

$$\text{Ecuación No. 18} \quad \textit{entrada} + \textit{generación} = \textit{salida} + \textit{consumo}$$

En este caso, los términos de entrada y salida denotan las cantidades iniciales y finales de la sustancia balanceada. (Felder, 2007)

2. **Proceso continuo.** En estos procesos, las corrientes de alimentación y descarga fluyen de manera continua durante todo el proceso

En procesos continuos en estado estacionario, la ecuación general de balance de masa queda de la siguiente forma (Felder, 2007):

$$\text{Ecuación No. 19} \quad \textit{entrada} + \textit{generación} = \textit{salida} + \textit{consumo}$$

En este caso, los términos de entrada y salida denotan las velocidades de flujo de las corrientes de alimentación y producto. (Felder, 2007)

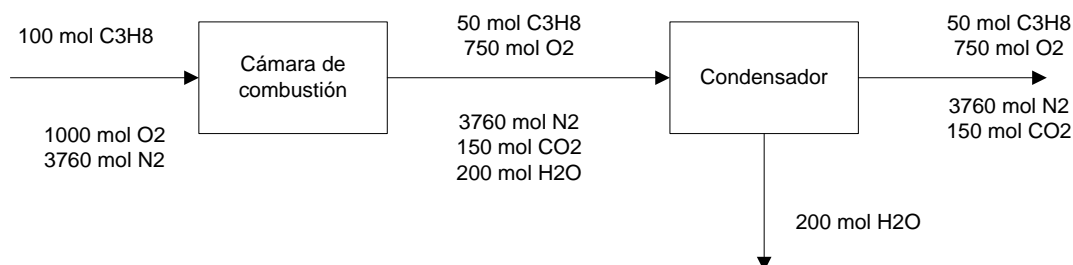
3. **Diagrama de flujo.** Cuando se maneja información acerca del flujo de alimentación y de producto de un proceso y se pide determinar algo acerca de ese proceso, es fundamental organizar los datos de manera conveniente para efectuar los cálculos subsecuentes. Lo más recomendable es dibujar el diagrama de flujo del proceso, usando recuadros u otros símbolos para representar los equipos del proceso y flechas para representar las entradas y salidas. (Felder, 2007)

Cuando se emplea de manera adecuada, el diagrama de flujo del proceso ayuda a iniciar el cálculo de balance de materia. Para ello, el diagrama debe marcarse en su totalidad desde que se dibuja, anotando los valores

de las variables de proceso conocidas y los símbolos de las variables desconocidas en cada corriente. A partir de esto, el diagrama funciona como un diseño gráfico de una ecuación matemática, indicando las incógnitas por resolver. A medida que se determina cada variable desconocida, se anota su valor en el mismo, de modo que el diagrama proporciona un registro continuo del punto donde se encuentra la solución y de lo que aún debe resolverse. (Felder, 2007)

A continuación se muestra un ejemplo:

Figura No. 3: Diagrama de flujo de un proceso



#### D. Suspensiones farmacéuticas.

Una suspensión farmacéutica es una dispersión gruesa de partículas en la cual la fase interna está dividida uniformemente a lo largo de la fase externa. La fase interna consiste en partículas sólidas de diferente tamaño mantenidas uniformemente suspendidas en toda la fase externa. Esta última fase, también conocida como el medio de suspensión es, generalmente, acuosa, aunque puede ser un líquido orgánico para usos no orales. (Gohel, 2007)

Se clasifican de la siguiente manera. (Gohel, 2007)

##### 1. Basado en clase

- a. Suspensión oral
- b. Suspensión tópica
- c. Suspensión parenteral.

##### 2. Basados en la proporción de partículas sólidas.

- a. Suspensión diluida (2 a 10% p/v de sólidos)
- b. Suspensiones concentradas (50% p/v de sólidos)

##### 3. Basado en la naturaleza electrónica de las partículas sólidas.

- a. Suspensión floculada
- b. Suspensión no floculada

##### 4. Basada en el tamaño del sólido.

- a. Suspensión coloidal (< 1 micra)

b. Suspensión espesa (> 1 micra)

e) Nano-suspensión (10ng)

Las suspensiones farmacéuticas, como forma farmacéutica, presenta la ventaja de contar con una mayor estabilidad química para algunos ingredientes activos. Al mismo tiempo, permite enmascarar los sabores u olores desagradables de muchos compuestos activos, logrando así una considerable mejora en sus propiedades organolépticas. Finalmente, mejora la biodisponibilidad del medicamento en relación con cápsulas o tabletas, quedando en el siguiente orden. (Gohel, 2007)

Soluciones > Suspensión > Cápsula > Tableta comprimida > tableta recubierta.

Sin embargo, su misma naturaleza la hace propensa a sufrir deficiencias en su estabilidad física, con sedimentación y compactación. (Gohel, 2007)

En una suspensión se busca que las partículas no sedimenten rápidamente. Además, en cuanto esto suceda, es deseable que las partículas puedan ser suspendidas nuevamente agitándola levemente. También debe ser fácil de servir, evitando una suspensión demasiado acuosa o con presencia de grumos. Para aquellas suspensiones orales, debe mantener olor, color y sabor agradables. En el caso de aquellos medicamentos parenterales, debe ser una suspensión muy fina, pues su administración obliga al uso de jeringas. Además, como cualquier medicamento, las suspensiones farmacéuticas deben cumplir con especificaciones físicas, químicas y microbiológicas de estabilidad. (Gohel, 2007)

## E. Pruebas de calidad a las que se someten suspensiones

Se realiza una prueba de viscosidad para garantizar que el medio de dispersión sea estable físicamente y, en caso que sedimente, sea fácil volver a dispersar. La viscosidad del medio de dispersión debe medirse antes y después de mezclar con la fase suspendida. El valor calculado es comparado con un estándar y se toman las acciones necesarias para corregir cualquier desviación que se pueda encontrar. (Gohel, 2007)

El fenómeno de sedimentación viene modelado por la ley de Stoke (Gohel, 2007)

$$\text{Ecuación No. 20} \quad v = \frac{d^2 g (\rho_s - \rho_l)}{18\eta}$$

Donde:

$v$  = velocidad terminal de sedimentación,

$d$  = diámetro del sólido que sedimenta,

$\rho_s - \rho_l$  = diferencia entre la densidad del sólido y la densidad del líquido,

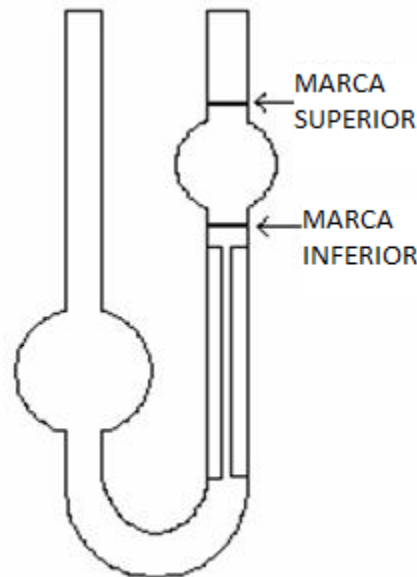
$g$  = gravedad y

$\eta$  = viscosidad de de medio de dispersión.

Como se demuestra, cuando aumenta la viscosidad del medio de dispersión, la velocidad de sedimentación disminuye, lo que resulta en una fase dispersa que sedimentan a menor ritmo, manteniendo así una mayor estabilidad física de la suspensión. Por otro lado, al aumentar la viscosidad de la suspensión, su facilidad de verter disminuye, siendo esto un claro inconveniente para los pacientes. Queda claro, entonces, que la viscosidad del medicamento debe mantenerse entre un rango que permita una máxima estabilidad física mientras mantiene intactas, dentro de lo posible, sus propiedades de verter. (Gohel, 2007)

Para medir la viscosidad se debe hacer uso de un equipo llamado viscosímetro. Un viscosímetro tipo capilar muy utilizado para líquidos Newtonianos es el viscosímetro de Ostwald. Cuando un líquido fluye por gravedad, se registra el tiempo que le toma pasar entre la marca superior y la inferior. (Gohel, 2007)

Figura No. 4: Viscosímetro de Ostwald



Luego se compara este tiempo con el tiempo que toma a un líquido de viscosidad conocida (generalmente agua) pasar por las mismas marcas. Se puede estimar la viscosidad desconocida de la siguiente manera (Gohel, 2007)

Ecuación No. 21 
$$\eta = \frac{\rho_1 t_1}{\rho_2 t_2} \eta_2$$

Donde

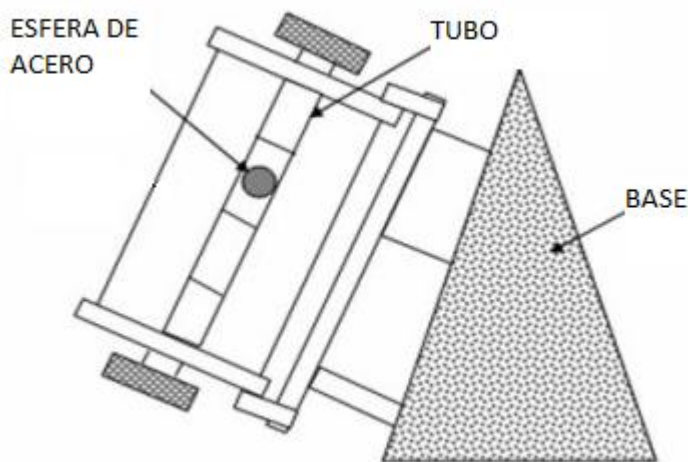
$\eta_2$  = viscosidad del líquido 2 (conocida),

$t_1$  y  $t_2$  = tiempo para líquido desconocido y conocido, respectivamente

$\rho_1$  y  $\rho_2$  = las densidades para los líquidos desconocidos y conocidos, respectivamente.

Otro método muy utilizado para medir viscosidades es el de esfera descendente. Este viscosímetro consiste en un tubo transparente con una sección graduada cerca de la mitad y una esfera de acero que desciende por dicho tubo. (Gohel, 2007)

Figura No. 5: Viscosímetro de esfera descendente



El cilindro está lleno con el líquido cuya viscosidad desea conocerse. Se le permite caer a la esfera y su velocidad es calculada para luego utilizar la ecuación de Stoke (Ecuación 18) y conocer la viscosidad. (Gohel, 2007)

Por otra parte, el tamaño de la partícula es de suma importancia en la estabilidad del producto final. Por lo tanto, es necesario analizar microscópicamente la partícula y determinar si su tamaño se encuentra dentro de un rango considerado “óptimo”. De lo contrario, será necesario un control más estricto en el proceso de micronización. (Gohel, 2007)

Otro factor a tomar en cuenta es el pH de la suspensión, pues es una variable que puede afectar la estabilidad y las características de la formulación. Por lo tanto, se debe monitorear el pH de cada vehículo y fase de la suspensión, tanto antes como después de mezclado para asegurar un medio con el pH adecuado. (Gohel, 2007)

La forma más común de medir el pH de una solución es mediante potenciometría directa. Este método es rápido y cómodo para determinar la actividad de diversos cationes y aniones y requiere únicamente una comparación del potencial desarrollado en una celda que contiene el electrodo indicador sumergido en la

disolución de analito frente al potencial cuando dicho electrodo se sumerge en una o más disoluciones patrón con concentración conocida de analito. (Skoog, et al. 2005)

El electrodo de vidrio es el electrodo indicador de mayor importancia para mediciones de pH. Es cómodo de usar y está sujeto a pocas de las interferencias que afectan a otros electrodos detectores de pH.

El sistema de electrodos de vidrio / calomelanos es una herramienta muy flexible para medir el pH en condiciones muy distintas. Puede usarse sin interferencias en disoluciones que contengan oxidantes y reductores fuertes, proteínas y gases, además de permitir determinar el pH en líquidos viscosos o incluso semisólidos.

Finalmente, dentro del proceso, es necesario garantizar que el producto final se encuentre totalmente homogenizado para asegurar que el ingrediente activo se encuentre uniformemente distribuido en el medicamento. Para ello, se toman muestras aleatorias durante el proceso de llenado y se cuantifica. (Gohel, 2007)

Por otro lado, las suspensiones farmacéuticas deben someterse a pruebas de calidad como apariencia, color, sabor y olor, características físicas (presencia y tamaño de sólidos y grumos), tiempo de sedimentación, etc. (Gohel, 2007)

## F. Instrumentación industrial.

Los procesos industriales exigen el control de la fabricación de los diversos productos obtenidos. Los procesos son muy variados y abarcan muchos tipos de productos: derivados de petróleo, alimentos, cerámica, generadores de energía, papeleras, industria textil, etc. (Creus, 2006)

En todos los procesos es necesario controlar y mantener constantes algunas magnitudes, tales como la presión, el caudal, el nivel, la temperatura, el pH, conductividad, velocidad, humedad, etc. Los instrumentos de medición y control permiten el mantenimiento y la regulación de estas variables en condiciones idóneas para el proceso. (Creus, 2006)

Un sistema de control compara el valor de la variable o condición a controlar con un valor deseado y toma una acción de corrección de acuerdo a la desviación existente. Por lo tanto, al programar una unidad de control, se debe incluir una unidad de medida, una unidad de control, un elemento final de control y el proceso. Esto forma lo que se conoce como un lazo de control. (Creus, 2006)

1. **Transmisores.** Los transmisores captan la variable de proceso a través del elemento primario y la transmiten a distancia en forma de señal neumática, electrónica o digital. La señal neumática es de 3 a 15 psi mientras la señal electrónica estándar es de 4 a 20mA. (Creus, 2006)

La industria de instrumentación ha crecido gracias a las necesidades de los usuarios. Entre estas necesidades se encuentran el aumento de la productividad, aumento de la calidad del proceso, repetibilidad de las características de los productos, reducción de costos y seguridad. (Creus, 2006)

2. **Transmisores de caudal.** En la mayor parte de las operaciones realizadas en los procesos industriales y en las efectuadas en laboratorio y en plantas piloto es muy importante la medición de caudales de líquidos y gases. (Creus, 2006)

Un tipo de medidor determina el caudal de volumen del fluido, mientras otro tipo de medidor determina el caudal, en masa, del flujo. Por lo general, se utilizan los medidores volumétricos para la medida general de caudal y se utilizan los medidores de flujo másico a aquellas aplicaciones en que la exactitud de la medida es importante. (Creus, 2006)

Los medidores volumétricos pueden medir por presión diferencial, área variable, velocidad, fuerza o tensión inducida. También funcionan por sistema de desplazamiento positivo, torbellino o una válvula oscilante.

Por otro lado, los medidores de flujo másico funcionan por compensación de presión y temperatura en medidores volumétricos, diferencia de temperaturas, medidor axial o por un tubo de vibración. (Creus, 2006)

3. **Transmisores de nivel.** La medición de nivel de nivel es muy importante, tanto desde el punto de vista del funcionamiento correcto del proceso como de la consideración del balance adecuado de materias primas y productos finales. (Creus, 2006)

Existe una familia de medidores de nivel de líquidos que aprovechan la presión hidrostática del producto. Dentro de esta categoría están los medidores manométricos, de membrana, de burbujeo y de presión diferencial de diafragma. Por otro lado, existen sensores que aprovechan las características eléctricas del líquido. Alguno de ellos son: medidores resistivos, conductivos, capacitivos, ultrasónicos, de radiación, de láser y de radar. (Creus, 2006)

4. **Transmisores de temperatura.** La temperatura es otra variable muy común e importante en el control de procesos industriales. Casi todos los fenómenos físicos y químicos dependen de la temperatura, al mismo tiempo que se utiliza frecuentemente para inferir otras variables del proceso. Los instrumentos disponibles pueden medir variaciones de volumen, de resistencia de un conductor, de un semiconductor, la fuerza electromagnética creada en la unión de dos metales distintos, la intensidad de la radiación total emitida por el cuerpo, entre otros. (Creus, 2006)

De este modo, se emplean los instrumentos siguientes. Termómetros de vidrio, bimetálicos, elementos primarios de bulbo y capilar rellenos de líquido, termómetros de resistencia, termopares, pirómetros de radiación, termómetros ultrasónicos o de cristal de cuarzo. (Creus, 2006)

## G. Buenas Prácticas de Manufactura

1. **Garantía de calidad y control de calidad durante el proceso de manufactura.** La garantía de calidad es un concepto muy amplio que toma en consideración todos los factores que, en conjunto o individualmente, afectan la calidad del producto. Es un sistema de control que toma en cuenta problemas o inconvenientes ocurridos en producciones anteriores para estudiar cómo pueden llegar a afectar la producción actual. Por otro lado, el control de calidad es un derivado de la garantía de calidad y se interesa únicamente en

muestreos, pruebas físicas y documentación durante y después la producción de medicamentos. Además, se dedica al monitoreo de los procesos, comparando el producto contra un estándar y actuando cuando sea necesario corregir una desviación para garantizar la calidad del producto en cada lote producido. El sistema de control de calidad puede ser dividido en control de calidad durante el proceso y después de producción. (Gohel, 2007)

El control de calidad “en-línea” o durante la producción monitorea variables críticas dentro del proceso de manufactura para garantizar que el producto final cumpla especificaciones de calidad y para corregir cualquier desviación de calidad que encuentren. Este tipo de control incluye documentación previamente establecida y, por lo general, se lleva a cabo con el personal de producción. Sus objetivos son minimizar las variaciones entre cada lote producido, garantizar la calidad del producto final y la implementación de las buenas prácticas de manufactura. (Gohel, 2007)

Para ejecutar un control de calidad adecuado durante la producción de las suspensiones, se debe definir qué proceso se monitoreará y en qué fase, el número de muestras, su frecuencia y volumen a tomar para realizar análisis y los rangos permitidos de variación para las variables medidas. (Gohel, 2007)

**2. Buenas Prácticas de Manufactura.** La Organización Mundial de la Salud (OMS) es la encargada de elaborar una serie de informes internacionales respecto a las recomendaciones y especificaciones en la manufactura de productos farmacéuticos para consumo humano. En su informe 32 (Ginebra, 1992), próximamente a implementarse en Centroamérica, se detalla una serie de prácticas adecuadas de producción y control de calidad dentro las cuales se incluye prevención de la contaminación cruzada, contaminación bacteriana de la producción, entre otros. (OMS, 1992)

De esta manera, la OMS recomienda que las instalaciones y áreas de producción deben estar ubicadas en un ambiente tal que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las precauciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos. Una de las medidas consiste en facilitar la limpieza y sanitización adecuada. Esto debe tomarse en cuenta desde el diseño y la construcción de las áreas de fabricación y áreas de almacenamiento (OMS, 1992).

Además, para reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, como penicilina o preparaciones biológicas, como vacunas (OMS, 1992).

Es preferible que las instalaciones estén ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Además, los equipos y materiales deben estar distribuidos de forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre distintos productos y sus componentes, u omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones o materias primas presentes durante la fabricación (OMS, 1992),

Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire, incluyendo control de temperatura, humedad y partículas, adecuadas a los productos que en ellas se fabrican. Dichas áreas

deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño (OMS, 1992)

Las cañerías, luminarias, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Además, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción. Dicho mantenimiento debe garantizar que no pone riesgo la calidad de los productos. Para ello debe tomar especial precaución en limpiar adecuadamente y, en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito (OMS, 1992)

Finalmente, se debe tomar en cuenta que la provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser tales que no influyan negativamente, directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento (OMS, 1992).

Queda claro, entonces, la importancia de contar con equipo fácil de instalar, desmontar y limpiar luego de cada lote de fabricación. Evidentemente, esto aumenta la productividad pues agiliza el cambio de productos a fabricar al mismo tiempo que reduce costos, pues se reduce la necesidad de pagar horas extras, fallos en equipo, etc.

**3. Validación.** La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, equipos, sistemas y servicios y procesos. Es preciso demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto. Para ello, se realiza un proceso de validación separado para cada etapa, para cada equipo utilizado en ella y para cada prueba que se realice para demostrar que el proceso se llevó a cabo como se esperaba. Por ejemplo, se debe validar tanto el proceso de esterilización, como el equipo utilizado para la esterilización, así como las pruebas analíticas que se ejecuten para demostrar que la esterilización ha sido efectiva. Una vez se ha validado un sistema o proceso, éste deberá estar bajo control siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se producen modificaciones o sale de control un proceso, o si un equipo es sustituido o cambiado de ubicación, se debe efectuar una revalidación. La validez de los sistemas, equipos, pruebas o procesos se pueden establecer mediante estudios prospectivos, concurrentes o retrospectivos.

Es la validación prospectiva es conducida antes de la distribución de un producto nuevo, o un producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde dichas revisiones pueden afectar las características del producto. (Rodríguez, 2004)

Inicia con la elaboración de un protocolo de validación. Este documento indica cómo la validación será conducida, incluyendo los parámetros de prueba, las características del producto, equipo de fabricación y puntos de decisión en lo que constituye un resultado de prueba aceptable. Este protocolo debe incluir un conjunto de condiciones que abarcan circunstancias y límites de proceso superiores e inferiores, incluyendo aquellos dentro de los procedimientos estándar de operación que plantean mayor riesgo de fallo de proceso o de rechazo de producto en comparación con condiciones ordinarias e ideales de fabricación (OMS, 1998).

La validación concurrente está basada en los datos recogidos durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado en una planta de producción. Se debe redactar un protocolo para definir la información que ha de recogerse y evaluarse. Este método es adecuado para los fabricantes que llevan mucho tiempo establecidos y que tienen un proceso de fabricación bien controlado (OMS, 1998)

La validación retrospectiva de un proceso se lleva a cabo para un producto que ya está en distribución. Se basa en datos acumulados de producción, de prueba y control de calidad. (Rodríguez, 2004)

Sin embargo, esta forma de validación no se acepta por varios motivos. Por ejemplo, la falta de protocolos de validación suele indicar falta de documentación y, con frecuencia, los datos corresponden únicamente a la indicación de aprobado o rechazado, sin haberse efectuado análisis estadísticos basados en datos numéricos. Además, si un sistema, equipo o proceso se ha sometido a revisión, reparación o modificación, no puede ser sujeto a una validación retrospectiva. A menos que se haya llevado a cabo un control de cambios muy bien documentado, no se podrá determinar qué periodos pueden analizarse retrospectivamente (OMS, 1998)

Finalmente, la validación a escala de laboratorio y a escala piloto procuran reproducir el proceso industrial a escala menor. Para que los estudios de validación a escala de laboratorio y a escala piloto puedan aceptarse como prueba de la validez del proceso a escala industrial, es necesario demostrar que se han hecho cálculos a escala menor de todos los parámetros críticos del proceso: tiempos, temperaturas, flujos, velocidades, dimensiones, presiones, etc. (OMS, 1998)

4. Otras regulaciones. La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos, FDA (por sus siglas en inglés), es la encargada, dentro de los Estados Unidos, de proteger la salud pública y garantizar la protección y seguridad de las drogas para consumo humano, entre otros. Como consecuencia, cuenta con una regulación que indica que todo el equipo utilizado en la fabricación de medicamentos debe ser construido de manera que la superficie en contacto directo con la droga no sea reactiva, aditiva o adsorbtiva de manera que altere la seguridad, identidad, calidad o pureza del producto. (FDA, 2009)

Además, recomienda que todo equipo y utensilio debe ser limpiado de forma apropiada a la naturaleza del medicamento, sanitizada o esterilizada en intervalos apropiados para prevenir cualquier contaminación y alteración en las propiedades del producto. (FDA, 2009)

## H. El acero inoxidable en la industria farmacéutica

1. Generalidades. El material más utilizado en la industria farmacéutica es el acero inoxidable. Este tipo de acero se fabrica con base en aleaciones de hierro que contienen al menos 10.5% de cromo y un máximo de 1.2% de carbón. Una de sus características más importantes es la resistencia a la corrosión en una gran variedad de ambientes. Esta propiedad proviene de una capa de óxido de cromo que se forma espontáneamente en presencia de oxígeno o peróxido de hidrógeno. Aún cuando sea dañada física o químicamente, esta capa se reparará por sí sola una vez se elimine la fuente del daño corrosivo y la superficie sea expuesta al oxígeno nuevamente. La efectividad de esta capa protectora aumenta proporcionalmente a la cantidad de cromo en la aleación. El molibdeno es otro elemento presente en la aleación y ayuda de dos maneras. Primero, facilita la formación de la capa protectora aún

cuando se agrega en cantidades bajas. Además, en combinación con el cromo, ayuda a la estabilización de la capa anti-corrosiva. (Ulrich, 2009)

Aplicaciones farmacéuticas, junto con alimentos y bebidas, requieren que los materiales de construcción de aquellos equipos en contacto con productos, sean resistentes a la corrosión y no liberen cantidades significativas de contaminantes al producto. Bajo esta perspectiva, en acero inoxidable cumple con ser anti-corrosivo, inerte y, sobre todo, fácil de limpiar. (Ulrich, 2009)

La facilidad de limpieza depende en gran medida de la topografía de la superficie. Generalmente, la superficie debe ser lisa y libre de imperfecciones como rayaduras o rajaduras. Una superficie es considerada lisa cuando cuenta con  $0.8\mu\text{m}$  Ra o mejor. Una plancha de acero inoxidable típica cuenta con 0.2 a  $0.5\mu\text{m}$  Ra, y suponiendo que la superficie se encuentra libre de imperfecciones, ya se le considera apta para procesos de producción de medicamentos. (Ulrich, 2009)

Una superficie lisa es también propensa a la adhesión de microorganismos. Éste es un punto crítico a considerar pues la exposición de bacterias a materia prima o producto en proceso podría llegar a contaminar el lote de forma irreparable. Sin embargo, su baja porosidad, hace del acero inoxidable un material fácil de limpiar. (Ulrich, 2009)

El acero inoxidable tolera un gran rango de temperaturas frecuentemente alcanzadas durante diversos procesos de fabricación de medicamentos. Además, toleran cambios drásticos de temperatura muy bien. (Partington, 2006)

Este material también cuenta con la ventaja de ser muy moldeable, facilitando la construcción de equipos con el diseño adecuado para un proceso en específico al mismo tiempo que facilita su limpieza y mantenimiento. Al mismo tiempo, pueden ser soldados fácilmente. Evidentemente, la selección del tipo de acero inoxidable y su acabado, junto con diseño y construcción adecuados son esenciales para el rendimiento del acero. (Partington, 2006)

Finalmente, el acero inoxidable cuenta con la ventaja que, aún cuando un equipo haya alcanzado el final de su vida útil, es muy probable que el acero en sí, continúe siendo útil. De esta manera, el material puede ser reutilizado dentro de la misma planta para equipos que no requieren gran exigencia de calidad pues no se utilizan en la fabricación directa de medicamentos. (Partington, 2006)

**2. Acero inoxidable martenístico.** Contiene solo alrededor de 13% de cromo, pero tienen hasta 1% de contenido de carbón. Esto lo hace que sean muy baratos pero con la dificultad de darle forma y soldarlo. Al mismo tiempo, los hace muy resistentes, permitiéndole ser más resistente si se les somete a tratamiento térmico. Este tipo de acero inoxidable es ideal en ambientes poco agresivos, pero donde la resistencia es importante. El grado AISI 440C contiene 1% de carbón y es extremadamente resistente por lo que es utilizado en las partes desgastantes de una bomba. Por otro lado, el grado AISI 420 contiene apenas un 0.15% de carbón y es utilizado comúnmente en hojas de cuchillos. Los cuchillos que necesitan mantener su filo aún luego de uso prolongado utilizan un acero con contenido de carbono de 0.45%. (Partington, 2006)

3. **Acero inoxidable ferrítico.** Estos tipos de acero inoxidable contienen entre 15% a 30% de cromo y alrededor de 0.1 % de carbón. El alto contenido de cromo aumenta su resistencia a la corrosión, pero lo hace más costoso. La dureza de este tipo de acero puede aumentarse con tratamiento en frío, pero no en caliente. Son relativamente fáciles de trabajar y la soldadura no es un problema. No son muy buenos combatiendo agentes reductores fuertes, pero soluciones levemente corrosivas y medios oxidantes son tolerados relativamente bien por este acero. (Perry, 2008).

Es utilizado comúnmente en electrodomésticos, como lavadoras, refrigeradoras y hornos microondas. El grado AISI 430 tiene relativamente buena resistencia a la corrosión. Si la operación necesita moldeado excesivo, o alta resistencia a la corrosión se puede utilizar el grado AISI 441 que contiene titanio y/o niobio. Otra opción es utilizar el grado AISI 444 que contiene 2% de molibdeno, lo que lo convierte en un tipo de acero inoxidable muy resistente a la corrosión. (Partington, 2006)

4. **Acero inoxidable austenítico.** Este tipo de acero inoxidable es el más común en la industria. Contiene entre 8% y 12% de níquel, lo que lo convierte en un acero muy fácil de manejar, pero al mismo tiempo muy resistente por su alto contenido de cromo (18%) (Partington, 2006)

El grado AISI 304 tiene aproximadamente 0.05% de carbono, 18% de cromo y 8% de níquel. La adición de 2% de molibdeno lo hace particularmente resistente a altos niveles de cloruros o dióxido de sulfuro. Este acero es conocido como AISI 316, permitiéndose otras variaciones a tipos 316L, 317 y 317L. (Partington, 2006)

5. **Acero inoxidable dúplex.** Este tipo de acero inoxidable fue creado ajustando su composición de manera que presentara fases aproximadamente iguales de acero ferrítico y austenítico. De esta forma, existen tres familias de aleaciones que contienen 18%, 22% o 25% de cromo. Conforme aumenta el contenido de cromo, aumente la resistencia general de la aleación. Esta familia tiene una dureza mecánica muy superior a la familia austenítica, pero con resistencia corrosiva mucho mayor que esta familia. Inclusive algunos grados como el AISI 630 tienen cobre y niobio, lo que mejora su resistencia a ácidos y minimiza la corrosión al momento de la soldadura, respectivamente. El acero inoxidable dúplex con 25% de cromo es utilizado comúnmente en plataformas petroleras entro del mar por su dureza mecánica y gran resistencia a la corrosión. Tienen la desventaja de no soportar altas temperaturas de operación, pues alrededor de los 474°C sufren de rajaduras en su superficie (Partington 2006) y (Perry, 2008).

## I. Ingeniería económica

1. **Inversiones y economía de procesos.** El diseño y selección de proyectos depende, mayormente, de un análisis económico que justifique la inversión, de tiempo y dinero, en dicho proyecto. En un principio, se deben estimar todas las entradas y salidas de dinero, elaborando con esto, un flujo de efectivo. Sin estimaciones del flujo de efectivo durante un periodo establecido resulta imposible llevar a cabo un estudio de ingeniería económica. Seguidamente, se utiliza alguno de los siguientes métodos para determinar qué proyecto se debe poner en marcha. (Blank, 2006)

2. **Análisis de valor presente.** El valor presente se calcula a partir de la tasa mínima atractiva de rendimiento para cada alternativa. Todos los flujos de efectivo futuros asociados con una alternativa se convierten en efectivo presente. Suponiendo que las alternativas cuentan con vidas iguales, usar este método es una forma bastante directa de determinar qué opción elegir. Una vez calculado el valor presente neto de cada opción, se selecciona aquella cuyo valor sea mayor. (Blank, 2006)

3. **Análisis de valor futuro.** Este método es una alternativa para decidir qué proyecto elegir. Es especialmente aplicable a decisiones con grandes capitales de inversión, cuando el objetivo principal es maximizar la futura prosperidad de las acciones y accionistas de una corporación. Este análisis se utiliza frecuentemente si el activo se vende o cambia algún tiempo después de haber sido puestos en marcha o adquiridos pero antes de que se alcance su vida esperada. Consiste en calcular el valor presente del proyecto y trasladarlo a valor futuro utilizando la tasa mínima de retorno indicada anteriormente. (Blank, 2006)

4. **Análisis de valor anual.** En algunos casos, el análisis de valor anual puede resultar más recomendable ya que es el valor anual uniforme equivalente de todos los ingresos y desembolsos estimados durante un ciclo de vida del proyecto. Además, se tiene la ventaja que este método se calcula exclusivamente para un ciclo de vida, por lo tanto, es fácilmente aplicable para proyectos con vida útil diferente. La alternativa a elegir es aquella que posee el menor costo anual equivalente (en caso de ser servicio) o el mayor ingreso (en caso de proyectos de inversión). (Blank, 2006)

## J. Ingeniería Eléctrica

1. **Potencia eléctrica.** La potencia es una medida del trabajo que puede efectuarse en una cantidad específica de tiempo a través de la conversión de energía de una forma a otra. De esta manera es posible convertir energía eléctrica en energía mecánica o energía térmica. La unidad de medida de la potencia es el joule/segundo o watt. Por definición, la potencia es la razón entre el trabajo realizado y el tiempo durante el cual se ejecuta dicho trabajo. (Boylestad, 2004)

$$\text{Ecuación No. 22} \quad P = \frac{W}{t}$$

Otra unidad de medida es el caballo de potencia (hp) el cual se define como la potencia promedio desarrollada por un caballo fuerte durante un día de trabajo. El caballo de potencia y el watt están relacionados de la siguiente manera: (Boylestad, 2004)

$$\text{Ecuación No. 23} \quad 1hp=746 \text{ Watts}$$

La potencia entregada a, o absorbida por, un dispositivo eléctrico o sistema puede encontrarse en términos de la corriente y el voltaje de la siguiente manera: (Boylestad, 2004)

$$\text{Ecuación No. 24} \quad P=VI$$

Por sustitución directa de la ley de Ohm, la potencia puede encontrarse en otras dos formas (Boylestad, 2004)

$$\text{Ecuación No. 25} \quad P = \frac{V^2}{R}$$

O bien

$$\text{Ecuación No. 26} \quad P = I^2R$$

La potencia puede ser entregada o absorbida por un circuito según sea la polaridad del voltaje y la dirección de la corriente. Para todas las fuentes de voltaje de corriente directa, la potencia está siendo entregada por la fuente. (Boylestad, 2004)

Para elementos resistivos, toda la potencia entregada se disipa en forma de calor porque la corriente siempre entrará a la terminal de mayor potencial correspondiendo con el estado de absorción, es decir, el flujo de electrones se mueve de la terminal positiva a la terminal negativa. (Boylestad, 2004)

### III. JUSTIFICACIÓN

En la industria actual es necesario mejorar procesos y utilizar insumos y energía de manera que sean una ventaja competitiva en un mundo globalizado. Además, un ambiente de libre competencia obliga a las empresas pequeñas y medianas a disminuir costos y ciclos de tiempo que miden tanto rentabilidad como la productividad de sus procesos. Por otra parte, conforme organismos internacionales encargados de la inocuidad de los productos para consumo humano establecen normas más estrictas, las empresas se ven obligadas a reducir la fuente de contaminación bacteriana en los productos que fabrican y venden.

El proceso actual utilizado en Mediproducts Laboratorios para eliminar el conteo bacteriológico de las suspensiones consta únicamente de una etapa de calentamiento a una temperatura superior a los 65°C, similar a un proceso VAT de pasteurización. Seguidamente, se debe trasvasar el producto y esperar a que enfríe de manera que el proceso de llenado de frasco sea seguro para el operario. La ausencia de una etapa de enfriamiento, y la consecuente inexistencia de un choque térmico, no garantiza su eficiencia como método bactericida. Además, el tiempo de espera para el enfriamiento de la suspensión implica mayor gasto monetario en horas-hombre, electricidad, aire para producción, aire comprimido, entre otros.

Con la implementación de un sistema continuo enfriamiento se espera complementar el proceso de calentamiento con el fin de destruir las formas vegetativas de algunas bacterias patógenas. Además, el proceso de enfriamiento minimizará el tiempo de espera para iniciar el llenado de producto. De esta manera, se espera aumentar la estabilidad y vida de anaquel de la suspensión, y reducir los costos del proceso de llenado. Al mismo tiempo, se diseñará el equipo apropiado de manera que cumpla con los requerimientos en el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## IV. OBJETIVOS

### A. General

1. Proponer un diseño, automatización y procedimiento de validación de un intercambiador de calor para complementar el tratamiento VAT en suspensiones farmacéuticas de manera continua, minimizando los riesgos por contaminación microbiológica cumpliendo con lo estipulado en el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud.

### B. Específicos

1. Determinar, a pequeña escala, el rango de temperatura adecuado para someter las suspensiones a tratamiento térmico.

2. Diseñar un sistema capaz de enfriar las soluciones tratadas térmicamente en flujo continuo.

3. Mantener las propiedades farmacéuticas y organolépticas de la suspensión luego del tratamiento térmico.

4. Automatizar el sistema de tratamiento térmico.

5. Determinar la eficiencia del tratamiento térmico comparando los conteos microbiológicos anaeróbicos antes y después del proceso.

6. Determinar el Valor presente Neto de dicho sistema de tratamiento térmico.

## V. PROBLEMA A RESOLVER

Actualmente se cuenta únicamente con un sistema de calentamiento tipo VAT para reducir el conteo microbiológico de las suspensiones farmacéuticas. Este método es más eficiente cuando se cuenta con un sistema de enfriamiento rápido que aplique un choque térmico a las bacterias. De esta manera, se espera mejorar significativamente la estabilidad y tiempo de vida de las suspensiones.

Inicialmente, se busca generar un diseño experimental que permita conocer las propiedades químicas y físicas de la suspensión necesarias para el diseño y dimensionamiento adecuado del sistema de enfriamiento. De esta manera también se tendrán parámetros de comparación para conocer el efecto de dicho sistema de enfriamiento en las propiedades organolépticas y farmacológicas del medicamento.

Finalmente, se busca fusionarlo con la etapa de calentamiento y automatizarlo de forma que se pueda controlar de mejor manera las temperaturas alta y baja de la suspensión. Así, se espera reducir significativamente el tiempo entre las etapas de preparado y llenado al mismo tiempo que se economiza el proceso al asegurar que el calentamiento o el enfriamiento no son excesivos. Además, un control más exacto de las temperaturas garantiza que este proceso no dañe el producto.

## VI. METODOLOGÍA

El trabajo está dividido en un total de cinco fases. Durante la primera fase, se elaborará un diseño experimental para determinar, a pequeña escala, las propiedades físicas, químicas y microbiológicas de la suspensión. Aquí, se preparará un sistema formado por una hornilla y un agitador magnético para el cálculo de la capacidad calorífica de las suspensiones. También se hará uso de un viscosímetro de Oswald para conocer la viscosidad del producto y la densidad de la suspensión será calculada utilizando un picnómetro. Finalmente, se realizará un conteo microbiológico de la suspensión para determinar la carga bacteriana de un lote preparado sin choque térmico.

En la segunda fase del proyecto, se realizará una copia a escala del proceso de calentamiento y enfriamiento con el fin de determinar su efectividad como proceso bactericida. Para ello, se volverá a realizar un conteo microbiológico utilizando el mismo método que la fase anterior. Adicionalmente, se realizarán las mismas pruebas que debe superar una suspensión para ser aprobada por el departamento de control de calidad. Con ello, se pretende comprobar si el tratamiento térmico altera de forma significativa las características del producto.

La tercera fase del diseño iniciará con el balance de masa y energía. Aquí se hará uso de las propiedades determinadas en las fases anteriores así como de modelos teóricos explicados anteriormente. En esta etapa se diseñará un enfriador de agua (conocido también como chiller), el tipo de intercambiador de calor, sus dimensiones, conexiones, instrumentación, etc.

La cuarta fase consiste en la cotización del intercambiador e instrumentos que cumplan los requisitos de diseño determinados con anterioridad.

## VII. RESULTADOS

### A. Bases de diseño.

Tabla No. 2: Bases de diseño para ejecución del proceso de choque térmico de las suspensiones.

| Descripción                                    | Suspensión antiácida | Suspensión suplemento de calcio y fósforo |
|--|----------------------|---|
| Volumen de cada lote                           | 480L                 | 480L                                      |
| Tiempo máximo disponible para ejecutar proceso | 2 horas              | 2 horas                                   |
| Temperatura de entrada de suspensión           | 65°C                 | 65°C                                      |
| Temperatura de salida de suspensión            | 10°C                 | 10°C                                      |

### B. Producto.

Tabla No. 3: Resultados de pruebas microbiológicas y fisicoquímicas realizados a pequeña escala para la suspensión antiácida

| Análisis                             | Suspensión sin tratamiento térmico | Suspensión con tratamiento térmico |           |           |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|-----------|
|                                      |                                    | Muestra 1                          | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Color                                | Cumple                             | Cumple                             | Cumple    | Cumple    |
| Olor y sabor                         | Cumple                             | Cumple                             | Cumple    | Cumple    |
| pH                                   | 7.0-8.6                            | 8.43                               | 8.48      | 8.44      |
| Microbiología                        | No mayor de 100 UFC/mL             | 2UFC/mL                            | 5UFC/mL   | 3UFC/mL   |
| Cuantificación hidróxido de aluminio | 105.03%                            | 104.24%                            | 104.77%   | 104.78%   |
| Cuantificación hidróxido de magnesio | 107.31%                            | 107.33%                            | 106.98%   | 107.53%   |

Tabla No. 4: Resultados de pruebas microbiológicas y fisicoquímicas realizados a pequeña escala para la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

| Análisis                         | Suspensión sin tratamiento térmico | Suspensión con tratamiento térmico |           |           |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------|-----------|
|                                  |                                    | Muestra 1                          | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Color                            | Cumple                             | Cumple                             | Cumple    | Cumple    |
| Olor y sabor                     | Cumple                             | Cumple                             | Cumple    | Cumple    |
| pH                               | 5.5-7.5                            | 7.44                               | 7.39      | 7.42      |
| Microbiología                    | No mayor a 3000 UFC/mL             | 0UFC/mL                            | 4UFC/mL   | 3UFC/mL   |
| Cuantificación Fosfato de calcio | 99.78%                             | 99.67%                             | 99.47%    | 99.83%    |

### C. Flujos másicos y calor removido por el proceso.

Tabla No. 5: Flujo másico de producto y calor removido por el proceso para suspensión antiácida.

|                             | Balance de masa y energía Antiácido |              |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------|
|                             | Suspensión                          | Refrigerante |
| Flujo másico entrada (kg/s) | 0.072                               | 2            |
| Flujo másico salida (kg/s)  | 0.072                               | 2            |
| Calor (J/s)                 | -3.89E+04                           | 3.89E+04     |

Tabla No. 6: Flujo másico de producto y calor removido por el proceso para suspensión suplemento de calcio y fósforo

|                             | Balance de masa y energía suplemento |              |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|
|                             | Suspensión                           | Refrigerante |
| Flujo másico entrada (kg/s) | 0.069                                | 2            |
| Flujo másico salida (kg/s)  | 0.069                                | 2            |
| Calor (J/s)                 | -2.61E+04                            | 2.61E+04     |

D. Diagramas para el diseño propuesto.

Figura No. 6: Diagrama de flujo propuesto

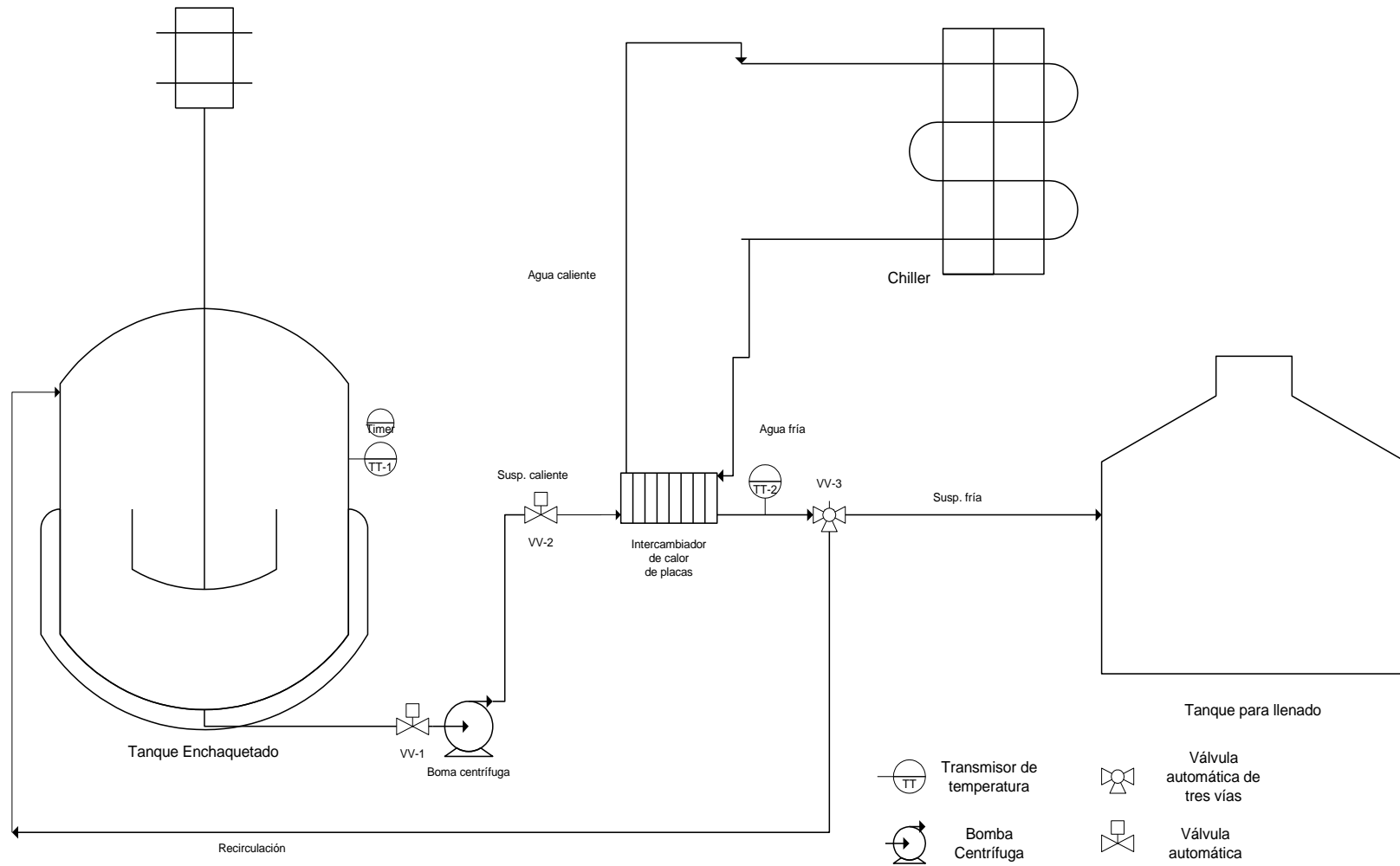


Figura No. 7: Diagrama de tubería e instrumentación

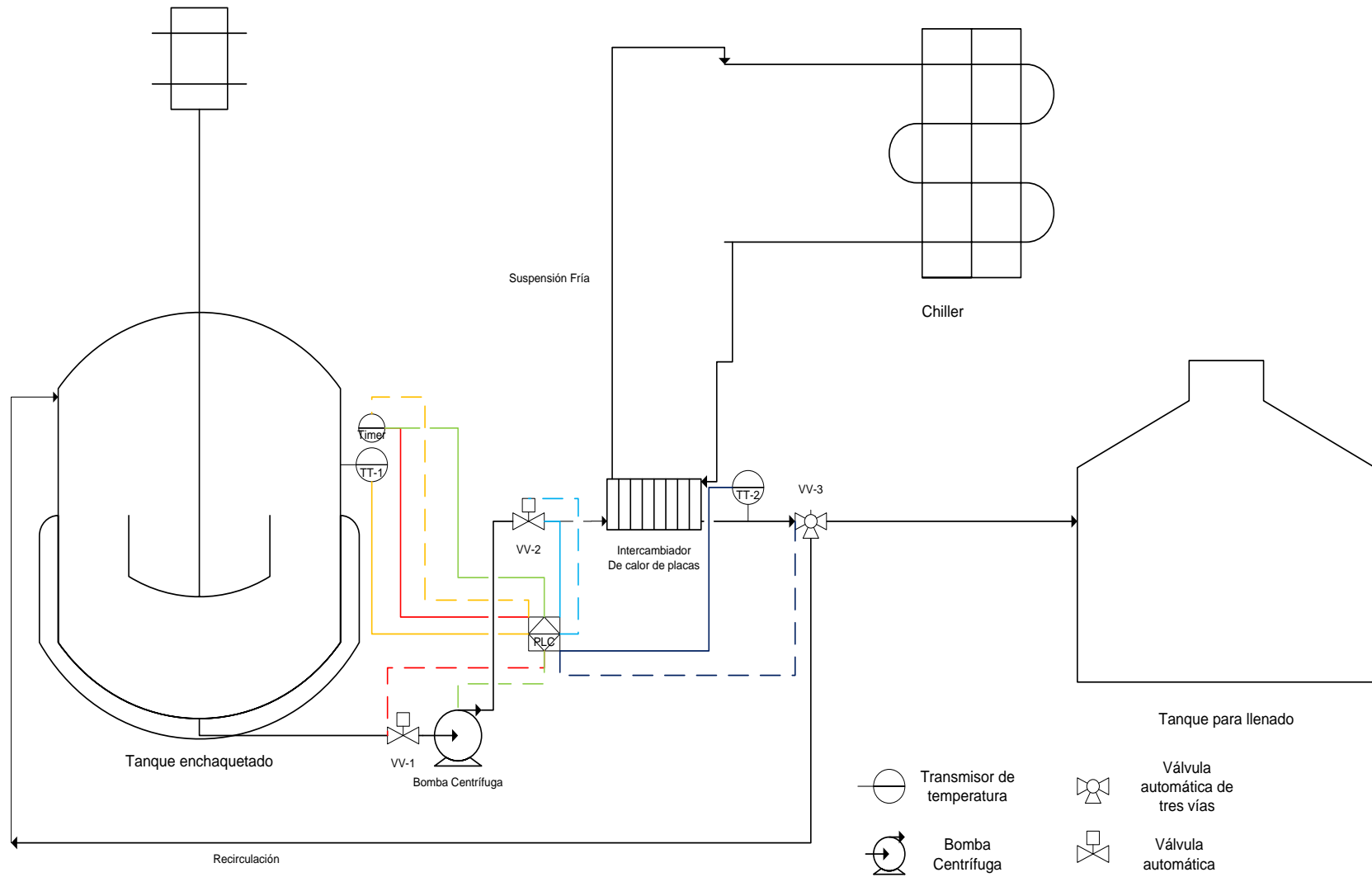


Figura No. 8: Diagrama de entradas y salidas del proceso de choque térmico de la suspensión antiácida.

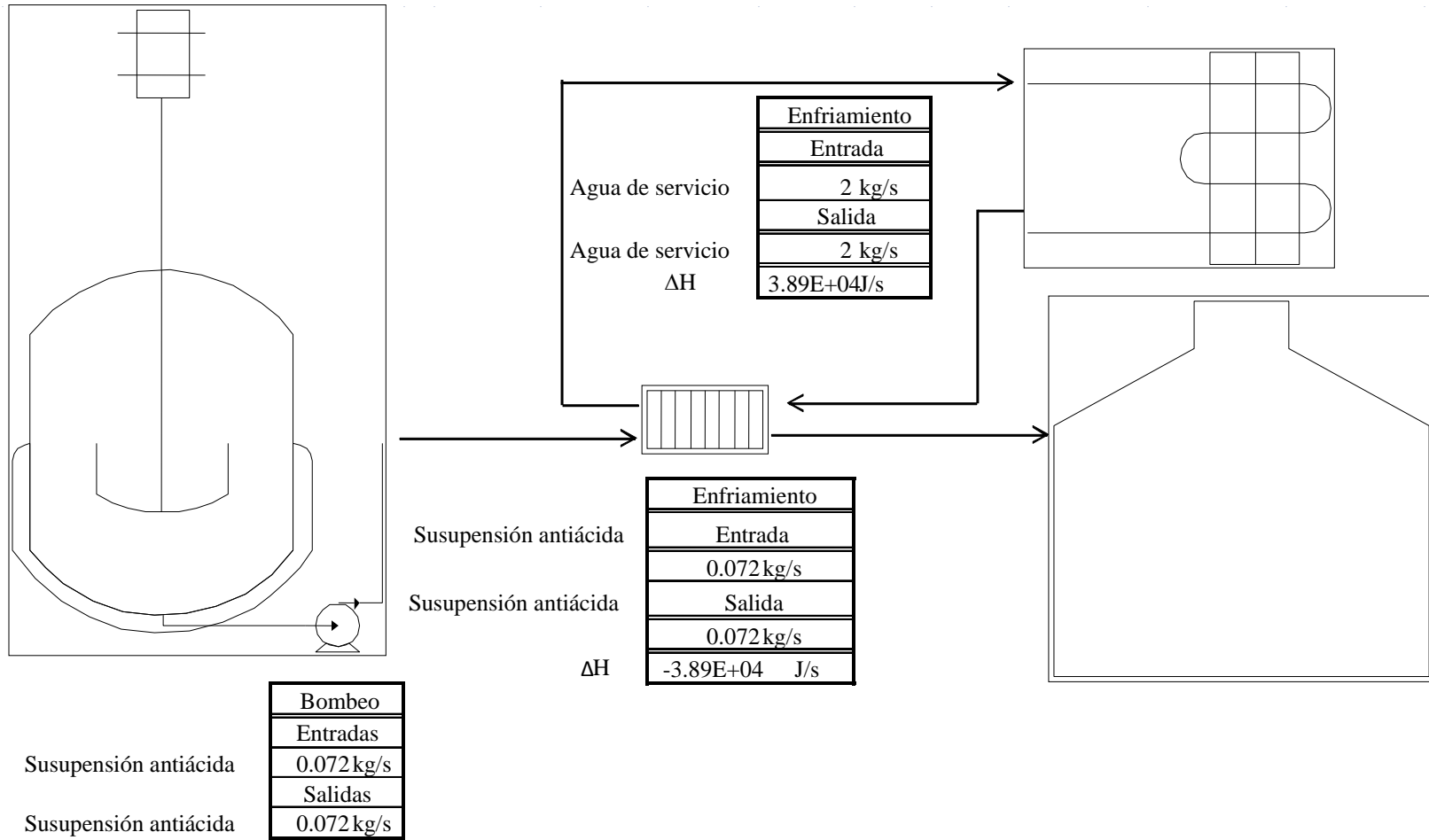


Figura No. 9: Diagrama de entradas y salidas del proceso de choque térmico de la suspensión de calcio y fósforo.

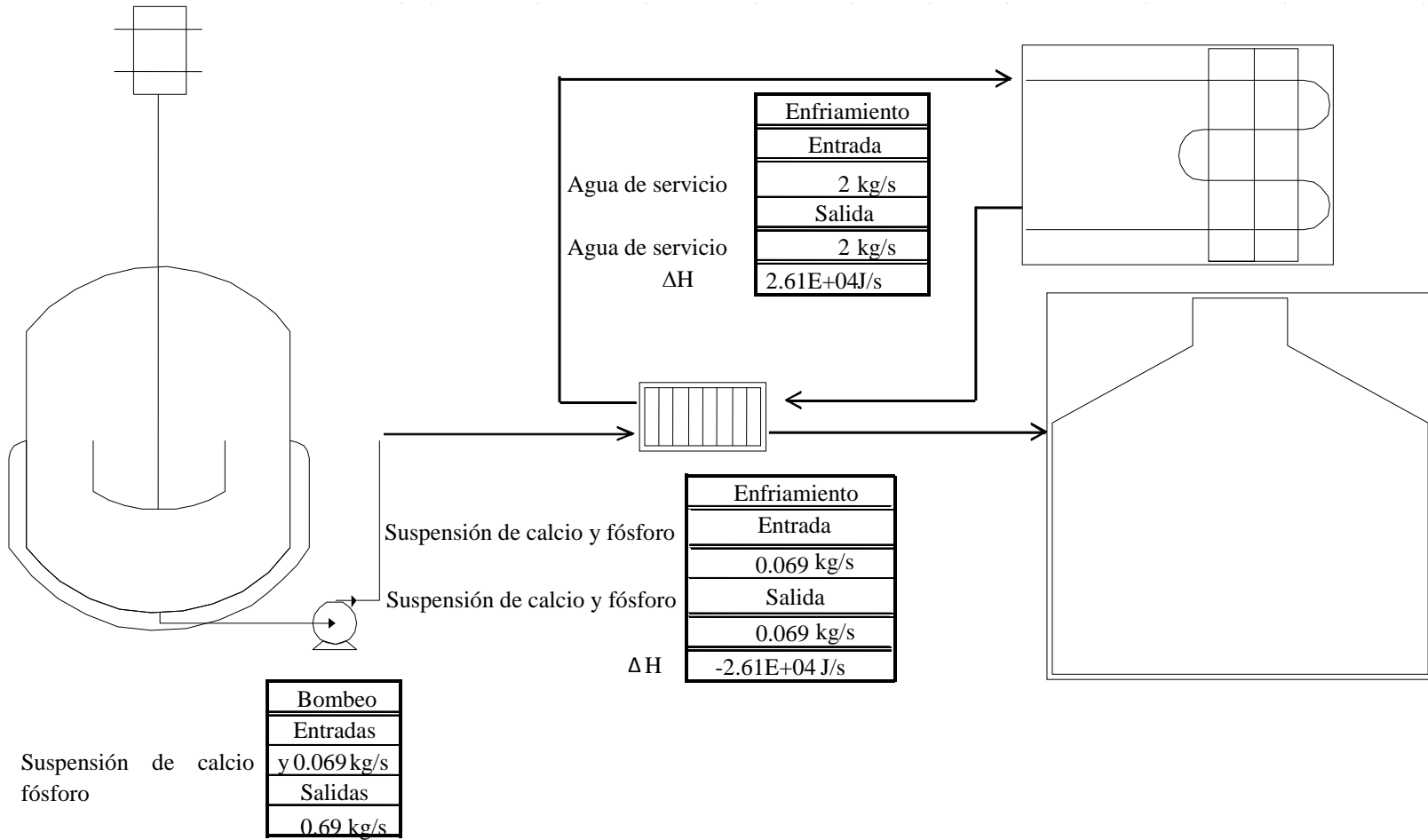


Tabla No. 7: Resumen del equipo a utilizar en el diseño propuesto

| <b>Equipo</b>                                  | <b>Cantidad</b> |
|--|-----------------|
| Transmisor de temperatura <sup>1</sup>         | 2               |
| Válvula automática (dos vías) <sup>2</sup>     | 2               |
| Bomba centrífuga <sup>3</sup>                  | 1               |
| Intercambiador de calor de placas <sup>4</sup> | 1               |
| Válvula automática (tres vías) <sup>5</sup>    | 1               |
| Controlador lógico programable <sup>6</sup>    | 1               |
| Enfriador de agua <sup>7</sup>                 | 1               |

<sup>1</sup> Ver Tabla No. 8 y Tabla No. 14, páginas 37 y 39.

<sup>2</sup> Ver Tabla No. 9 y Tabla No. 13, páginas 38 y 39

<sup>3</sup> Ver Tabla No. 10, página 38.

<sup>4</sup> Ver Tabla No. 11 y Tabla No 12, página 39.

<sup>5</sup> Ver Tabla No. 15, página 39.

<sup>6</sup> Ver Tabla No. 16, página 40.

<sup>7</sup> Ver Tabla No. 17, página 40

#### E. Especificaciones del equipo.

Tabla No. 8: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-1.

|                                | Transmisor de temperatura TT-1                         |
|--------------------------------|--|
|                                | Descripción  |
| Material de conexión de cabeza | DIN A, acero inoxidable pulido, NPT 1.27 cm (1/2" NPT) |
| Tipo de senso                  | Elemento simple, -50°C a 450°C                         |
| Longitud de extensión          | 50 milímetros  |
| Material de vaina protectora   | AISI 316L  |
| Longitud de vástago            | 100 milímetros   |
| Forma de conexión              | Conexión Tri-Clamp 2.54 cm, (1 in)                     |

Tabla No. 9: Especificaciones de la válvula automática VV-1

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-1 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1")                  |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.295                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 83                                   |

Tabla No. 10: Especificaciones de la bomba centrífuga elegida

|  | Bomba sanitaria         |
|--|-------------------------|
|  | Descripción             |
| Potencia motor   | 1.118 kW (1.5 hp)       |
| Voltaje / fase   | 115-230/1               |
| Diámetro de succión  | 3.175cm (1.25 in)       |
| Diámetro de descarga   | 2.54 centímetros (1 in) |
| Diámetro de impeller.  | 12.7 centímetros (5 in) |
| Amperaje de motor  | 24                      |
| Cabeza para flujo requerido                                    | 30.48 metros            |
| Temperatura máxima de proceso                                  | Hasta 121°C             |
| Material de construcción de partes en contacto con medicamento | AISI 316                |

Tabla No. 11: Dimensiones del intercambiador de placas

|            | Diseño de intercambiador de calor |           |          |             |                  |
|------------|-----------------------------------|-----------|----------|-------------|------------------|
|            | Diámetro tubería (in)             | Ancho (m) | Alto (m) | Espesor (m) | Número de placas |
| Antiácido  | 3.175cm (1.25in)                  | 0.18      | 0.48     | 0.0005      | 24.00            |
| Suplemento | 3.175cm (1.25in)                  | 0.18      | 0.48     | 0.0005      | 14.00            |

Tabla No. 12: Especificaciones del intercambiador de placas.

|                                       | Intercambiador de calor          |
|---------------------------------------|----------------------------------|
|                                       | Descripción                      |
| Presión máxima a 180°C                | 1.6 MPa (232psi)                 |
| Máxima área de transferencia de calor | 3.9 m <sup>2</sup>               |
| Material de construcción de platos    | AISI 316                         |
| Flujo de operación                    | 4kg/s                            |
| Dimensiones de placas                 | 0.480 alto por 0.180 m de ancho. |
| Conexión a proceso                    | NPT 3.175cm (NPT 1 1/4" )        |

Tabla No. 13: Especificaciones de la válvula automática VV-2.

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-2 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1 in)                |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.295                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 83                                   |

Tabla No. 14: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-2.

|                                | Transmisor de temperatura TT-2                        |
|--------------------------------|---|
|                                | Descripción   |
| Material de conexión de cabeza | DIN A, acero inoxidable pulido, NPT 1.27cm (1/2" NPT) |
| Tipo de sensor                 | Elemento simple, -50°C a 250°C                        |
| Longitud de extensión          | 50 milímetros   |
| Material de vaina protectora   | AISI 316L   |
| Longitud de vástago            | 16 milímetros   |
| Forma de conexión              | NPT 2.54 cm( NPT 1 in)                                |

Tabla No. 15: Especificaciones de la válvula automática VV-3.

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-3 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1 in)                |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.175                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 90                                   |

Tabla No. 16: Controlador lógico programable seleccionado.

|  | PLC   |
|--|---|
|  | Descripción                                   |
| Entradas digitales / entradas analógicas | 10 / 2  |
| Salidas digitales / salidas analógicas   | 6 / 0   |
| Conexiones                               | RS-232 y RS-485                               |
| Otros                                    | Adaptable a conexión RTD Puerto Ethernet / IP |

Tabla No. 17: Especificaciones del enfriador de agua seleccionado.

|   | Enfriador de agua |
|---|-------------------|
|   | Descripción       |
| Temperatura mínima de agua de enfriamiento (°C) | 3.3               |
| Temperatura máxima de agua de retorno (°C)      | 35°C              |
| Flujo mínimo de agua de enfriamiento (L/s)      | 2                 |
| Flujo máximo de agua de enfriamiento (L/s)      | 26                |
| Toneladas de refrigeración                      | 35                |

## F. Estudio económico.

Tabla No. 18: Análisis económico del sistema propuesto

|     | Antiácido   | Suplemento  | Total         |
|-----|-------------|-------------|---------------|
| VAN | Q548,606.16 | Q790,648.33 | Q1,339,254.48 |

## VIII. DISCUSIÓN

Complementar un sistema de tratamiento térmico tipo VAT para la industria farmacéutica mediante la propuesta de proceso y consecuente diseño de equipo integra varias áreas de la ingeniería química. Inicialmente, es necesario aplicar conceptos de intercambio de calor para el diseño adecuado de un intercambiador de calor, aplicar teoría de flujo de fluidos para el diseño correcto de la bomba centrífuga y su tubería, así como selección de instrumentación adecuada. Además, también es necesario un análisis económico del proyecto, integrando así economía de procesos al diseño del proyecto.

El objetivo de este trabajo de tesis fue proponer un diseño, automatización y procedimiento de validación de un intercambiador de calor para complementar el tratamiento VAT en suspensiones farmacéuticas de manera continua, de forma que se minimicen los riesgos por contaminación microbológica, cumpliendo con lo estipulado en el Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud.

Previo al inicio del diseño propuesto en este trabajo, se realizaron pruebas a pequeña escala para determinar la factibilidad de un tratamiento térmico como proceso para alargar el tiempo de vida de las suspensiones en cuestión. Para ello, se intentó reproducir la idea general propuesta para el diseño, el cual consistía en un calentamiento hasta los 65°C durante 30 minutos para posteriormente someter el producto a un enfriamiento rápido hasta una temperatura lo suficientemente baja como para asegurar un choque térmico.

Si bien se propone un proceso que reduzca la temperatura de la suspensión desde 65°C hasta 10°C, las pruebas a pequeña escala se realizaron entre 85°C y 3°C para comprobar el comportamiento de la suspensión en condiciones extremas.

Dicha prueba a pequeña escala consistió en calentar una muestra de 200mL de cada suspensión hasta los 85°C y mantenerla a dicha temperatura por 20 minutos. Una vez hecho esto, se colocó la muestra en un congelador y se monitoreó su temperatura cada 5 minutos. Se encontró que a los 60 minutos la muestra llegó a los 3°C, dándose por finalizado el tratamiento térmico. Inmediatamente, se muestreó la suspensión y se procedió a sembrarla en una caja Petri estéril, con medio de cultivo tripticaso soya agar.

Paralelamente, se tomó otra muestra de 200mL procedentes del mismo lote de producción que la muestra tratada. Esta muestra fue sembrada utilizando el mismo método que la muestra tratada térmicamente y sirvió como control de experimentación.

Luego de 48 horas de incubación, se encontró que la muestra control tenía un conteo microbológico muy numeroso para contar, mientras que la tratada térmicamente únicamente 2 UFC por mililitro como muestra la Tabla No. 3, Este procedimiento se realizó en triplicado para cada una de las suspensiones a tratar mediante el proceso propuesto en este trabajo. De esta cuenta, como se muestra en la misma tabla, se encontró que la muestra

control tenía mayor conteo microbiológico que las muestras tomadas y expuestas a un choque térmico con el método descrito anteriormente.

Por otro lado, se tomó una muestra de un lote de fabricación de la suspensión suplemento de calcio y fósforo y se sometió a las mismas pruebas experimentales que la suspensión antiácida. De esta cuenta, se encontró que el tratamiento térmico redujo el conteo microbiológico hasta 0UFC por mililitro, 4 UFC por mililitro y 3UFC por mililitro, como muestra la Tabla No. 4.

Adicionalmente, cada muestra tratada térmicamente se sometió a las mismas pruebas fisicoquímicas a las que se someten los lotes de producción con el fin de comprobar el efecto que el procedimiento tiene en el medicamento. De esta cuenta se encontró que la variación en los resultados entre la suspensión tratada y la muestra control fue mínimo, obteniéndose los resultados mostrados también en la Tabla No. 3 y Tabla No. 4

De esta cuenta, se concluyó que aplicar un proceso VAT completo a un lote de producción para ambas suspensiones era factible desde el punto de vista microbiológico y fisicoquímico puesto que se reduce considerablemente el conteo bacteriológico del medicamento al mismo tiempo que se conservan las características químicas y físicas del medicamento.

Seguidamente, se inició el proceso de diseño tomando como base los resultados y condiciones bajo las cuales se trabajaron las muestras a pequeña escala. Tomando como base el proceso actual, que incluye únicamente el calentamiento de la suspensión hasta 65°C durante 30 minutos y su posterior bombeado al tanque de llenado, se ha propuesto el siguiente proceso.

El proceso de calentamiento actualmente consiste en un tanque enchaquetado calentado por resistencias y que ya cuenta con un control de temperatura. Actualmente, se lleva la suspensión hasta 65°C y se mantiene ahí durante 30 minutos para luego ser trasvasado al proceso de llenado. A este tanque, se le propone añadir un transmisor de temperatura, mostrado en la Figura No. 6, como TT-1 conectado a un cronómetro, cuyas especificaciones son mostradas en la Tabla No. 8. Se decidió que el transmisor TT-1 fuera RTD y no termocupla para evitar los errores de transmisión. De esta forma, se aprovecha la ventaja que ofrece un sensor RTD para instalar el instrumento lejos de el controlador lógico sin que sea necesario corregir la señal enviada por caídas de voltaje. En cuanto al rango de temperaturas, el transmisor elegido soporta entre -50°C y 450 °C, muy por encima de los límites esperados para el proceso. En cuanto a la conexión a proceso del instrumento, se seleccionó uno tipo clamp. Como se ha mencionado en múltiples ocasiones, la limpieza de equipos es un factor clave a tomar en cuenta en el diseño de cualquier proceso. Por esta razón, una conexión de este tipo es ideal pues facilitaría la desinstalación del sensor para su limpieza.

Mientras el control ya existente en el tanque se encargará de garantizar que la temperatura de la suspensión se mantenga según lo previsto, el transmisor TT-1 iniciará el cronómetro una vez registre la temperatura deseada. Este cronómetro se detendrá al llegar a los 30 minutos y dará la señal para que la válvula encendido/apagado VV-1,

mostrada en la misma figura, se abra y que la bomba centrífuga encienda, tal como se muestra en la Figura No. 7. Para tales propósitos, esta válvula debe ser una válvula de encendido/apagado. Sus especificaciones, mostrados en la Tabla No. 9, el cuerpo de la válvula es acero inoxidable AISI 316 con un diafragma fabricado de politetrafluoroetileno, material que se caracteriza por ser altamente estable y por no contaminar el producto con el cual se está en contacto. La conexión a proceso es tipo clamp para facilitar la remoción del transmisor de la línea de producción y facilitar su limpieza. Según el fabricante, esta válvula está certificada para trabajar entre hasta 83°C, y tiene un factor de flujo de 0.295 m<sup>3</sup>/hora. Nuevamente, se ha seleccionado esta válvula por cumplir tanto con los límites de temperatura exigidos por el proceso así como por los requisitos de material de la industria farmacéutica. Como se puede observar, estas condiciones se encuentran por debajo de las condiciones a las que se espera que opere este sistema de enfriamiento.

En cuanto a la bomba mencionada, como se muestra en el diagrama de flujo, y según se ha estimado en la planta de producción, la suspensión debe recorrer un total de 4 metros. Tomando en cuenta las conexiones, válvulas y el intercambiador de calor seleccionado, se encontró que la caída de presión total máxima será aproximadamente 1.01\*10<sup>5</sup> Pascales. Esto significa que el equipo a seleccionar debe proveer al menos 10.92 metros de cabeza para la suspensión antiácida y 11.09 metros para el suplemento de calcio y fósforo y 0.24 m<sup>3</sup>/hora. Estudiando la gráfica de rendimiento de la bomba seleccionada, se tiene que, para el flujo requerido, tiene una cabeza dinámica de aproximadamente 30.5 metros, sobredimensionado en 15%. De esta cuenta, la bomba seleccionada tiene una potencia de motor de 1.118kW (1.5 hp), un impeller con diámetro de 12.7 centímetros y las partes en contacto con producto están construidos de acero inoxidable AISI 316, como se muestra en la Tabla No. 10. Se eligió esta bomba debido a las características asépticas que posee, además de contar con una cabeza dinámica ampliamente mayor que el requerido estimado para el proceso.

Esta bomba impulsará el medicamento hacia el intercambiador de calor que la enfriará hasta 10°C. En lo que se refiere a este equipo, se seleccionó el mostrado en la Tabla No. 11 por ajustarse de la mejor forma posible a los criterios de diseño y construcción de un intercambiador de calor para uso en la industria farmacéutica. Como se mencionó anteriormente, la industria farmacéutica es muy exigente en cuanto a la calidad e integridad microbiológica de sus productos, haciendo de la limpieza un elemento clave dentro de la industria. Como consecuencia, se seleccionó un intercambiador de calor de placas por facilidad que posee de ser desarmado y limpiado a profundidad, garantizando la inocuidad de los productos que serán procesados en él. Además, su diseño permite alcanzar grandes áreas de transferencia de calor sin ocupar mucho espacio físico. Esto es especialmente útil en la industria farmacéutica pues el Informe 32 extendido por la Organización Mundial de la salud exige cumplimiento en cuanto a la calidad de aire dentro de las áreas de fabricación. Esta calidad no solo depende de la eficiencia de inyección y extracción de los sistemas de aire, sino también de la saturación de equipos que existan dentro del área de fabricación. Por esta razón, es importante contar con un intercambiador de calor que provea gran área de intercambio al mismo tiempo que minimiza el espacio que ocupa dentro del área de producción.

Para diseñar adecuadamente el intercambiador de placas, se tomó en cuenta la temperatura de entrada y salida de la suspensión, así como una temperatura inicial de agua fría para enfriamiento. De esta forma, realizando

un balance de energía, se obtuvo la cantidad de calor que debía remover de la suspensión el intercambiador mediante agua fría. Habiendo elegido un intercambiador que se ajustase a las condiciones de operación, se determinó el total de placas que son necesarias para garantizar que se transfiera todo el calor requerido por el proceso. De esta forma, para las dimensiones de placa del modelo seleccionado, es necesario contar con 24 para la suspensión antiácida y 14 para el suplemento de calcio y fósforo, suponiendo un sobredimensionamiento de 15%.

Por otro lado, se propuso que las placas del intercambiador seleccionado estuvieran construidas con acero inoxidable AISI 316. Como se mencionó anteriormente, este material es óptimo para el trabajo en la industria farmacéutica pues es muy liso, teniendo una aspereza muy baja. Nuevamente, este es un factor crítico pues, dado un procedimiento de sanitización adecuado, garantiza cumplir con los requerimientos microbiológicos de la industria. Por otra parte, el bastidor está construido con acero templado recubierto con pintura epóxica.

En cuanto a la presión, temperatura y flujo máximo de operación del intercambiador, se consideró las condiciones de operación del proceso en cuestión y, como se mencionó anteriormente, se buscó un intercambiador que llenara estos requisitos. En este caso, al mismo tiempo que se satisfacían las necesidades de remoción de calor, se encontró que el intercambiador seleccionado cumplía con soportar las condiciones esperadas de operación. De esta cuenta, se tiene un intercambiador de calor certificado para trabajar hasta 1.6MPa a 180°C, como se muestra en la Tabla No. 12. En cuanto al flujo de operación, el modelo seleccionado puede manejar hasta 4 kg/s de fluido. Si bien el flujo de suspensión no rebasará 1 kg/s, es posible que sea necesario aumentar el flujo de agua fría hasta los 3 kg/s para garantizar que se cumplan las necesidades de enfriamiento.

De igual forma, para garantizar que el proceso no rebase los 4 kg/s que tolera el intercambiador de calor, es necesario proponer la instalación de la válvula proporcional VV-2 previo a la bomba. Esta válvula, se encargará de regular el paso de la suspensión de forma que el proceso no dañe los empaques o las placas del intercambiador y estará conectada como se muestra en la Figura No. 7.

Por su propósito dentro del proceso, se requiere que sea una válvula proporcional, cuyas especificaciones se muestran en la Tabla No. 13. De esta cuenta, se eligió una válvula cuyo diseño es útil para la industria farmacéutica pues su cuerpo es de acero inoxidable. Nuevamente, según el fabricante, la válvula está certificada para trabajar hasta 83°C con un factor de flujo de 0.295 m<sup>3</sup> por hora, por lo que las condiciones de operación no representan ninguna limitante.

Una vez la suspensión concluya su paso por el intercambiador, el transmisor de temperatura TT-2 controlará la válvula de tres vías VV-3, mostradas en la Figura No. 6 y Figura No. 7. Si la suspensión no ha llegado a la temperatura de enfriamiento que se desea, esta válvula cerrará el paso hacia el tanque de llenado y obligará a la suspensión a recircular, de manera que sea enfriada nuevamente por el intercambiador. Una vez el flujo tenga la temperatura que se busca, la válvula de tres vías permitirá el paso hacia el tanque de llenado, para el siguiente proceso.

Para estos propósitos, el transmisor de temperatura elegido también es un RTD pues se tiene la ventaja de mejor estabilidad, mayor linealidad en su respuesta y no se debe compensar por la distancia que viaje el cable que transmite la señal. Como muestra la Tabla No. 14, el rango de temperaturas que soporta este transmisor va desde  $-50^{\circ}\text{C}$  hasta  $250^{\circ}\text{C}$ , muy por encima del rango de temperatura propuesto. En cuanto a las características del sensor, teniendo en cuenta que la tubería utilizada es de 2.54 centímetros (1 pulgada) de diámetro, la longitud de inmersión del sensor es 16 milímetros (0.63 pulgadas). Además, debido al pequeño diámetro de la conexión que dispone el proceso, el fabricante únicamente ofrece una conexión NPT de 1 pulgada.

Finalmente, la válvula VV-3 debe ser de tres vías pues dirigirá el flujo hacia el tanque de llenado una vez la suspensión alcance la temperatura adecuada o la enviará de regreso al tanque de preparado para que sea enfriada nuevamente. De esta cuenta se eligió una válvula cuyas especificaciones se detallan en la Tabla No. 15. Se eligió esta válvula pues su material de construcción es sanitario, cumpliendo lo requerido por este tipo de industria. Además, según su ficha técnica, sus condiciones máximas de operación son  $90^{\circ}\text{C}$  y con un factor de flujo de 0.175  $\text{m}^3/\text{hora}$ .

Finalmente, como se muestra en el diagrama de tubería e instrumentación, Figura No. 7 es necesaria la instalación de un controlador lógico programable con al menos 5 entradas y 4 salidas. De esta cuenta, se eligió el controlador lógico programable mostrado en la Tabla No. 16. Como se indica en esa tabla, el equipo seleccionado cuenta con 10 entradas y 6 salidas digitales, lo que permite la conexión de todos los instrumentos propuestos para este proceso al mismo tiempo que deja conexiones libres para futuros instrumentos que puedan ser requeridos, sea para este proceso o para otros. Además, este programador tiene la ventaja de ser expandible, lo que permite conectar nuevos módulos de entradas y salidas si se llegara a tener la necesidad de ampliar su capacidad.

Realizando un balance de energía del sistema, detallado en la Figura No. 8 y Figura No. 9, se encontró que es necesario remover  $3.89 \cdot 10^4$  J/s para la suspensión antiácida y  $2.61 \cdot 10^4$  J/s para el suplemento de calcio y fósforo del sistema. Esto equivale a  $1.33 \cdot 10^5$  BTU/h y  $8.89 \cdot 10^4$  BTU/h, respectivamente. Con esta información, se tiene que el enfriador de agua debe ser de 13 y 9 toneladas de enfriamiento, sobredimensionadas 15% para cada suspensión. De esta cuenta, se eligió el equipo descrito en la Tabla No. 17. Según el manual de usuario del equipo, éste puede proveer agua fría hasta  $3.3^{\circ}\text{C}$  con caudales entre 2L/s y 26L/s. El amplio rango de flujo de agua de enfriamiento, así como de temperatura, en la operación del equipo permite flexibilidad en cuanto a la temperatura de salida de la suspensión tratada térmicamente. Esto es ventajoso pues, habiéndose supuesto algunas propiedades físicas y térmicas del medicamento, el intercambiador de calor diseñado puede estar sub-dimensionado en cuanto al número de placas. Sin embargo, pudiendo manejar los flujos y temperaturas de enfriamiento, se obtiene cierto grado de flexibilidad en cuanto a las condiciones de operación que permitan compensar por las suposiciones realizadas, específicamente la viscosidad y conductividad térmica del medicamento.

La rentabilidad del proyecto se evaluó mediante un análisis económico durante un periodo de 10 años, por ser este un tiempo estándar para empresas con capital de trabajo mediano, como la empresa en cuestión. La tabla 35 muestra un resumen de las inversiones ya realizadas dentro de la planta, donde destaca la compra de un chiller

por Q243,000.00. Por lo tanto, como se observa en la Tabla No. 36, el costo total de inversión inicial estimado es Q49,599.35. Por otro lado, estimando que esta mejora en la estabilidad microiológica de las suspensiones representa un aumento del 10% en la producción anual de cada una, se tiene el flujo de caja mostrado en la tabla No. 45, muestra ingresos anuales que alrededor de los Q170,000.00 durante los 10 años para los cuales se realizó el análisis económico. Por esta razón, como se muestra en la Tabla No. 18, el valor presente neto del proyecto es Q1,339,254.48. Este valor presente se calculó realizando un análisis diferencial entre los costos de producción antes y después de proyecto. Debido a que la implementación de este proyecto no implica cambios en la formulación o empaque de ninguna suspensión, el único rubro de ahorro son dos horas extra que ya no serán necesarias, así como la producción y venta adicional de dos lotes para cada suspensión luego de la implementación del proyecto. Actualmente, estas horas extras se invierten en esperar que la suspensión baje un poco de temperatura para que el proceso de llenado sea seguro para los operarios. Sin embargo, con la instalación del intercambiador de calor y los equipos auxiliares propuestos, el proceso de enfriamiento se realiza mucho más rápido, permitiendo el inicio de la etapa de llenado antes de lo acostumbrado.

Además, como se mencionó anteriormente, las pruebas a pequeña escala mostraron un descenso significativo en la carga microbiana para las suspensiones tratadas térmicamente. Esto aumentaría el tiempo e vida de anaquel del producto produciendo un aumento en las ventas y disminuyendo reclamos. Por esta razón, y realizando una estimación conservadora, se ha estimado el aumento de producción de 18 lotes anuales para cada producto, a 20. De esta cuenta, aumentarían los ingresos derivados directamente por el uso del equipo.

Además, el costo de inversión inicial, mostrado en la Tabla No. 35, incluye un resumen de aquellas inversiones que ya se han realizado en la planta, por diferentes propósitos y por lo tanto no deben ser cargados al estudio económico de este proyecto. De esta cuenta, se tiene al enfriador de agua que será adquirido para proveer aire acondicionado a las áreas de producción. Por otro lado, al ampliar el uso del enfriador hacia otras tareas, no limitándolo al proceso de enfriamiento, permite diluir el costo de compra e instalación entre las demás áreas de fabricación.

Por otro lado, en la industria farmacéutica es de suma importancia validar los procesos. Como se expuso anteriormente, en el caso de la implementación de procesos nuevos, se sugiere su validación mediante la ejecución de tres pruebas reales y su consecuente análisis estadístico. En este caso, el Apéndice No. 14, muestra la propuesta de procedimiento de validación del proceso indicado en este trabajo de tesis.

Se decidió incluir una sección de introducción, objetivo, alcances, responsabilidades, delimitar un procedimiento general, metodología de trabajo, plan de muestreo e inspección, puntos críticos a revisar durante el proceso de validación, especificaciones para la ejecución del protocolo, criterios de aceptación, desviaciones, control de cambios y dictamen por considerarse los elementos básicos de un lineamiento de validación del proceso.

Esta propuesta de validación se ha realizado de forma general para ambas suspensiones, dejándose un formato generalizado acerca del contenido básico de un protocolo de validación. En la sección de introducción se

menciona el propósito general del protocolo, mientras que en la sección de objetivo se menciona específicamente el propósito de redactar un procedimiento que permita validar el proceso de enfriamiento de ambas suspensiones de manera que estas cumplan consistentemente con sus atributos de calidad.

Se ha incluido una sección de responsabilidades dentro del protocolo de validación para designar y delimitar las funciones de los diferentes miembros de una comisión de validación, incluyendo producción, control de calidad y mantenimiento.

En tanto, el procedimiento general provee los lineamientos básicos a seguir para iniciar la validación. Asimismo, hace referencia algunos anexos ubicados al final del procedimiento donde se encuentran los formatos que son necesarios completar. Por otro lado, la metodología de trabajo provee un listado más detallado acerca del procedimiento de validación. Para validar este proceso de enfriamiento, es vital contar con métodos analíticos validados e instrumentos calibrados adecuadamente pues sin su certeza estadística, no se podrá completar la validación al no garantizarse la fiabilidad de los datos cuantificados y medidos. De igual manera, es muy importante contar con procedimientos actualizados para la limpieza de todas las áreas involucradas en la fabricación de las suspensiones pues forman parte de los registros escritos que certifican la correcta ejecución de la limpieza. De igual forma, se debe contar con procedimientos de operación de todos los equipos, manuales o electrónicos, involucrados directamente en la validación, así como procedimientos estándares de toma de muestra, entrada y salida de personal, vestimenta del personal, etc.

Más adelante, en el plan de muestreo e inspección, se desarrolla un listado de muestras que se deben tomar, inspeccionar y analizar antes y después de la etapa de enfriamiento. Dentro de ellas se toma en cuenta las características fisicoquímicas y cuantificaciones de ingredientes activos de ambas suspensiones. Estos resultados son vitales para la validación exitosa de este procedimiento pues es necesario que estas propiedades se mantengan intactas para mantener la identidad del producto.

Luego, se describe brevemente los puntos críticos a revisar durante el proceso de validación. Dentro de los puntos críticos se encuentra la validación de los sistemas críticos de producción y la calificación de instrumentos de automatización y control. Debido a la inestabilidad microbiológica inherente a las suspensiones en cuestión, es importante que su fabricación sea lo más aséptica posible. Por esta razón, se menciona que se debe validar el sistema de producción de agua purificada y calificar el sistema de purificación de aire para minimizar la carga microbiológica inicial de cada lote de producción.

Paralelamente, se menciona que se debe calificar los instrumentos de automatización y control. Dado que el proceso de pasteurización depende en gran medida de cumplir tanto con la temperatura a la que se somete el producto, como con el tiempo a la cual es sometida, es importante garantizar que los instrumentos encargados de controlar estas variables se encuentren debidamente calibrados.

Finalmente, se especifican los criterios de aceptación para las muestras y controles establecidos, las pruebas analíticas, no se presenta ninguna falla en el equipo y se demuestra estadísticamente que el proceso se ha ejecutado satisfactoriamente en los tres lotes realizados.

## IX. CONCLUSIONES

- A. El producto tratado térmicamente a pequeña escala no sufre variaciones en sus propiedades organolépticas o fisicoquímicas.
- B. El producto tratado térmicamente a pequeña escala disminuye significativamente su carga microbiana respecto a las muestras sin tratamiento.
- C. Se propone un sistema completo de tratamiento VAT utilizando un intercambiador de calor de placas de acero inoxidable AISI 316, una bomba sanitaria, un enfriador de agua, dos transmisores de temperatura RTD, dos válvulas automáticas de dos vías, una válvula automática de tres vías y un controlador lógico programable.
- D. El costo de inversión inicial asciende a Q49,599.35
- E. Suponiendo un aumento del 10% a la producción debido a la mejor estabilidad, el Valor Presente Neto del proyecto es Q1,339,254.39.

## X. RECOMENDACIONES

- A. Realizar pruebas a pequeña escala del tratamiento térmico que incluyan proceso de llenado y ejecutar un análisis de estabilidad acelerada con el fin de conocer el comportamiento real de las suspensiones tratadas térmicamente.
- B. Determinar la factibilidad de uso del sistema para otras suspensiones que se puedan ver beneficiadas con la implementación del sistema VAT.
- C. Evaluar la factibilidad de inversión en una caldera de manera que el proceso VAT se realice en su totalidad en intercambiadores de calor y evitar el consumo eléctrico actual en concepto de calentamiento por resistencias.
- D. Realizar un análisis de viscosidad y conductividad térmica de las suspensiones en cuestión para evitar las aproximaciones hechas y aumentar la exactitud del cálculo de número de placas.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Blank, L. y Anthony T. 2006. *Ingeniería Económica*. 6ª Ed. México, McGraw-Hill Interamericana. 816 págs.
2. Boylestad, Robert. 2004. *Introducción al análisis de circuitos*. 10ª Ed. México, Pearson Education. 1228 págs.
3. Cengel, Yunus. 2007. *Transferencia de calor y masa: un enfoque práctico*. 3ª Ed. México, McGraw-Hill Interamericana. 901 págs.
4. *Code of Federal regulations, Title 2*. 2009. Administración de Alimentos y Drogas, FDA.
5. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32º Informe*. 1992. Organización Mundial de la Salud (OMS). Suiza. 138 págs.
6. Felder, Richard y Ronald Rousseau. 2007. *Principios elementales de los procesos químicos*. 3ª Edición. México. Editorial Limusa S.A. de C.V., Grupo Noriega Editores. 681 págs.
7. *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Segunda parte: validación*. 1998. Organización Mundial de la Salud (OMS). Suiza. 158 págs.
8. Gohel, M., et al. 2007. *Pharmaceutical Suspensions: A Review*.
9. Lewis, Michael y N. Heppel. 2000. *Continuous thermal processing of foods: pasteurization and UHT sterilization*. 1ª Ed. Estados Unidos, Aspen Publishers. 447 págs.
10. McCabe, Warren; J. Smith y P. Harriot. 2007. *Operaciones unitarias en ingeniería química*. 2ª Edición. México, McGraw-Hill Interamericana. 1199 págs.
11. Partington, Eric. 2006. *Stainless Steel in Food and Beverage Industry*. Asociación Europea para el Desarrollo del Acero Inoxidable.
12. Perry, R. 2008. *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. 8ª Edición. Estados Unidos. McGraw-Hill.
13. Rodríguez, R. 2004. *Validación de Procesos*. Taller de Validación OMS, Guatemala.

14. Skoog, D, *et al.* 2005. *Fundamentos de Química Analítica*. 8ª Ed. México. International Thomson Editores, S.A. 1065 págs
15. Ulrich, Werdohl. 2009. *When Health Comes First* Asociación Europea para el Desarrollo del Acero Inoxidable. [http://www.euro-inox.org/pdf/health/WhenHealthComesFirst\\_EN.pdf](http://www.euro-inox.org/pdf/health/WhenHealthComesFirst_EN.pdf)
16. Zeuthen, Peter y L. Bøgh-Sørensen. 2003. *Food preservation techniques*. 1ª Ed. Inglaterra, Woodhead Publishing Limited. 581 págs.

## XII. APÉNDICE

Apéndice No. 1: Propiedades fisicoquímicas de las suspensiones analizadas.

Tabla No. 19: Conductividades térmicas de referencia para soluciones de sacarosa.

| 0% sacarosa |          | 25% sacarosa |          | 50% sacarosa |          |
|-------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| T (°C)      | K (W/mK) | T (°C)       | K (W/mK) | T (°C)       | K (W/mK) |
| 0           | 0.561    | 0            | 0.5      | 0            | 0.4      |
| 10          | 0.58     | 10           | 0.52     | 10           | 0.42     |
| 15          | 0.589    | 15           | 0.55     | 15           | 0.45     |

Tabla No. 20: Aproximación de conductividad térmica de suspensiones según temperatura.

| Interpolado para temperatura |          |
|------------------------------|----------|
| Porcentaje de sacarosa       | K (W/mK) |
| 0.00%                        | 0.636    |
| 25.00%                       | 0.623    |
| 50.00%                       | 0.523    |

Tabla No. 21: Aproximación de conductividad térmica de suspensiones según porcentaje en composición.

| Interpolando para porcentaje en composición |       |       |
|---|-------|-------|
| T (°C)                                      | 69%   | 74.0% |
| K (W/mK)                                    |       |       |
| 40  | 0.494 | 0.483 |

Tabla No. 22: Propiedades físicas de los flujos de proceso.

| Propiedades físicas |                   |                               |                              |                               |
|---------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Fluido              | Viscosidad (Pa-s) | Capacidad calorífica (J/kg°C) | Conductividad térmica (W/mK) | Densidad (kg/m <sup>3</sup> ) |
| Antiácido           | 0.289             | 9827                          | 0.483                        | 1080                          |
| Suplemento          | 0.096             | 6902                          | 0.494                        | 1030                          |
| Agua                | 1.03E-03          | 4187                          | 0.619                        | 995.80                        |

## Apéndice No. 2: Condiciones de operación

Tabla No. 23: Condiciones de entrada y salida de la suspensión y del agua refrigerante

| Suspensión | Condiciones de operación (suspensión) |              |                     | Condiciones de operación (refrigerante) |              |                     |
|------------|---------------------------------------|--------------|---------------------|---|--------------|---------------------|
|            | Tentrada (°C)                         | Tsalida (°C) | Flujo másico (kg/s) | Tentrada (°C)                           | Tsalida (°C) | Flujo másico (kg/s) |
| Antiácido  | 65                                    | 10           | 0.072               | 4                                       | 8.65         | 2                   |
| Suplemento | 65                                    | 10           | 0.069               | 4                                       | 7.11         | 2                   |

## Apéndice No. 3: Balance de masa y energía

Tabla No. 24: Balance de masa y energía para la suspensión antiácida.

|                             | Balance de masa y energía Antiácido |              |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------|
|                             | Suspensión                          | Refrigerante |
| Flujo másico entrada (kg/s) | 0.072                               | 2            |
| Flujo másico salida (kg/s)  | 0.072                               | 2            |
| Calor (J/s)                 | -3.89E+04                           | 3.89E+04     |

Tabla No. 25: Balance de masa y energía para la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

|                             | Balance de masa y energía suplemento |              |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|
|                             | Suspensión                           | Refrigerante |
| Flujo másico entrada (kg/s) | 0.069                                | 2            |
| Flujo másico salida (kg/s)  | 0.069                                | 2            |
| Calor (J/s)                 | -2.61E+04                            | 2.61E+04     |

## Apéndice No. 4: Datos calculados para dimensionamiento del intercambiador de calor

Tabla No. 26: Propiedades mecánicas de los flujos de proceso.

| Propiedades del flujo. |                    |                   |                   |      |       |                 |
|------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------|-------|-----------------|
| Fluido                 | Número de Reynolds | Número de Prandtl | Número de Nusselt | Ff   | L (m) | $\Delta P$ (Pa) |
| Antiácido              | 1.89E+00           | 5.88E+03          | 1.26E+01          | 0.50 | 0.48  | 1215.07         |
| Suplemento             | 5.42E+00           | 1.34E+03          | 1.39E+01          | 0.36 | 0.48  | 844.39          |
| Agua                   | 8.01E+04           | 6.85E+00          | 1.35E+03          | -    | -     | -               |

Tabla No. 27: Propiedades térmicas de los flujos de proceso

| Coeficientes de Transferencia de Calor (W/m <sup>2</sup> K) |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|
| Fluido  | hi       | Ho       | hpared   | U        |
| Antiácido   | 1.02E+03 | 1.37E+05 | 2.68E+04 | 9.74E+02 |
| Suplemento  | 1.15E+03 | 1.37E+05 | 2.68E+04 | 1.09E+03 |

Apéndice No. 5: Datos calculados para dimensionamiento del enfriador de agua.

Tabla No. 28: Dimensionamiento del enfriador de agua.

|                                       | Antiácido | Suplemento |
|---------------------------------------|-----------|------------|
| Calor a remover (J/s)                 | -3.89E+04 | -2.61E+04  |
| Calor a remover (BTU/h)               | -1.33E+05 | -8.89E+04  |
| Toneladas de refrigeración requeridas | 11.07     | 7.41       |

Apéndice No. 6: Datos calculados para dimensionamiento de la bomba

Tabla No. 29: Relaciones de longitud y diámetro para cálculo de caída de presión por accesorios manuales

| Accesorio                                   | L/D | Antiácido           |                     | Suplemento calcio y fósforo |                     |
|---|-----|---------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|
|   |     | Cantidad accesorios | Total por accesorio | Cantidad accesorios         | Total por accesorio |
| Válvula globo, completamente abierta        | 350 | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Válvula de ángulo, completamente abierta    | 170 | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Válvula de compuerta, completamente abierta | 7   | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Válvula de retención, tipo rotatoria        | 110 | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Codo estándar de 90°                        | 32  | 10                  | 320                 | 10                          | 320                 |
| Codo estándar de 45°                        | 15  | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Codo 90° radio largo                        | 20  | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Te estándar, flujo directo                  | 20  | 1                   | 20                  | 1                           | 20                  |
| Te estándar, flujo por ramal                | 60  | 0                   | 0                   | 0                           | 0                   |
| Acoplamiento                                | 2   | 1                   | 2                   | 1                           | 2                   |
| Unión                                       | 2   | 1                   | 2                   | 1                           | 2                   |
| Total L/D por accesorios manuales           |     | 344                 |                     | 344                         |                     |

Tabla No. 30: Coeficientes de flujo para cálculo de caída de presión por accesorios electrónicos.

| Accesorio   | Antiácido |           |                 | Suplemento calcio y fósforo |                 |
|---|-----------|-----------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
|   | Cv (gpm)  | Cv (kg/s) | $\Delta P$ (Pa) | Cv (kg/s)                   | $\Delta P$ (Pa) |
| Válvula <i>on/off</i> VV-1                        | 14        | 0.953     | 521.00          | 0.908                       | 521.00          |
| Válvula proporcional VV-2                         | 13        | 0.885     | 561.08          | 0.844                       | 561.08          |
| Válvula de tres vías VV-3                         | 7.7       | 0.524     | 947.28          | 0.500                       | 947.28          |
| Transmisor de temperatura TT-2                    | 0.2       | 0.014     | 36470.14        | 0.013                       | 36470.14        |
| Total caída de presión por accesorios automáticos |           |           | 38499.50        |                             | 38499.50        |

Tabla No. 31: Caída de presión y cabeza total para dimensionamiento de bomba

| Caída de presión                       | Antiácido             | Suplemento calcio y fósforo |
|--|-----------------------|-----------------------------|
|  | Caída de presión (Pa) | Caída de presión (psi)      |
| Por tubería                            | 1.63E+04              | 1.55E+04                    |
| Por accesorios manuales                | 4.45E+04              | 4.25E+04                    |
| Por accesorios automáticos             | 3.85E+04              | 3.85E+04                    |
| Por intercambiador                     | 1.22E+03              | 8.44E+02                    |
| Total caída de presión                 | 1.01E+05              | 9.74E+04                    |
| Total cabeza (m)                       | 9.50                  | 9.64                        |
| Cabeza total para cálculo de bomba (m) | 10.92                 | 11.09                       |

## Apéndice No. 7: Datos calculados para realización de análisis económico

Tabla No. 32: Estimación de costo para año 2006

| Costo estimado para equipo al 2006 |             |
|------------------------------------|-------------|
| Factor                             | Valor       |
| a                                  | 1100        |
| b                                  | 850         |
| S                                  | 1.78        |
| n                                  | 0.4         |
| Costo estimado (\$)                | 2169.75     |
| Costo estimado (Q)                 | Q 17,574.94 |

Tabla No. 33: Actualización de precios para año 2009.

| Costo estimado para equipo al 2009 |             |
|------------------------------------|-------------|
| Indice CE para 2006                | 478.6       |
| Indice CE para 2009                | 587         |
| Costo al 2009 (\$)                 | 2661.18     |
| Costo al 2009 (Q)                  | Q 21,555.56 |

Tabla No. 34: Estimación de costos para acero inoxidable AISI316

| Corrección de costo para acero inoxidable AISI 3160 |             |
|---|-------------|
| Factor  | 1.3         |
| Precio base (\$)                                    | 2661.18     |
| Precio corregido (\$)                               | 3459.53     |
| Costo al 2009 (Q)                                   | Q 28,022.23 |

Tabla No. 35: Inversión ya realizada dentro de la planta

| Inversión ya realizada dentro de la planta. |             |
|---|-------------|
| Intercambiador de calor                     | Q0.00       |
| Tubería                                     | Q0.00       |
| Conexiones eléctricas                       | Q0.00       |
| Instrumentación                             | Q0.00       |
| Equipo auxiliar                             | Q243,000.00 |
| Total                                       | Q243,000.00 |

Tabla No. 36: Total de inversión inicial estimada en equipos

|                         | Costo estimado |
|-------------------------|----------------|
| Intercambiador de calor | Q28,022.23     |
| Tubería                 | Q9,247.34      |
| Conexiones eléctricas   | Q2,522.00      |
| Instrumentación         | Q9,807.78      |
| Equipo auxiliar         | Q0.00          |
| Total estimado          | Q49,599.35     |

Tabla No. 37: Balance de personal para suspensión antiácida antes de ejecutar el proyecto (costo en Quetzales)

| Persona    | Base mensual | Base por lote producido | Bono    | Bono por lote | Costo por lote | Costo / lote-hr | Horas Extras / lote | Costo en horas extra por lote | Sueldo mensual | Sueldo total anual | IGSS    | IRTRA  | INTECAP | Bono 14 | Aguinaldo | Pasivo laboral | Costo Total Anual |
|------------|--------------|-------------------------|---------|---------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|---------|--------|---------|---------|-----------|----------------|-------------------|
| Operario 1 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 2                   | Q22.40                        | Q123.18        | Q1,478.13          | Q157.72 | Q14.78 | Q14.78  | Q123.18 | Q123.18   | Q123.18        | Q2,034.93         |
| Operario 2 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 2                   | Q22.40                        | Q123.18        | Q1,478.13          | Q157.72 | Q14.78 | Q14.78  | Q123.18 | Q123.18   | Q123.18        | Q2,034.93         |
| Operario 3 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 2                   | Q22.40                        | Q123.18        | Q1,478.13          | Q157.72 | Q14.78 | Q14.78  | Q123.18 | Q123.18   | Q123.18        | Q2,034.93         |
| Operario 4 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 2                   | Q22.40                        | Q123.18        | Q1,478.13          | Q157.72 | Q14.78 | Q14.78  | Q123.18 | Q123.18   | Q123.18        | Q2,034.93         |
| Supervisor | Q2,600.00    | Q72.22                  | Q250.00 | Q6.94         | Q79.17         | Q9.90           | 2                   | Q29.69                        | Q163.28        | Q1,959.38          | Q209.07 | Q19.59 | Q19.59  | Q163.28 | Q163.28   | Q163.28        | Q2,697.47         |

Tabla No. 38: Balance de personal para suspensión antiácida después de ejecutar el proyecto.

| Persona    | Base mensual | Base por lote producido | Bono    | Bono por lote | Costo por lote | Costo / lote-hr | Horas Extras / lote | Costo en horas extra por lote | Sueldo mensual | Sueldo total anual | IGSS    | IRTRA  | INTECAP | Bono 14 | Aguinaldo | Pasivo laboral | Costo Total Anual |
|------------|--------------|-------------------------|---------|---------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|---------|--------|---------|---------|-----------|----------------|-------------------|
| Operario 1 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q76.79         | Q921.43            | Q98.32  | Q9.21  | Q9.21   | Q76.79  | Q76.79    | Q76.79         | Q1,268.53         |
| Operario 2 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q76.79         | Q921.43            | Q98.32  | Q9.21  | Q9.21   | Q76.79  | Q76.79    | Q76.79         | Q1,268.53         |
| Operario 3 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q76.79         | Q921.43            | Q98.32  | Q9.21  | Q9.21   | Q76.79  | Q76.79    | Q76.79         | Q1,268.53         |
| Operario 4 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q76.79         | Q921.43            | Q98.32  | Q9.21  | Q9.21   | Q76.79  | Q76.79    | Q76.79         | Q1,268.53         |
| Supervisor | Q2,600.00    | Q61.90                  | Q250.00 | Q5.95         | Q67.86         | Q8.48           | -                   | Q0.00                         | Q101.79        | Q1,221.43          | Q130.33 | Q12.21 | Q12.21  | Q101.79 | Q101.79   | Q101.79        | Q1,681.54         |

Tabla No. 39: Balance de personal para suspensión de calcio y fósforo antes de ejecutar el proyecto.

| Persona    | Base mensual | Base por lote producido | Bono    | Bono por lote | Costo por lote | Costo / lote-hr | Horas Extras / lote | Costo en horas extra por lote | Sueldo mensual | Sueldo total anual | IGSS    | IRTRA  | INTECAP | Bono 14 | Aguinaldo | Pasivo laboral | Costo Total Anual |
|------------|--------------|-------------------------|---------|---------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|---------|--------|---------|---------|-----------|----------------|-------------------|
| Operario 1 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 1.5                 | Q16.80                        | Q114.78        | Q1,377.34          | Q146.96 | Q13.77 | Q13.77  | Q114.78 | Q114.78   | Q114.78        | Q1,896.19         |
| Operario 2 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 1.5                 | Q16.80                        | Q114.78        | Q1,377.34          | Q146.96 | Q13.77 | Q13.77  | Q114.78 | Q114.78   | Q114.78        | Q1,896.19         |
| Operario 3 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 1.5                 | Q16.80                        | Q114.78        | Q1,377.34          | Q146.96 | Q13.77 | Q13.77  | Q114.78 | Q114.78   | Q114.78        | Q1,896.19         |
| Operario 4 | Q1,900.00    | Q52.78                  | Q250.00 | Q6.94         | Q59.72         | Q7.47           | 1.5                 | Q16.80                        | Q114.78        | Q1,377.34          | Q146.96 | Q13.77 | Q13.77  | Q114.78 | Q114.78   | Q114.78        | Q1,896.19         |
| Supervisor | Q2,600.00    | Q72.22                  | Q250.00 | Q6.94         | Q79.17         | Q9.90           | 1.5                 | Q22.27                        | Q152.15        | Q1,825.78          | Q194.81 | Q18.26 | Q18.26  | Q152.15 | Q152.15   | Q152.15        | Q2,513.55         |

Tabla No. 40: Balance de personal para suspensión de calcio y fósforo después de ejecutar el proyecto

| Persona    | Base mensual | Base por lote producido | Bono    | Bono por lote | Costo por lote | Costo / lote-hr | Horas Extras / lote | Costo en horas extra por lote | Sueldo mensual | Sueldo total anual | IGSS    | IRTRA  | INTECAP | Bono 14 | Aguinaldo | Pasivo laboral | Costo Total Anual |
|------------|--------------|-------------------------|---------|---------------|----------------|-----------------|---------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|---------|--------|---------|---------|-----------|----------------|-------------------|
| Operario 1 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q89.58         | Q1,075.00          | Q114.70 | Q10.75 | Q10.75  | Q89.58  | Q89.58    | Q89.58         | Q1,479.95         |
| Operario 2 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q89.58         | Q1,075.00          | Q114.70 | Q10.75 | Q10.75  | Q89.58  | Q89.58    | Q89.58         | Q1,479.95         |
| Operario 3 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q89.58         | Q1,075.00          | Q114.70 | Q10.75 | Q10.75  | Q89.58  | Q89.58    | Q89.58         | Q1,479.95         |
| Operario 4 | Q1,900.00    | Q45.24                  | Q250.00 | Q5.95         | Q51.19         | Q6.40           | -                   | Q0.00                         | Q89.58         | Q1,075.00          | Q114.70 | Q10.75 | Q10.75  | Q89.58  | Q89.58    | Q89.58         | Q1,479.95         |
| Supervisor | Q2,600.00    | Q61.90                  | Q250.00 | Q5.95         | Q67.86         | Q8.48           | -                   | Q0.00                         | Q118.75        | Q1,425.00          | Q152.05 | Q14.25 | Q14.25  | Q118.75 | Q118.75   | Q118.75        | Q1,961.80         |

Tabla No. 41: Costos fijos de operación adicionales

| Costos fijos de operación extras         |             |
|--|-------------|
| Mantenimiento Línea de llenado           | Q14,629.97  |
| Costos fijos totales                     | -Q14,629.97 |
| Ahorro anual antiácido                   | Q4,081.55   |
| Ahorro anual suplemento calcio y fósforo | Q6,298.25   |
| Ahorro en costos fijos                   | -Q4,250.17  |

Tabla No. 42: Depreciación de equipo

| Año | Tasa depreciación | Valor depreciado | Valor libros |
|-----|-------------------|------------------|--------------|
| 0   | 0.00%             |                  | Q 49,599.35  |
| 1   | 10.00%            | Q(4,959.94)      | Q 44,639.42  |
| 2   | 18.00%            | Q(8,927.88)      | Q 35,711.53  |
| 3   | 14.40%            | Q(7,142.31)      | Q 28,569.23  |
| 4   | 11.52%            | Q(5,713.85)      | Q 22,855.38  |
| 5   | 9.22%             | Q(4,573.06)      | Q 18,282.32  |
| 6   | 7.37%             | Q(3,655.47)      | Q 14,626.85  |
| 7   | 6.55%             | Q(3,248.76)      | Q 11,378.09  |
| 8   | 6.55%             | Q(3,248.76)      | Q 8,129.33   |
| 9   | 6.55%             | Q(3,248.76)      | Q 4,880.58   |
| 10  | 6.55%             | Q (3,248.76)     | Q 1,631.82   |

Tabla No. 43: Flujo de caja para suspensión antiácida

| Año                    | 0           | 1           | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           | 7           | 8           | 9           | 10          |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ventas                 |             | Q93,333.33  | Q95,200.00  | Q97,104.00  | Q99,046.08  | Q101,027.00 | Q103,047.54 | Q105,108.49 | Q107,210.66 | Q109,354.88 | Q111,541.97 |
| Inversión              | -Q24,799.68 | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       |
| Costos fijos           |             | Q4,081.55   | Q3,673.39   | Q3,306.05   | Q2,975.45   | Q2,677.90   | Q2,410.11   | Q2,169.10   | Q1,952.19   | Q1,756.97   | Q1,581.27   |
| Costos variables       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       |
| Depreciación           |             | -Q4,959.94  | -Q8,927.88  | -Q7,142.31  | -Q5,713.85  | -Q4,573.06  | -Q3,655.47  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  |
| Utilidad antes de imp. |             | Q92,454.95  | Q89,945.51  | Q93,267.75  | Q96,307.68  | Q99,131.84  | Q101,802.18 | Q104,028.84 | Q105,914.10 | Q107,863.09 | Q109,874.49 |
| Impuestos              |             | -Q29,585.58 | -Q28,782.56 | -Q29,845.68 | -Q30,818.46 | -Q31,722.19 | -Q32,576.70 | -Q33,289.23 | -Q33,892.51 | -Q34,516.19 | -Q35,159.84 |
| Utilidad neta          |             | Q62,869.36  | Q61,162.95  | Q63,422.07  | Q65,489.22  | Q67,409.65  | Q69,225.48  | Q70,739.61  | Q72,021.59  | Q73,346.90  | Q74,714.65  |
| Depreciación           |             | Q4,959.94   | Q8,927.88   | Q7,142.31   | Q5,713.85   | Q4,573.06   | Q3,655.47   | Q3,248.76   | Q3,248.76   | Q3,248.76   | Q3,248.76   |
| Flujo                  | -Q24,799.68 | Q67,829.30  | Q70,090.83  | Q70,564.37  | Q71,203.07  | Q71,982.71  | Q72,880.96  | Q73,988.37  | Q75,270.34  | Q76,595.66  | Q77,963.41  |

Tabla No. 44: Flujo de caja para suplemento de calcio y fósforo

| Año                    | 0           | 1           | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           | 7           | 8           | 9           | 10          |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Ventas                 | Q0.00       | Q133,333.33 | Q136,000.00 | Q138,720.00 | Q141,494.40 | Q144,324.29 | Q147,210.77 | Q150,154.99 | Q153,158.09 | Q156,221.25 | Q159,345.68 |
| Inversión              | -Q24,799.68 | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       |
| Costos fijos           |             | Q6,298.25   | Q5,668.42   | Q5,101.58   | Q4,591.42   | Q4,132.28   | Q3,719.05   | Q3,347.15   | Q3,012.43   | Q2,711.19   | Q2,440.07   |
| Costos variables       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       | Q0.00       |
| Depreciación           |             | -Q4,959.94  | -Q8,927.88  | -Q7,142.31  | -Q5,713.85  | -Q4,573.06  | -Q3,655.47  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  | -Q3,248.76  |
| Utilidad antes de imp. |             | Q134,671.65 | Q132,740.54 | Q136,679.28 | Q140,371.98 | Q143,883.51 | Q147,274.35 | Q150,253.38 | Q152,921.76 | Q155,683.68 | Q158,536.99 |
| Impuestos              |             | -Q43,094.93 | -Q42,476.97 | -Q43,737.37 | -Q44,919.03 | -Q46,042.72 | -Q47,127.79 | -Q48,081.08 | -Q48,934.96 | -Q49,818.78 | -Q50,731.84 |
| Utilidad neta          |             | Q91,576.72  | Q90,263.57  | Q92,941.91  | Q95,452.95  | Q97,840.79  | Q100,146.56 | Q102,172.30 | Q103,986.80 | Q105,864.90 | Q107,805.15 |
| Depreciación           |             | Q4,959.94   | Q8,927.88   | Q7,142.31   | Q5,713.85   | Q4,573.06   | Q3,655.47   | Q3,248.76   | Q3,248.76   | Q3,248.76   | Q3,248.76   |
| Flujo                  | -Q24,799.68 | Q96,536.66  | Q99,191.45  | Q100,084.21 | Q101,166.79 | Q102,413.85 | Q103,802.03 | Q105,421.06 | Q107,235.56 | Q109,113.66 | Q111,053.91 |

Tabla No. 45: Flujo de caja total

| Año            | 0           | 1           | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           | 7           | 8           | 9           | 10          |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Flujo Ulcinal  | -Q24,799.68 | Q67,829.30  | Q70,090.83  | Q70,564.37  | Q71,203.07  | Q71,982.71  | Q72,880.96  | Q73,988.37  | Q75,270.34  | Q76,595.66  | Q77,963.41  |
| Flujo Calcifos | -Q24,799.68 | Q96,536.66  | Q99,191.45  | Q100,084.21 | Q101,166.79 | Q102,413.85 | Q103,802.03 | Q105,421.06 | Q107,235.56 | Q109,113.66 | Q111,053.91 |
| Flujo total    | -Q49,599.35 | Q164,365.95 | Q169,282.28 | Q170,648.59 | Q172,369.86 | Q174,396.56 | Q176,682.99 | Q179,409.42 | Q182,505.90 | Q185,709.32 | Q189,017.32 |

Tabla No. 46: Valor Actual Neto del proyecto sugerido.

|     | Antiácido   | Suplemento  | Total         |
|-----|-------------|-------------|---------------|
| VAN | Q548,606.16 | Q790,648.33 | Q1,339,254.48 |

### Apéndice No. 8: Selección de equipos e instrumentos

Tabla No. 47: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-1

|                                | Transmisor de temperatura TT-1                         |
|--------------------------------|--|
|                                | Descripción  |
| Material de conexión de cabeza | DIN A, acero inoxidable pulido, NPT 1.27 cm (1/2" NPT) |
| Tipo de sensor                 | Elemento simple, -50°C a 450°C                         |
| Longitud de extensión          | 50 milímetros  |
| Material de vaina protectora   | AISI 316L  |
| Longitud de vástago            | 100 milímetros   |
| Forma de conexión              | Conexión Tri-Clamp 2.54 cm, (1 in)                     |

Tabla No. 48: Especificaciones de la válvula automática VV-1

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-1 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1’’)                 |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.295                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 83                                   |

Tabla No. 49: Especificaciones de la bomba centrífuga elegida

|  | Bomba sanitaria         |
|--|-------------------------|
|  | Descripción             |
| Potencia motor   | 1.118 kW (1.5 hp)       |
| Voltaje / fase   | 115-230/1               |
| Diámetro de succión  | 3.175cm (1.25 in)       |
| Diámetro de descarga   | 2.54 centímetros (1 in) |
| Diámetro de impeller.  | 12.7 centímetros (5 in) |
| Amperaje de motor  | 24                      |
| Cabeza para flujo requerido                                    | 30.48 metros            |
| Temperatura máxima de proceso                                  | Hasta 121°C             |
| Material de construcción de partes en contacto con medicamento | AISI 316                |

Tabla No. 50: Dimensiones del intercambiador de calor de placas elegido

| Suspensión | Diseño de intercambiador de calor |           |          |             |                  |
|------------|-----------------------------------|-----------|----------|-------------|------------------|
|            | Diámetro tubería (cm)             | Ancho (m) | Alto (m) | Espesor (m) | Número de placas |
| Antiácido  | 3.175 (1.25in)                    | 0.18      | 0.48     | 0.0005      | 24.00            |
| Suplemento | 3.175 (1.25in)                    | 0.18      | 0.48     | 0.0005      | 14.00            |

Tabla No. 51: Especificaciones del intercambiador de calor de placas elegido.

|                                       | Intercambiador de calor          |
|---------------------------------------|----------------------------------|
|                                       | Descripción                      |
| Presión máxima a 180°C                | 1.6 MPa (232psi)                 |
| Máxima área de transferencia de calor | 3.9 m <sup>2</sup>               |
| Material de construcción de platos    | AISI 316                         |
| Flujo de operación                    | 4kg/s                            |
| Dimensiones de placas                 | 0.480 alto por 0.180 m de ancho. |
| Conexión a proceso                    | NPT 3.175cm (NPT 1 1/4" )        |

Tabla No. 52: Especificaciones de la válvula automática VV-2.

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-2 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1 in)                |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.295                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 83                                   |

Tabla No. 53: Especificaciones del transmisor de temperatura TT-2

|                                | Transmisor de temperatura TT-2                        |
|--------------------------------|---|
|                                | Descripción   |
| Material de conexión de cabeza | DIN A, acero inoxidable pulido, NPT 1.27cm (1/2" NPT) |
| Tipo de sensor                 | Elemento simple, -50°C a 250°C                        |
| Longitud de extensión          | 50 milímetros   |
| Material de vaina protectora   | AISI 316L   |
| Longitud de vástago            | 16 milímetros   |
| Forma de conexión              | NPT 2.54 cm( NPT 1 in)                                |

Tabla No. 54: Especificaciones de la válvula automática VV-3.

|  | Válvula proporcional, solenoide VV-3 |
|--|--------------------------------------|
|  | Descripción                          |
| Material de construcción               | AISI 316                             |
| Conexión a proceso                     | NPT 2.54cm (NPT 1 in)                |
| Factor de flujo (m <sup>3</sup> /hora) | 0.175                                |
| Temperatura máxima de fluido (°C)      | 90                                   |

Tabla No. 55: Controlador lógico programable seleccionado.

|  | PLC   |
|--|---|
|  | Descripción                                   |
| Entradas digitales / entradas analógicas | 10 / 2  |
| Salidas digitales / salidas analógicas   | 6 / 0   |
| Conexiones                               | RS-232 y RS-485                               |
| Otros                                    | Adaptable a conexión RTD Puerto Ethernet / IP |

Tabla No. 56: Especificaciones del enfriador de agua seleccionado.

|   | Enfriador de agua |
|---|-------------------|
|   | Descripción       |
| Temperatura mínima de agua de enfriamiento (°C) | 3.3               |
| Temperatura máxima de agua de retorno (°C)      | 35°C              |
| Flujo mínimo de agua de enfriamiento (L/s)      | 2                 |
| Flujo máximo de agua de enfriamiento (L/s)      | 26                |
| Toneladas de refrigeración                      | 35                |

### Apéndice No. 9: Cálculo de muestra del balance de masa y energía del sistema

#### A. Balance de masa

Dado que el proceso en discusión no está conformado por reacciones químicas, el balance de masa se reduce a determinar el flujo másico de la suspensión.

Para este proceso, se propone un tiempo de trasvasado y enfriado de 45 minutos. De esta cuenta, se tiene:

$$\begin{aligned}
 \square \quad \square \\
 m &= v \times \rho \\
 \square \\
 \text{Ecuación No. 27} \quad m &= \frac{480L}{120 \text{ min}} \times 1.08 \frac{kg}{L} \times \left( \frac{1 \text{ min}}{60s} \right) \\
 \square \\
 m &= 0.072 \frac{kg}{s}
 \end{aligned}$$

#### B. Balance de energía

El balance de energía se calculó a partir del calor que será necesario remover de las suspensiones para alcanzar las condiciones de proceso deseadas.

$$\begin{aligned}
 \square \\
 \dot{Q} &= \dot{m} C_p \Delta T \\
 \square \\
 \text{Ecuación No. 28} \quad \dot{Q} &= 0.072 \frac{kg}{s} * 9827.85 \frac{J}{kg^{\circ}C} * (10^{\circ}C - 65^{\circ}C) \\
 \square \\
 \dot{Q} &= -3.89E4 \frac{J}{s}
 \end{aligned}$$

El mismo procedimiento se llevó a cabo para realizar el balance de masa y energía de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

## Apéndice No. 10: Cálculo de muestra de la selección del intercambiador de calor.

### A. Determinación de las propiedades de la suspensión.

#### 1. Determinación de la viscosidad.

La viscosidad de la solución se determinó haciendo uso de un viscosímetro de Oswald. De esta forma, se obtuvo que la suspensión tiene una viscosidad de 289cP para la suspensión antiácida y 96cP para la suspensión suplemento calcio y magnesio.

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 29} \quad \mu &= 289cP \left( \frac{1Pa \cdot s}{1000cP} \right) \\ \mu &= 0.289Pa \cdot s \end{aligned}$$

#### 2. Determinación de la capacidad calorífica a presión constante.

La capacidad calorífica de la suspensión se determinó mediante experimentación. De esta cuenta, conociendo la cantidad de calor aplicado a una masa conocida de suspensión, y registrando su cambio de temperatura, se encontró que:

$$\begin{aligned} Q &= mC_p \Delta T \\ C_p &= \frac{Q}{m \Delta T} \\ \text{Ecuación No. 30} \quad C_p &= \frac{30376.72J}{0.0508kg \times (86^\circ C - 25^\circ C)} \\ C_p &= 9827.85 \frac{J}{kg^\circ C} \end{aligned}$$

#### 3. Determinación de la conductividad térmica.

La conductividad térmica de las suspensiones se determinó comparando la viscosidad encontrada con la viscosidad de una solución de azúcar. Se encontró que la suspensión antiácida posee una viscosidad comparable con la de una solución de azúcar al 74% mientras el suplemento de calcio y magnesio a la de una solución de azúcar al 69%, ambas medidas a 40°C.

Utilizando la función “PRONÓSTICO” de Microsoft Excel, se encontró que la conductividad térmica para la suspensión antiácida es 0.483W/mK y para la suspensión suplemento de calcio y fósforo es aproximadamente 0.494W/mK.

#### 4. Determinación de la densidad.

La densidad de la suspensión se determinó haciendo uso de un picnómetro de 25mL. De esta cuenta:

Ecuación No. 31

$$\rho = \frac{m}{v}$$

$$\rho = \frac{27g}{25mL}$$

$$\rho = 1.08 \frac{g}{mL} \left( \frac{1kg}{1000g} \right) \left( \frac{1000mL}{1L} \right) \left( \frac{1000L}{1m^3} \right)$$

$$\rho = 1080 \frac{kg}{m^3}$$

## 5. Determinación del flujo másico.

El flujo másico de la suspensión tratada se determinó a partir de su balance de masa, mostrado anteriormente.

## B. Determinación de las propiedades del agua refrigerante.

## 1. Determinación de la viscosidad, capacidad calorífica, conductividad térmica y densidad

Estas propiedades fueron calculadas utilizando la tabla A-9 de (Cengel, 2007).

## 2. Determinación del flujo másico.

Este dato fue recogido del manual de operación del enfriador de agua elegido para el proceso.

## 3. Determinación de la temperatura de salida.

La temperatura de salida del intercambiador del agua refrigerante se calculó a partir del balance de energía del sistema. De esta cuenta, para un flujo de agua de 2kg/s:

$$\left( m C_p \Delta T \right)_{susp} = \left( m C_p \Delta T \right)_{agua}$$

$$\frac{\left( m C_p \Delta T \right)_{susp}}{\left( m C_p \right)_{agua}} + T_1 = T_2$$

$$T_2 = \frac{\left( 0.072 \frac{kg}{s} \times 9827.85 \frac{J}{kg^\circ C} \times (65^\circ C - 10^\circ C) \right)}{\left( 2 \frac{kg}{s} \times 4187 \frac{J}{kg^\circ C} \right)} + 4^\circ C$$

$$T_2 = 8.65C$$

De igual forma se calculó la temperatura de salida para la otra suspensión.

### C. Determinación de las propiedades del flujo de suspensión.

1. Determinación de la velocidad media de flujo, utilizando un diámetro de tubería de 1 ¼ pulgadas.

$$m = \rho v A$$

$$v = \frac{m}{\rho \pi \left(\frac{d}{2}\right)^2}$$

Ecuación No. 33

$$v = \frac{0.072 \frac{kg}{s}}{1080 \frac{kg}{m^3} \times \pi \times \left(\frac{.03175m}{2}\right)^2}$$

$$v = 0.08 \frac{m}{s}$$

De igual forma se calculó la temperatura de salida para la otra suspensión y para el agua refrigerante.

2. Determinación del número de Reynolds.

Utilizando la definición de número de Reynolds, utilizando un diámetro equivalente igual a la profundidad de los canales del intercambiador, se tiene:

$$Re = \frac{\rho v D_e}{\mu}$$

$$Re = \frac{\left(1080 \frac{kg}{m^3}\right) \left(0.08 \frac{m}{s}\right) (.006m)}{0.289 Pa \cdot s}$$

Ecuación No. 34

$$Re = 1.89$$

De igual forma se calculó la temperatura de salida para la otra suspensión y para el agua refrigerante.

3. Determinación del número de Prandtl.

Según la definición de número de Prandtl, se tiene:

$$Pr = \frac{C_p \mu}{K}$$

$$Pr = \frac{\left(9827.85 \frac{J}{kg \cdot ^\circ C} \times 0.289 Pa \cdot s\right)}{0.3 \frac{W}{mK}}$$

Ecuación No. 35

$$Pr = 5879.75$$

De igual forma se calculó la temperatura de salida para la otra suspensión y para el agua refrigerante.

4. Determinación del número de Nusselt.

El número de Nusselt se calculó de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} Nu &= 0.26 \text{Re}^{0.65} \text{Pr}^{0.4} \\ Nu &= 0.26 \times 1.89^{0.65} \times 5879.75^{0.4} \\ Nu &= 12.65 \end{aligned}$$

De igual forma se calculó la temperatura de salida para la otra suspensión y para el agua refrigerante.

D. Determinación de los coeficientes de transferencia de calor.

1. Determinación del coeficiente de transferencia de calor por convección, interno.

Haciendo uso de las propiedades de la suspensión, este coeficiente se calculó de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} h_i &= \frac{Nu \times K}{D_e} \\ h_i &= \frac{12.65 \times 0.483 \frac{W}{mK}}{.006m} \\ h_i &= 1.02E3 \frac{W}{m^2K} \end{aligned}$$

Ecuación No. 36

2. Determinación del coeficiente de transferencia de calor por convección, externo.

Haciendo uso de las propiedades del agua de enfriamiento, este coeficiente se calculó de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} h_o &= \frac{Nu \times K}{D_e} \\ h_o &= \frac{1347.36 \times 0.619 \frac{W}{mK}}{0.006m} \\ h_o &= 1.37E5 \frac{W}{m^2K} \end{aligned}$$

Ecuación No. 37

3. Determinación del coeficiente de transferencia de calor de pared.

Haciendo uso de las propiedades del acero inoxidable AISI 316, se tiene:

$$h_{pared} = \frac{K}{x}$$

$$h_{pared} = \frac{13.4 \frac{W}{mK}}{.0005m}$$

$$h_{pared} = 2.68E4$$

Ecuación No. 38

#### 4. Determinación del coeficiente global de transferencia de calor.

Este coeficiente se determinó de la siguiente manera:

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_i} + \frac{1}{h_o} + \frac{1}{h_{pared}}$$

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{1.02E3 \frac{W}{m^2K}} + \frac{1}{1.37E4 \frac{W}{m^2K}} + \frac{1}{2.68E4 \frac{W}{m^2K}}$$

Ecuación No. 39

$$\frac{1}{U} = 1.03E-3 \frac{m^2K}{W}$$

$$U = 9.74E2 \frac{W}{m^2K}$$

#### E. Determinación del número de placas del intercambiador de calor.

##### 1. Determinación de la cantidad de calor necesaria a remover.

Este dato se calculó realizando un balance de energía de la suspensión, mostrado anteriormente.

##### 2. Determinación del área total de transferencia requerida.

El área total de transferencia de calor se calculó de la siguiente manera

$$A_{tot} = N \times h \times l$$

$$A_{tot} = N \times 0.18m \times 0.48m$$

$$A_{tot} = 0.0864Nm^2$$

Ecuación No. 40

En esta ecuación, N representa el número total de placas que se debe colocar en el intercambiador.

##### 3. Determinación de la diferencia de temperatura media logarítmica

En esta ecuación,  $\Delta T_1$  representa el cambio de temperatura entre el fluido caliente entrante y el fluido frío saliente, mientras  $\Delta T_2$  representa el cambio de temperatura entre el fluido caliente saliente y la temperatura de entrada del fluido frío. De la misma forma se calculó la diferencia de temperatura media logarítmica para la segunda suspensión.

$$\Delta T_{LM} = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln\left(\frac{\Delta T_1}{\Delta T_2}\right)}$$

Ecuación No. 41

$$\Delta T_{LM} = \frac{(65^\circ\text{C} - 8.65^\circ\text{C}) - (10^\circ\text{C} - 4^\circ\text{C})}{\ln\left(\frac{(65^\circ\text{C} - 8.65^\circ\text{C})}{(10^\circ\text{C} - 4^\circ\text{C})}\right)}$$

$$\Delta T_{LM} = 22.48^\circ\text{C}$$

4. Determinación del número de placas del intercambiador.

$$\dot{Q} = UA_{tot} \Delta T_{LM}$$

$$\dot{Q} = U \times 0.0864 N \times \Delta T_{LM}$$

Ecuación No. 42

$$N = \frac{\dot{Q}}{0.0864 \times U \times \Delta T_{LM}}$$

$$N = \frac{3.89E4 \frac{J}{s}}{0.0864 \times 9.74E2 \frac{W}{m^2K} \times 22.48^\circ\text{C}}$$

$$N = 20.57$$

De esta forma, se obtiene que, para las condiciones dadas, se necesita un intercambiador de calor con 20 placas aproximadamente para la suspensión antiácida y 12 placas para el suplemento de calcio y fósforo. Además, suponiendo un sobredimensionamiento del 15%, se tiene que son necesarias 24 y 14 placas respectivamente.

Apéndice No. 11: Cálculo de muestra de las dimensiones del enfriador de agua necesario.

A. Capacidad de enfriamiento necesaria

Utilizando el balance de energía del sistema, se tiene:

Ecuación No. 43

$$\dot{Q} = 3.89E4 \frac{J}{s} \left( \frac{1kJ}{1000J} \right) \left( \frac{3600s}{1h} \right) \left( \frac{1BTU}{1.055kJ} \right) \left( \frac{1tonelada}{12000BTU/h} \right)$$

$$\dot{Q} = 11.07 \text{ toneladas}$$

El mismo procedimiento se llevó a cabo para realizar la estimación de toneladas de refrigeración necesarias para la otra suspensión.

## Apéndice No. 12: Cálculo de muestra de la selección de la bomba centrífuga

### A. Caída de presión debido a tubería

1. Cálculo del factor de fricción de Fanning para tubería en flujo laminar.

La ecuación utilizada y mostrada a continuación únicamente aplica para flujos laminares. De la misma forma se calculó el factor de fricción para la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

$$Ff = \frac{16}{Re}$$

Ecuación No. 44

$$Ff = \frac{16}{1.89}$$

$$Ff = 0.5$$

2. Cálculo de la caída de presión por fricción en la tubería.

$$\Delta P_{tub} = \frac{2Ff \Delta x \rho v^2}{D}$$

Ecuación No. 45

$$\Delta P_{tub} = \frac{\left[ 2 * 0.5 * 4m * \left( \frac{1080kg}{m^3} \right) \left( 0.08 \frac{m}{s} \right)^2 \right]}{0.03175}$$

$$\Delta P_{tub} = 1.22E3Pa$$

De la misma forma se calculó la caída de presión para el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

### B. Caída de presión debido a accesorios manuales

1. Cálculo de la relación longitud/diámetro de los accesorios de tubería manuales.

$$\frac{L}{D_{total}} = \sum_{i=1}^n \left( \frac{L}{D} \right)_i * n_i$$

Ecuación No. 46

$$\frac{L}{D_{total}} = 344$$

De la misma forma se calculó la relación total entre longitud y diámetro el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

2. Longitud equivalente por accesorios manuales.

$$L_{eq} = \sum \frac{L}{D} * D$$

$$L_{eq} = 344 * 1.25in \frac{1ft}{12in}$$

$$L_{eq} = 35.83ft * \frac{1m}{3.28ft}$$

$$L_{eq} = 10.92m$$

Ecuación No. 47

De la misma forma se calculó la longitud total para el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

3. Longitud equivalente total para tubería

$$L_{eq} = L_{tub} + L_{acc}$$

$$L_{eq} = 4m + 10.92m$$

$$L_{eq} = 14.92m$$

Ecuación No. 48

De la misma forma se calculó la longitud equivalente para el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo, suponiendo una longitud de tubería de 4 metros.

4. Cálculo de la caída de presión por los accesorios manuales y tubería

$$\Delta P_{acc.manytub} = \frac{\Delta P_{tub} * L_{eq}}{L_{tub}}$$

$$\Delta P_{acc.manytub} = \frac{1.22E3Pa * 14.92m}{4.0m}$$

$$\Delta P_{acc.manytub} = 4550.6Pa$$

Ecuación No. 49

De la misma forma se calculó la caída de presión por accesorios manuales y tubería para el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

5. Cálculo de la caída de presión por los accesorios manuales únicamente

$$\Delta P_{acc.man} = \Delta P_{total} - \Delta P_{tub}$$

$$\Delta P_{acc.man} = 1.63E4Pa - 4550.6Pa$$

$$\Delta P_{acc.man} = 11749.4Pa$$

Ecuación No. 50

De la misma forma se calculó la caída de presión por accesorios manuales para el sistema de tratamiento de la suspensión suplemento de calcio y fósforo.

### C. Cálculo de la caída de presión debido a válvulas automáticas

1. Conversión de coeficiente de flujo a kg por segundo

$$Cv_{(gpm)} = \frac{14 \frac{gal}{min} * \frac{3.78L}{1gal} * \frac{1.08kg}{1L} * \frac{1min}{60s}}{1psi}$$

Ecuación No. 51

$$Cv_{(kg/s)} = \frac{0.953 \frac{kg}{s}}{1psi} * \frac{14.7psi}{101325Pa}$$

$$Cv_{(kg/s)} = \frac{1.38E-4 \frac{kg}{s}}{Pa}$$

De la misma forma se convirtió a flujo másico el coeficiente de flujo para todas las válvulas automáticas para ambas suspensiones.

2. Cálculo de la caída de presión debió a válvulas automáticas.

$$\Delta P_{acc.aut} = \frac{\dot{m}}{Cv_{(kg/s)}}$$

Ecuación No. 52

$$\Delta P_{acc.aut} = \frac{0.072 \frac{kg}{s}}{\frac{1.38E-4 \frac{kg}{s}}{Pa}}$$

$$\Delta P_{acc.aut} = 521.74Pa$$

De la misma forma se calculó la caída de presión por accesorios automáticos para el arreglo de la suspensión número 2.

### D. Cálculo de la caída de presión debido al intercambiador de calor

1. Cálculo de la longitud de calentamiento

$$L = L_{int}$$

$$L = 0.18m$$

Ecuación No. 53

2. Cálculo de la caída de presión debido al intercambiador de calor

$$\Delta P = \frac{4v^2 \rho L F_f}{D_e}$$

$$\Delta P = \frac{4 * \left(0.08 \frac{m}{s}\right)^2 * \left(1080 \frac{kg}{m^3}\right) * (0.48m) * 0.5}{0.006m}$$

$$\Delta P = 1.22E3Pa$$

Ecuación No. 54

E. Cálculo de la cabeza total requerida por la bomba.

$$H = \frac{(\Delta P_{tot})}{\rho g}$$

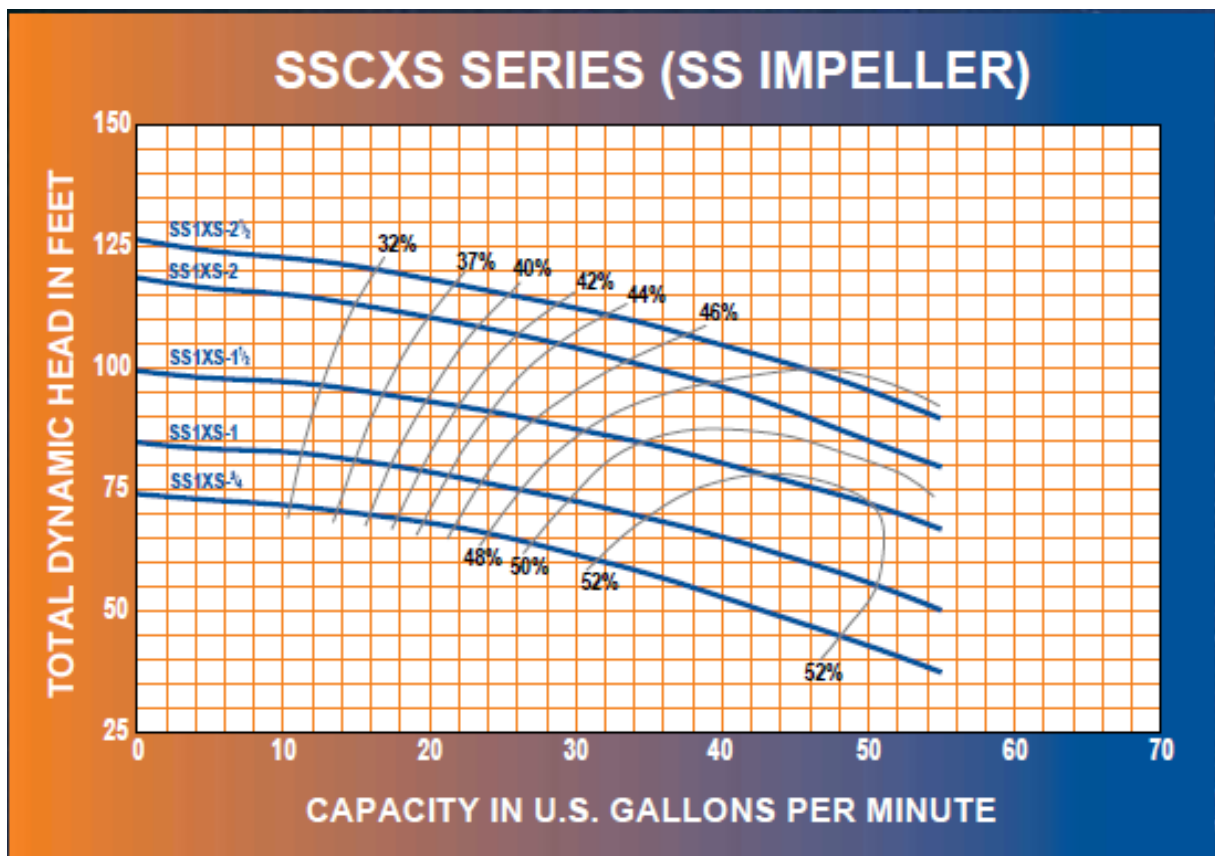
$$H = \frac{(\Delta P_{tub} + \Delta P_{acc.man} + \Delta P_{acc.aut} + \Delta P_{IC})}{\rho g}$$

$$H = \frac{(1.63E4Pa + 4.45E4Pa + 3.85E4Pa + 1.22E3Pa)}{\left(1080 \frac{kg}{m^3}\right) * \left(9.8 \frac{m}{s^2}\right)}$$

$$H = 9.50m$$

Ecuación No. 55

F. Curva de bomba centrífuga seleccionad



## Apéndice No. 13: Cálculo de muestra del análisis económico realizado.

### A. Estimación de costos de equipo.

#### 1. Estimación del equipo principal (intercambiador de calor)

Según (Sinnott, 2008), es posible estimar el costo de equipo de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 C_{e2006} &= a + bS^n \\
 C_{e2006} &= 1100 + 850 * (1.78)^{0.4} \\
 \text{Ecuación No. 56} \quad C_{e2006} &= \$2169.75 * \frac{Q8.10}{\$1} \\
 C_{e2006} &= Q17574.94
 \end{aligned}$$

Donde a, b y n son factores para un intercambiador de calor y S es el área de transferencia del intercambiador requerido. El precio dado está calculado para el año 2006

#### 2. Corrección de precios para año 2009

Utilizando un factor de 478.6 para el año 2006 y uno de 587.0 para el año 2009, dados por la revista Chemical Engineering, se tiene:

$$\begin{aligned}
 C_{e2009} &= C_{e2006} * \frac{I_{2009}}{I_{2006}} \\
 \text{Ecuación No. 57} \quad C_{e2009} &= Q17574.94 * \frac{587.0}{478.6} \\
 C_{e2009} &= Q21555.56
 \end{aligned}$$

#### 3. Corrección de precio para acero inoxidable

Según (Perry, 2008), el factor de corrección adecuado para calcular el precio de un equipo en acero inoxidable AISI 316 es 1.3. De esta cuenta:

$$\begin{aligned}
 C_{e2009,316} &= 1.3 * C_{e2009} \\
 \text{Ecuación No. 58} \quad C_{e2009,316} &= 1.3 * Q21,555.56 \\
 C_{e2009,316} &= Q28,022.23
 \end{aligned}$$

#### 4. Estimación de costo de instalación de tubería.

Según (Perry, 2008), para plantas procesadoras de líquidos, un buen estimado de costo de instalación de tubería es suponer que este equivale a un 33% del equipo principal. De esta cuenta:

$$\begin{aligned}
 C_{tub} &= 0.33 * C_{2009,316} \\
 \text{Ecuación No. 59} \quad C_{tub} &= 0.33 * Q28,022.23 \\
 C_{tub} &= Q9,247.34
 \end{aligned}$$

#### 5. Estimación de costo de conexiones eléctricas

Según (Perry, 2008), para plantas procesadoras de líquidos, un buen estimado de costo de conexiones eléctricas es suponer que este equivale a un 9% del equipo principal. De esta cuenta:

$$\begin{aligned}
 C_{con.elec} &= 0.09 * C_{2009,316} \\
 \text{Ecuación No. 60} \quad C_{con.elec} &= 0.09 * Q28,022.23 \\
 C_{con.elec} &= Q2,522.00
 \end{aligned}$$

#### 6. Estimación de costos de instrumentación

Según (Perry, 2008), para plantas procesadoras de líquidos, un buen estimado de costo de instrumentación es suponer que este equivale a un 13% del equipo principal. De esta cuenta:

$$\begin{aligned}
 C_{inst} &= 0.35 * C_{2009,316} \\
 \text{Ecuación No. 61} \quad C_{inst} &= 0.35 * Q28,022.23 \\
 C_{inst} &= Q9,807.78
 \end{aligned}$$

#### 7. Total estimado de costos de equipo

Como se muestra en la Tabla No. 35, dentro de la planta ya se habían invertido Q243,000 en la compra del enfriador del agua, por lo que este costo no fue cargado al presente proyecto. De esta cuenta, el total de costo estimado para el equipo es el siguiente.

$$\begin{aligned}
 &\text{Ecuación No. 62} \\
 C_{total} &= C_{e2009,316} + C_{tub} + C_{con.elec} + C_{inst} + C_{aux} \\
 C_{total} &= Q28,022.23 + Q9,247.34 + Q2,522.00 + Q9,807.78 + Q243,000 - 243,000 \\
 Q_{total} &= Q49,599.35
 \end{aligned}$$

### B. Balance de personal

Para realizar el balance de personal del proyecto propuesto, se decidió calcular los costos de planilla según el número de lotes a fabricar de las suspensiones en mención. No se calculó con base a la producción mensual general de los operarios pues se decidió no calcular el retorno de inversión con base en productos que no se verán beneficiados por la implementación de esta propuesta. De esta cuenta, se tiene:

#### 1. Costo por operario, por total de lotes producidos al mes en el área de líquidos.

Ecuación No. 63

$$C_{\text{lote}} = \frac{(\text{Sueldo}_{\text{base}} + \text{bono})}{\text{total}_{\text{lotes}}}$$

$$C_{\text{lote}} = \frac{(Q1900 + Q250)}{36\text{lotes}}$$

$$C_{\text{lote}} = \frac{Q59.72}{\text{lote}}$$

2. Costo total por lote, por hora de labor.

Ecuación No. 64

$$C_{\text{lote-hr}} = \frac{C_{\text{lote}}}{h}$$

$$C_{\text{lote-hr}} = \frac{Q59.72}{8h}$$

$$C_{\text{lote-hr}} = \frac{Q7.47}{\text{lote} - h}$$

3. Costo en horas extra

Ecuación No. 65

$$C_{\text{extra}} = C_{\text{lote-hora}} * h_{\text{extra}} * 1.5$$

$$C_{\text{extra}} = \frac{Q7.47}{\text{lote} - h} * 2h * 1.5$$

$$C_{\text{extra}} = \frac{Q22.40}{\text{lote}}$$

4. Sueldo mensual

Ecuación No. 66

$$C_{\text{mensual}} = \frac{\#\text{lotes}}{\text{mes}} * (C_{\text{lote}} + C_{\text{extra}})$$

$$C_{\text{mensual}} = \frac{18\text{lotes}}{1\text{año}} * \frac{1\text{año}}{12\text{meses}} \left( \frac{Q59.72}{\text{lote}} + \frac{Q22.40}{\text{lote}} \right)$$

$$C_{\text{mensual}} = Q123.18$$

5. Sueldo anual

Ecuación No. 67

$$C_{\text{anual}} = C_{\text{mensual}} * 12$$

$$C_{\text{anual}} = \frac{Q123.18}{\text{mes}} * \frac{12\text{meses}}{1\text{año}}$$

$$C_{\text{anual}} = \frac{Q1478.13}{\text{anual}}$$

6. Cálculo de cuota al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Utilizando la cuota patronal establecida por la ley, se tiene:

$$\begin{aligned}
 C_{IGSS} &= C_{anual} * .1067 \\
 \text{Ecuación No. 68} \quad C_{IGSS} &= \frac{Q1478.13}{anual} * .1067 \\
 C_{IGSS} &= \frac{Q157.72}{anual}
 \end{aligned}$$

### 7. Cálculo de cuota al Instituto de Recreación de los Trabajadores

Utilizando la cuota patronal establecida por la ley, se tiene:

$$\begin{aligned}
 C_{IRTRA} &= C_{anual} * 0.01 \\
 \text{Ecuación No. 69} \quad C_{IRTRA} &= \frac{Q1478.13}{anual} * 0.01 \\
 C_{IRTRA} &= \frac{Q14.78}{anual}
 \end{aligned}$$

### 8. Cálculo de Bono 14.

El cálculo de aguinaldo y pasivo laboral se realizó de la misma forma

$$\begin{aligned}
 C_{bono14} &= C_{anual} * 0.0833 \\
 \text{Ecuación No. 70} \quad C_{bono14} &= \frac{Q1478.13}{anual} * 0.0833 \\
 C_{bono14} &= \frac{Q123.18}{anual}
 \end{aligned}$$

### 9. Costo total anual

$$\begin{aligned}
 C_{total} &= C_{anual} + C_{IGSS} + C_{IRTRA} + C_{INIECAP} + C_{bono14} + C_{aguinaldo} + C_{pasivo} \\
 \text{Ecuación No. 71} \quad C_{total} &= Q1478.13 + Q157.72 + Q14.78 + Q14.78 + Q123.12 + Q123.18 + 123.18 \\
 C_{total} &= 2034.93
 \end{aligned}$$

El costo total anual de planilla luego de ejecutar el proyecto se elaboró de la misma forma, eliminando el número de horas extra necesarias actualmente para la fabricación de ambas suspensiones. Lo mismo se realizó para los otros tres operarios y el supervisor de área.

### 10. Ahorro en planilla después de ejecutar proyecto

$$\begin{aligned}
 \text{Ecuación No. 72} \quad \text{Ahorro} &= C_{total-antes} - C_{total-despues} \\
 \text{Ahorro} &= Q4,081.55
 \end{aligned}$$

## C. Costos fijos

### 1. Costo por mantenimiento

Se supuso un factor fijo de 5% del total de inversión como costo de mantenimiento. De esta cuenta, se tiene:

$$\begin{aligned} C_{\text{mantenimiento}} &= 0.05 * C_{\text{equipo}} \\ C_{\text{mantenimiento}} &= 0.05 * Q292,599.35 \\ C_{\text{mantenimiento}} &= Q14,629.97 \end{aligned}$$

## 2. Ahorro total en costos fijos

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 73} \quad A_{\text{horro}}_{\text{total}} &= A_{\text{horro}}_{\text{antiácido}} + A_{\text{horro}}_{\text{suplemento}} - C_{\text{mantenimiento}} \\ A_{\text{horro}}_{\text{total}} &= Q4,081.55 + Q6,298.25 - Q14,629.97 \\ A_{\text{horro}}_{\text{total}} &= -Q4,250.17 \end{aligned}$$

## D. Depreciación

La depreciación se calculó mediante el método SMARC.

### 1. Cálculo de valor depreciado

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 74} \quad VD_i &= VL_{i-1} * tasa_i \\ VD &= Q49,599.35 * 10\% \\ VD &= Q4,959.94 \end{aligned}$$

### 2. Cálculo de valor en libros

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 75} \quad VL_i &= VL_{i-1} - VD_{i-} \\ VL_1 &= Q49,599.35 - Q4,959.94 \\ VL_1 &= Q44,639.42 \end{aligned}$$

## E. Flujo de caja

### 1. Cálculo de variación de costos fijos en el tiempo

Se ha hecho la suposición que los costos fijos aumentarán 10% anuales. Esto representa menor ahorro en costos fijos por cada año. Por lo tanto, se tiene:

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 76} \quad CF_{i+1} &= 0.9CF_i \\ CF_{i+1} &= 0.9 * Q4,081.55 \\ CF_{i+1} &= Q3,673.39 \end{aligned}$$

### 2. Cálculo de utilidad antes de impuestos

$$\begin{aligned} \text{Ecuación No. 77} \quad U_{a,i} &= CF + \text{Depreciación} + \text{Ventas} \\ U_{a,i} &= Q4,081.55 - Q4,959.94 + Q93,333.33 \\ U_{a,i} &= Q92,454.95 \end{aligned}$$

## 3. Cálculo de impuestos aplicables.

$$I = U_{a.i.} * 0.32$$

$$I = Q92,454.95 * 0.32$$

$$I = Q29,585.58$$

## 4. Cálculo de utilidad después de impuestos

$$U_{d.i} = U_{a.i} - I$$

$$\text{Ecuación No. 78} \quad U_{d.i} = Q92,454.95 - Q29,585.58$$

$$U_{d.i} = Q62,869.36$$

## 5. Cálculo de flujo de caja

$$\text{Flujo} = U_{d.i} - \text{Depreciación}$$

$$\text{Ecuación No. 79} \quad \text{Flujo} = Q - 26,304.33 - (-Q4,959.94)$$

$$\text{Flujo} = Q67,829.30$$

El mismo procedimiento se ha seguido para el cálculo de flujo de caja de la suspensión de calcio y fósforo.

#### Apéndice No. 14: Propuesta de procedimiento de validación del proceso de tratamiento térmico para suspensiones farmacéuticas

Como se dio a conocer anteriormente, la validación prospectiva es aquella que se ejecuta antes de la distribución de un producto nuevo o un producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado. Debido a que el proceso de choque térmico propuesto en este trabajo modifica significativamente el proceso de fabricación de la suspensión antiácida y la suspensión suplemento de calcio y fósforo, es necesario proponer un nuevo procedimiento de validación que incluya esta etapa de choque térmico. Para tales propósitos, se muestra una propuesta de procedimiento de validación del proceso de tratamiento térmico, generalizado para ambas suspensiones.

#### A. INTRODUCCIÓN.

La presente propuesta de procedimiento de validación está dirigida al proceso de enfriamiento continuo de dos suspensiones como complemento de tratamiento VAT mediante un intercambiador de calor de placas de acero inoxidable utilizando agua fría como líquido de enfriamiento.

Forma farmacéutica: suspensión

Tipo de proceso: enfriamiento.

## B. OBJETIVO

Proponer un procedimiento que permita validar el proceso de enfriamiento de ambas suspensiones y genere un producto que cumpla de manera consistente con sus atributos de calidad establecidos.

## C. ALCANCE

Este procedimiento aplica para el tratamiento VAT empleado en una suspensión antiácida y una suspensión suplemento de calcio y fósforo elaborados en una empresa farmacéutica de Guatemala.

## D. RESPONSABILIDADES

| <b>Equipo</b>                             | <b>Responsabilidades</b>  |
|---|---|
| <b>EQUIPO DE VALIDACIÓN</b>               | Es responsabilidad de los integrantes del equipo de validación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar y ejecutar el protocolo.</li> <li>• Emitir y distribuir los reportes de validación.</li> <li>• Coordinar todas las actividades de validación involucradas en el desarrollo y ejecución de este protocolo.</li> </ul>  |
| <b>DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN</b>         | Es responsabilidad de la gerencia de producción: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participar en la ejecución del protocolo.</li> <li>• Supervisar y asegurar que se sigan al pie de la letra los Procedimientos estándares de operación y la orden de fabricación, verificando el cumplimiento oportuno de sus parámetros y condiciones establecidas.</li> <li>• Proporcionar oportunamente una copia del programa semanal de producción.</li> <li>• Verificar el cumplimiento de este protocolo, así como la revisión documental generada por el mismo</li> </ul>  |
| <b>DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD</b> | Es responsabilidad de control y aseguramiento de calidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coordinar todas las actividades relacionadas con la liberación de materias primas y materiales.</li> <li>• Supervisar la inspección, muestreo y análisis durante el proceso.</li> <li>• Realizar los análisis y pruebas necesarias para la validación del proceso.</li> <li>• Tomar las muestras indicadas en el protocolo de validación, analizar y dictaminar de acuerdo a los resultados analíticos para el granel, granel dosificado y producto terminado.</li> <li>• Reportar cualquier desviación a los procedimientos estándares de operación y a la orden de fabricación</li> <li>• Asignar código a este protocolo y al reporte del mismo.</li> </ul> |
| <b>DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO</b>      | Es responsabilidad de mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantizar que los sistemas críticos, servicios auxiliares, áreas y equipos de producción funcionen correctamente.</li> </ul>   |

**E. DESCRIPCIÓN DE LOS PRODUCTOS****1. FUNCIÓN**

- a. Antiácido
- b. Suplemento de calcio y fósforo

**2. FORMA FARMACÉUTICA**

- a. Suspensión
- b. Suspensión

**3. PRESENTACIÓN**

- a. Frasco de polietileno de 360mL.
- b. Frasco de polietileno de 180mL.

**F. PROCEDIMIENTO GENERAL****1. VERIFICAR QUE:**

a. Todos los Sistemas Críticos involucrados en la fabricación de los productos satisfactoriamente con la Calificación de Instalación, Operación y Desempeño

b. Todos los equipos de producción que estén involucrados en la fabricación de las suspensiones cumplido satisfactoriamente la Calificación de Instalación y Operación.

c. Las áreas utilizadas para la fabricación de los productos hayan cumplido satisfactoriamente con la Calificación de Instalación y Operación. (Ver anexo 1)

2. Indicar los lotes de materia prima que serán utilizados para la fabricación de los lotes empleados para la validación. (Ver anexo 2)

3. Ejecutar el presente protocolo.

**G. METODOLOGÍA DE TRABAJO**

1. Solo se procederá a la ejecución de este protocolo una vez que haya sido aprobado por todos los Departamentos involucrados.

2. Se programará la producción de tres lotes consecutivos seguidos.

3. Se verificará la adecuada calibración y conexión de los instrumentos electrónicos al controlador lógico programable.

4. Cada uno de los lotes se preparará siguiendo la orden de fabricación y procedimientos establecidos.

5. Una vez completada la etapa de calentamiento, se verificará la instalación correcta del intercambiador de calor.

6. Se verificará el funcionamiento adecuado del enfriador de agua y se le permitirá suficiente tiempo para que el agua tenga una temperatura de 4°C.

7. Se encenderá el controlador lógico programable para iniciar el procedimiento de enfriamiento.

8. Control de calidad tomará una muestra de la suspensión previo al inicio del proceso de enfriamiento para llevar a cabo todas las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas necesarias.
9. Una vez concluido el procedimiento de enfriamiento, control de calidad tomará nuevamente una muestra de la suspensión para realizar las mismas pruebas fisicoquímicas y microbiológicas realizadas anteriormente y comparará los resultados.
10. Los métodos analíticos utilizados para la valoración de las muestras deberá ser autorizado y estar validado.
11. Al término de la producción de los tres lotes, de la inspección y análisis de las muestras, el Área de validación recabará los resultados del laboratorio de Control de Calidad y microbiología, analizará los datos con la ayuda de herramientas estadísticas lo cual permitirá llegar a una conclusión.
12. Todos los datos deben ser escritos en letra legible y clara, utilizando un con tinta negra.
13. Las anotaciones incorrectas deben ser cruzadas con una línea y la corrección debe ser firmada y fechada.
14. Antes de ejecutar este protocolo, se deberá verificar que los Procedimientos Estándares de Operación involucrados se encuentren elaborados y actualizados para asegurar su correcta aplicación (ver anexo 3)
  - a. Procedimientos de limpieza
    1. del Área de pesado
    2. del Área de preparado
    3. del Área de llenado de líquidos
  - b. Procedimientos de operación
    1. Del controlador lógico programable.
    2. De las válvulas automáticas.
    3. De los transmisores de temperatura.
    4. De la bomba sanitaria.
    5. Del enfriador de agua.
    6. Del intercambiador de calor.
  - c. Procedimiento de vestimenta del personal
  - d. Procedimiento para ingreso y salida del personal a las áreas de producción
  - e. Procedimiento para la validación de métodos analíticos
  - f. Procedimiento de toma de muestra
  - g. Control de cambios
  - h. Reporte de desviaciones

## **H. PLAN DE MUESTREO E INSPECCIÓN**

1. Además de las muestras que control de calidad debe tomar durante la fabricación estándar de un lote, previo a la etapa de enfriamiento, se debe:
  - a. Tomar una muestra para inspeccionar y evaluar
    1. Color
    2. Olor y sabor
    3. pH

4. Microbiología
  5. Cuantificación de ingredientes activos.
2. Posterior a la etapa de enfriamiento, se deberá tomar otra muestra para que control de calidad evalúe las mismas características indicadas anteriormente.

## **I. PUNTOS CRÍTICOS A REVISAR DURANTE EL PROCESO DE VALIDACIÓN**

### **1. Validación de sistemas críticos.**

En el caso de estos procesos específicos de manufactura, los sistemas críticos involucrados son únicamente el sistema de producción de agua purificada y el sistema de aire. Para la validación de este procedimiento de producción, es crítico contar con ambos sistemas debidamente validados.

Como se ha mencionado anteriormente, estas suspensiones son especialmente susceptibles a la contaminación pues sus propiedades fisicoquímicas, especialmente el pH, dificultan añadir un preservante a la fórmula. De esta cuenta, contar con un sistema de purificación de agua altamente confiable es vital para la fabricación de una suspensión pues minimiza la contaminación inherente durante la fabricación.

De igual manera, un sistema de filtración de aire es crítico para reducir el riesgo de contaminación por partículas y microorganismos en el aire. .

### **2. Calificación de instrumentos de automatización y control.**

El proceso de pasteurización depende en gran medida de cumplir tanto con la temperatura a la que se somete el producto, como con el tiempo durante el cual es sometida. Como se explicó con anterioridad, cualquier desviación en alguna de estas variables, y el proceso puede no ser 100% eficiente. Por esta razón, es necesario contar con equipo de automatización y control debidamente calificado.

El transmisor de temperatura TT-1 se ha de calificar de manera que se tenga seguridad que las lecturas de temperatura que hace son exactas para garantizar que se comenzará a tomar el tiempo cuando la suspensión a alcanzado los 65°C.

Tomando en consideración que el intercambiador de calor está diseñado con una capacidad máxima de 4kg/s, es necesario calificar la válvula VV-2 de forma que se verifique su adecuada calibración y así evitar daños estructurales al intercambiador de placas así como un proceso de enfriamiento inadecuado como consecuencia del poco tiempo de contacto de la suspensión con el agua fría.

También se debe calificar el transmisor de temperatura TT-2 para garantizar que sus lecturas sean precisas y que dicho instrumento esté debidamente calibrado para activar la válvula VV-3 hasta que la temperatura de la suspensión cumpla con las especificaciones.

## **J. ESPECIFICACIONES PARA LA EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO**

1. Verificación de las materias primas a surtir (ver anexo 4)
2. Especificaciones de producto a granel (ver anexo 5)
3. Variables y parámetros de proceso

| <b>Operación. Pasos indicados en el diagrama de flujo</b> | <b>Variable de proceso</b> | <b>Parámetros de proceso</b> | <b>Características de calidad</b>                  |
|---|----------------------------|------------------------------|--|
| Calentamiento   | Tiempo                     | 30 minutos                   | Mantener temperatura en 65°C                       |
| Enfriamiento  | Tiempo                     | 120 minutos                  | Verificar temperatura de salida cercana a los 10°C |

## **K. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

1. Todos los procedimientos estándares de operación involucrados deberán estar elaborados, actualizados y contar con el registro de capacitación del personal involucrado.
2. El proceso se considera Validado si:
  - a. Las muestras y controles establecidos como parte del control en proceso cumplieron las especificaciones establecidas.
  - b. Las pruebas analíticas de las muestras tomadas presentan todos sus resultados dentro de especificaciones.
  - c. El proceso se mantuvo continuo a lo largo de la producción de todo el lote (en los tres lotes).
  - d. No se presenta ninguna falla de equipo, sistemas críticos o servicios que intervienen directamente en el proceso.
  - e. Los valores estadísticos generados demuestran que el proceso se encuentra bajo control.
  - f. Los tres lotes cumplen con los criterios de aceptación, si uno de ellos falla, se tendrá que reprogramar la producción de los lotes necesarios a validar, para obtener tres lotes consecutivos que cumplan satisfactoriamente los criterios de aceptación.

## **L. DESVIACIONES**

Registrar cualquier desviación detectada durante la ejecución de este documento en el espacio de observaciones para cada apartado, registrarlos para aquellas modificaciones que alteren la calidad del producto y/o reproducibilidad del proceso.

## **M. CONTROL DE CAMBIO**

Realizar las acciones correctivas una vez validado el proceso, conforme al “Control de cambios” para aquellas modificaciones que alteren la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

## **J. DICTAMEN**

Con base en las pruebas establecidas en este protocolo de validación, se considera al proceso como:

**VALIDADO**

**RECHAZADO**

## ANEXO 1

## SISTEMAS CRÍTICOS

| <i>SISTEMA</i> | <i>CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN</i> |                | <i>CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN</i> |                | <i>CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO</i> |                |
|----------------|------------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|                | Código                             | Código reporte | Código                           | Código reporte | Código                           | Código reporte |
|                |                                    |                |                                  |                |                                  |                |
|                | Resultado:                         |                | Resultado:                       |                | Resultado:                       |                |
|                |                                    |                |                                  |                |                                  |                |
|                | Resultado:                         |                | Resultado:                       |                | Resultado:                       |                |
|                |                                    |                |                                  |                |                                  |                |
|                | Resultado:                         |                | Resultado:                       |                | Resultado:                       |                |
|                |                                    |                |                                  |                |                                  |                |
|                | Resultado:                         |                | Resultado:                       |                | Resultado:                       |                |

## EQUIPOS DE PRODUCCIÓN

| <i>EQUIPO</i> | <i>CÓDIGO DEL EQUIPO</i> | <i>CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN</i> |                  | <i>CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN</i> |                  |
|---------------|--------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------|
|               |                          | Código protocolo                   | Código protocolo | Código protocolo                 | Código protocolo |
|               |                          |                                    |                  |                                  |                  |
|               |                          | Resultado:                         |                  | Resultado:                       |                  |
|               |                          |                                    |                  |                                  |                  |
|               |                          | Resultado:                         |                  | Resultado:                       |                  |
|               |                          |                                    |                  |                                  |                  |
|               |                          | Resultado:                         |                  | Resultado:                       |                  |

## ÁREAS DE PRODUCCIÓN

| <i>ÁREA</i> | <i>No DE CUARTO</i> | <i>CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN</i> |                  |
|-------------|---------------------|------------------------------------|------------------|
|             |                     | Código protocolo                   | Código protocolo |
|             |                     |                                    |                  |
|             |                     | Resultado:                         |                  |
|             |                     |                                    |                  |
|             |                     | Resultado:                         |                  |
|             |                     |                                    |                  |
|             |                     | Resultado:                         |                  |

|                       |
|-----------------------|
| <b>Observaciones:</b> |
|                       |
|                       |

**ANEXO 2**

**LOTES DE MATERIA PRIMA**

|               |                  |                              |
|---------------|------------------|------------------------------|
| <b>CÓDIGO</b> | <b>PRODUCTO:</b> |                              |
| <b>LOTE</b>   | <b>VENCE:</b>    | <b>FECHA DE FABRICACIÓN:</b> |

| Código | Descripción | 1er LOTE  |                            | 2do LOTE  |                            | 3er LOTE  |                            |
|--------|-------------|-----------|----------------------------|-----------|----------------------------|-----------|----------------------------|
|        |             | MP        | Proveedor y número de lote | MP        | Proveedor y número de lote | MP        | Proveedor y número de lote |
|        |             |           |                            |           |                            |           |                            |
|        |             | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            |
|        |             |           |                            |           |                            |           |                            |
|        |             | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            |
|        |             |           |                            |           |                            |           |                            |
|        |             | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            | Dictamen: |                            |

|                       |
|-----------------------|
| <b>Observaciones:</b> |
|                       |
|                       |

## ANEXO 3

## PROCEDIMIENTO

|               |                  |                              |
|---------------|------------------|------------------------------|
| <b>CÓDIGO</b> | <b>PRODUCTO:</b> |                              |
| <b>LOTE</b>   | <b>VENCE:</b>    | <b>FECHA DE FABRICACIÓN:</b> |

| <i>No.</i> | <i>PROCEDIMIENTO</i>  | <i>CÓDIGO<br/>DEL<br/>PEO</i> | <i>VIGENTE</i> |           | <i>CAPACITACION</i> |           |
|------------|---|-------------------------------|----------------|-----------|---------------------|-----------|
|            |   |                               | <i>SÍ</i>      | <i>NO</i> | <i>SÍ</i>           | <i>NO</i> |
| 1          | Procedimientos de limpieza del área de pesado                               |                               |                |           |                     |           |
| 2          | Procedimientos de limpieza del área de preparado                            |                               |                |           |                     |           |
| 3          | Procedimientos de limpieza del área de llenado de líquidos                  |                               |                |           |                     |           |
| 8          | Procedimientos de operación del plc   |                               |                |           |                     |           |
| 9          | Procedimientos de operación de las válvulas automáticas                     |                               |                |           |                     |           |
| 10         | Procedimientos de operación de los transmisores de temperatura.             |                               |                |           |                     |           |
| 11         | Procedimientos de operación de la bomba sanitaria                           |                               |                |           |                     |           |
| 12         | Procedimientos de operación del enfriador de agua                           |                               |                |           |                     |           |
| 13         | Procedimientos de operación del intercambiador de calor                     |                               |                |           |                     |           |
| 14         | Procedimientos de vestimenta del personal.                                  |                               |                |           |                     |           |
| 15         | Procedimientos para ingreso y salida del personal a las áreas de producción |                               |                |           |                     |           |
| 16         | Procedimientos para la validación de métodos analíticos                     |                               |                |           |                     |           |
| 17         | Procedimientos de toma de muestra   |                               |                |           |                     |           |
| 18         | Procedimientos de control de cambios  |                               |                |           |                     |           |
| 19         | Reporte de desviaciones   |                               |                |           |                     |           |

|                       |
|-----------------------|
| <b>Observaciones:</b> |
|                       |

**ANEXO 4**

|                |                  |                              |
|----------------|------------------|------------------------------|
| <b>CÓDIGO:</b> | <b>PRODUCTO:</b> |                              |
| <b>LOTE:</b>   | <b>VENCE:</b>    | <b>FECHA DE FABRICACIÓN:</b> |

| Código                        | Descripción | Asignado según fórmula maestra |          |                                  |     | Usado en fabricación            |               |                          |        |                                    |       |
|-------------------------------|-------------|--------------------------------|----------|----------------------------------|-----|---------------------------------|---------------|--------------------------|--------|------------------------------------|-------|
|                               |             | Cantidad                       | Potencia | Exceso a agregar                 | U/M | Lote                            | Potencia real | Porcentaje de humedad    | Exceso | Cantidad entregada                 | Total |
|                               |             |                                |          |                                  |     |                                 |               |                          |        |                                    |       |
|                               |             |                                |          |                                  |     |                                 |               |                          |        |                                    |       |
|                               |             |                                |          |                                  |     |                                 |               |                          |        |                                    |       |
| <b>Materiales pesados por</b> |             | <b>Fecha y hora</b>            |          | <b>Materiales entregados por</b> |     | <b>Materiales recibidos por</b> |               | <b>Vo.Bo. Producción</b> |        | <b>Aprobado Control de Calidad</b> |       |

## ANEXO 5

## ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO A GRANEL

## CERTIFICADO DE ANÁLISIS

|               |                  |                              |
|---------------|------------------|------------------------------|
| <b>CÓDIGO</b> | <b>PRODUCTO:</b> |                              |
| <b>LOTE</b>   | <b>VENCE:</b>    | <b>FECHA DE FABRICACIÓN:</b> |

| <b>Determinación</b>         | <b>Especificaciones</b> | <b>Referencia</b> | <b>Resultados</b> | <b>Analista</b> |
|------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Olor                         |                         |                   |                   |                 |
| Sabor                        |                         |                   |                   |                 |
| Color                        |                         |                   |                   |                 |
| pH                           |                         |                   |                   |                 |
| Cuantificación ingrediente 1 |                         |                   |                   |                 |
| Cuantificación ingrediente 2 |                         |                   |                   |                 |
| Análisis microbiológico      |                         |                   |                   |                 |

|                       |
|-----------------------|
| <b>OBSERVACIONES:</b> |
|                       |
|                       |

FIRMA Y SELLO \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

