



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

29  
21

**ESTUDIO TECNICO ECONOMICO  
PARA PRODUCIR PROPRANOLOL**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**INGENIERO QUIMICO**  
PRESENTA  
**ALEJANDRO CHAVEZ GUZMAN**

México, D.F.

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

# INDICE

	página...
INTRODUCCION	1
I GENERALIDADES SOBRE BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA	1
1.1 agentes bloqueadores adrenérgicos beta	2
1.2 origen y química	4
1.3 acción farmacológica	7
1.4 farmacocinética	8
1.5 intoxicación	8
1.6 preparados, vías de administración y dosis	11
1.7 ventajas del propranolol sobre los otros betabloqueadores adrenérgicos	13
1.8 propiedades del propranolol	14
II ALTERNATIVAS QUIMICAS DE PRODUCCION	16
2.1 métodos de preparación de propranolol	17
2.2 métodos de obtención del clorhidrato	28
2.3 selección de la ruta química	30
2.4 descripción de la ruta química	33
2.5 análisis económico de la ruta química	34
III ESTUDIO DEL MERCADO	38
3.1 estudio de la demanda	39
3.2 estudio de la oferta	41

3.3	<i>mercado potencial</i>	45
3.4	<i>competencia en el mercado de otros betabloqueadores</i>	46
3.5	<i>disponibilidad, costo y especificaciones de las materias primas</i>	49
3.6	<i>determinación del tamaño de la planta</i>	52
3.7	<i>localización de la planta</i>	56
IV	<b>CALCULO Y DISEÑO DEL EQUIPO</b>	66
4.1	<i>bases de diseño</i>	67
4.2	<i>balance de materia</i>	68
4.3	<i>diagrama de flujo</i>	77
4.4	<i>dimensionamiento preliminar del equipo</i>	87
	a) <i>especificación de los reactores</i>	87
	b) <i>especificación de los tanques</i>	105
	c) <i>especificación del filtro centrífugo</i>	108
	d) <i>especificación del cristizador</i>	114
	e) <i>especificación del compresor</i>	119
	f) <i>especificación de las tolvas</i>	121
	g) <i>especificación del hervidor</i>	124
	h) <i>especificación del condensador</i>	130
	i) <i>especificación de las bombas</i>	137
	j) <i>especificación del intercambiador de calor IC-01 y de la bomba BO-04</i>	141
4.5	<i>servicios auxiliares al proceso</i>	147
4.6	<i>listado del equipo y diagrama del proceso</i>	149

V ESTUDIO ECONOMICO	153
5.1 estimación de la inversión total	154
5.2 presupuestos de operación y estimación de costos	163
5.3 el punto de equilibrio	175
5.4 estudio del financiamiento de la planta	179
CONCLUSIONES	184
BIBLIOGRAFIA	186

**INTRODUCCION**

El Propranolol es un medicamento perteneciente al Cuadro Básico, clasificación que agrupa al 80 % de las medicinas más utilizadas en el país. Más aun el 23 de febrero de 1984 el Diario Oficial publicó una lista de medicamentos a los que denominó "Prioritarios" debido al gran interés que existe para que se fabriquen en México ya que su volumen de consumo es grande y los gastos por su importación significativos, uno de ellos es el Propranolol.

En 1985 la balanza comercial de la Industria Químico-Farmacéutica Mexicana tuvo un saldo negativo por 200 millones de dólares (100,000 millones de pesos aproximadamente). Esto se debe en gran parte a que de los 298 medicamentos clasificados dentro del Cuadro Básico solo 67 se producen en México ; y de los 65 productos Prioritarios solo 20 se fabrican en el país.

Aunque algunos medicamentos pertenecen a ambas clasificaciones los números resultan alarmantes, ya que el 78 % de los farmoquímicos más necesarios tienen que importarse.

Ante esta situación surgen dos preguntas, ¿que en el país no existen químicos calificados para sintetizar en el laboratorio moléculas medicinales, en su mayoría relativamente sencillas liberándonos científicamente de otras naciones ?  
¿ Que en México no existen ingenieros químicos capacitados para escalar a nivel industrial las tecnologías desarrolladas en los laboratorios liberándonos tecnológicamente de otros países?

*Liberación científica, liberación tecnológica, solo con ellas dejaremos la esclavitud económica en la que nos encontramos. No se trata de inventar, no estamos capacitados para hacerlo, empecemos por copiar en lugar de comprar, mejoremos lo copiado, perfeccionémoslo, y entonces con una infraestructura humana poderosa descubriremos nuevos caminos que nos proporcionarán la libertad de la que ahora carecemos.*

*La presente tesis es un estudio de la factibilidad de fabricar un medicamento en México: el Clorhidrato de Propranolol o simplemente Propranolol. Son cinco capítulos donde se analizan diferentes aspectos de dicha factibilidad. En el primero se habla de GENERALIDADES del medicamento, su acción en el organismo, se compara a éste con otros que tienen el mismo efecto y entonces se analiza por que el Propranolol es más conveniente que los otros. En el segundo capítulo se estudian las diferentes RUTAS QUÍMICAS que permiten la obtención de medicamento escogiendo al final la que se considera como más factible de efectuarse. En el tercero se plantea el MERCADO potencial que puede tener este fármaco en los próximos años, en función de las ventas e importaciones que se han hecho del mismo en los últimos años. El cuarto capítulo trata del CALCULO Y DISEÑO DEL EQUIPO necesario para constituir la planta donde se va a fabricar el Propranolol. Por último, el quinto capítulo es el ESTUDIO ECONOMICO que determina la factibilidad de la tesis como proyecto.*



## I GENERALIDADES SOBRE BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA

## I.- GENERALIDADES SOBRE BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA

En este capítulo se presenta en forma muy ligera a los bloqueadores adrenergicos beta entre los cuales se encuentra el Propranolol.

¿ Qué son, cuáles son, que acciones tienen en el organismo, como se administran y porque el Propranolol es el de mayor demanda, son -- preguntas que no pueden quedar sin contestar.

Proponer la producción de un fármaco del cuál no sabemos sus propiedades principales ni los compuestos contra los que va a competir - resultaria ridículo. Por el contrario si conocemos estos datos nuestro panorama al vender el producto se ampliara considerablemente.

### 1.1.- Agentes Bloqueadores Adrenérgicos Beta. (34)

El corazón es con mucho el músculo más importante del cuerpo humano. Su función es la de bombear la sangre por el organismo para que ésta distribuya oxígeno y alimento a las células del cuerpo.

Para lograr esto y estimulado por el sistema nervioso el corazón late armónica y rítmicamente unas 60 veces por minuto. Cuando hay una sobrecarga fisiológica en el cuerpo provocada por un exceso de trabajo o por la práctica de un ejercicio pesado el organismo utiliza un medio de defensa que por la acción de transmisores químicos ( adrenalina y catecolaminas), estimula el sistema nervioso y provoca que el corazón lata más rápido de lo normal, con esto las células tienen más oxígeno y nutrientes en menos tiempo y por tanto mayor energía para efectuar - el trabajo requerido.

Puede darse el caso de que el sistema autónomo que regula este mecanismo falle, y se envíe la señal al músculo cardíaco para que trabaje aceleradamente sin ser necesario.

ORGANO EFECTOR	IMPULSOS ADRENERGICOS	
	EFFECTOS ALFA	EFFECTOS BETA
Ojo		
Iris	Midriasis (músculo radial)	_____
Músculo Ciliar	_____	_____
Músculo Orbital	Contracción	_____
Glándula Lagrimal	_____	_____
Corazón		
Frecuencia	_____	Aceleración (B <sub>1</sub> )
Conducción	_____	Aumento (B <sub>1</sub> )
Fuerza de Contracción	_____	Aumento (B <sub>1</sub> )
Vasos Sanguíneos		
Cutáneos	Vasoconstricción	_____
Músculo esquelético	Vasoconstricción	Vasodilatación (B <sub>2</sub> )
Cerebrales	Vasoconstricción	_____
Coronarios	_____	Vasodilatación
Pulmones	Vasoconstricción	_____
Visceras Abdominales	Vasoconstricción	Vasodilatación (B <sub>2</sub> )
Pulmón		
Músculo bronquial	_____	Relajación (B <sub>2</sub> )
Glándulas Bronquiales	_____	_____
Glándulas Salivales	Secreción	_____
Esófago (músculo Liso)	_____	_____
Estómago		
Motilidad y Tono	_____	Inhibición (B <sub>1</sub> )
Esfínteres	Contracción (En General)	_____
Secreción	_____	_____
Intestino		
Motilidad y Tono	Inhibición	Inhibición (B <sub>1</sub> )
Esfínteres	Contracción (En General)	_____
Secreción	_____	_____
Vías Biliares		
Hígado	_____	Glucogenólisis (B <sub>2</sub> )
Bazo ( Cápsula )	Contracción	_____
Páncreas ( Acinos )	_____	_____
Médula Suprarrenal	_____	_____
Uréter: ( Motilidad y Tono )	Estimulación (En General)	_____
Vejiga		
Detrusor	_____	Relajación
Trígono y esfínter	Contracción	_____
Utero (Humano)	Contracción	Relajación (B <sub>2</sub> )
Piel		
Músculos Pilomotores	Contracción	_____
Glándulas Sudoríparas	Secreción	_____
Membrana Nictitante (Gato)	Contracción	_____

Entonces es conveniente utilizar un bloqueador a estos impulsos adrenérgicos. ( Impulsos pertenecientes a la adrenalina ).

En la Tabla 1.1.- aparecen los diversos efectos adrenérgicos que se producen en los diferentes órganos del cuerpo humano, de acuerdo a la respuesta del mismo se han clasificado arbitrariamente en alfa y -beta. Como se observa en el corazón el efecto Beta Adrenérgico acelera la frecuencia del mismo y aumenta la conducción y contracción.

Por tanto a la sustancia que interrumpe esta acción en el cuerpo humano se le llama Bloqueador Adrenérgico Beta, y uno de estos bloqueadores es el Propranolol.

## 1.2.- Origen y Química (46)

Los bloqueadores adrenérgicos beta son drogas de origen sintético, entre ellas se encuentran: el propranolol, el alprenolol, el oxprenolol, acebutolol, el pindol, sotalol y timolol.

Todos ellos son derivados análogos del Isoproterenol y su estructura química aparece en la Tabla 1.2

La presencia de un carbón asimétrico posición 2 en la cadena lateral confiere a los compuestos actividad óptica, siendo los isómeros levógiros mucho más potentes como agentes bloqueantes adrenérgicos que -- los dextrógiros, sin embargo se utilizan mezclas racémicas.

Existen relaciones entre la estructura química del compuesto y su acción farmacológica, las principales las enunciamos a continuación:

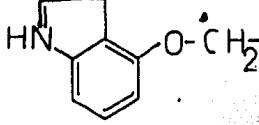
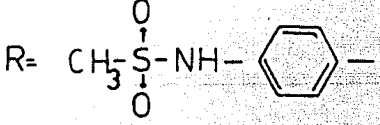
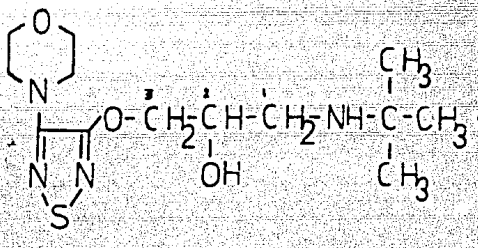
a).- Para que las sustancias posean potente afinidad por los receptores adrenérgicos beta, es necesario que sean aromáticas ( con núcleo bencénico o nafta lénico) y que posean una cadena lateral amínica a cuyo nivel un átomo de hidrógeno del grupo amino este sustituido por un radical isopropilo o un grupo semejante (terbutil: Timolol).

b).- La presencia de grupos hidroxilos en el núcleo aromático, sobre todo en alfa le confieren un efecto adrenérgico beta muy potente -

TABLE 1.2  
BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA

DROGA	ESTRUCTURA QUIMICA	POTENCIA BLOQUEANTE
ESTRUCTURA GENERAL	$R-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}-CH_2-NH-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}$	
ISOPROTERENOL	$R = \begin{array}{c} HO \\   \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\   \\ HO \end{array}$	0
PPROPANOLOL	$R = \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ O-CH_2- \end{array}$	·HCl ..
ALPRENOLOL	$R = \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ O-CH_2- \end{array}$	·HCl .
OXIPRENOLOL	$R = \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ O-CH_2- \end{array}$	·HCl ..
ACEBUTOLOL	$R = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ CO \\   \\ NH \\   \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\   \\ CO-CH_3 \\   \\ O-CH_2- \end{array}$	·HCl .

TABLE 1.2  
BLOQUEADORES ADRENERGICOS BETA  
(continuación)

DROGA	ESTRUCTURA QUIMICA	POTENCIA BLOQUEANTE
PINDOLOL	$R = \text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{O}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}_2$ 	****
SOTALOL	$R = \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5-$ 	..
TIMOLOL		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{COOH} \end{array} \dots$

( isoproterenol ) si pierde estos hidroxilos y son reemplazados por algún grupo arilo o alilo el compuesto adquiere propiedades bloqueantes adrenérgicas.

c).- Mientras más grande sea la distancia entre el grupo aromático y el amino por el intermedio de un grupo metoxilo, más fuerte será la acción bloqueante adrenérgica.

### 1.3.- Acción Farmacológica <sup>(46)</sup>

a).- En el sistema cardiovascular:

En el corazón la acción de estos fármacos se considera como depresora ya que son bloqueantes adrenérgicos beta, pero también se les considera como antiarrítmico porque disminuyen el ritmo cardíaco, la fuerza de contracción y la conducción auriculoventricular.

En los vasos estos bloqueadores provocan una disminución en la presión arterial con baja en el flujo sanguíneo aórtico.

A las personas con agina de pecho las benefician estos bloqueadores con disminución de ataques y aumento de tolerancia en ejercicios, por lo que estas drogas también pueden considerarse como antianginosas.

b).- En los Bronquios:

Estas sustancias pueden causar broncoconstricción, que para una persona normal es poco evidente, sin embargo para pacientes asmáticos pueden tener consecuencias importantes.

c).- En el metabolismo:

Estas drogas son capaces de producir hipoglucemia por inhibición de la glucogenolisis, lo cual resulta peligroso para las personas que reciben insulina.

d).- En el sistema nervioso central:

Actúan como depresores del sistema nervioso central, pueden causar mareos y depresión psíquica en el paciente.

#### 1.4.- Farmacocinética. (46)

Todas estas drogas se distribuyen por todos los órganos especialmente pulmón, intestino, hígado, riñón y corazón.

La concentración de ellos en la sangre llega al máximo a los 60-120 minutos y coincide con el máximo de la acción.

En el hígado se metabolizan biotransformándose, este proceso es muy complejo y solo se ha estudiado para el Propranolol y para el Acebutolol. ( Fig. 1 ) Los metabolitos formados tienen una acción -- bloqueante adrenérgica beta y se excretan junto con la droga no transformada principalmente en la orina y también en las heces. La excreción es rápida para el propranolol y el oxprenolol y su vida media es respectivamente de 1 y 2 horas.

El más lento en excretarse es el acebutolol siendo su vida media alrededor de 8 horas.

#### 1.5.- Intoxicación. (46)

Los bloqueantes adrenérgicos beta son capaces de producir reacciones adversas referentes a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal respiratorio, nervioso, el metabolismo y la piel.

a).- Las manifestaciones cardiovasculares pueden consistir en un bloqueo auriculoventricular debido a una hipotensión arterial que pueda conducir al paro cardíaco. Este fenómeno sucede en aplicaciones intravenosas.

b).- Los trastornos gastrointestinales son: náuseas, vómitos y --



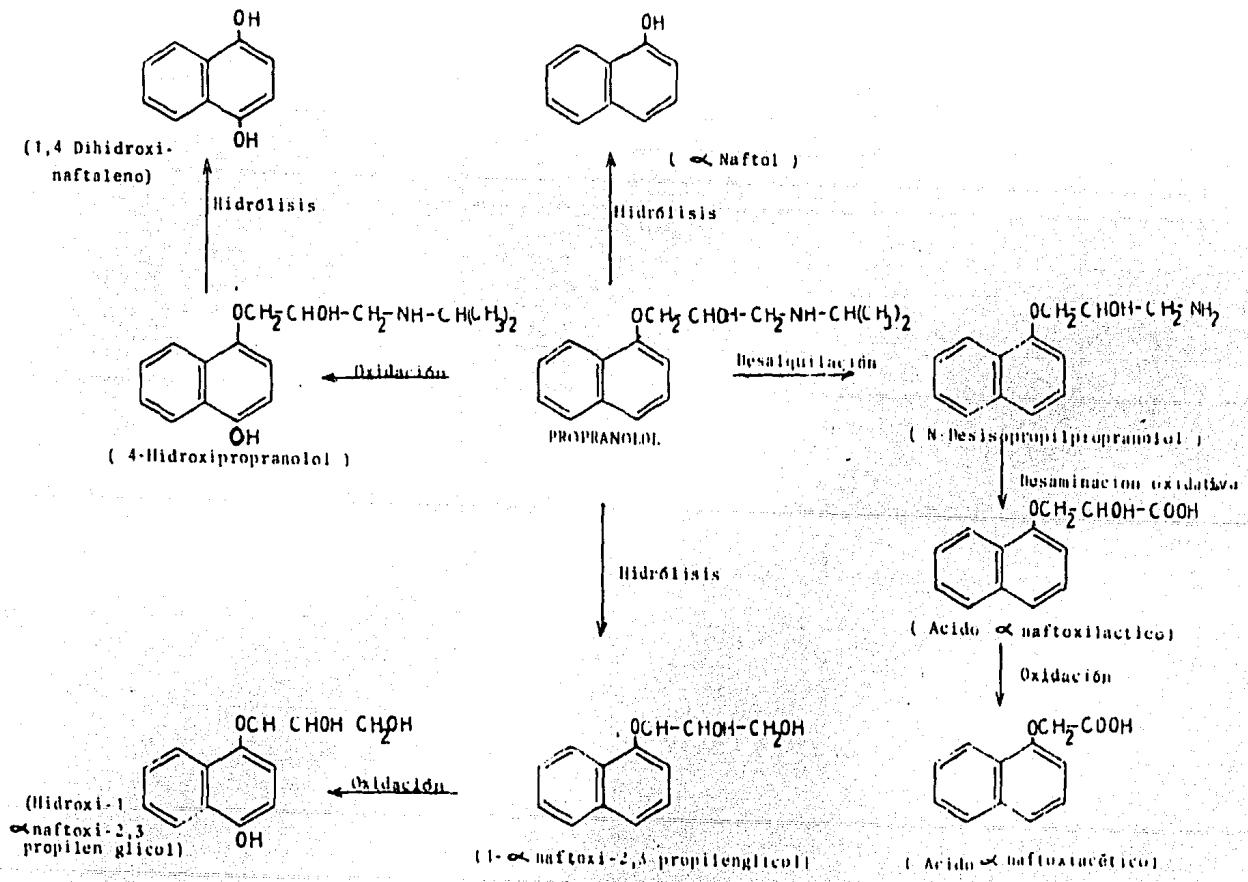


FIG. 1.- BIOTRANSFORMACION DE LAS DROGAS BLOQUEANTES ADRENERGICAS BETA.  
( A = Propranolol )

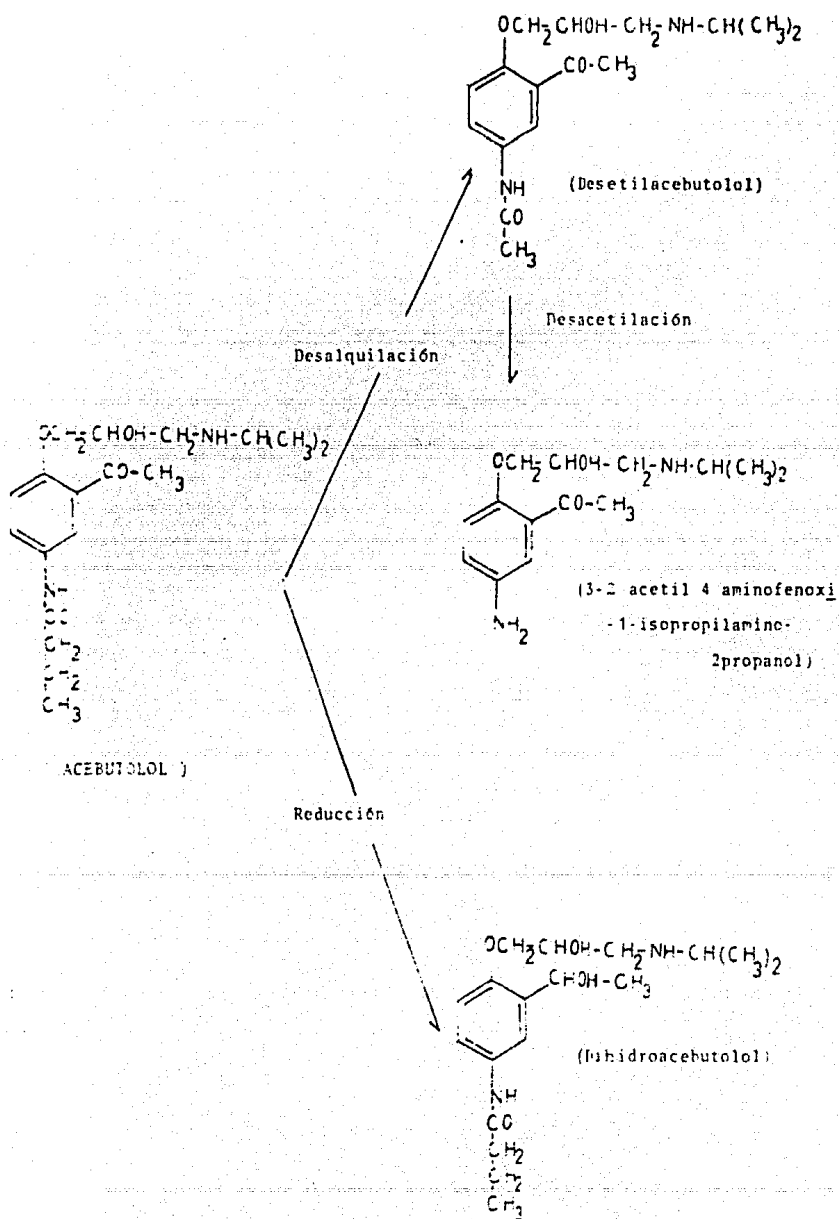


FIG.1 Continuación  
( B = Acebutolol )

diarreas.

c).- Los fenómenos respiratorios se presentan en pacientes asmáticos acentuándoles este padecimientos.

d).- Los síntomas nerviosos consisten en depresión mental, mareos, insomnios, pesadillas, y otros padecimientos.

e).- Los trastornos metabólicos corresponden a la hipoglucemia en pacientes diabéticos que reciben insulina.

f).- Las manifestaciones cutánea, de probable origen alérgico, son la purpura atrombocitopénica y erupciones en la piel.

El tratamiento de estas reacciones adversas consistirá en la supresión de la droga administrada, si la reacción de la intoxicación es muy peligrosa como la hipotensión, el asma o el paro cardíaco, hay que suministrar al organismo un adrenérgico beta tal y como el Isoprotenerol.

#### 1.6.- Preparados, Vías de Administración y Dosis <sup>(46)</sup>

Los preparados y las dosis pueden verse claramente en la Tabla 1.3 para los diferentes tipos de bloqueadores adrenérgicos beta.

En cuanto a las vías de administración, la más habitual es la oral, mientras que la intravenosa solo se aplica en arritmias agudas. Siempre que se administren estas drogas hay que tener cuidado de no caer en interacciones medicamentosas, ya que estas son numerosas y las principales se tratan a continuación:

a).- Drogas tranquilizantes como las fenotiazidas y los bloqueadores adrenérgicos beta tienen acción hipotensora que puede sumarse si se aplican simultáneamente ambos medicamentos.

TABLA 1.3.- PREPARADOS DE BLOQUEADORES  
ADRENERGICOS BETA

PREPARADO	COMPOSICION	CARACTERES	FORMA FARMACEUTICA	DOSIS	
				USUAL	LIMITES
Clorhidrato de propranolol, USP (Inderal, NR; Noloten, NR; Propayerst, NR)	Contiene no menos del 98 por ciento de la droga.	Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo, Solución en agua y alcohol.	Tabletas de 10, 40 y 80 mg. Ampollas de 5 ml = 5 mg.	40 mg. 4 veces por día	10 a 120 mg. 4 veces por día
Clorhidrato de alprenolol (Aptin, NR Vasoton, NR).	_____	Cristales incoloros o polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo. Fácilmente soluble en agua.	Tabletas de 50 mg. Tabletas de acción prolongada de 200 mg. Ampollas de 10 ml = 10 mg	100 mg. 4 veces por día	25 a 200 mg. 4 veces por día
Clorhidrato de oxprenolol (Trasicor, NR)	_____	Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo. Fácilmente soluble en agua y alcohol.	Tabletas de 80 mg.	80 mg. 3 veces por día	40 a 160 mg. 3 veces por día.
Clorhidrato de Acebutolol (Rhodiasec, NR)	_____	Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, inodoro. Soluble en agua.	Tabletas de 200 mg. (base) Ampollas de 5 ml = 25 mg.	200 mg. (base), 2 veces por día	50 a 300 mg. 3 veces por día
Pindolol (Visken, NR)	_____	Polvo cristalino blanco o grisáceo, con ligero olor característico. Prácticamente insoluble en agua, poco soluble en alcohol.	Tabletas de 5 mg.	5 mg. 3 veces por día	25 a 20 mg. 3 veces por día.
Clorhidrato de sotalol (Betacardone, NR)	_____	Polvo cristalino blanco, inodoro. Fácilmente soluble en agua.	Tabletas de 40 y 80 mg	80 mg. 3 veces por día	40 a 160 mg. 4 veces por día
Maleato de Timolol (Proflax, NR)	_____	Polvo cristalino blanco o cremoso, inodoro. Soluble en agua	Tabletas de 10 mg.	10 mg. 3 veces por día	5 a 20 mg. 3 veces por día

b).- Drogas anticonvulsivantes como la fenitoína puede sumar su acción depresiva cardíaca a la de aquellos agentes.

c).- Drogas antiparkinsonianas como la levodopa y la dopamina son antagonistas a los bloqueadores beta.

d).- Drogas adrenérgicas son obviamente antagonistas a los beta bloqueadores adrenérgicos.

e).- Drogas cardiotónicas que controlan el ritmo cardíaco presentan efectos aditivos a los bloqueadores considerados.

f).- Drogas antiarrítmicas como la quinidina presentan también efectos aditivos a los betabloqueadores.

g).- Drogas hipoglucemiantes sintéticas o la insulina misma presentan efectos que pueden sumarse a los betabloqueadores adrenérgicos.

#### 1.7.- Ventajas del Propranolol sobre los otros Betabloqueadores Adrenérgicos.

A lo largo de este capítulo hemos analizado en forma muy general las propiedades de los bloqueadores beta adrenérgicos, ¿ Como podríamos seleccionar uno de ellos cuando todos parecen tener las mismas propiedades ? La respuesta a esta pregunta solo puede comprenderse si ubicamos históricamente a los 7 principios activos de los que hemos venido hablando, de los compuestos uno de ellos ha venido funcionando favorablemente durante los últimos 20 años, lleva más de 10 años de ventaja en cuanto a experiencias clínicas a los otros 6, - junto con el Acebutolol son los únicos con biotransformación farmacocinética conocida, presenta la excreción más rápida, es el más estudiado, se trata de la droga clásica para padecimientos de hipertensión arterial arritmias cardíacas y angina de pecho: El Propranolol, Bloqueador beta adrenérgicos por excelencia.

Quizás con el tiempo se encuentren aplicaciones específicas para los otros 6 compuestos, por lo pronto el propranolol es el más utilizado, esto repercute favorablemente en el aspecto económico y lo analiza

remos detalladamente en el estudio de mercado que corresponde al capítulo III de la presente tesis, basta saber que clínicamente hablando, el Propranolol es el betabloqueador adrenérgico más socorrido por los médicos.

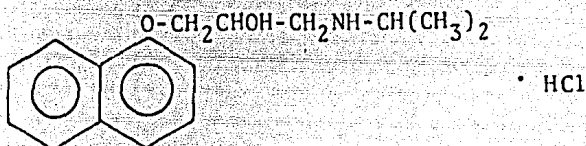
### 1.8.- Propiedades del Propranolol. (41,51)

El propranolol como medicamento se ingiere en forma de clorhidrato y sus propiedades más importantes son:

Fórmula Molecular.  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Masa Molecular Relativa. 295.8

Formula Estructural.



Nombre Químico. Clorhidrato de 1(isopropilamino)-3-(1 naftiloxi) 2 propanol; clorhidrato de 1- { (1 metiletil)amino } -3- (1 naftaleniloxi) 2 propanol.

Descripción. Polvo blanco o casi blanco, cristalino; inodoro.

Solubilidad. Soluble en agua y en etanol (750g/l) ; ligeramente soluble en cloroformo; practicamente insoluble en eter.

Categoría. Antiadrenérgico.

Conservación. El clorhidrato de propranolol debe conservarse en un recipiente bien cerrado, al abrigo de la luz.

Requisito de la

Farmacopea. El clorhidrato de propranolol no contiene menos del 98.0 % de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$  ni mas del 101% calculando la sustancia desecada.

Pruebas de Identidad

- espectro infrarojo
- espectro de absorción de una solución de 20  $\mu$ g/ml en metanol R. observado entre 230 nm y 350 nm, es cualitativa

mente similar a una solución de 20  $\mu$ g/ml en metanol R de clorhidrato de propranolol REF (máximos alcanzados a unos 290nm, 306nm, 319nm) Las absorbancias de las soluciones en sus máximos respectivos no difieren entre si más del 3%.

Zona de Fusión. 161-165 °C

Poder Rotatorio Especifico. Utilícese una solución de 0.10 g/ml.

La sustancia es ópticamente inactiva.

Limpidez y color de la solución. Una solución de 0.20 g en 10 ml de agua es límpida y no aparece más coloreada que la solución de color patrón Am2 cuando se comparan.

Cenizas Sulfatadas. No más de 1.0 mg/g

Pérdida por desecación. Deséquese a 105°C hasta peso constante no pierde más de 5.0 mg/g.

pH Valor pH de una solución de 10 mg/ml : 5.0-6.0

Valoración. Disuélvase aproximadamente 0.6 g pesados con exactitud en 50 ml de ácido acético glacial, añádase 10 ml de acetato de mercurio/ácido acético. Caliente ligeramente para obtener la disolución. Enfriese y títulese con ácido perclórico (0.1 mol/l). Cada ml de ácido perclórico equivale a 29.58 mg de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

Toxicidad. Dosis Letal en mg/Kg

oral : 565

intravenosa : 22

intraperitoneal : 107

## II ALTERNATIVAS QUIMICAS DE PRODUCCION



## II.- ALTERNATIVAS QUIMICAS DE PRODUCCION.

Analizar la viabilidad técnica y/o tecnológica para obtener el producto en cuestión planteando alternativas en base a diversas materias primas escogiendo la ruta química más simple, económica y fácil de desarrollar es el objetivo de éste capítulo.

Para lograrlo se efectuó una búsqueda bibliográfica desde 1960 hasta la fecha, se encontraron una gran diversidad de métodos, de los cuales se escogió el más idoneo bajo criterios técnicos y económicos.

### 2.1.- Métodos de preparación de Propranolol.

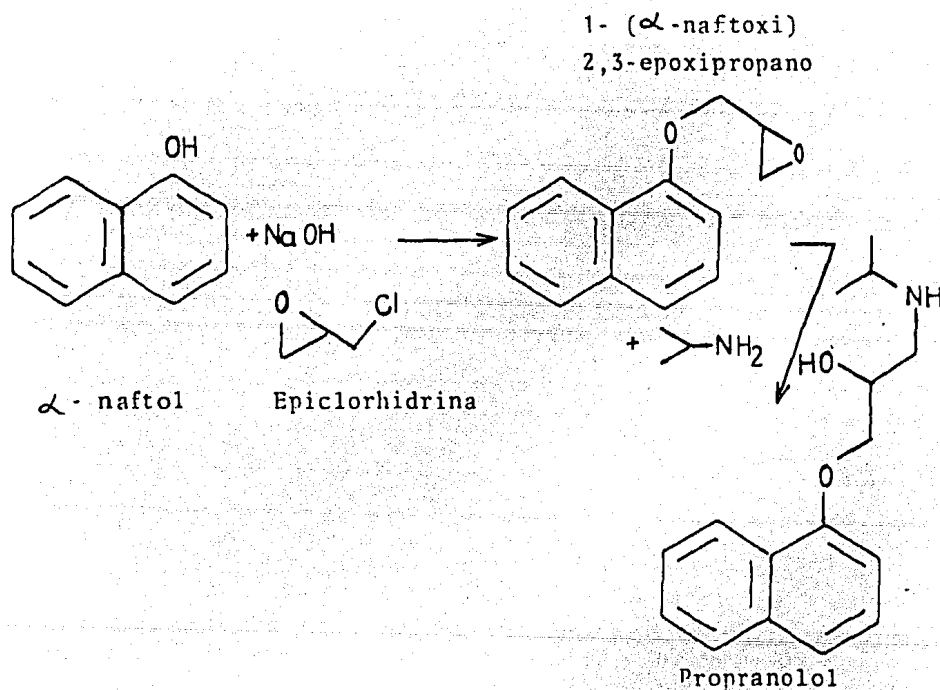
La mayoría de los métodos de preparación del propranolol están patentados y aparecen en el "Chemical Abstracts". (CA,) <sup>(5 a 27)</sup>

Dependiendo de las materias primas las alternativas químicas de producción, pueden dividirse en tres:

- a).- Los que emplean  $\alpha$  naftol, epiclorhidrina e isopropilamina.
- b).- Los que emplean un intermediario del  $\alpha$  naftol e isopropilamina.
- c).- Los que parten de intermediarios de la epiclorhidrina e isopropilamina y que se hacen reaccionar con  $\alpha$  naftol, o su sal en el último paso.

A).- Métodos que emplean  $\alpha$ -naftol, epiclorhidrina e isopropilamina como materia prima.

Método # 1



Este procedimiento parece ser el más simple y económico de todos los reportados, los rendimientos son altos en la mayoría de los casos. Los diferentes casos son en resumen los siguientes:

Referencias:      (5)  
                          (6)  
                          (7)  
                          (58)

El 1-naftol, se disuelve en sosa acuosa y esta solución a  $10^{\circ}\text{C}$ ,

se trata con epiclorhidrina en éter. La mezcla de reacción se mantiene - 35°C por 6 h. y el producto se extrae con éter dando el epóxido en altos rendimientos ( 93%).

Posteriormente el epóxido disuelto en etanol se trata con solución etanólica fría de isopropilamina y se deja en reposo toda la noche, por tratamiento posterior se obtiene el propranolol en alto rendimiento (92 - 93%).

Referencia (8) : Es igual a los anteriores, solo que el epóxido se destila a presión reducida y el tratamiento con isopropilamina se hace en propanol y a reflujo por 3 horas; los rendimientos son menores. (80 %)

Referencia (9) : Es parecido solo que utilizando cantidades equimoleculares de los reactivos,

Referencias: (10)

(35)

En este estudio comparativo sobre los diferentes métodos para la obtención del propranolol, se trata el  $\alpha$ -naftoato de sodio con epiclorhidrina en cantidades equivalentes, el disolvente en este caso es DMF. La mezcla de reacción se guarda a la temperatura ambiente 24 h. al abrigo de la luz. El producto resultante (83-90%) se aísla por destilación a presión reducida y luego se trata con isopropilamina calentando la mezcla por 6-7 h. en baño de agua. (85-90 °C)

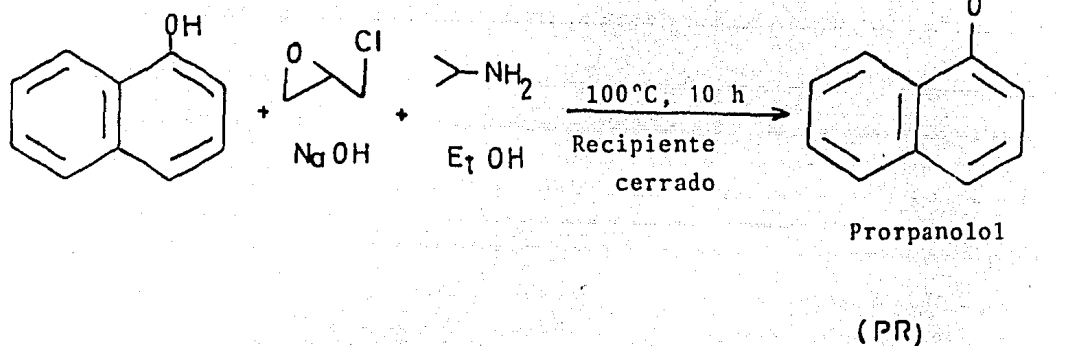
Referencias : (11)

(49)

Se trata la sal de sodio del  $\alpha$ -naftol con epiclorhidrina en una proporción de 1:2 a 85-90°C durante 4 horas aprox. Luego la epiclorhidrina que no reacciona se destila azeotrópicamente.

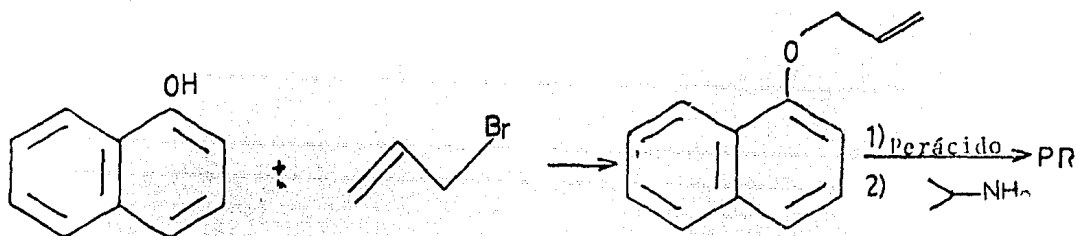
El residuo se trata con solución acuosa de isopropilamina al 70% y la mezcla de reacción se lleva a reflujo. Después de eliminar el exceso de isopropilamina, el propranolol se extrae con tolueno dando ~ 70% de la base.

Método No. 2



La característica de este procedimiento es que la reacción se lleva a cabo en un solo paso. Sin embargo, los rendimientos son bajos -- (Ref. 35) y las condiciones difíciles de controlar y reproducir. No parece un método idóneo para escala industrial.

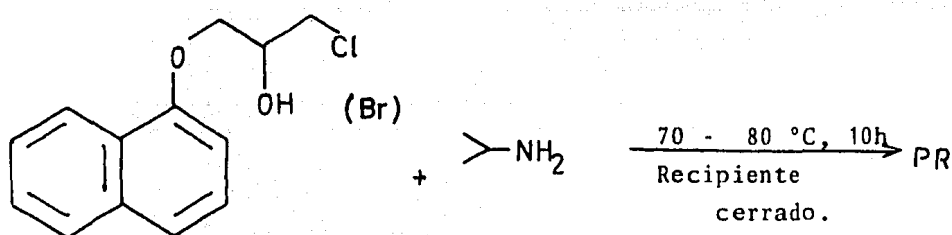
Método No. 3



## Referencia (35)

Aunque se ve fácil e interesante, los resultados de este trabajo no fueron satisfactorios por los bajos rendimientos; también se visualiza como un método mucho más costoso que el primero.

B).- Métodos que emplean un intermediario del Propranolol e isopropilamina.

Método No. 4

Referencias: (12)

(13)

(14)

(31)

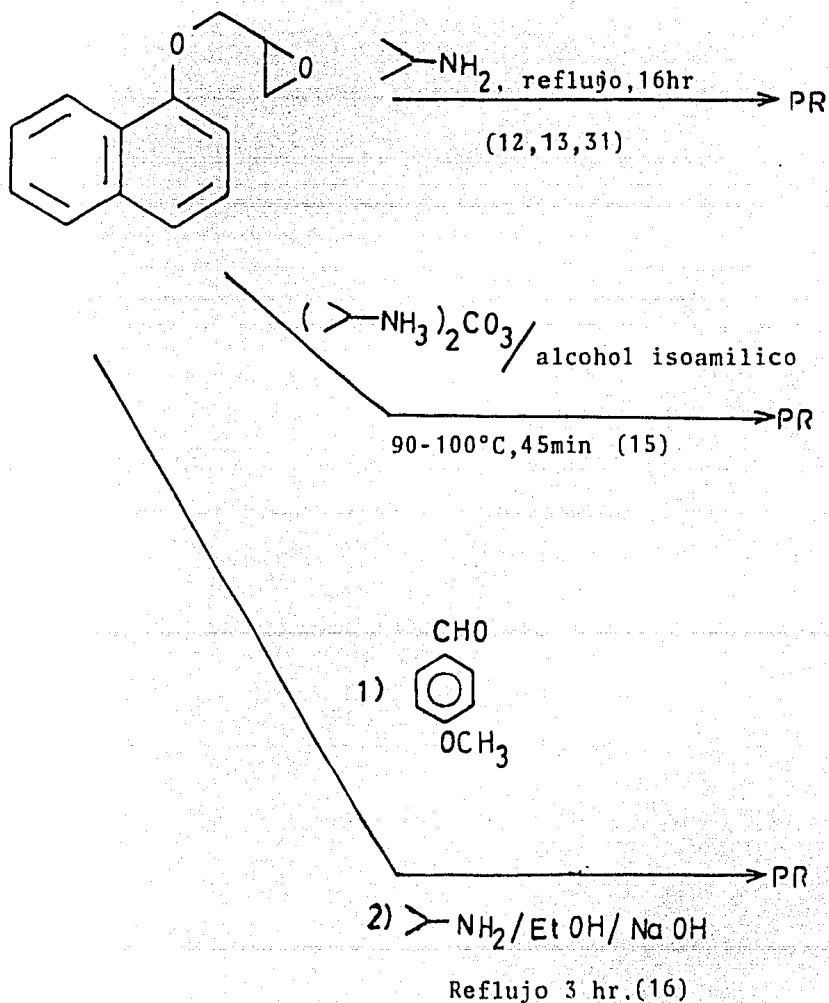
(32)

(58)

Este fue el primer método patentado para la síntesis del propranolol (12,13,31) También se ha reportado este procedimiento en la literatura común (14 y 32). El problema principal que ofrece este procedimiento son las condiciones de reacción difíciles de mantener y reproducir

además, se parte de un intermediario no accesible comercialmente, aun que hay técnicas para prepararlo (58). De cualquier forma, los rendimientos son regulares 70-80 % (32).

## Método No. 5



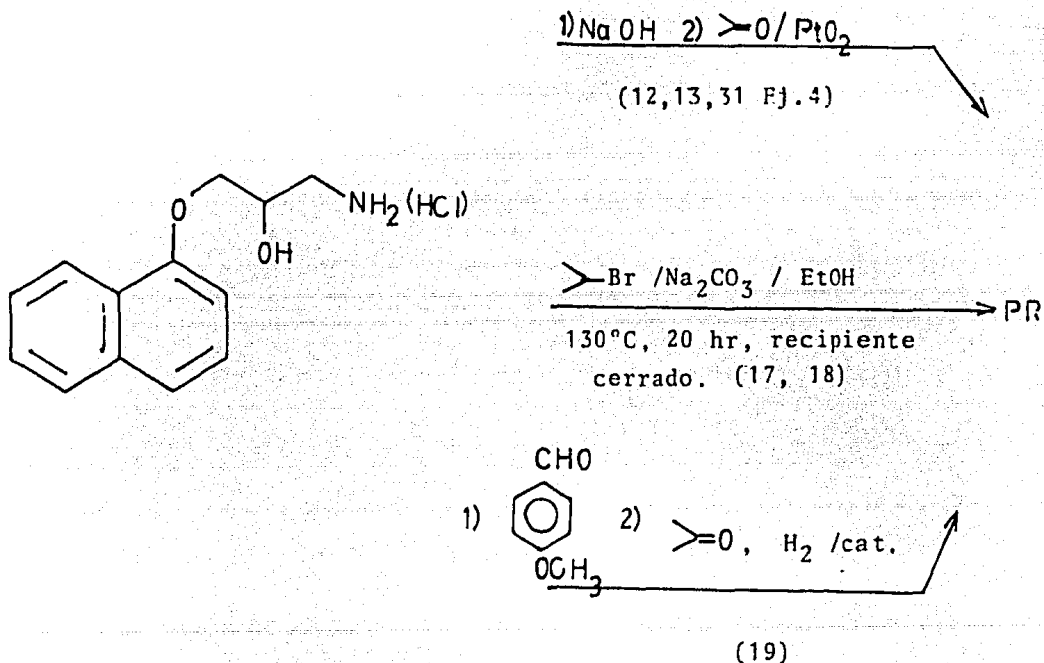
Referencias: (12,13 y 31 Ej. 4)

(15)

(16)

Las condiciones de reacción y los rendimientos obtenidos no superan a los reportados en el método No. 1.

Método No. 6



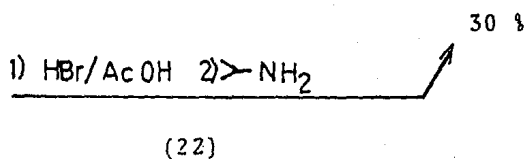
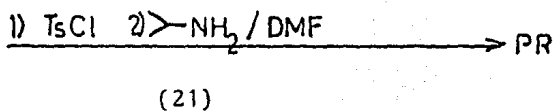
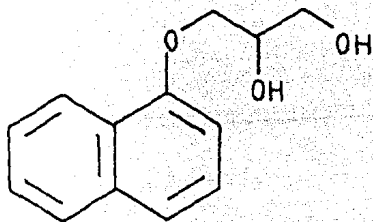
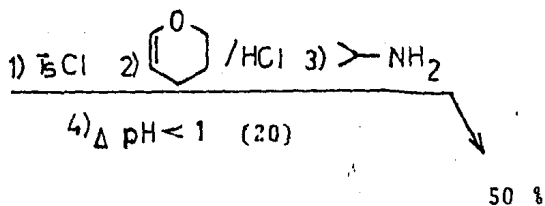
Referencias: (17)

(18)

(19)

Si bien este método de alto rendimiento; las condiciones de reacción no son sencillas y la materia prima es inaccesible comercialmente, aunque ésta se podría preparar (58).

## Método No. 7



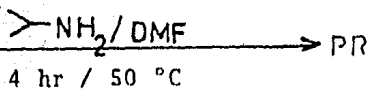
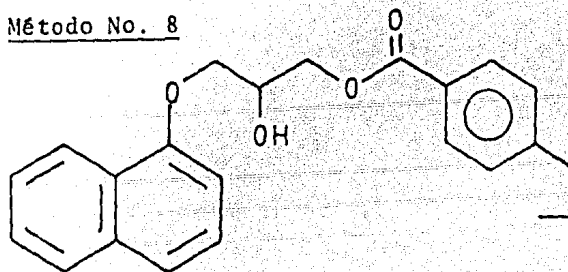
Referencias: (20)

(21)

(22)

Este método es más complicado que el primero y los rendimientos no son muy buenos.

## Método No. 8

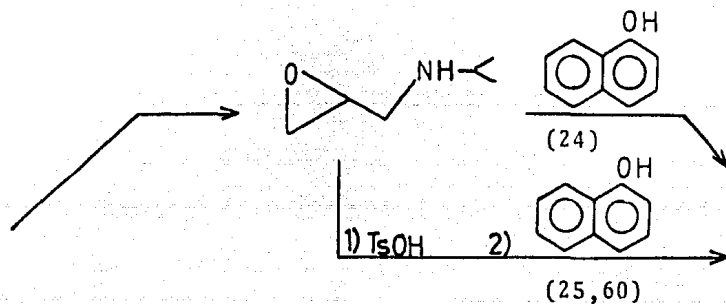




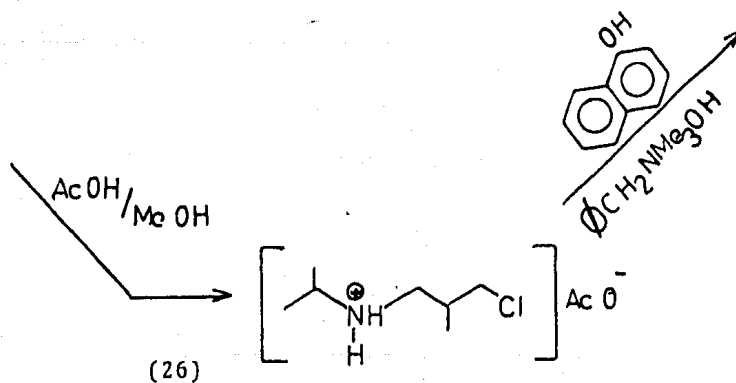
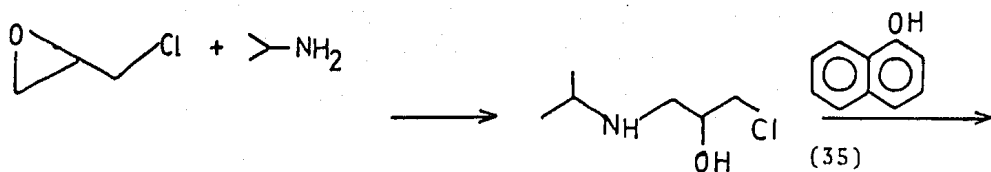
## Referencia (23)

No se reportan rendimientos en la referencia (23); sin embargo, - el método es complicado ya que implica la formación del benzoato y utiliza DMF como disolvente.

C. Métodos que emplean  $\alpha$ -naftol en el último paso.

Método No. 9

PR



Referencias: (24)

(25)

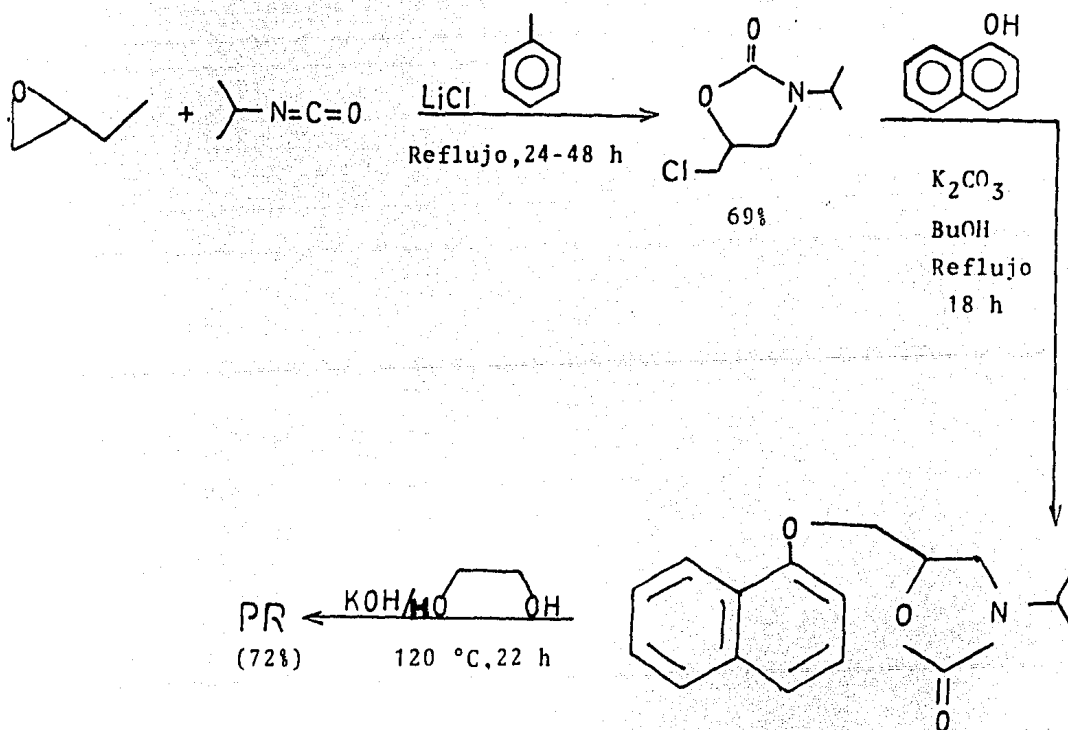
(26)

(60)

Aunque en la referencia<sup>(26)</sup> no se obtienen buenos resultados, en el ejemplo 2a y 2b de la misma se reportan 88% y 82 % para el intermediario y el propranolol respectivamente.

La dificultad del método radica en la preparación de los intermediarios, aunque parece una buena opción secundaria.

Método No. 10



## Referencia (27)

Por las condiciones de reacción, que implican largos tiempos, reactivos poco comunes como el isocianato y el cloruro de litio, así como los bajos rendimientos, éste método no conviene considerarlo.

### Conclusión

El método más razonable para la preparación del propranolol es el que se discutió primero, Esto se debe a los altos rendimientos reportados, el poco uso de disolventes orgánicos, manipulaciones en condiciones no anhidras y accesibilidad de materias primas. Otro método interesante es el que se discutió en noveno lugar.

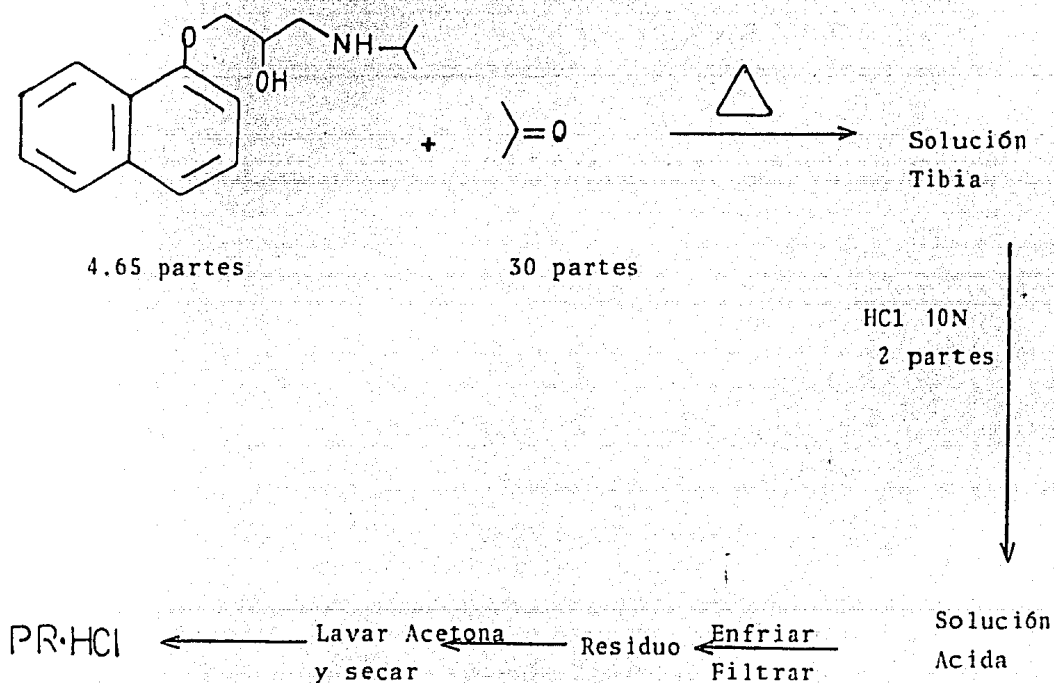
Los otros métodos parten de derivados de las materias primas usadas en el método 1 y por tanto deben ser más costosos.

## 2.2.- METODOS DE OBTENCION DEL CLORHIDRATO

Como se observa en las Tablas 1.2 y 1.3 la forma comercial y farmacéutica del Propranolol es el clorhidrato del mismo.

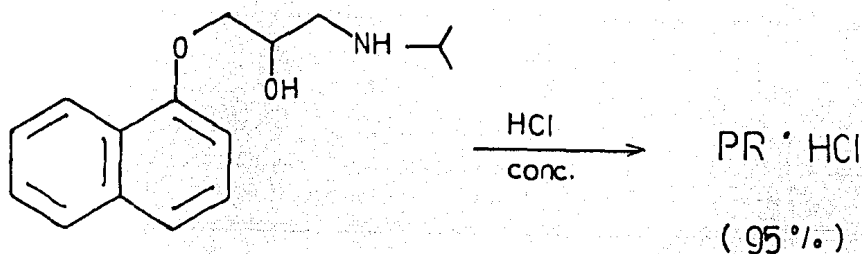
Para obtenerlo se tienen 2 métodos:

## Método 1.- (52)



Una solución tibia de propranolol en acetona se trata con ácido clorhídrico concentrado, se enfría y después de separar el clorhidrato, se recristaliza .

## Método No. 2. (53)



Se trata de propranolol con una cantidad equivalente de ácido clorhídrico en agua. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente se añade un exceso de ácido clorhídrico para que precipite el compuesto, se filtra y se lava. El rendimiento es de 95%.

Como se observa este método no utiliza disolventes ni temperaturas elevadas, por lo que es el más adecuado.

### 2.3- SELECCION DE LA RUTA QUIMICA

Dentro del método 1 que parece ser el más factible, por las razones mencionadas en 2.1 (pág. 27) hay varias posibilidades. En la tabla 2.1 se comparan las variables más importantes de reacción para las alternativas propuestas.

En ella puede observarse que el método (5,6,7,58) es el que tiene asignada de acuerdo a ciertos criterios técnicos y económicos, comprendidos en reglas heurísticas que se aplican al proceso químico.

La presión y el rendimiento son de suma importancia de ahí que su rango de valores es superior al de la temperatura y tiempo que a su vez superan en importancia al disolvente empleado.

En la temperatura el máximo valor se le concede a la ambiental, calentar siempre involucra un costo, mientras más alta, sea requerida una temperatura la puntuación tiene que bajar.

En la presión, aumentarla es más simple que bajarla, en este caso varios procesos involucraban vacío y por tanto la puntuación disminuye.

La Presión atmosférica es siempre la de mayor puntuación.

En el tiempo al más corto se le dió mayor puntuación. Obviamente mientras más rápido sea un proceso habrá la posibilidad de tener mayor producción y mejores ganancias.

El disolvente de mayor puntuación fué el tolueno por ser, económico y más estable que el éter y el DMF (DIMETIL FORMAMIDA).

TABLA 2.1 Valoración heurística de las variables de reacción en las alternativas del Metodo No 1

METODO No.1	TEMPERATURA	PRESION	TIEMPO	DISOLVENTE	RENDIMIENTO	PUNTOS
a,b,c, y d Ref <sup>(5,6,7,58)</sup>	35 °C (5)	atmosferica (10)	6 h (3)	Eter (3)	93 % (9.3)	30.3
e Ref <sup>(8)</sup>	35 °C (5)	vacío (7)	3 h (6)	Eter (3)	80 % (8.0)	29
f Ref <sup>(9)</sup>	--	--	--	--	--	--
g,h Ref <sup>(10,35)</sup>	90 °C (3)	vacío (7)	7 h (2)	DMP (2)	83 % (8.3)	22.3
i,j Ref <sup>(11,49)</sup>	85 °C (3)	vacío (7)	4 h (5)	Tolúeno (4)	70 % (7.0)	26

Valores heurísticos de acuerdo a la importancia de la variable:

Temperatura 0 - 6  
 Presión 0 - 10  
 Tiempo 0 - 6  
 Disolvente 0 - 4  
 Rendimiento 0 - 10

El éter también es económico y fácil de conseguir, sin embargo es muy volátil y puede formar peróxidos explosivos. Por último el DMF, resulta mucho más caro que los otros dos disolventes además de ser muy irritante, y tóxico, daña las mucosas, los ojos, y la piel.

Sale sobrando decir que a mayor rendimiento se da mayor puntuación.



## 2.4.- DESCRIPCION DE LA RUTA QUIMICA

Todas las referencias en el método (5,6,7,58) corresponden a un mismo autor, el Soviético Simón I.B quién desde 1968 patentó su síntesis. Trabajos posteriores complementaron la misma y en 1976 se tradujo la patente al español.

A continuación se describen en breve las características más importantes que plantea la patente para la Síntesis de Propranolol.

" En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y termómetro se disuelve 1 equivalente de  $\alpha$ -naftol en una solución formada por un equivalente de hidróxido de sodio en agua a una temperatura no mayor de 35°C. Después de 15 minutos de agitación al fenolato así formado se le trata con 1.2 equivalentes de epiclorhidrina y la mezcla se deja reaccionar por un mínimo de 2 horas en un rango de temperatura entre los 25 y 35 °C . Se forman dos capas, la capa orgánica o superior y la inorgánica ó inferior. La capa orgánica puede dejarse como tal o purificarse eliminando el exceso de epiclorhidrina al rotavapor; extraerse con éter y lavar éste con solución de NaOH o secar con potasa: también se puede destilar. La destilación se efectúa al vacío (14 mm Hg) a 190-199 °C obteniendo entonces el producto de la primera reacción : el epóxido de éter propílico de  $\alpha$ -naftol . Entonces el epóxido puede condensarse (si proviene del destilado) ó hacerse reaccionar con una solución al 50% de isopropilamina en etanol a una temperatura no mayor a los 38 °C durante 12 horas. La cantidad de isopropilamina debe ser de 3 equivalentes con respecto al  $\alpha$ -naftol alimentado. El producto crudo de esta última reacción puede obtenerse por precipitación con agua, cristalizándolo al final con tolueno. El rendimiento del producto final es del 93 % y con una pureza suficientemente alta"

El propranolol base se trata con ácido clorhídrico de acuerdo a la patente Romana descrita en 2.2<sup>(53)</sup> y con esto se obtiene el producto deseado.

## 2.5 ANALISIS ECONOMICO DE LA RUTA QUIMICA.

Una vez que se conoce la ruta química que se va a seguir en el proceso, conviene efectuar un breve estudio económico en base a las materias primas involucradas para comparar el costo del producto deseado de acuerdo a la ruta química con el precio del mismo en el mercado. Existe un método muy sencillo que nos da una idea de factibilidad en un proyecto, el "Análisis de Peters". Este investigador en base a experiencias personales de muchos proyectos plantea que si el precio de las materias primas involucradas representa menos del 35% del costo del producto terminado habrá grandes posibilidades de que el estudio técnico salga favorable, en este caso convendría seguir adelante con el tema de esta tesis y de cualquier proyecto en general.

Aunque en el próximo capítulo se hablará ampliamente de las características de las materias primas necesarias, ahora nos concretaremos a utilizar los datos de precios de las mismas con fecha de Diciembre de 1985. Las relaciones molares corresponden a las que plantea la patente discutida en 2.4.

En la tabla 2.2 se han colocado todos los reactivos con sus características económicas y estequiométricas para obtener el costo por kilogramo de Propranolol. En la primera columna aparece el peso molecular de las sustancias, en la segunda el precio por kilogramo y en la tercera la relación estequiométrica Kg mol react/Kgmol prod. La cuarta columna resulta de la relación de pesos moleculares entre cada reactivo y el propranolol, está expresado en Kg react/Kg prod. Si multiplicamos las columnas II, III y IV obtendremos la columna V que representa el costo de cada materia prima en la producción del propranolol y cuya suma nos indica el costo del fármaco de acuerdo únicamente a la ruta química.

$$\begin{array}{ccccccc}
 \frac{\$}{\text{Kg reac}} & * & \frac{\text{Kg mol react}}{\text{Kg mol prod}} & * & \frac{\text{Kg react}}{\text{Kg prod}} & = & \frac{\$}{\text{Kg prod}} \\
 \text{(II)} & & \text{(III)} & & \text{(IV)} & & \text{(V)}
 \end{array}$$

Por otro lado el precio de propranolol en el mercado es de 47 dolares el Kg, ya que es un producto que se importa. Considerando a 500 pesos/dolar el costo asciende a 23,500.00 pesos. Con estos datos podemos aplicar el concepto de factibilidad de Peters que matemáticamente se expresa:

$$\frac{\text{Costo Reactivos/Kg prod}}{\text{Costo Producto/ Kg prod}} * 100 \% < 35 \%$$

Cabe mencionar que para la estequiometria de la reacción se tomo en cuenta la eficiencia global del proceso marcada por la patente en 93 %. La isopropilamina alimentada corresponde a 3 equivalentes de  $\alpha$ -naftol, y se adiciona con etanol en una solución al 50%. En este caso resulta igual hablar de moles y de equivalentes para todas las reacciones. Por tanto se efectuaron las correcciones estequiométricas correspondientes:

$\alpha$ -naftol	1 eq * 1/.93 = 1.07 eq
NaOH	1 eq * 1/.93 = 1.07 eq
Epiclorhidrina	1.2 eq * 1/.93 = 1.29 eq
Isopropilamina(IPA)	3 eq * 1/.93 = 3.22 eq
Etanol	3 eq (IPA) * $\frac{59\text{g EtOH}}{\text{eq IPA}}$ * $\frac{\text{eq EtOH}}{46\text{ g EtOH}}$ * 1/.93 = 4.1eq
Tolueno (cristalización)	1 eq * 1.0 = 1.0 eq
HCl	1 eq * 1/ .3 * .93 * .95 = 3.77 eq
	PM IPA = 59
	PM EtOH = 46

TABLA 2.2 ANALISIS ECONOMICO DE LA RUTA QUIMICA  
POR EL CONCEPTO DE PETERS

SUSTANCIA	(I) PM	(II) \$/Kg reac	(III) Kgmol r/Kgmol p	(IV) Kg reac/Kg prod	(V) \$/Kg prod
$\alpha$ - Naftol	144.17	2202.64	1.07	0.49	1154.84
Sosa (NaOH)	40	204.00	1.07	0.13	28.37
Epiclorhidrina	92.5	1311.00	1.29	0.31	524.26
Isopropilamina	59	837.00	3.22	0.20	539.02
Etanol	46	165.00	4.13	0.16	109.03
Tolueno	92	94.34	2.00	0.31	58.49
HCl	30.5	48.00	3.77	0.12	21.73
PROPRANOLOL	295.8	23,500.00		TOTAL	2,436.36

Aplicando el concepto de Peters de acuerdo a los datos obtenidos en la tabla 2.2 :

$$\frac{\$ 2436.36/\text{Kg de Propranolol producido}}{\$ 23,500.0/\text{Kg de Propranolol comprado}} * 100 \% = 10.36 \%$$

Lo cuál nos indica que hay grandes posibilidades que el proyecto sea factible, ya que el valor obtenido esta muy por debajo del 35 % que nos plantea Peters como minimo.

En el siguiente capítulo veremos el mercado del Propranolol para poder precisar la cantidad necesaria de producción del mismo y con ella determinar las dimensiones del equipo donde se fabricará.

### III ESTUDIO DEL MERCADO

### III ESTUDIO DEL MERCADO

A quien podemos vender el producto, cuantos kilogramos necesita, cuanto está dispuesto a pagar; Quién puede proporcionarnos las materias primas, bajo que especificaciones y a qué costo; Donde debe localizarse la planta para ser un proveedor eficiente, para tener accesibilidad óptima de materias primas y que capacidad de producción deberá tener dicha planta son datos elementales que cualquier estudio de mercado ha de aportar.

En el presente capítulo se obtendrá esta información, manejandola eficientemente permitirá asentar las base de la ingeniería del proyecto, tema del próximo capítulo.

#### 3.1.- ESTUDIO DE LA DEMANDA

La demanda es la cuantificación de la necesidad real o psicológica de una población de compradores, con poder adquisitivo suficiente para obtener un determinado producto que satisfaga dicha necesidad. <sup>(58)</sup>

En el caso del clorhidrato de propranolol se trata de un principio activo de medicamentos, la elaboración de estos últimos corre a cargo de los laboratorios farmacéuticos, por lo que serán considerados consumidores del producto.

El clorhidrato de propranolol no se fabrica en México, por tanto es un compuesto que se importa al 100 %.

El consumo global de las empresas farmacéuticas que lo importan fué obtenido en el Instituto Mexicano de Comercio Exterior <sup>(39)</sup>, el número de arancel del clorhidrato de propranolol es 29.23 A 070 hasta 1974, de 1975 a la fecha es el 29.23 A 028.

En la siguiente hoja aparecen tabulados el consumo anual (importado) y el costo que este representó para cada año desde 1974.

TABLA 3.1 VOLUMEN Y COSTO DE IMPORTACION DE  
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL, (39)

<u>AÑO</u>	<u>Kg.</u>	<u>COSTO (PESOS)</u>	<u>COSTO/Kg</u>
1974	250	964,256	3,851
1975	173	894,300	5,169
1976	220	1'226,332	5,574
1977	636	5'136,291	8,075
1978	579	5'082,511	8,778
1979	666	7'164,125	10,756
1980	1,053	9'191,100	8,728
1981	1,739	16'534,900	9,508
1982	1,265	34'529,950	27,296
1983	1,761	65'103,150	36,969
1984	2,978	113'815,200	38,218



Como se observa el consumo de clorhidrato de propranolol se ha incrementado considerablemente en los últimos años, el aumento en el precio por kilogramo resulta relativo si consideramos las continuas devaluaciones que ha sufrido nuestro peso en los últimos períodos de gobierno.

Resulta conveniente reflexionar que según datos del IMCE el costo por Kg. de Propranolol es alrededor de 38,000. pesos, cuando el precio internacional de dicho farmaco se cotiza en 47 dolares por kilogramo, o sea 23,500. pesos, lo que nos indica que entre pago de impuestos y de flete este medicamento entra al país con un precio 62.0 % mayor al costo real en el mercado mundial. (Se consideró 500 pesos/dolar) Esto resulta ser un aliciente más para intentar producir el medicamento en México.

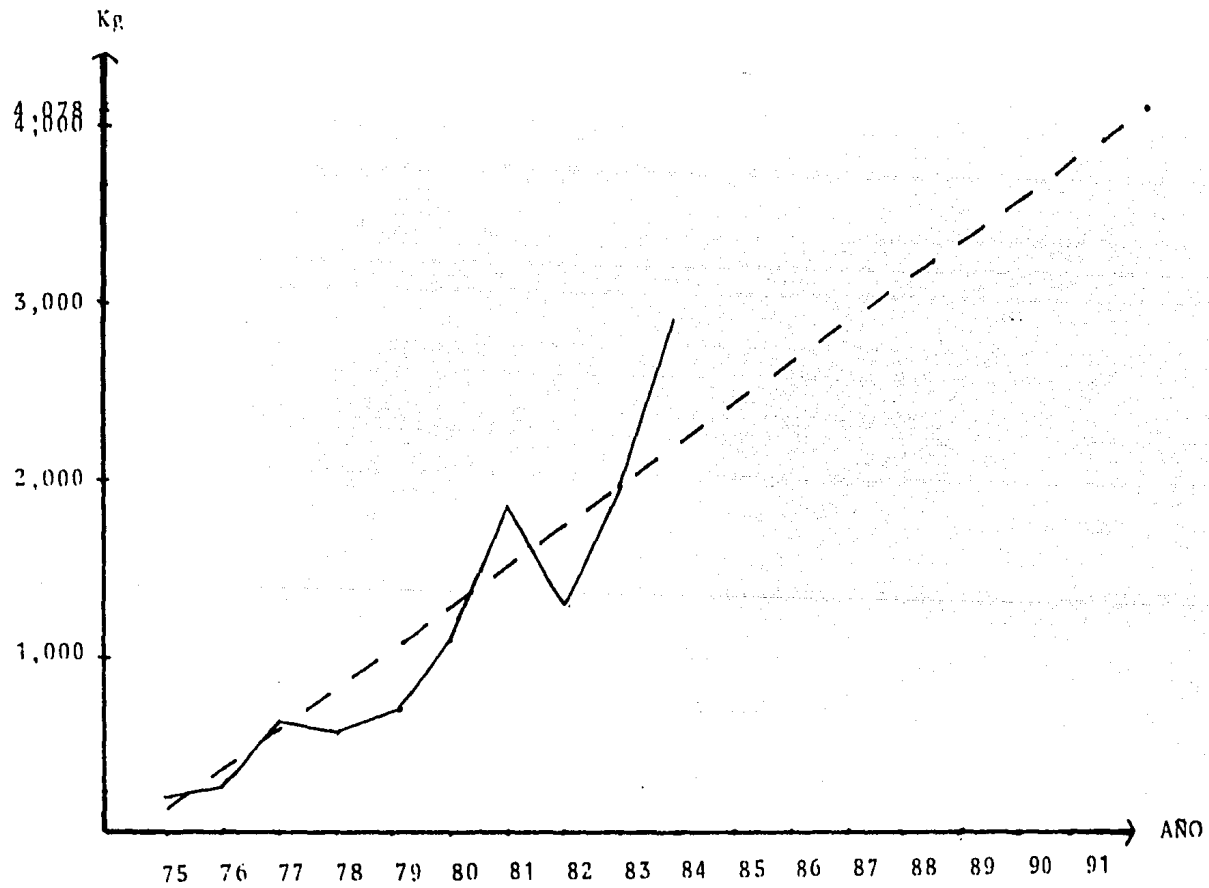
En base a los datos de la tabla 3.1 se hizo una proyección a futuro con una regresión lineal, el objeto es darnos una idea de la demanda del producto en los proximos años asi como el costo proyectado del mismo. Los datos de estas proyecciones aparecen en la tabla 3.2 y en las graficas I y II se aprecian los comportamientos de las mismas.

### 3.2. ESTUDIO DE LA OFERTA

Al tratarse de un producto que se importa al 100 %, la oferta nacional del mismo es cero. Los principales países de donde procede el clorhidrato de propranolol son Alemania Federal, Estados Unidos, Inglaterra, Italia, España, Suiza, Holanda y Dinamarca.

TABLA 3.2 PROYECCION DE LA DEMANDA Y DEL PRECIO DEL  
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

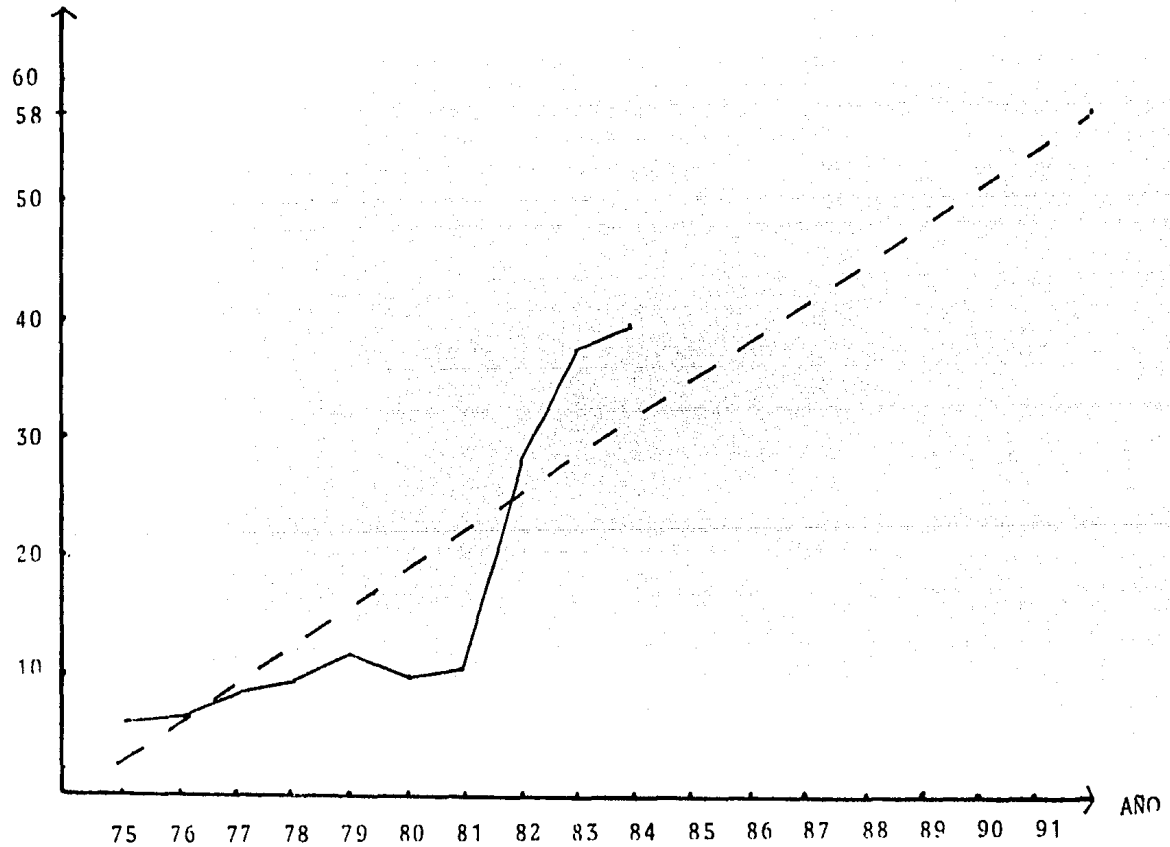
<u>AÑO</u>	<u>Kg.</u>	<u>Costo/Kg. (pesos)</u>
1985	2,436	34,829
1986	2,672	38,165
1987	2,905	41,501
1988	3,140	44,837
1989	3,375	48,174
1990	3,609	51,510
1991	3,844	54,846
1992	4,078	58,182



GRAFICA # 1

PROYECCION DE LA DEMANDA DEL  
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

S/Kg (Miles de Pesos)



GRAFICA # 2

PROYECCION DEL COSTO DEL  
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL.

### 3.3.- MERCADO POTENCIAL

El mercado es el sitio donde concurren la oferta y la demanda, es un area donde un conjunto de personas establecen las fuerzas de la oferta y la demanda de acuerdo a sus deseos, necesidades, recursos económicos y capacidades productivas, (58)

Se había mencionado que son algunos laboratorios farmacéuticos los que se interesan en el clorhidrato de propranolol, los más importantes junto con el nombre comercial del medicamento se enlistan a continuación, Cabe aclarar que el mercado de medicinas se divide en dos grandes sectores Farmacia y Salud, En el sector farmacia se incluyen todos los laboratorios que distribuyen sus productos en las farmacias, por lo que estos tienen una marca registrada. En el sector salud algunos laboratorios maquilan sus productos a hospitales del gobierno como el ISSSTE IMSS etc.. por lo que sus medicamentos no tienen un nombre comercial. Los principales clientes que constituyen el mercado potencial del clorhidrato de propranolol son:

#### Sector Farmacia (55)

Laboratorios Fustery	"Acifol"
" Func	"Beaden"
ICI Farmaceutica	"Inderalici"
Laboratorios Carnot	"Pranpal"
Protein Latinoamericanos	"Procor"

## Sector Salud (1)

Laboratorios	Anderson
"	Best
"	Delbra
"	Ehlinger
"	I.C.N.
"	Reforma

Donde ICI farmacéutica es el principal comprador de clorhidrato de propranolol.

## 3.4.- COMPETENCIA EN EL MERCADO DE OTROS B BLOQUEADORES.

Como vimos en el capítulo primero existen otros  $\beta$ -Bloqueadores en el mercado y estos representan una cierta competencia sobre el propranolol. Un dato que nos da una idea de que tanto repercuten los otros compuestos en el mercado de nuestro fármaco es el volumen de ventas. Utilizando datos publicados en las referencias (56 y 1) (ver bibliografía) para los sectores farmacia y salud respectivamente se obtienen las ventas totales para los beta bloqueadores mismos que aparecen a continuación. (1984)

a) Propranolol Clorhidrato	Vol. de Ventas (miles de pesos)
"Acifol"	1'844.70
"Beaden"	2'645.50
"Inderalici"	251'140.50
"Pranpal"	2'403.70
"Procor"	1'582.10
Sector Salud	<u>46'295.05</u>

TOTAL	305'911.55
-------	------------

## b) Alprenolol Clorhidrato

"Aptin Durules" (Chemical Astra)	11'173.50
Sector Salud	<u>0.0</u>
TOTAL	11'173.50

## c) Oxprendol Clorhidrato

"Trasicor" (Ciba Geigy)	3'195.40
"Trasitensina" (Ciba Geigy)	112'139.30
Sector Salud	<u>0.0</u>
TOTAL	115'324.70

## d) Acebutolol Clorhidrato

"Diasectral" (Rhone Poulenc)	17'703.40
Sector Salud	<u>0.0</u>
TOTAL	17'703.40

## d) Pindolol

"Viskaldix" (Sandoz)	27'701,70
"Visken" (Sandoz)	3'922,10
Sector Salud	<u>0,0</u>
TOTAL	31'623,80

## e) Timolol Maleato

"Blocadren"	1'105,00
"Moducren"	845,00
"Timoptol" (Merck Sharp & Dohme)	455,00
"Imot Ofteno" (Lab. Sophia)	1'449,50
Sector Salud	<u>0,0</u>
TOTAL	3'854,50

Si comparamos las cantidades totales entre las ventas de propranolol y los otros betabloqueadores veremos que el primero representa el 63% del total

Propranolol	305'911,55	(63 %)
Otros Beta Bloqueadores Adrenérgicos	179'679,90	(27 %)



Resulta también importante considerar que el Sector Salud solo utiliza Clorhidrato de Propranolol como beta bloqueador adrenergico..

### 3.5.- DISPONIBILIDAD,COSTO Y ESPECIFICACIONES DE LAS MATERIAS PRIMAS.

De los reactivos utilizados, el  $\alpha$ -naftol, la epiclorhidrina y la isopropilamina son de importación. Los demás sí se fabrican en México. Por lo general solicitando las materias primas con una cierta anticipación son fáciles de obtener, además existen muchos proveedores de las mismas. El costo que cada proveedor pone a la mercancía varía un poco de acuerdo a las características del producto : calidad, cantidad, flete, crédito etc... Es por esto que se utiliza un promedio en base a las diferentes cotizaciones obtenidas así como la presentación más común y conveniente para el presente estudio técnico-económico.

La mayoría de los proveedores se localizan en el D.F. y en el Estado de México, esto presenta ventajas en cuanto a la adquisición de la materia prima. A continuación se enlistan los proveedores de materias primas necesarias para la fabricación del Propranolol. <sup>(36)</sup>

#### Presentacion y Costo

#### $\alpha$ -Naftol :

Corporaciones Industriales

Cañetes de 50 Kg

Pureza : 99 %

Costo: \$ 2,202.64/Kg

#### Alcohol Etilico (Etanol)

Alcoholes y solventes

Porrones de 50 Kg

Alquimia Mexicana

Pureza : 96 %

Borga

Costo: \$ 265.00/Kg

Casa Holck

PRESENTACION Y COSTO

Drogueria Cosmopolita  
 Egon Meyer  
 Productos Quimicos San Luis  
 Química Delta  
 Quimivan  
 y otras 13 empresas más.

Epiclorhidrina

Anta Chemical	Tambores de 240 Kg
Dow Química Mexicana	Pureza : 99 %
Grupo Terra	Costo: \$ 1,140.00/Kg
Empresas GB	
Policyd	
Química Hoechst	
Química Occidental	
Quimivan	
Shell México	

Isopropilamina

Corporaciones Industriales	Tambores de 240 Kg
Induquim	Pureza: 99 %
Zetra Solventes	Costo \$ 837.00/Kg

Sosa Caustica (Hidróxido de Sodio)

Abaquim	Tambor de 200 Kg
Alquimia Mexicana	Pureza : 99% (escamas)
Borga	Costo \$ 204.00/Kg
Casa Holck	
Cloro Tehuantepec	
Corporaciones Industriales	
Dow Química Mexicana	

## PRESENTACION Y COSTO

Química Delta  
 Química Hoechst  
 Química Penwalt  
 y 84 empresas más.

TOLUENO

Alcoholes y Solventes	Tambores de 250 Kg
Alquimia Mexicana	Pureza: 95 %
Casa Holck	Costo: \$ 94.34/Kg
Durango Vela	
Petroleos Mexicanos	
Productos Químicos San Luis	
Productos Químicos Monterrey	
Química Delta	
Quimivan	
Shell México	
y 30 empresas más	

Acido Clorhídrico

Abaquim	Porriones de 50 litros
Alquimia Mexicana	Pureza: 30 % (solución)
Borga	Costo: \$ 48.00/Kg
Casa Holck	
Química Delta	
Química Hoechst	
Química Penwalt	
Química pH	
Químicos y Acidos	
Tecnica Química	
y 62 empresas más.	

En la tabla 3.3 que aparece en la siguiente página se describen algunas de las características más importantes de las materias primas. Estas, al ser comparadas con las especificaciones de los proveedores nos dará una idea de la calidad de las mismas.<sup>(58)</sup>

### 3.6 DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA PLANTA

Se conoce como tamaño de una planta industrial la capacidad instalada de producción de la misma.

Aunque existen ciertos factores que pueden alterar dicha capacidad y que generalmente son ajenos al diseño de la planta, tales como una limitada disponibilidad de materia prima, fluctuaciones de la demanda de la misma etc.. Al ritmo de producción que efectivamente es posible operar se le llama capacidad real de operación. El cociente entre la capacidad real y la instalada se le llama nivel de aprovechamiento de una planta.

Para determinar el tamaño de la planta se tomo en cuenta la proyección de la demanda que nos da una idea a futuro de las características del mercado de consumo. Dicha proyección nos revela que para 1992 se requieren producir 4,078. Kg, si consideramos operar de lunes a viernes durante todo el año se tendrían 260 días hábiles, por lo que la producción diaria debiera ser de 15.7 Kg (80 Kg semanarios aprox).

Por otro lado de acuerdo a la ruta química seleccionada, el tiempo de transformación de materias primas a producto terminado es de 25 hrs distribuidas en la siguiente forma:

- |                                     |               |
|-------------------------------------|---------------|
| a) Formación del fenolato           | 15 min.       |
| b) Reacción fenolato-epiclorhidrina | 2 hrs         |
| c) Destilación del Epóxido y        | 3 hrs (aprox) |
| Condensación                        |               |

TABLA 3.3 ESPECIFICACIONES DE LA MATERIA PRIMA (41)

SUSTANCIA	PM	ERO, FÍSICO	$\rho$	P, Eb. (°C)	P, Fus. (°C)	SOLUBILIDAD	TOXICIDAD
$\alpha$ -Naftol	144,16	sólido	1,09	288	96	hexano, eter, cloroformo, sol. alcalina	irrita la piel, ingerido causa dia- rrea, vomitos, dolor abdominal y colapso circulatorio.
NaOH	40	sólido	2,13		318	agua, alcohol	caustico, irrita la la piel
(50%)		solución	1,53	140			
Epiclorhidrina	92,53	líquido	1,18	117,9	-25,6	alcohol, eter cloroformo, tetracloruro	muy irritante de la piel,
Isopropilamina	59	líquido	0,69	34	-101	agua, alcohol eter.	
Etanol	46	líquido	0,78	78,5	-114	agua, líquidos orgánicos	ingerido en grandes cantidades.
HCl (30%)	36,5	solución	1,17	108,5		en agua hasta el 38%	irritante de piel y mucosas.
Tolueno	92,12	líquido	0,86	110,6	95	alcohol, cloro- formo, eter.	causa anemia, es narcotico en altas concentraciones

d) Reacción de Isopropilamina y Epóxido (Reposo)	12 hrs
e) Formación del Clorhidrato	4 hrs
f) Cristalización y Empaque	2 hrs
g) Manejo de Materiales	2 hrs (aprox)
	<hr/>
	25 hrs 15 min.

Según estos datos cada lote de producción debería efectuarse en 3 días hábiles, El proceso puede diseñarse de tal forma que se trabaje al máximo y se reduzca al mínimo el tiempo por lote de producción. En la Figura 2 se plantea una alternativa que permitirá trabajar un lote en 2 días. Necesitaríamos 2 reactores casi iguales y además de un tamaño tal que se ven posibilidades económicas de tener dos en lugar de uno de mayor tamaño.

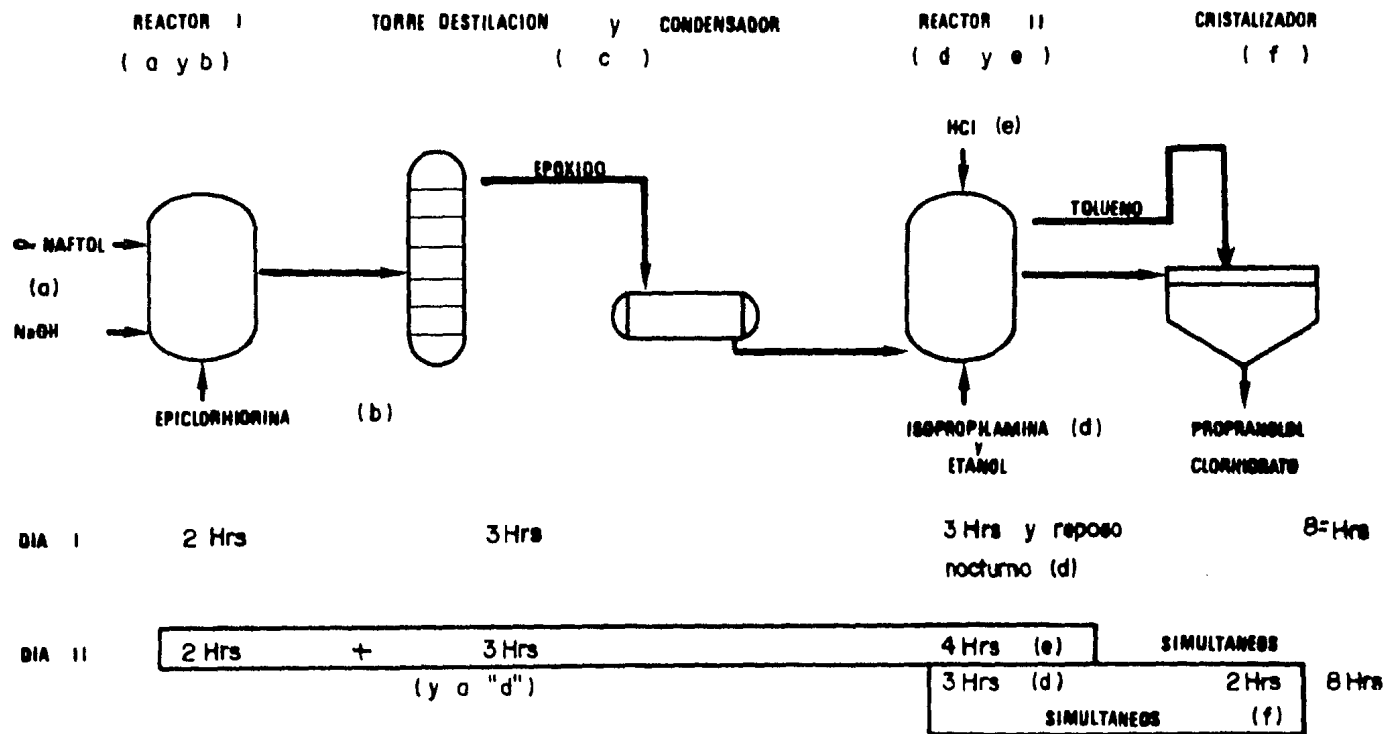
En el primer día se efectuarían los pasos a,b,c,d., donde a,b,c. llevan 5 hrs, el paso "d" es sencillo, pero requiere un reposo mínimo de 12 hrs, por lo que puede dejarse toda la noche. En el segundo día el Reactor II inicia el paso "e" que dura 4 hrs, simultáneamente se efectúan los pasos a,b,c. en el Reactor I. Se descarga el Reactor II mandando el producto a cristalización (paso "f") que dura 2hrs concluyendo con esto la producción del primer lote ; Una hora después de la descarga vuelve a cargarse el Reactor II para efectuar el paso "d" .

Esto implica que cada lote se efectúa en dos días por tanto necesitamos 130 lotes al año para cumplir lo estipulado. La capacidad instalada de producción de la planta será:

$$4078 \text{ Kg-año}/130 \text{ lotes-año} = 31,36 \text{ Kg/lote}$$

**FIG.2**

**DISTRIBUCION DE TIEMPOS EN LA FABRICACION DE UN LOTE DE CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL**



El equipo se diseñará para producir 40 Kg/lote, esto se hace para darle una cierta flexibilidad a la producción, prevenir pérdidas de producto por malos manejos, preveer días de asueto obligatorios etc.

### 3.7 LOCALIZACION DE LA PLANTA <sup>(58)</sup>

Para localizar una planta industrial hay que considerar muchos factores de tipo económico y humano. Los más importantes son:

- a) La localización del mercado de consumo.
- b) La localización de las fuentes de la materia prima.
- c) Disponibilidad y características de la mano de obra.
- d) Facilidades de transporte
- e) Disponibilidad y costo de energía eléctrica y combustible.
- f) Fuentes de suministro de agua.
- g) Facilidades de eliminación de desecho.
- h) Disposiciones legales y fiscales.
- i) Servicios públicos diversos.
- j) Condiciones climatológicas.

Los incisos "a" y "b" corresponden tanto al cliente que nos va a comprar el producto como a los proveedores de materias primas. Aquí es fundamental hacer una evaluación de tipo económico considerando los costos de transporte y pérdidas por mermas en el manejo del producto.

De acuerdo a la localización deseada hay que valorar que tanta mano de obra requiere el proceso (inciso "c") y de que características, que disponibilidad y estabilidad presenta y cuál es el nivel de sueldos de la región.

Si las materias primas son pesadas o voluminosas y se tienen que transportar a grandes distancias (inciso "d") habría que localizar la planta en lugares donde haya conexión con transportes marítimos o por ferrocarril que generalmente son más económicos.



En el caso del Propranolol no se manejan grandes volúmenes, sería mejor contar con caminos de acceso de circulación rápida y eficiente como las carreteras.

La disponibilidad de la energía eléctrica (inciso "e") puede ser un factor determinante en la localización de la planta, ya que la rentabilidad de la misma depende en gran parte de este insumo. Lo mismo sucede con los combustibles, aquí hay que considerar el tipo de energético que se necesita, si es líquido, sólido o gaseoso.

El agua es la materia prima más importante en la industria química (inciso "f"), por lo que su disponibilidad y características pueden influir en la localización de la planta. Incluso podría haber zonas con abundante agua, pero que la calidad de la misma no fuera ajustable a los requerimientos de la planta y necesitar por tanto sistemas costosos de tratamiento.

Es conveniente que en las cercanías existan buenos drenajes ó medios naturales para eliminar desechos (inciso g). En determinadas áreas los reglamentos locales limitan o regulan la cantidad o naturaleza de los desechos industriales que puedan arrojarse a la atmósfera.

Existen disposiciones legales ó fiscales que pueden orientarnos hacia la localización de la planta en una zona específica. Ciertas políticas económicas están encaminadas a favorecer un desarrollo industrial más diversificado geográficamente, orientando a zonas de escasos recursos o incluso regalando el terreno necesario para la planta y liberando impuestos por un determinado tiempo.

Otra consideración de peso en la localización de la planta es la disponibilidad de servicios públicos (inciso i) tales como facilidades habitacionales, redes de agua y drenajes, vías de acceso: caminos, transporte, servicios médicos, servicios de seguridad pública, facilidades educacionales etc.

Por último las consideraciones climatológicas son importantes tanto en las oficinas como en la conservación de materias primas y productos. También influyen en las condiciones de operación. La presión atmosférica, temperatura, precipitación pluvial, humedad atmosférica relativa, velocidades máximas de viento; contaminación atmosférica y radiación solar son las

consideraciones climatológicas que deben tomarse en cuenta.

Como se observa localizar una planta no es fácil, son muchos detalles que se deben cuidar, investigar y estudiar. Hay organismos estatales como el FIDEIN (Fideicomiso de Conjuntos Parques y Ciudades Industriales) dedicados al estudio, planeación y localización de centros industriales denominados "Parques Industriales". Actualmente existen más de 63 parques distribuidos en la República Mexicana. En un parque industrial se cumplen casi todos los requisitos que se mencionaron para localizar una planta, faltaria analizar la cercanía del mercado de consumo y de las fuentes de materias primas. A continuación se enlistan las direcciones de los principales consumidores de Propranolol así como de los vendedores de materia prima.

a) consumidores (2)

DELBRA ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

Calzada de Tlalpan 4687

14 050 D.F.

FARMACEUTICA EHLINGER MEXICANA

Progreso 67 Col Escandón

11 800 D.F.

ICI DE MEXICO

oficinas: San Lorenzo 1009 Col del Valle  
03100 D.F.

planta: Av Lomas Verdes 67, Naucalpan  
53 120 Edo. de Mex.

ICN FARMACEUTICA

Calzada Ermita Iztapalapa 463

09080 D.F.

## LABORATORIOS BEST

Municipio Libre 199 Col. Portales  
03300 D.F.

## LABORATORIOS FUNCK

Av. Valle de México # 8 Naucalpan.  
53050 EdoMex

## LABORATORIOS FUSTERY

Calzada de Tlalpan 3007  
04650 D.F.

## LABORATORIOS REFORMA

Lago Xochimilco # 65 Col Anáhuac  
11320 D.F.

## PROTEIN LATINOAMERICANOS

Añil # 865 Col. Granjas México  
08400 D.F.

b) proveedores de materia primas (36)

## ABAQUIM

Cerrada de Colima # 4 Col. Roma,  
06700 D.F.  
Tel. 5258420

## ALCOHOLES Y SOLVENTES

Corina # 47 Col. del Carmen Coyoacán  
04100 D.F.  
Tel. 6880977

## ALQUINIA MEXICANA

Cerrada de Colima # 2 Col. Roma  
06700 D.F. Tel. 5339664

## BORGA

3ra Cerrada San Isidro # 32

Col. Ampliación Petrolera

02480 D.F.

Tel. 5615752

## CASA HOLCK

Matamoros Ote # 409

64000 Monterey N.L.

Tel. 432000

## CLORO TEHUANTEPEC

José Vasconcelos #208 Col. Condesa

06170 D.F.

Tel. 2863414

## CORPORACIONES INDUSTRIALES

Insurgentes Sur # 299

06170 D.F.

Tel. 5845711

## DOW QUIMICA MEXICANA

Paseo de las Palmas # 555

11000 D.F.

Tel. 5406700

## DROGUERIA COSMOPOLITA

Av Revolución # 1080

03910 D.F.

Tel. 5938990

## DURANGO VELA

José Vasconcelos # 198 Col. Condesa

06170 D.F.

Tel. 5531303

## EGON MEYER

Henry Ford # 38 Fracc. Ind. San Nicolás Tlalnepantla.  
54030 EdoMex

## EMPRESAS GB

Reynosa # 20 esq. con Taxqueña  
04410 D.F.

## INDUQUIM

Paseo de la Reforma 234-303 Col. Juárez  
06600 D.F.  
Tel. 5119343

## POLICYD

Jaime Balmes # 11 Edif.B Col Polanco  
11510 D.F. (Bodega en San Juan Ixhuatepec)  
Tel 5572699

## PRODUCTOS QUIMICOS DE MONTERREY

Mirador 201

64070 Monterrey N.L.

sucursal en México: Poniente 48 # 3355 Col. Salvador  
Tel. 5568496 Xochimanca 02870 D.F.

## PRODUCTOS QUIMICOS SAN LUIS

Santos Degollado # 998 San Luis Potosí S.L.P.

sucursal en México Justo Sierra # 52-A Circuito Educadores  
Satelite EdoMex

Tel 5623174

## QUICA DELTA

San Lorenzo # 69 Area II Iztapalapa

09830 D.F.

Tel. 6863022

**QUIMICA HOECHST**

Tecoyotitla 412 Col. Florida

01000 D.F.

Tel. 5486600

**QUIMICA OCCIDENTAL**

Calle 7 # 135 Col. Independencia

03630 D.F.

Tel. 5393612

**QUIMICA PENWALT**

Rio San Javier # 10 Tlalnepantla

54060 EdoMex

Tel. 3976933

**QUIMICA pH**

Av. de las Granjas 538-1 Col. Santo Tomás

02020 D.F.

Tel. 5614717

**QUIMICOS Y ACIDOS**

Rio San Joaquin # 523-A Col. 10 de Abril

11252 D.F.

Tel. 3952963

**QUIMIVAN**

Homero 1425-201 Polanco

11500 D.F.

Tel 3954133 planta: Av Tenayuca # 64 Tlalnepantla EdoMex,

**SHELL MEXICO**

Insurgentes Sur 954-7

03100 D.F.

Tel. 5874088

## TECNICA QUIMICA

Calle 10 # 123 Col. Granjas San Antonio

D.F.

Tel. 5812938

## ZETRA SOLVENTES

Reforma # 30 3er piso Centro

06600 D.F.

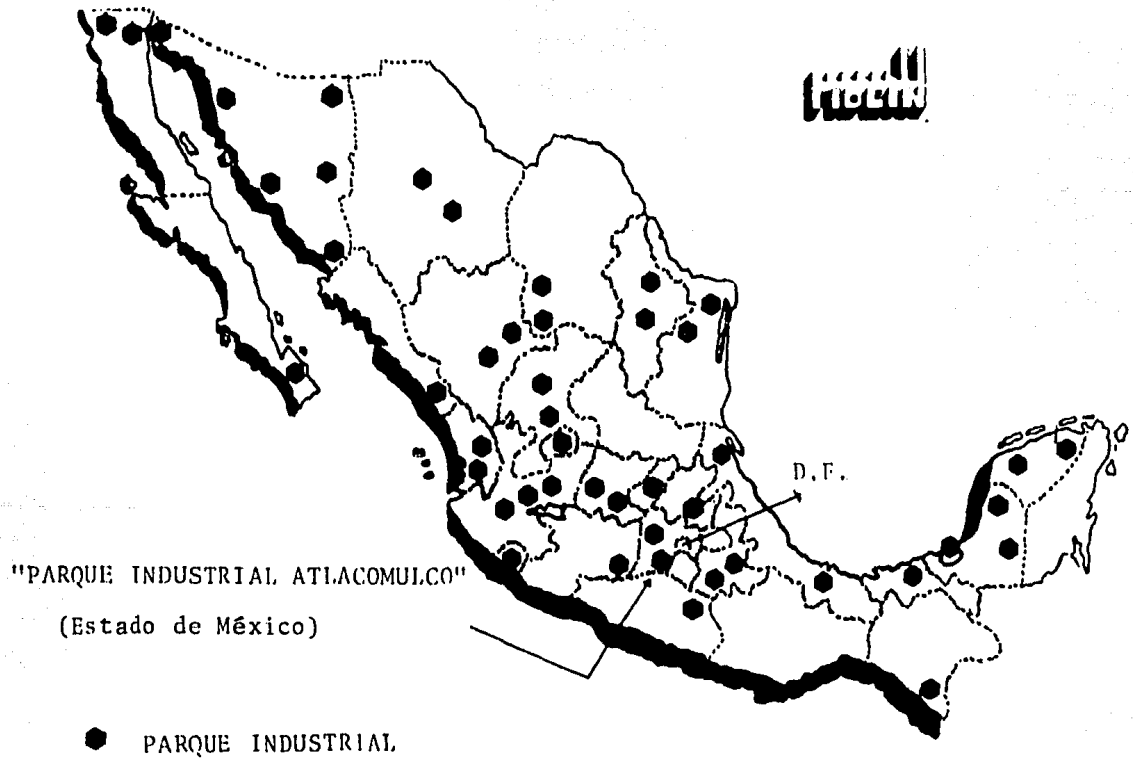
Tel. 5354796

Se observa que la mayor parte de los compradores y vendedores de las materias primas se ubican en el D.F. ó en el Edo. de México. Debido a que en el Distrito Federal no se permite la ubicación de parques industriales, la fábrica se localizará en el Edo de México. En éste existen tres parques industriales: Atlacomulco (a 131 Km del D.F.); El Oro (a 160 Km del D.F.) y Lerma (a 87 Km del D.F.) . De los tres antes mencionados el "Lerma" es un parque industrial saturado, alberga a muchas empresas y últimamente ha tenido problemas en cuanto a servicios se refiere. Por lo anterior y por la cercanía con proveedores y clientes se propone al parque industrial "Atlacomulco" para localizar la planta. Este parque cuenta con todos los servicios : agua, electricidad, drenaje, vias de comunicación modernas que permitirán un fácil acceso a la planta de las materias primas cuya disponibilidad en el mercado es suficiente para cubrir la demanda de las mismas.

En la Figura # 3 aparece un mapa de la República Mexicana donde se localizan los principales parques industriales del país.



FIGURA # 3 PRINCIPALES PARQUES INDUSTRIALES EN LA REPUBLICA MEXICANA



#### IV CALCULO Y DISEÑO DEL EQUIPO

#### IV CALCULO Y DISEÑO DEL EQUIPO

Conocer las dimensiones y características del equipo utilizado en el proceso es indispensable para cualquier evaluación de tipo económico, ya que de ellos depende el costo y mantenimiento de la planta.

En base a los volúmenes de producción necesarios que se encontraron en el estudio de mercado y a la ruta química seleccionada se calcularon los equipos utilizados en la síntesis de Clorhidrato de Propranolol.

##### 4.1 BASES DE DISEÑO.

Aunque en cada caso se señalaran las bases de diseño respectivas, es conveniente fijar las más generales para que no se hagan repetitivas:

Objetivo: Obtención de Clorhidrato de Propranolol

Localización: Parque Industrial "Atlacomulco"

Tipo de Proceso: Intermitente con dos reactores.

Capacidad de la Planta: 40 Kg/lote

Tiempo de Operación/Lote: 2 días

Tiempo de operación año: 261 días ; Factor de Servicio = 0.7

Temperatura ambiente: 20 °C

Presión ambiental : 585 mm Hg

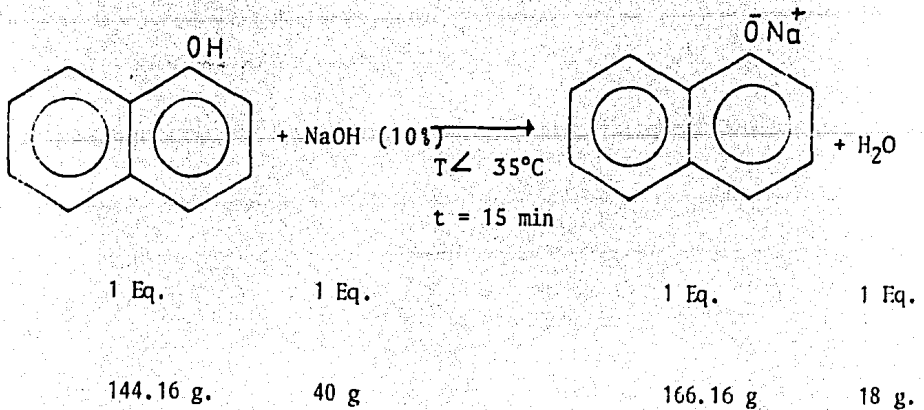
Equipo principal: Dos reactores, una torre de destilación, un condensador y un cristizador.

Servicios Auxiliares:

- \* Agua: cruda para enfriamiento y calentamiento. Con 5 ppm de  $\text{CaCO}_3$  máximo para caldera.
- \* Energía eléctrica: trifásica de 220-240 Volts
- \* Vapor: de 70 psia y 302 °F

#### 4.2 BALANCE DE MATERIA

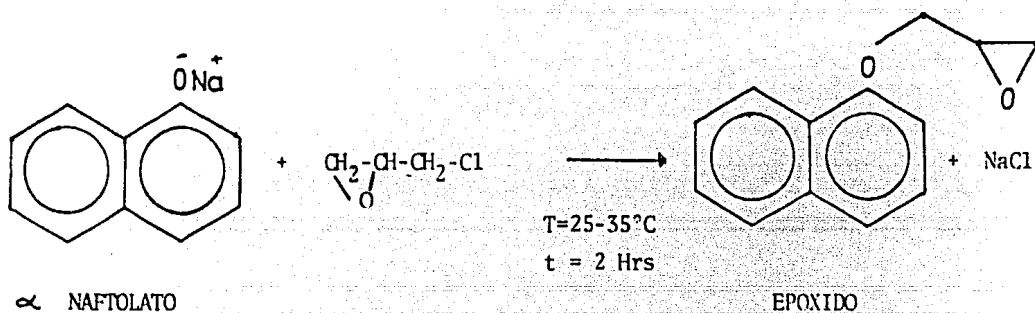
El proceso en si involucra 4 reacciones según puede observarse en la alternativa química seleccionada que corresponde a la patente Rusa. Analizando las reacciones mencionadas se tiene:



$$V_{\text{H}_2\text{O}} = 360 \text{ ml (solución sosa)}$$

$$V_{\text{TOT}} = 360 \text{ ml}$$

## Reacción # 2 : Formación del Epoxido Intermedio



1 Eq.	1.2 Eq.	1 Eq.	1 Eq.
166.16 g.	111.03 g. ( real ) 92.53 g. (estequiométrico) 18.50 g. (exceso)	200.19 g.	58.5 g.
360 ml	$111 \text{ g.} / 1.18 \frac{\text{g}}{\text{ml}} = 94 \text{ ml}$		

$$V_{\text{TOT}} = 360 \text{ ml} + 94 \text{ ml} = 454.00 \text{ ml}$$

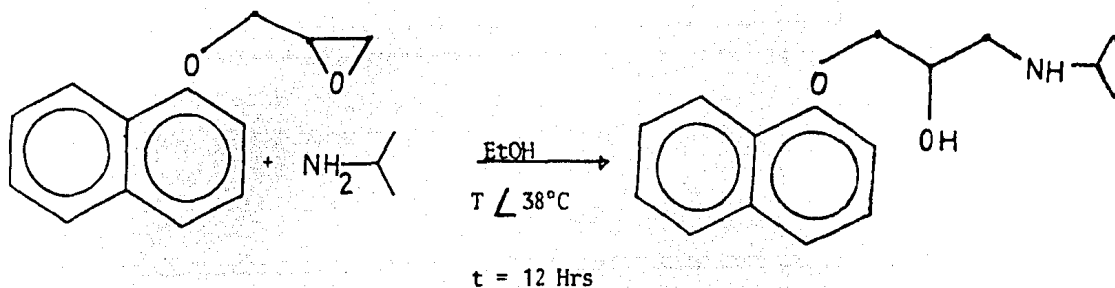
$$V_{\text{Epoxido}} = 200.19 \text{ g.} / 1.55 \frac{\text{g.}}{\text{ml}} = 129.15 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned}
 V_{\text{fase orgánica}} &= V_{\text{Epoxido}} + V_{\text{Epiclorhidrina (exceso)}} \\
 &= 129.15 + 18.50 \text{ g.} / 1.18 \frac{\text{g.}}{\text{ml}} = 144.82 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Destilación :  $P_{\text{eb epoxido}} = 199^{\circ}\text{C}$  ( Vacío de 14 mm Hg)

$P_{\text{eb epiclorhidrina}} = 117^{\circ}\text{C}$

## Reacción # 3 : Formación del Propranolol Base



EPOXIDO	ISOPROPILAMINA (IPA)	ETANOL	PROPRANOLOL BASE
1 Eq.	3 Eq.		1 Eq.
200.19 g.	177 g. (real) 59 g. (estequiométrico) 118 g. (exceso)		259.19 g
	ETANOL : 3.8 Eq. 177g (al 50% IPA)		

$$\begin{aligned}
 V_{\text{TOT}} &= V_{\text{Epoxico}} + V_{\text{IPA}} + V_{\text{EtOH}} \\
 &= 129.15 + 177 \text{ g.} / 0.69 \frac{\text{g.}}{\text{ml}} + 177 \text{ g.} / 0.78 \frac{\text{g.}}{\text{ml}} = 612.59 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

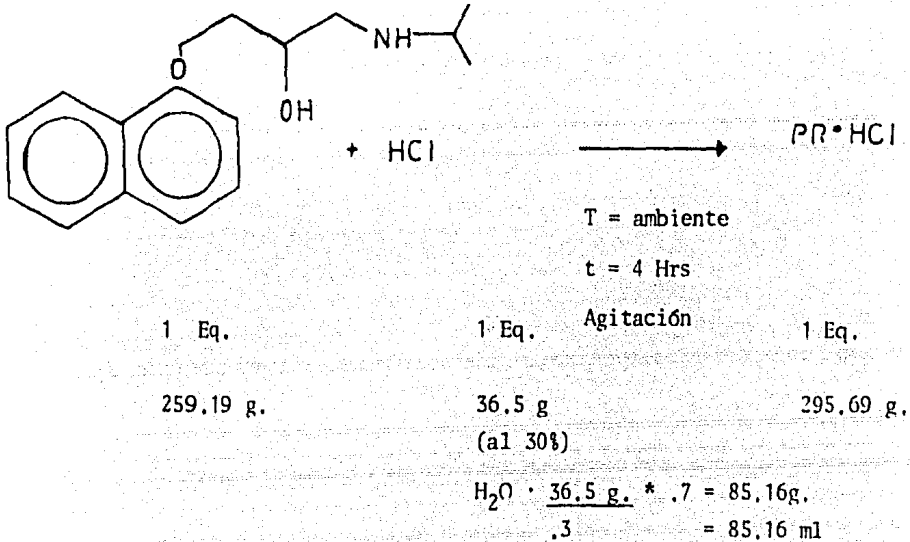
PRECIPITADO : Con 10 Eq. de  $\text{H}_2\text{O}$  = 180g. = 180 ml

$$V = 612.59 \text{ ml} + 180 \text{ ml} = 792.59 \text{ ml}$$

CRISTALIZACION : Con Tolueno 1 Eq. = 92 g.

$$V_{\text{Tolueno}} = 92 \text{ g.} / 0.86 \frac{\text{g.}}{\text{ml}} = 106.97 \text{ ml}$$

## Reacción # 4 : Formación del Clorhidrato



PRECIPITACION : Con 5 Eq. de HCl = 182,5 g.

$$V_{\text{TOT}} = 85.16 \text{ ml} \cdot 6 = 510.96 \text{ ml}$$

Por lo tanto, en base a los datos obtenidos de las reacciones podemos llegar a un factor de conversión que nos lleve a conocer las cantidades necesarias a nivel industrial.

De la ruta química conocemos que el rendimiento global de las reacciones es del 93% y en la formación del Clorhidrato del 95%, multiplicando las fracciones llegamos al rendimiento de todo el proceso y que corresponde al 88% (.93 \* .95 \* 100% = 88.35%).

Al 100% de rendimiento el Clorhidrato de Propranolol obtenido es 295.69 g., por lo que al 88.35% será de 261.24 g. A escala industrial se desean obtener 40 Kg, por lo que el factor de conversión queda:

$$\text{g.Reactivo} \cdot \frac{40,000 \text{ g. Producto}}{261.24 \text{ g. Producto}} \cdot \frac{\text{Kg}}{1,000 \text{ g.}} = \text{Kg. Reactivo}$$

$$\text{g. Reactivo} * 0.153 \frac{\text{Kg}}{\text{g}} = \text{Kg reactivo}$$

Un factor similar resulta para los volúmenes, ya que estos guardan la misma proporción que las masas:

$$\text{ml Reactivo} * \frac{40,000\text{g. Producto}}{261.24\text{g. Producto}} * \frac{\text{Lt.}}{1,000 \text{ ml}} = \text{Lt. Reactivo}$$

$$\text{ml Reactivo} * 0.153 \frac{\text{Lt}}{\text{ml}} = \text{Lt Reactivo}$$

Multiplicando el factor de conversión por los valores de la síntesis a nivel laboratorio que mencionan las patentes y que acabamos de analizar se obtienen las cantidades necesarias para producir industrialmente el Clorhidrato de Propranolol, estos valores aparecen en la Tabla 4.1.

En la Tabla 4.2 se efectúa el balance de materia, considerando las entradas y salidas de reactivos y productos sin tomar en cuenta los intermedios. Considerando las eficiencias para cada caso y efectuando un balance por sustancia queda:

$\alpha$ -Naftol;

entran 22,11 Kg

salen: 22,11 Kg - 22,11 Kg (.88) = 2,65

NaOH :

entran : 6,13 Kg

salen : 6,13 Kg - 6,13 Kg (.88) = 0,73 Kg



TABLA 4.1 Escalamiento de Reactivos a Nivel Industrial

SUSTANCIA		LABORATORIO		INDUSTRIA	
		Masa (g.)	Volumen (ml)	Masa (Kg)	Volumen (Lt)
REACTOP I	$\alpha$ -Naftol	144.16		22.11	
	NaOH	40	360	6.13	55.23
	Epiclorhidrina	111.03	94	17.03	14.42
TORRE	Volumen a Destilar		144.82		22.22
REACTOR II	Epóxido	200.19	a) 129.15	30.68	19.81
	Isopropilamina	177	b) 256.52	27.15	39.35
	EtOH	177	c) 226.29	27.15	34.72
	HCl	36.50	d) 85.16	5.60	13.06
	Tanque (PR.↓)	a+b+c 180 H <sub>2</sub> O	611.96 e) 180.00 <hr/> 791.96		93.88 <hr/> 27.61 <hr/> 121.49
TORRE	Destilado solventes	$\frac{2b+c+e}{3}$	577.30		88.57
	Tanque (PR'HCl↓)	d + exceso de HCl	510.96		78.39
	PR'HCl				40.00

## Epiclorhidrina :

entran : 17.03 Kg

salen : 17.03 Kg - 17.03 Kg / 1.2 (.88) = 4.54 Kg

## Isopropilamina :

entran : 27.15 Kg

salen : 27.15 Kg - 27.15 \* 1/3 \* (.88) = 19.18 Kg

## Etanol :

entran : 27.15 Kg

salen : 27.15 Kg

## Acido Clorhídrico :

entran : 33.6 Kg

salen : 33.6 Kg - 33.6 \* 1/6 \* (.95) = 28.28 Kg

## Tolueno :

entran : 14.13 Kg

salen : 14.13 Kg

## Cloruro de Sodio:

entran : 0.00 Kg

salen : 58.5 g. \* 0.153 Kg/g \* .88 = 7.88 Kg

## Agua:

entran : 55.23 (NaOH) + 78.40 (HCl) + 27.61 (Precipitación)  
= 161.24 Kg

salen : 161.24 + 2.76 Kg ( Fenolato) = 164 Kg.

TABLA 4.2 BALANCE GLOBAL DE MATERIA EN EL PROCESO

	ENTRADA (Kg)	SALIDA (Kg)
$\alpha$ -Naftol	22.11	2.65
NaOH	6.13	0.73
Epiclorhidrina	17.03	4.54
Isopropilamina	27.15	19.18
EtOH	27.15	27.15
HCl	33.6	28.28
Tolueno	14.13	14.13
NaCl	0.00	7.88
H <sub>2</sub> O	161.24	164.00
PROPRANOLOL CLORHIDRATO	<u>0.00</u>	<u>40.00</u>
TOTAL	308.54	308.54

Es conveniente mencionar que el desarrollo de tecnologías a nivel laboratorio se puede trabajar con equipos de fácil manejo, no sucede lo mismo cuando se efectúa el escalamiento a nivel industrial donde por los volúmenes manejados los equipos son más complejos en su operación. Para empezar el material de los primeros es vidrio, mientras que los segundos se fabricarán con diferentes tipos de aceros. Incluso el escalamiento requiere de un paso intermedio: la planta piloto, donde se llevará la tecnología de pequeña a mediana escala para detectar el tipo de problemas que pueden presentarse. Dichos problemas generalmente conciernen a las variables de proceso que cambian con respecto a la escala de producción: tiempo, temperatura, presión, factores catalíticos etc...

En el capítulo 2 de la referencia se sugiere una lista de términos que deben ser considerados para el escalamiento:

- Relaciones de flujo: diagramas químicos de flujo, adaptación de estos a las operaciones unitarias, diagramas de flujo para equipos de ingeniería, balance de materia.
- Materiales: grado técnico de los mismos, disponibilidad, costos, impurezas, , corrosión, solventes, manejo en la planta.
- Equipo de operación: selección , costo de operación, material de construcción, peligros industriales (corrosión, fuego, erosión, ..), transferencia de masa y de calor.
- Mano de obra: operación, supervisión, control y seguridad.

### 4.3 DIAGRAMA DE FLUJO

El diagrama de flujo del proceso nos dará la pauta a seguir para el diseño de los equipos necesarios en el mismo. Para lograrlo hay que analizar detalladamente la ruta química que se va a seguir y pensar en las operaciones unitarias que se requieren para lograr la máxima eficiencia en el proceso y al costo menor posible.

El primer intento de diagrama de flujo es el que se llevó a cabo en la figura 2.2 cuando se hizo la distribución de tiempos. En dicha figura puede observarse que la columna vertebral del proceso consta de dos reactores, una torre de destilación con su respectivo condensador y un cristizador para purificar el producto final. Para lograr el diagrama de flujo hay que tomar paso a paso el proceso y después ver que equipos podrían utilizarse para efectuar varias funciones sin afectar en el desarrollo del mismo. Con este fin se dividió el proceso en dos partes:

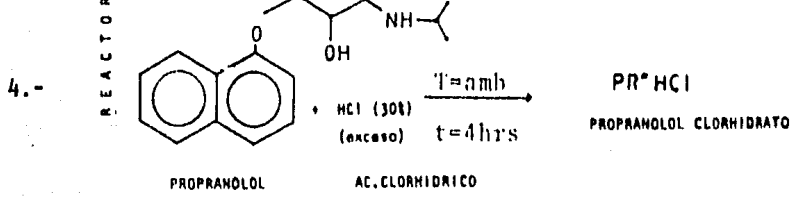
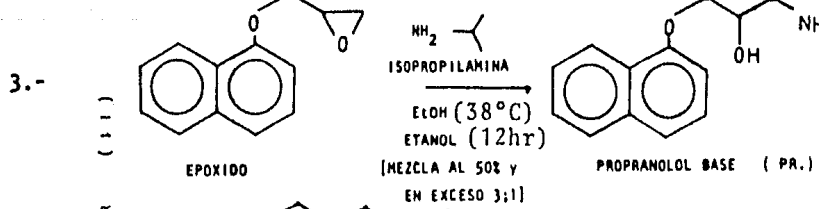
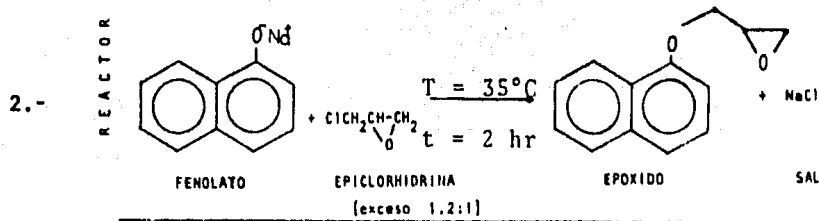
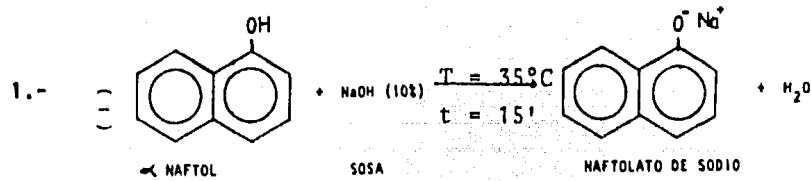
1ra) Que abarca las primeras dos reacciones efectuadas en el Reactor I y que son la formación del Naftolato y la del Epóxido.

2da) Que abarca las segundas dos reacciones efectuadas en el Reactor II y que son la formación del Propranolol base y de su clorhidrato.

Para cada caso es conveniente revisar las operaciones a efectuar, por lo que se hizo un resumen en base a las reacciones y los procedimientos a seguir :

REACCIONES INVOLUCRADAS EN EL PROCESO DE FABRICACION DE  
CLORHIDRATO DE PROPRANOLOL

REACCIONES



OPERACIONES A EFECTUAR EN EL PROCESO

Una vez formado el fenolato se hace reaccionar con la epichlorhidrina

en exceso, al finalizar la reacción se separan las fases y la organica se destila recuperando epichlorhidrina y alimentando el epoxido al Reactor II.

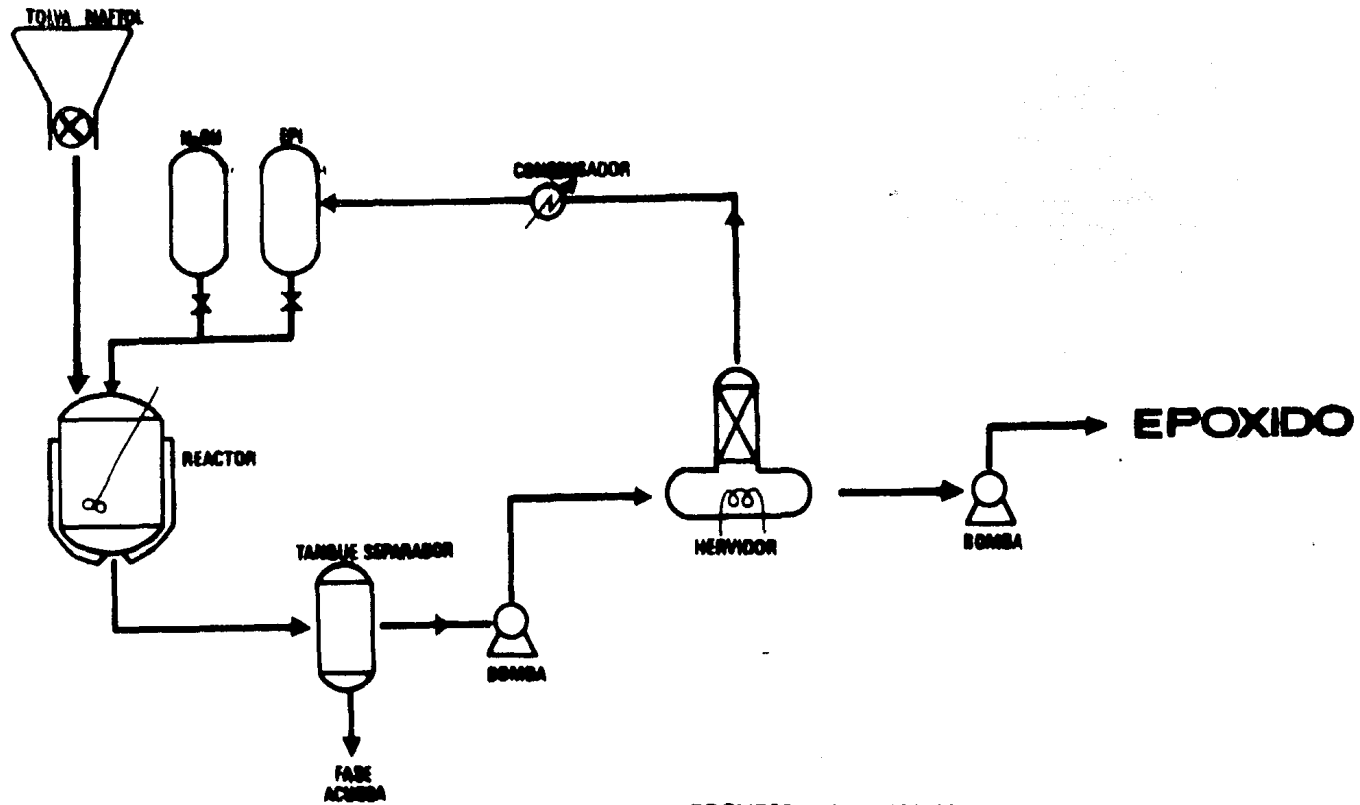
El epoxido se hace reaccionar con un exceso de isopropilamina disuelta en etanol al 50%. El producto se precipita en agua y se filtra. La fase líquida se destila recuperando reactivos, el sólido (Propranolol) se hace reaccionar con HCl formando el clorhidrato, se precipita con un exceso de HCl, se filtra y se cristaliza en tolueno.

Con estas consideraciones se analiza que equipos además de los reactores son necesarios para efectuar el proceso.

\* 1ra parte: reacciones 1 y 2

En el reactor se introducen primeramente  $\alpha$ -Naftol y sosa, posteriormente en el mismo equipo se agrega epiclorhidrina en exceso hasta llegar al epóxido. Por tanto se requiere una tolva para que el sólido ( $\alpha$ -Naftol) se alimente al Reactor I y dos tanques de almacenamiento de NaOH y Epiclorhidrina. Cuando se termina la reacción se forman dos fases la orgánica o superior y la acuosa o inferior. Ambas fases son difíciles de separar en el reactor, por lo que se necesita un tanque donde pueda visualizarse la separación de fases, desalojando la acuosa al drenaje y la orgánica (donde va el epóxido) conservarla. La fase orgánica lleva un exceso de epiclorhidrina que hay que separar del epóxido. Se había pensado en utilizar una torre de destilación, sin embargo debido a la gran diferencia que existe en los puntos de ebullición de los compuestos a separar será suficiente el uso de un rehervidor que resulta mucho más económico que una torre. (Epiclorhidrina: p.eb de 117°C ; Epóxido: p.eb de 190-199°C) Se requieren dos bombas, una que lleve la mezcla al rehervidor y otra que transporte el epóxido al reactor II para la siguiente fase del proceso.

En la figura # 3 aparece la parte del proceso que se ha descrito hasta aquí en forma de esquema de flujo, el reactor esta enchaquetado debido a que requiere calentamiento.



ESQUEMA DE FLUJO DE LA  
PRIMERA PARTE DEL PROCESO FIG. 3

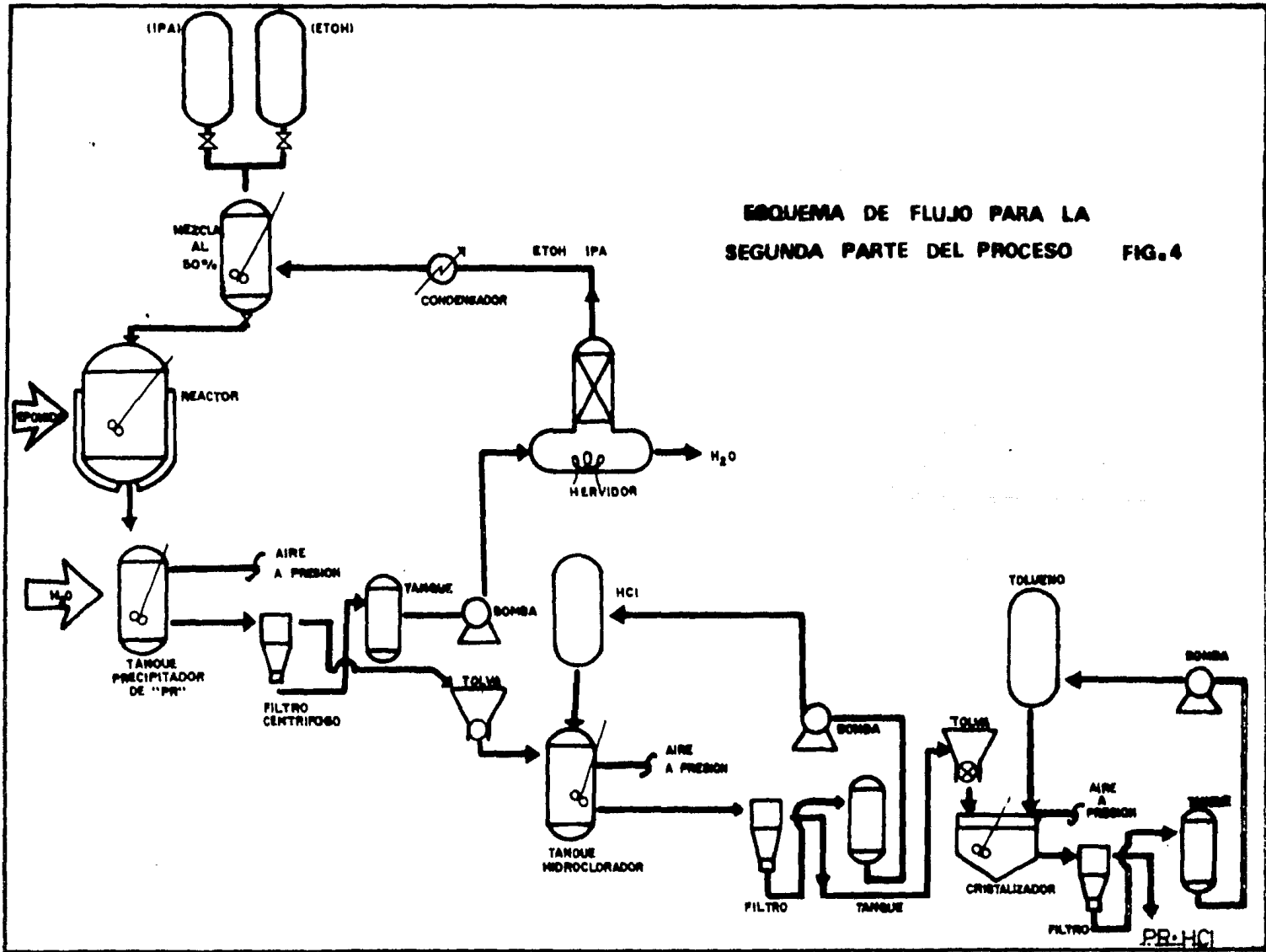


2da parte: reacciones 3 y 4

" El epóxido se hace reaccionar con una mezcla al 50 % de IPA y EtOH, el producto se precipita en agua y se filtra" Para esta operación se necesita alimentar la mezcla al reactor, lo que requiere de un tanque mezclador donde pueda controlarse eficientemente la concentración. También requiere de dos tanques de almacenamiento para IPA y Et OH . Como el producto de reacción se precipita en agua utilizar un tanque precipitador sería lo más conveniente, ya que usar el mismo reactor implica en el diseño un mayor volumen y un costo superior que si se utiliza un tanque agitado. Para filtrarlo se utiliza un filtro centrífugo debido a que los otros tipos (prensa, charolas) desperdician en su operación mucho producto, tratándose de un principio farmacéutico hay que cuidar este renglón en especial debido al elevado costo del principio activo. Para que el fluido pase por el filtro se necesita un compresor que por medio de aire ayude a separar el líquido del sólido. " La fase líquida se destila" Como la mezcla de EtOH e IPA no interesa separarla debido a que actúa como tal en la reacción no es necesario el uso de una torre de destilación que es cara con respecto a un hervidor. Por tanto se utilizará un hervidor, la mezcla se separa del agua por diferentes puntos de ebullición y se condensa recirculándose al tanque mezclador donde se determina su concentración y se le añade la IPA que le haga falta. Antes del hervidor es conveniente tener un tanque receptor del líquido filtrado y de ahí bombearlo al hervidor por medio de una bomba centrífuga.

"..el sólido propranolol se hace reaccionar con HCl formando el clorhidrato.." Se requiere sacar el sólido del filtro, colocarlo en una tolva dosificadora y en un tanque agitado añadir ácido clorhídrico logrando la reacción . En este caso se requiere un tanque de almacenamiento de clorhídrico. " ..se precipita con exceso de HCl, se filtra y se cristaliza en tolueno." La precipitación puede efectuarse en el tanque antes mencionado, pero como el contenido pasará por un filtro habrá que añadir el equipo del compresor y un tanque donde se almacene el líquido filtrado (que es HCl) con una bomba que recircule a su tanque de almacenamiento. El sólido se pasa a una tolva, que junto con un tanque de tolueno servirán para adicionar sus respectivas sustancias al cristalizador. En el cristalizador se lleva una operación similar se calienta la solución y después por medio de un compresor de aire se expulsa el fluido hacia un filtro donde el líquido (tolueno) se recibe en un tanque y por medio de una bomba se recircula al tanque de almacenamiento. Por otro lado el sólido es el Clorhidrato de Propranolol, producto final del proceso. (figura 4.)

Si se comparan los dos diagramas se observará que existen equipos con funciones similares en distintas etapas del proceso, por lo que dichas etapas podrían llevarse a cabo en un mismo equipo. Tal es el caso del rehervidor, de los equipos repetitivos tanque agitado-filtro-tanque receptor-bomba-tolva. En este último caso las tolvas conviene tener una por equipo para un mejor manejo de los materiales. Juntando las fig.3 y 4 y eliminando



ESQUEMA DE FLUJO PARA LA SEGUNDA PARTE DEL PROCESO FIG.4

equipos repetitivos incesarios se llega al diagrama de flujo que aparece en la figura 5. En él pueden apreciarse los equipos que conformaran la planta productora de clorhidrato de propranolol. Se les ha asignado una clave para facilitar la nomenclatura de los mismos durante el desarrollo de la ingeniería básica. Dichas claves se enlistan a continuación mencionando brevemente el uso del equipo:

- \* R-I            Obtención del epóxido
- \* R-II           Obtención de propranolol
- \* TA-01          Para almacenar Hidróxido de sodio (NaOH)
- \* TA-02          Para almacenar Epiclorhidrina (EPI)
- \* TA-03          Para almacenar Isopropilamina (IPA)
- \* TA-04          Para almacenar Etanol (EtOH)
- \* TA-05          Para almacenar Acido Clorhídrico (HCl)
- \* TA-06          Para almacenar Tolueno
- \* TA-07          Tanque mezclador de IPA y EtOH
- \* TA-08          Tanque precipitador de PR. y PR'HCl
- \* TA-09          Tanque separador de fases
- \* TA-10          Tanque receptor del líquido filtrado
- \* FC-01          Filtro centrifugo para filtrar : PR. ; PR'HCl y PR'HCl cristalizado
- \* CR-01          Cristalizador para purificar PR'HCl
- \* TO-01          Tolva con  $\alpha$ .-Naftol
- \* TO-02          Tolva con PR.
- \* TO-03          Tolva con PR.HCl

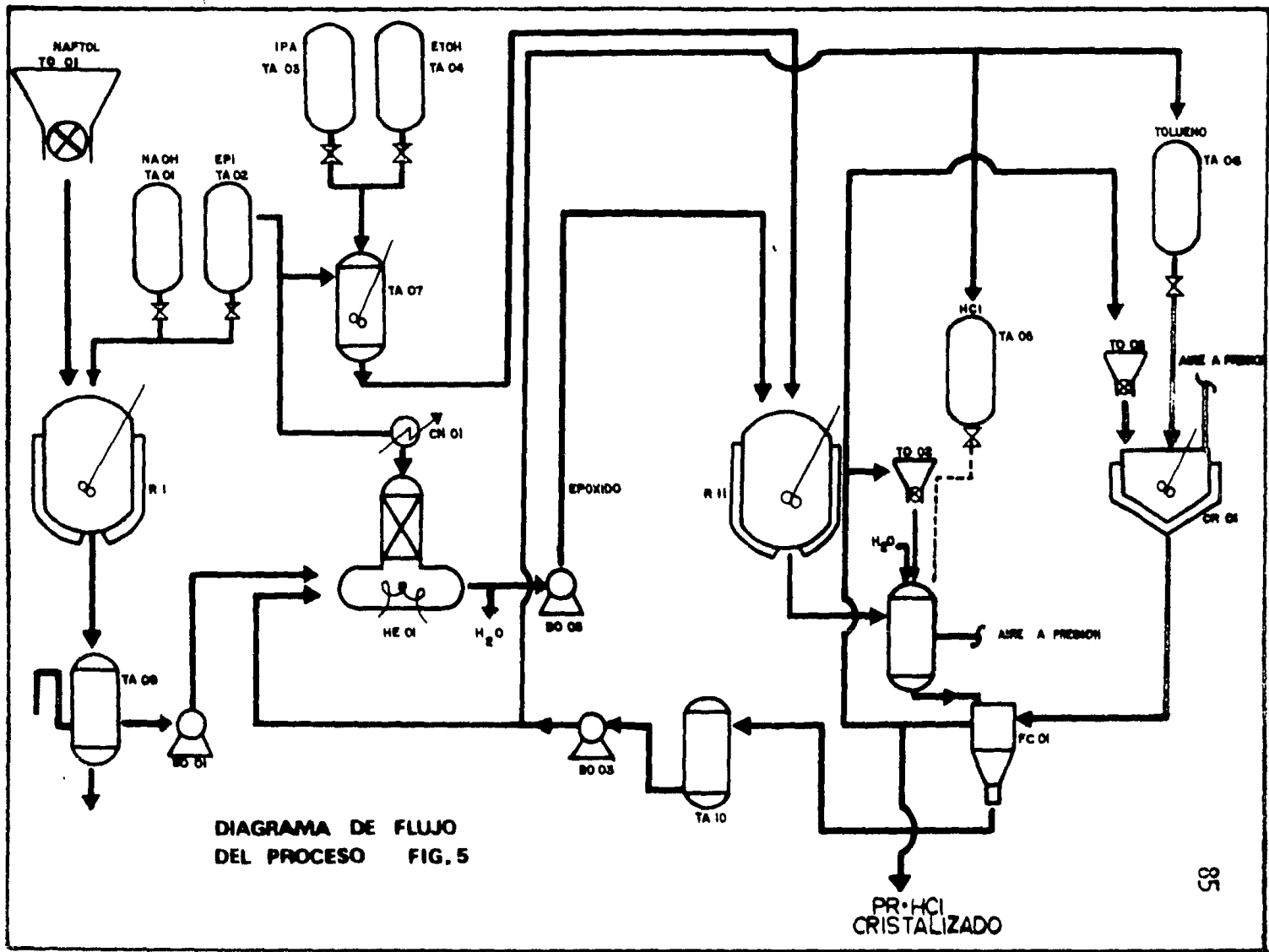


DIAGRAMA DE FLUJO  
DEL PROCESO FIG. 5

PR·HCl  
CRISTALIZADO

- \* HE-01 Hervidor para recuperar EPI y la mezcla IPA con EtOH.
- \* CN-01 Condensador unido al HE-01 que pasa el vapor a líquido.
- \* BO-01 Bomba en TA-09
- \* BO-02 Bomba en HE-01
- \* BO-03 Bomba en TA-10

El orden de los equipos aparentemente arbitrario se ha colocado así debido a un algoritmo de cálculo que permite que los primeros diseños se utilicen en equipos subsecuentes facilitando paulatinamente la obtención de las dimensiones y características de los mismos.

En el inciso siguiente que trata de dimensionamiento preliminar del equipo se respetará la secuencia aquí mostrada.

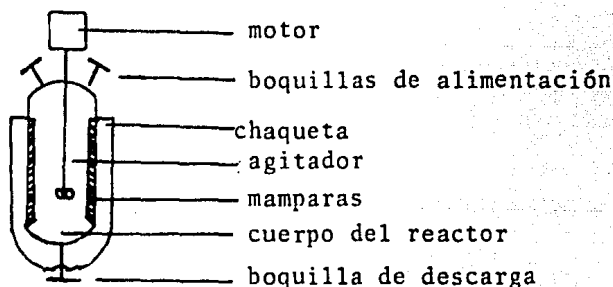
#### 4.4 DIMENSIONAMIENTO PRELIMINAR DEL EQUIPO

##### A) ESPECIFICACION DE LOS REACTORES

Se analizó en 3.6 la conveniencia de utilizar dos reactores en el proceso logrando así un aprovechamiento óptimo del tiempo en el que transcurre el mismo.

Se observa en el diagrama de flujo que en el Reactor I, en adelante (R-I), se lleva a cabo la reacción de formación del naftolato y este con la epiclorhidrina para producir el epóxido intermedio. En el Reactor II, en adelante (R-II), el epóxido reacciona con isopropilamina obteniendo el Propranolol base.

Un reactor consta básicamente de:



por lo que a un fabricante le interesa conocer las dimensiones del mismo, el material de construcción y las especificaciones de los accesorios : mamparas, agitador y boquillas.

\* Cálculo de (R-I)

Como puede verse en la tabla 4.1 el volumen mínimo necesario de (R-I) debe ser  $55.23 \text{ lt} + 14.24 \text{ lt} = 69.47 \text{ lt}$ . Considerando que se recomienda no llenar el reactor más allá del 80 % de su capacidad el volumen de diseño del mismo debe ser  $69.47 / .80 = 86.85 \text{ lt}$

Por tanto las características de operación de (R-I) serán :

$$V = 87 \text{ litros}$$

$$P_{op} = 586 \text{ mmHg} = 11.37 \text{ psia}$$

$$T_{op} = 35 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$P_{dis} = P_{op} + P_{hidrostática} + 10 \%$$

(se calculará más adelante porque desconocemos

la altura del reactor  $P_h = h * g_c * \rho$  )

$$T_{dis} = T_{op} + 15 \text{ }^\circ\text{C} = 50 \text{ }^\circ\text{C}$$

cálculo del diámetro y altura:

De la ecuación del volumen en función del diámetro y la altura (H)

$$V = \pi \frac{D^2}{4} * H + \pi \frac{D^3}{12} \quad \dots \text{ Ec (1)}$$

podemos conocer D y H ya que existen relaciones D:H recomendadas en función de la presión a la que va a ser sometido el reactor.

Rango Presión (psia)	D : H
0 - 250	1 : 3
250 - 500	1 : 4
arriba de 500	1 : 5



Por tanto la relación será 1:3 lo que implica que  $D = 1/3 H$ .

Sustituyendo dicho valor y considerando que  $V = 0.087 \text{ m}^3$  en la

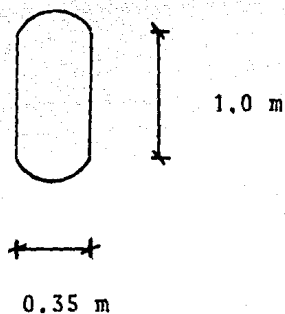
Ec.1 queda

$$H = 0.964 \text{ m ; } 1.00 \text{ m}$$

$$D = 0.321 \text{ m , } 0.35 \text{ m}$$

que son las dimensiones del

reactor.



determinación de los materiales :

Los materiales de construcción dependen de los reactivos y productos involucrados y a la temperatura de diseño, que en este caso será de 50 °C.

Los reactivos necesarios son:

$\alpha$ - Naftol

NaOH

Epiclorhidrina

Los productos obtenidos son:

NaCl

Epóxido

En el capítulo 23 Ref.<sup>(54)</sup> aparecen datos mecánicos y características de resistencia de los materiales de construcción empleados en la fabricación de los diversos equipos de proceso. De todos los reactivos y productos involucrados el hidróxido de sodio es el más corrosivo, aunque también se encontraron datos para otras dos sustancias.

En la tabla 4.3 aparecen los materiales más adecuados para la construcción del reactor, en ella se observa que el vidrio y el acero inoxidable 316 son los mejores. Se escogió el acero 316 por ser más económico que el equipo vidriado.

En cuanto al material de la chaqueta, la temperatura de operación será de 35 °C por lo que bastará utilizar agua en el calentamiento de la reacción, esto hace que el acero al carbón sea el material elegido para la misma al considerarse como suficientemente bueno.

En la tabla 4.4 se muestran características más importantes de los materiales seleccionados para el reactor y la chaqueta. Con estos datos podemos calcular los espesores.

$$\text{espesor tapas} = \frac{0.885 P * L}{S * E - 0.1P} \quad \dots \text{Ec.2}$$

torisféricas

donde:

- P = Presión en lb/in<sup>2</sup>
- L = Radio interno = 0.35m = 13.77 in.
- S = Esfuerzo máximo permisible en lb/in
- E = Eficiencia de soldadura = 0.8 (adimensional)

TABLA 4.3<sup>(54)</sup> Desgaste por corrosión de diversos materiales posibles para (R-I)<sup>(mpy \*)</sup>

MATERIAL	SUSTANCIA		
	$\alpha$ -Naftol	NaOH	NaCl
VIDRIO	--	.005	.005
HASTELOY	.02	.002	.002
Fe-Si	.002	.02	.002
ACERO SS316	--	--	--
ACERO Cr INOX.	.02	--	.02
ALUMINIO	.005	.05	--

\* valores en pulgadas por año

TABLA 4.4 (54) Características de los materiales seleccionados para (R-I)

	ACERO INOXIDABLE SS 316	ACERO AL CARBON
COMPOSICION(%)	Fe 68.4; Cr 18; Ni 11; Mo 2.5; C .1	Fe 99.1 ; Mn .45; Si .25; C .2
ESFUERZO MAXIMO PERMI- TIDO (lb/in <sup>2</sup> )	18,700	15,000
RESISTENCIA A TENSION (lb/in <sup>2</sup> )	120,000	90,000
DENSIDAD (lb/in <sup>3</sup> )	0.29	0.284
PUNTO DE FUSION ( °C)	2500-2550	2760
CALOR ESPECIFICO (Btu/lb°F)	0.12	0.107
COEF. TERMICO DE EXPANSION (in/°F)	$8.9 \times 10^{-6}$	$6.7 \times 10^{-6}$
CONDUCTIVIDAD TERMICA (Btu/ft <sup>2</sup> hr°F) <u>in</u>	113	360
RESISTENCIA ELECTRICA (ohms)	445	60

El esfuerzo máximo permisible aparece en la tabla 4.4 y la presión de diseño hay que calcularla como se mencionó en páginas anteriores:

$$P_{dis} = P_{op} + P_h + 10\% \dots \text{Ec 3}$$

$$P_h = h * g/g_c * \rho \dots \text{Ec 4}$$

donde :

$$h = \text{altura} : .80 \text{ m} = 2.65 \text{ ft}$$

$g/g_c$  = factor de conversion gravitacional en  $\text{lb/lb}$

$\rho$  = densidad en  $\text{lb/ft}^3$

$$\rho = \rho_{\text{NaOH}(10\%)} x_1 + \rho_{\text{epic}} x_2$$

$x$  = fraccion mol

$$\text{NaOH Kgmol} = \frac{61.13 \text{ Kg}}{18 * .9 + 40 * .1} = 0.84 \text{ Kgmol}$$

$$\text{Epic Kgmol} = \frac{17.03 \text{ Kg}}{92 \text{ Kg/Kgmol}} = 0.18 \text{ Kgmol}$$

$$1.02 \text{ Kgmol}$$

$$x_1 = 0.84/1.02 = 0.82$$

$$x_2 = 0.18$$

$$\text{NaOH} = 1.12$$

$$\text{epic} = 1.18$$

$$\rho = 1.13 \text{ Kg/lt} = 71 \text{ lb/ft}^3$$

$$P_h = 188 \text{ lb/ft}^3 = 1.3 \text{ psia}$$

$$P_{dis} = 11.8 + 1.3 + 10 \% = 14.4 \text{ psia}$$

por tanto el espesor en las tapas torisféricas según Ec.2 queda ;

$$\frac{0.885 * 14.4 * 13.77}{18700 * 0.8 - 0.1 * 13.1} = 0.01 \text{ in}$$

espesor de la  
parte recta

$$t = \frac{P * L}{S * E - 0.6P} \quad \dots \text{ Ec. 5}$$

$$S * E - 0.6P$$

$$t = 0.012 \text{ in}$$

El espesor comercial más cercano a los calculados es el de 1/8 in, cuyo peso por  $\text{m}^2$  es de 25 Kg, por lo que conociendo el area del reactor se conoce el peso del mismo

$$A_{(R-I)} = \text{Area lado recto} + \text{Area tapas} \quad \dots \text{ Ec.6}$$

$$\overline{\Pi} * D * H + 4 \overline{\Pi} * r * h \quad \text{donde } h=r/2$$

$$A_{(R-I)} = 1.3 \text{ m}^2$$

$$\text{Peso (R-I)} = 25 \text{ Kg/m}^2 * 1.3 \text{ m}^2 = 32.25 \text{ Kg}$$

cálculo de las mamparas:

Se recomienda que en su longitud sean el 85% de la parte recta y su ancho sea el 10% del diámetro del reactor, por lo que las dimensiones serán:

Ancho : 3.5 cm; se toman de 4 cm

Largo : 85 cm

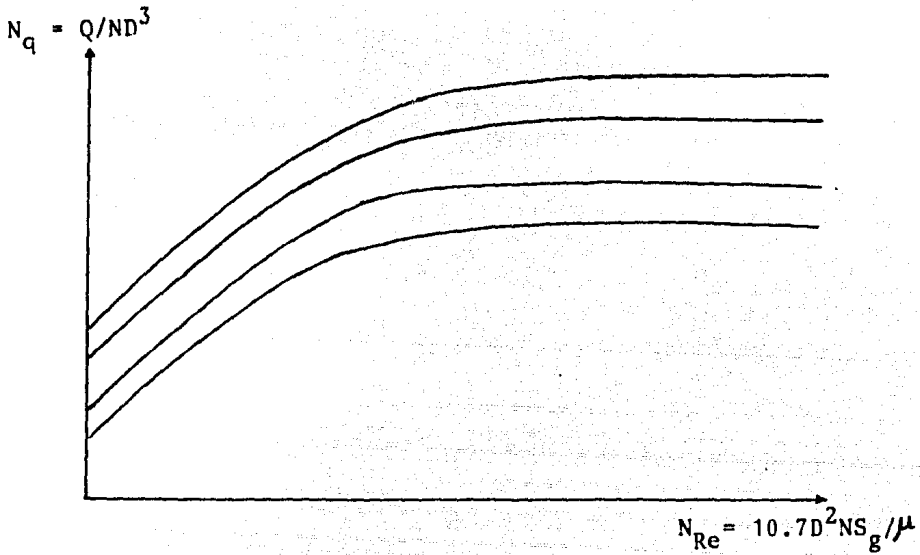
Area de contacto:  $0.034 \text{ m}^2$

Peso por mampara: 7 Kg

cálculo del agitador:

En la Ref. (30) se calcula el agitador partiendo de la viscosidad y de la gravedad específica del líquido que se va a manejar.. En función de la viscosidad se recomienda una velocidad de flujo.

Aparece una grafica cuyas coordenadas son el número de bombeo ( $N_q$ ) y el número de Reynolds ( $N_{Re}$ ) para diferentes relaciones entre el diámetro del impulsor y el del reactor.



donde:

D = diámetro impulsor (in)

T = diámetro del reactor (in)

Q = capacidad efectiva de bombeo ( $\text{ft}^3/\text{min}$ )

N = velocidad del impulsor (RPM)

$S_g$  = gravedad específica

$\mu$  = viscosidad en cp.

interesa saber el diámetro del agitador y su velocidad  
por tanto:

1ro.-suponer un valor de la relación D/T

obteniendo D

2do.-con D se lee  $N_q$  y se obtiene N

3ro.-con N se obtiene  $N_{Re}$



4to.- Si  $N_{Re}$  intersecta simultaneamente con  $N_q$  y  $D/T$  la suposición fue correcta, si no, repetir 1er paso.

$$N_q = Q/ND^3 \quad \dots \text{Ec 7}$$

$$Q = V_b A \quad \dots \text{Ec 8}$$

$$V_b = \text{velocidad recomendada} = 60 \text{ ft/min}$$

$$A = \text{area del reactor} = 1.3m^2 = 14 \text{ ft}^2$$

$$Q = 846 \text{ ft}^3/\text{min}$$

$$D/T = 0.3$$

$$D = T * 0.3 : T = .35m = 13.68 \text{ in}$$

$$D = 4.10 \text{ in}$$

$$N_q = 0.75$$

$$N = 17 \text{ RPM}$$

$$N_{Re} = 10.7 D^2 N S_g/\mu \quad \dots \text{Ec 9}$$

$$S_g = \rho_{liq} / \rho_{H_2O} \quad \dots \text{Ec 10}$$

$$S_g = 1.13$$

$$\mu^{1/3} \text{ mezcla} = x_1 \mu_{NaOH}^{1/3} + x_2 \mu_{Epic}^{1/3} \quad \dots \text{Ec.11}$$

$$NaOH = 1 \text{ cp.}$$

$$Epic = 2.1 \text{ cp.}$$

mezcla = 1.05 cp.

Peso : 2 Kg (aprox)

$$N_{Re} = 4041$$

cálculo de la potencia del motor que mueve al agitador:

utilizando la ecuación.

$$H_p = \left( \frac{D}{39.4} \right)^5 (n S_g N^3) \quad \dots \text{Ec 12}$$

n = número de propelas = 4

$$H_p = 0.26$$

por tanto se utilizará el motor comercial más cercano que corresponde a 1/2 Hp.

determinación de las boquillas:

Serán dos boquillas de alimentación y una de descarga, las tres en acero inoxidable SS 316.

boquillas de alimentacion D = 0.1 m

boquilla de descarga D = 0.15 m

( peso aprox. por boquilla : 1 Kg)

Habrán boquillas auxiliares para mantenimiento y limpieza, manómetro, termómetro.

determinación de la carga

térmica:

Para calcular la carga térmica se considera:

- a) calentamiento de reactivos a T de reacción
- b) calor de solución
- c) calor de reacción
- d) calor absorbido por el reactor
- e) pérdidas de calor

$$Q = m * C_p * \Delta T \quad \dots \text{Ec } 13$$

$$\Delta T = 35^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C} = 15^\circ\text{C}$$

SUSTANCIA	Kg	Cp (Kcal/Kg°C)	$\Delta T$ (°C)	Q (Kcal)
$\alpha$ -Naftol	22.11	.24	15	79.59
NaOH (10%)	61.3	.83	15	769.78
Epiclorhidrina	17.03	.364	15	92.98
Reactor y accesorios	50.5	.12	15	90.90

$$\Sigma Q = 1\ 033.25$$

Se carece de datos de calor de solución y de reacción en la literatura para estas reacciones, por lo que se tendrían que determinar experimentalmente.

Estos calores al igual que las pérdidas pueden despreciarse debido a que la temperatura de operación es muy baja, además en un momento dado podría aislarse el reactor para evitar pérdidas considerables .

Por la chaqueta circulará agua a 35 °C manteniendo un  $\Delta T = 15 \text{ }^\circ\text{C}$  . Con la ecuación 12 se calcula la masa de agua necesaria en la chaqueta y con ella el claro de la misma:

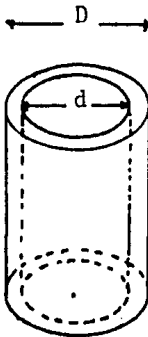
$$m = Q/Cp\Delta T$$

$$m = 71.69 \text{ Kg}$$

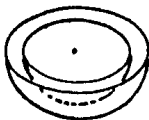
$$V = 72 \text{ lt (aprox)}$$

El espesor del claro de la chaqueta está dado por:

$$\text{Claro Chaqueta} = \frac{D - d}{2} \quad \text{Ec. 14}$$



volumen cilindro hueco



volumen tapa

Mientras que el volumen de la chaqueta se calcula por la ecuación:

$$V_{ch} = V_{cilindro\ hueco} + V_{tapa} \quad \dots \text{ Ec.15}$$

$$h * \frac{\pi}{4} (D^2 - d^2) + h * \frac{\pi}{6} (3/4 D^2 + h^2) = VTR$$

$$h = .8m$$

$$h = 1/2 D$$

$$D = ?$$

$$D = ?$$

$$d = .35 m$$

VTR = volumen tapa reactor

$$h = .17 m$$

$$D = .35 m$$

El volumen ya lo conocemos, pero de Ec 14 podemos conocer "D" y con ello el claro de separación entre el reactor y la chaqueta. Haciendo explicita la Ec.14 para "D" obtenemos:

$$D = 0.50m$$

claro de la chaqueta = 0.075 m = 2.95 in ; 3 in (aprox)

Con estas dimensiones y un gasto mínimo de agua que circule por la chaqueta aseguramos que las condiciones de reacción para (R-I) serán satisfactorias.

\* Cálculo de (R-II)

Siguiendo la misma metodología que para R-I

$$V_{(R-II)} = \frac{V_{\text{epoxi}} + V_{\text{IPA}} + V_{\text{EtOH}}}{0.8}$$

$$= \frac{19.81 + 39.35 + 34.47}{0.8} = 117.35 \text{ lt.}$$

por tanto  $V_{(R-II)dis} = 120 \text{ lt}$

$$P_{op} = 11.37 \text{ psia}$$

$$T_{op} = 38^{\circ}\text{C}$$

$$T_{dis} = 50^{\circ}\text{C}$$

de la Ec. 1

$$D = 0.40 \text{ m}$$

$$H = 1.10 \text{ m}$$

los reactivos y productos involucrados son:

- Epoxido
- Isopropilamina (IPA)
- Etanol
- Propranolol

por lo que el material seleccionado es:

Acero inoxidable SS 304 (17 % Cr)

de dicho material se requieren los siguientes datos:

Esfuerzo máximo permisible = 17 506 lb/in<sup>2</sup>

Calor específico = 0.12 Kcal/Kg °C

Desgaste a la corrosion (EtOH) = 0.002 in / año

calculando los espesores Ec.2 a Ec.5 :

$t_{\text{tapas}} = 0.013$  "

$t_{\text{cuerpo}} = 0.015$  "

$t_{\text{(R-II)}} = 0.125$  " (espesor comercial)

Peso por m<sup>2</sup> de (R-II) = 26,3 Kg/m<sup>2</sup>

Area (R-II) = 1.63 m<sup>2</sup>

Peso (R-II) = 43 Kg

calculando las mamparas :

ancho = 4 cm

largo = 94 cm

area de contacto = 0.038 m<sup>2</sup>

peso/mampara : 7.4 Kg (aprox)

calculando el agitador:

D/T = 0.25

D = 4.0 in

Nq = 0.8

Vb = 60 ft/min

Q = 1053 ft<sup>3</sup>/min (EC.8)

Sg = 0.88 (EC.10)

$\mu = 1.36$  (EC.11)

N<sub>Re</sub> = 2200 (Ec.9)

Hp = 0.3

por tanto las características del agitador serán:

$$D = 4 \text{ in}$$

$$L = 1,1 (.8) = 88 \text{ cm} = 36.6 \text{ in}$$

$$H_p = 1/2$$

$$\text{Peso aproximado} = 2 \text{ Kg}$$

Material : acero SS 304

determinando las boquillas :

Se utilizaran dos boquillas de alimentación y una de descarga

$$\text{Boquilla alimentación } D = 0,1 \text{ m}$$

$$\text{Boquilla descarga } D = 0,15 \text{ m}$$

Las boquillas auxiliares: limpieza y mantenimiento, manómetro y termómetro.

determinando las cargas térmicas :

SUSTANCIA y/o EQUIPO	Kg	Cp(Kcal/Kg°C)	dT	Q (Kcal)
Epóxido	30,68	0,38	18	210
IPA	27,15	0,70	18	342
EtOH	27,15	0,50	18	247
Reactor y accesorios	62,80	0,12	18	136

$$\Sigma Q = 935 \text{ Kcal}$$

$$\text{Masa de agua por la chaqueta} = 51.94 \text{ Kg}$$

$$\text{Flujo de agua por la chaqueta} = 52 \text{ lt/min}$$

$$\text{Claro de la chaqueta} = 0.35 \text{ m} = 1.37 \text{ in: } 1.5 \text{ in aprox.}$$



## B) ESPECIFICACION DE LOS TANQUES

En el diagrama de flujo pueden observarse tres tipos de tanques:

- \* De Almacenamiento
- \* De Agitación
- \* De Proceso

\* Cálculo de Tanques de Almacenamiento

En estos equipos se almacenan las materias primas del proceso y corresponden a las claves TA-01 a TA-06.

Los tanques serán de acero inoxidable SS 304 excepto TA-01 y TA-05 que almacenarán NaOH y HCl respectivamente y por tanto debe utilizarse un acero de mayor calidad SS 316. El espesor de los tanques será de 1/8 " considerando que en tanques  $P_{dis} = P_{atm} = 11.37 \text{ psia}$  y  $T_{dis} = T_{atm} = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ . Se almacenará materia prima para un mes de operación : 10 lotes de producción.

Clave	1 Lote (lt)	10 Lotes (lt)	Capacidad Tanque (lt)	D (m)	H (m)
TA 01 (NaOH)	55.23	552.30	690	0.65	1.95
TA 02 (EPI)	14.42	144.20	180	0.41	1.23
TA 03 (IPA)	39.35	393.50	492	0.57	1.71
TA 04 (EtOH)	34.72	347.20	434	0.54	1.64
TA 05 (HCl)	78.39	783.90	976	0.72	2.16
TA 06 (Tolueno)	16.43	164.30	205	0.42	1.28

( Ec.1 a Ec 5)

\* Cálculo de Tanques Agitados

Se tienen tres tanques agitados, cada uno maneja volúmenes diferentes como puede observarse en la Tabla 4.1 (  $P_{dis} = 11.37$  psia ;  $T_{dis} = 20$  °C )

- TA 07 Tanque mezclador de IPA y EtOH;  $V = 93.88$  lt  
 TA 08 Tanque Precipitador  
     - para PR.  $V = 121.49$  lt  
     - para PR'HCl  $V = 78.39$  lt  
 TA 09 Tanque receptor de líquido filtrado  
     - para PR.  $V = 121.49$  lt  
     - para PR'HCl  $V = 78.39$  lt  
     - para PR'HCl cristalizado  $V = 40$  lt

Para TA 07 se utilizará SS 304 con un espesor de 1/8"

Para TA 08 y TA 09 se escoge el volumen mayor para el diseño de los mismos que en ambos casos es de 121.49 lt. El material de construcción para los dos tanques será SS 316 debido al manejo de HCl.

Clave	1 Lote (lt)	Capacidad Tanque (lt)	D (m)	H (m)	A G I T A D O R			
					D/T	D (m)	L (m)	Hp
TA 07	93.88	117.4	0.36	1.06	0.25	0.09	0.84	1/2
TA 08	121.49	151.9	0.38	1.16	0.40	0.15	0.93	2
TA 09	121.49	151.9	0.38	1.16	0.40	0.15	0.93	2

(Ec.1 a Ec.12)

\* Cálculo del Tanque de Proceso

El tanque denominado de proceso es el que recibe los líquidos filtrados. A él llegan 3 líquidos diferentes provenientes de diversas partes del proceso:

TA 10 Tanque receptor de líquido filtrado

$$V_1 = V_{\text{IPA}} + V_{\text{EtOH}} + V_{\text{H}_2\text{O}} = 88.55 \text{ lt} \quad (\text{Tabla 4.1})$$

$$V_2 = V_{\text{HCl}} = 78.39 \text{ lt}$$

$$V_3 = V_{\text{Tolueno}} = 16.43 \text{ lt} = 14.13 \text{ Kg} / 0.86 \text{ Kg/lt}$$

Para el diseño del tanque se escoge el volumen mayor y el material que mejor soporte al líquido más corrosivo.

A  $P_{\text{dis}} = 11.37 \text{ psia}$  y  $T_{\text{dis}} = 20 \text{ }^\circ\text{C}$  queda por tanto :

$$V = 88.55 \text{ lt}$$

material SS 316 de 1/8 " espesor.

Clave	Lote (lt)	Capacidad Tanque (lt)	D (m)	H (m)
TA 10	88.55	104.17	0.34	1.00

(Ec.1 a Ec 5)

## C) ESPECIFICACION DEL FILTRO CENTRIFUGO

El filtro centrífugo FC-01 manejará

3 flujos diferentes :

\* El que proviene de TA-08 con PR. , H<sub>2</sub>O, IPA  
y EtOH.

\* El que proviene de TA-08 con PR·HCl y HCl.

\* El que proviene del cristalizador CR-01 con  
tolueno y PR·HCl cristalizado.

En el primer caso mencionado:

Masa del sólido 35.06 Kg

Volumen del líquido = 182.44 lt:

$$\rho_1 = 0.97 \text{ Kg/lt}$$

$$\rho_s = 1.73 \text{ Kg/lt}$$

$$\mu = 1.36 \text{ cp}$$

En el segundo caso mencionado:

Masa del sólido = 40 Kg

Volumen del líquido = 78.39 lt

$$\rho_1 = 1.18 \text{ Kg/lt}$$

$$\rho_s = 1.8 \text{ Kg/lt}$$

$$\mu = 1.9 \text{ cp}$$

En el tercer caso mencionado:

Masa del sólido = 40 Kg

Volumen del líquido = 16.43 lt

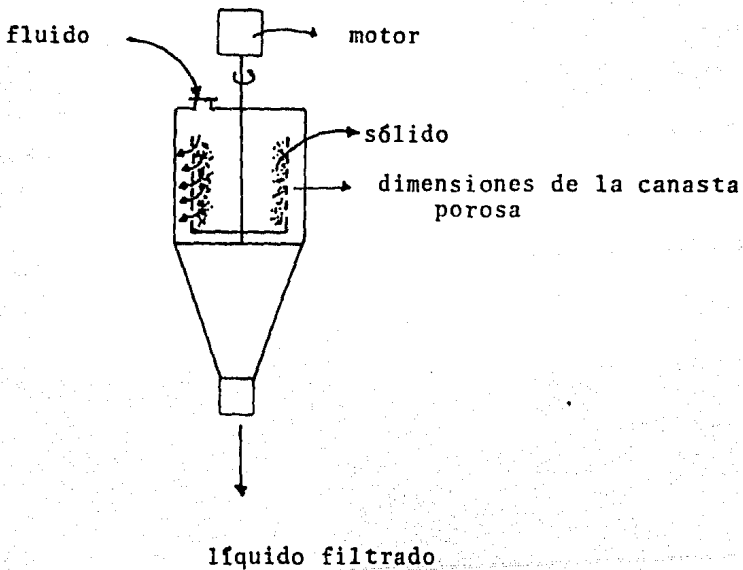
$\rho_l = 0.86 \text{ Kg/lt}$

$\rho_s = 1.86 \text{ Kg/lt}$

$\mu = 0.69 \text{ cp}$

Del filtro centrífugo se requiere conocer :

- \* Dimensiones de la canasta porosa
- \* Potencia del motor
- \* Material de construcción.



Las Bases de Diseño son :

Masa del sólido = 40 Kg

Volumen del líquido = 182.44 lt.

Tiempo de filtrado = 1 hr

$\rho_1 = 1.18 \text{ Kg/lt}$

$\rho_s = 1.8 \text{ Kg/lt}$

$\mu = 1.9 \text{ cp}$

Espesor de torta = 1 in

Material de construcción = SS 316

La canasta porosa por tanto debe tener capacidad para manejar un flujo de 183 lt/hr del fluido.

Para calcular las dimensiones de la canasta es indispensable conocer el area de filtrado que el equipo debe tener y que se obtiene en función del volumen del sólido y el espesor de la torta:

$$A = V/\text{espesor} \quad \dots \text{ Ec 16}$$

$$V = M/\rho_s \quad \dots \text{ Ec 17}$$

$$V = 40 \text{ Kg} / \frac{1.8 \text{ Kg}}{\text{lt}} = 22.221 \text{ t} = 0.022 \text{ m}^3$$

$$\text{Espesor} = 1 \text{ in} = 2.54 \text{ cm} = 0.0254 \text{ m}$$

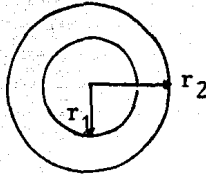
$$A = 0.87 \text{ m}^2$$

Como la canasta es cilíndrica y suponiendo que  $D = 1/3 H$  se obtienen las dimensiones de la misma:

$$A = \pi \cdot D \cdot H \quad \dots \text{Ec 18}$$

$$H = 0.91 \text{ m} ; H_{\text{dis}} = 1.0 \text{ m}$$

$$D = 0.30 \text{ m}$$



$$r_2 = 0.15 \text{ m}$$

$$r_1 = 0.124 \text{ m}$$

El motor que se requiere para el filtro centrífugo depende del tamaño de la canasta y de la velocidad necesaria para la misma (Revoluciones Por Minuto, RPM).

De la Ref. (54) se obtiene

la expresión siguiente para filtros centrífugos :

$$Q = \frac{\rho \omega^2 (r_2^2 - r_1^2)}{2\mu (\alpha mc/A_L A_a + Rm/A_2)} \quad \dots \text{Ec 19}$$

Donde :

$$Q = \text{Flujo volumétrico en ft}^3/\text{seg}$$

$$= 188 \text{ lt/hr} = 0.0018 \text{ Ft}^3/\text{seg}$$

$$\rho = \text{Densidad del líquido en lb/ft}^3$$

$$= 1.18 \text{ Kg/lt} = 73.5 \text{ lb / ft}^3$$

$$w = \text{Velocidad rotacional en radianes/seg}$$

$$r_1 = \text{Radio a la torta en la canasta porosa en ft}$$

$$= 0.124 \text{ m} = 0.40 \text{ ft}$$

$$r_2 = \text{Radio a la pared en la canasta porosa en ft}$$

$$= 0.15 \text{ m} = 0.48 \text{ ft}$$

$$\mu = \text{viscosidad del líquido en lb/ft-sec}$$

$$= 1.9 \text{ cp} = 0.0013 \text{ lb/ ft-sec}$$

$$\alpha = \text{Resistencia específica promedio de la torta en ft/lb}$$

$$= 3.62 \text{ E } 10 \text{ m/Kg} = 5.39 \text{ E } 10 \text{ ft/lb}$$

$$m_c = \text{Masa de la torta en la canasta en lb}$$

$$= 40 \text{ Kg} = 88 \text{ lb}$$

$$R_m = \text{Resistencia del medio filtrante en ft/lb}$$

$$= 3.4 \text{ E } 10 \text{ m/Kg} = 5.07 \text{ E } 10 \text{ ft/lb}$$



$$A_2 = \text{Area del medio filtrante en ft}^2$$

$$= 0.87 \text{ m}^2 = 9.36 \text{ ft}^2$$

$$A_L = \text{Media logarítmica del area de la torta en ft}^2$$

$$A_L = \frac{2 \pi b (r_2 - r_1)}{\ln r_2 / r_1} \quad \dots \text{ Ec 20}$$

donde b es la altura de la canasta en ft

$$b = 1.0 \text{ m} = 3.28 \text{ ft}$$

$$A_L = 9.04 \text{ ft}^2$$

$$A_a = \text{Media aritmética del area de la torta en ft}^2$$

$$A_a = (r_2 + r_1) \pi b \quad \dots \text{ Ec 21}$$

$$A_a = 9.06 \text{ ft}^2$$

Con la ecuación 19 encontramos el valor "w" y este lo transformamos a RPM.

$$w = 77.5 \text{ radianes / seg} = 740 \text{ RPM}$$

En la tabla 19-29 de la Ref. (54) se

ve que aparecen los motores comerciales más utilizados en función del diámetro de la canasta, velocidad y flujo manejado.

$$D = 0.30\text{m} = 11.81\text{ in}$$

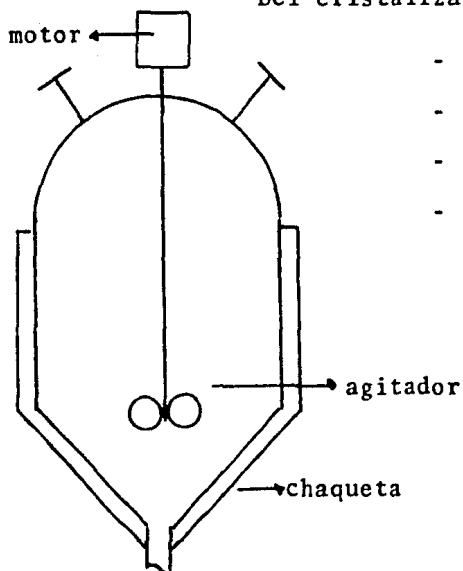
$$v = 740\text{ RPM}$$

$$Q = 180\text{ lt/hr} = 0.78\text{ GPM (Galones por Minuto)}$$

Aunque no hay uno que coincida exactamente con las condiciones de operación del sistema, se escoge el de 3 Hp.

#### D) ESPECIFICACION DEL CRISTALIZADOR

Del cristalizador CR-01 se desea conocer:



- Volumen y Dimensiones.
- Material de construcción
- Agitador y motor
- Condiciones de operación de la chaqueta.

Al cristalizador entrará clorhidrato de propranolol y tolueno. Por lo que el volumen necesario para este equipo:

$$V_{PR \cdot HCl} = 40 \text{ Kg} / 1.8 \frac{\text{Kg}}{\text{lt}} = 22.22 \text{ lt}$$

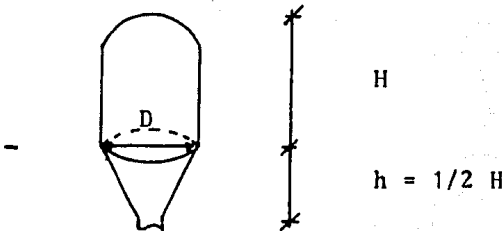
$$V_{\text{Tolueno}} = \frac{16.43 \text{ lt}}{38.65 \text{ lt}}$$

por tanto:

$$V_{\text{dis}} = 38.65 \text{ lt} / 0.8 = 48.31 \text{ lt}$$

redondeando:

$$V_{CR \ 01} = 50 \text{ lt} = 0.05 \text{ m}^3$$



$$D = 1/3 H$$

Para diseñar el equipo se puede considerar que el cristalizador consta de dos partes, una parecida a un tanque sin tapa inferior y que se une a un cono, la suma de ambos volúmenes dan el volumen total:

$$V_{\text{tanque}} + V_{\text{tapa}} \quad \text{con Ec 1, Ec 15.}$$

$$V_{\text{cono}} = \frac{r^2 \cdot \pi \cdot h}{3} \quad \dots \text{Ec 22}$$

Combinando las ecuaciones Ec 1, Ec 15 y Ec 22

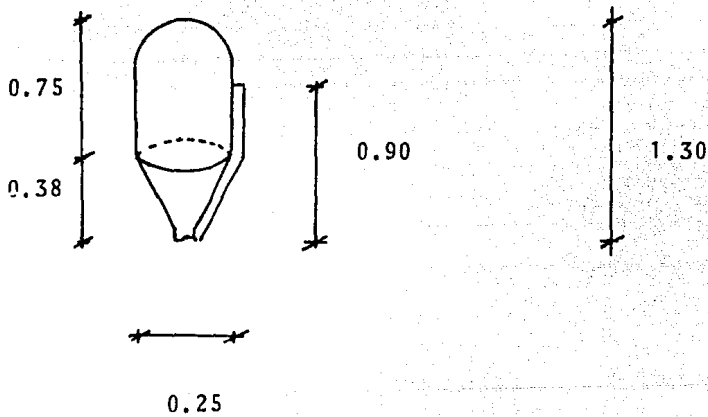
se obtiene:

$$D = 0.25 \text{ m}$$

$$H = 0.75 \text{ m}$$

$$h = 0.38 \text{ m}$$

Material : SS 304 con 1/8 " de espesor



Con las ecuaciones Ec 7 a Ec 12 :

$$\text{Agitador : } D = 0.4 \text{ T} = 0.1 \text{ m} = 4 \text{ in}$$

$$\text{Motor : Hp} = 1.0$$

Para calcular la chaqueta se requiere saber el peso del cristalizador y propiedades físicas de las sustancias involucradas. Para acero SS 304 el peso de la placa de 1/8" de espesor es de 25 Kg/m<sup>2</sup>. El area del reactor se calcula con : Ec 6 , Ec 23 y Ec 24

$$A_{\text{cono}} = r * \pi * m \quad \dots \text{Ec 23}$$

$$m = (h^2 + r^2)^{1/2} \quad \dots \text{Ec 24}$$

$$A_{\text{CR 01}} = 0.8 \text{ m}^2$$

$$\text{Peso} = 25 \text{ Kg/m}^2 * 0.8 \text{ m}^2 = 20 \text{ Kg}$$

La cristalización se efectúa a 50°C por lo que dT = 30 °C. Utilizando la Ec 13 obtenemos el calor requerido:

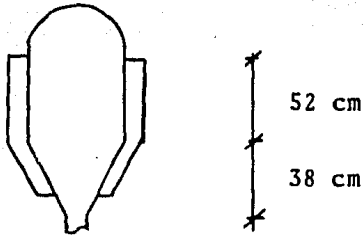
	Kg	Cp(Kcal/Kg°C)	dT	Q (Kcal)
PR'HCl	40	0.40	30	480
Tolueno	14.13	0.44	30	186.5
Cristalizador	20	0.12	30	72

$$Q_{\text{tot}} = 738.5$$

Con la misma Ec 13 calculamos el volumen de agua necesario que circulará por la chaqueta.

$$V_{ch} = 24.61 \text{ litros}$$

$$Q_{H_2O} = 24.61 \text{ lt/min}$$



Con la Ec.15 modificada y la Ec.23 se encontró el radio del centro del cristalizador a la pared de la chaqueta:

$$r = 0.2069 \text{ m}$$

$$D = 0.4130 \text{ m}$$

Con estos datos y la Ec.14 se llega al claro de la chaqueta:

$$\text{Claro Chaqueta} = 3 \text{ in.}$$

## E) ESPECIFICACION DEL COMPRESOR

En el proceso de fabricación del Clorhidrato de Propranolol el compresor tiene la función de inyectar aire comprimido a los equipos que se encuentran conectados al filtro centrífugo. Dicho aire presionará al líquido contenido en los tanques forzándolo a pasar por el filtro, separando así el sólido del líquido.

Para el buen funcionamiento del equipo, la presión mínima del aire sobre el fluido debe ser igual a la caída de presión en el filtro, para FC 01 de acuerdo al tamaño de torta, tiempo de filtrado y tipo de canasta se recomienda una caída de presión de  $1 \text{ Kg/cm}^2 = 14.22 \text{ psia}$ .

Utilizando la ecuación 6-34 Ref. <sup>(54)</sup> se calcula la potencia del compresor que es el único dato que por el momento se requiere conocer del equipo:

$$H_p \text{ aire} = \frac{144 Q (P_2 - P_1)}{33,000 \eta} \quad \dots \text{ EC 25}$$

donde:

$$Q = \text{Flujo manejado en ft}^3/\text{min} \\ = 183 \text{ lt/hr} = 0.1 \text{ ft}^3$$

$$P_1 = \text{Presión de entrada al compresor} \\ = P_{\text{atm}} = 11.37 \text{ psia}$$

$$P_2 = \text{Presión de salida del compresor} \\ = 21.33 \text{ psia (se consideró el 1.5} \\ \text{de la caída de presión por filtro)}$$

$$\eta = \text{Eficiencia 0.4 a 0.7 (se toma 0.55)}$$

$$H_p = 0.02$$

Tomando el compresor comercial más cercano se selecciona el de 1/2 Hp.

Para este equipo hay que considerar que el aire debe ser seco y libre de impurezas que puedan dañar a las materias primas.

Solo falta determinar la temperatura a la salida del compresor para cerciorarnos que no afecte a los materiales del proceso. Con la ecuación 6-24 Ref # 54 :

$$T_2 = T_1 \left( \frac{P_2}{P_1} \right)^{k-1/k} \quad \dots \text{ EC 26}$$



Para el aire y otros gases el valor de "k" varia entre 1.39 y 1.41 ; tomando un valor intermedio y sustituyendo valores para la ecuación EC 26 queda:

$$T_{\text{descarga}} = 351 \text{ } ^\circ\text{K} = 78 \text{ } ^\circ\text{C}$$

#### F) ESPECIFICACION DE LAS TOLVAS

En el proceso se requieren 3 tolvas:

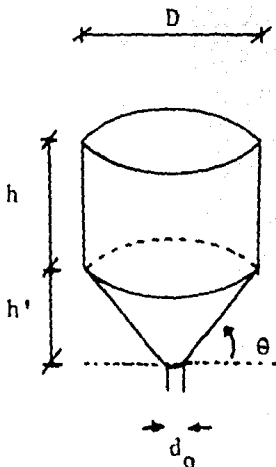
TO 01 que vierte  $\alpha$ -Naftol a R-I

TO 02 que vierte PR a TA 08

TO 03 que vierte PR:HCl a CR 01

De las tolvas se requiere conocer:

\* Dimensiones y material de construcción



$\theta$  : ángulo que forma la pared de la tolva con la horizontal.

$\alpha$  : ángulo de reposo del material

$$d_o = 1/4 D$$

Para cada sustancia se tienen los datos siguientes:

SUSTANCIA	$\alpha$	$\theta$ supuesto
$\alpha$ -Naftol	33°	40°
PR.	39°	45°
PR·HCl	39°	45°

Las dimensiones de las tolvas están en función del volúmen manejado y los materiales de las mismas dependen de las sustancias que contienen, por tanto :

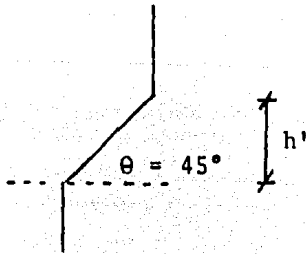
$$V_{\alpha\text{-Naftol}} = 22.11 \text{ Kg} / 1.09 \frac{\text{Kg}}{\text{lt}} = 20.28 \text{ lt}$$

$$V_{\text{PR.}} = 35.6 \text{ Kg} / 1.73 \frac{\text{Kg}}{\text{lt}} = 20.57 \text{ lt}$$

$$V_{\text{PR}\cdot\text{HCl}} = 40 \text{ Kg} / 1.8 \frac{\text{Kg}}{\text{lt}} = 22.22 \text{ lt}$$

Como logra observarse en los cálculos anteriores los volúmenes de las 3 tolvas son muy parecidos, por lo que el diseño será el mismo.

$$V_{\text{dis}} = 30 \text{ lt} = 0.030 \text{ m}^3$$



$$\tan 45^\circ = 1 = \frac{\text{Cat op}}{\text{Cat ad}} = \frac{h'}{\frac{1}{2}D - \frac{1}{2}d_0}$$

donde:

$$h' = \frac{1}{2}D - \frac{1}{2}(1/4 D) = 0.375 D \quad \dots \text{Ec 27}$$

Por tanto el volumen de la tolva estará dado por:

$$V_{\text{tolva}} = V_{\text{cilindro}} + V_{\text{cono}} = 0.03 \text{ m}^3$$

donde:

$$V_{\text{cono}} = \frac{D^2 * \pi * h}{4} \quad \dots \text{Ec 28}$$

Combinando adecuadamente las ecuaciones Ec 22 y Ec.27

se obtienen las dimensiones de TO 01, TO 02 y T0 03.

$$D = 0.28 \text{ m}$$

$$H = 0.42 \text{ m}$$

$$h' = 0.105 \text{ m}$$

$$\theta = 45^\circ$$

$$d_0 = 0.07 \text{ m}$$

Material : SS 304

## G) ESPECIFICACION DEL HERVIDOR

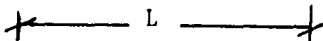
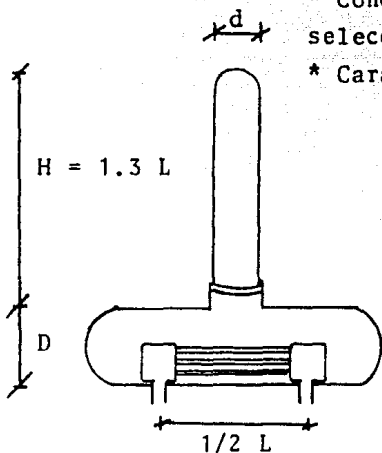
En el hervidor HE 01 se llevarán a cabo  
2 partes del proceso:

1ra) Recuperar la epiclorhidrina mezclada con  
el epóxido.

2da) Recuperar la mezcla de IPA y EtOH separándola  
del agua.

Del hervidor se desea conocer :

- \* Dimensiones y material de construcción
- \* Condiciones de operación en cada caso para  
seleccionar la que controle el equipo.
- \* Características del serpentín.



De la tabla 4,1:

$$V_{1ra} = 22.22 \text{ lt}$$

$$V_{2da} = 88.57 \text{ lt}$$

$$V_{dis} = 88.57 / .8 = 110.7 \text{ lt}$$

$$D = 1/3 L$$

Utilizando la Ec 1 con las modificaciones necesarias y la Ec 2 a Ec 5 para los espesores:

D = 0.35m  
 L = 1.05 m  
 H = 1.36 m  
 d = 0.175 m  
 Espesor 1/8 "  
 Material : SS 304

Determinando las cargas térmicas el calor requerido  $Q_{req}$  será, considerando al equipo totalmente aislado:

$$Q_{req} = Q_{sensible} + Q_{latente} \quad \dots \text{Ec 29}$$

(Qs)                      (Ql)

1er Caso: EPI y Epóxido

$$t = 1 \text{ hr}$$

$$P_{eb\_EPI} = 117^\circ\text{C}$$

$$P_{eb \text{ Epoxi}} = 190^\circ\text{C (a 14mmHg)}$$

$$T_{op} = 130^\circ\text{C}$$

$$m_{EPI} = 2.83 \text{ Kg}$$

$$m_{Epoxi} = 30.68 \text{ Kg}$$

$$\bar{C}_p = 0.378$$

$$dT = 97^\circ\text{C}$$

$$\text{Ec 13} \quad Q_s = 1228 \text{ Kcal/hr}$$

$$\text{Ec 13} \quad Q_{s\_Epoxi} = 30.68 * 0.38 * (130 - 117) = 151.5 \text{ Kcal/hr}$$

$$Q_l = m * \lambda \quad \dots \text{Ec 30}$$

$$\text{Fig 12} \quad \lambda_{EPI} = 418 \text{ BTU/lb} = 230 \text{ Kcal/Kg}$$

(Ref 43)

$$Q_1 = 650.9 \text{ Kcal}$$

$$\text{EC 29 } Q_{\text{req}} = 7880.4 \text{ Kcal/hr}$$

126

2do caso : IPA, EtOH y H<sub>2</sub>O

$$\text{Peb IPA} = 34^\circ\text{C}$$

$$\text{Peb EtOH} = 78.5^\circ\text{C}$$

$$\text{Peb H}_2\text{O} = 100^\circ\text{C} \text{ (para uniformar datos a 1 atm)}$$

$$\text{Top} = 85^\circ\text{C}$$

$$dT_1 = 14^\circ\text{C} \quad dT_2 = 44^\circ\text{C} \quad dT_3 = 7^\circ\text{C}$$

$$m \text{ IPA} = 18.10 \text{ Kg}$$

$$m \text{ EtOH} = 27.15 \text{ Kg}$$

$$m \text{ H}_2\text{O} = 27.61 \text{ Kg}$$

$$C_p \text{ IPA} = 0.70$$

$$\lambda_{\text{EtOH}} = 415 \text{ BTU/lb} = 228 \text{ Kcal/Kg}$$

$$C_p \text{ EtOH} = 0.50$$

$$\lambda_{\text{IPA}} = 232 \text{ BTU/lb} = 128 \text{ Kcal/Kg}$$

$$C_p \text{ H}_2\text{O} = 1.00$$

$$\overline{C_p} \text{ IPA, EtOH, H}_2\text{O} = 0.74$$

$$\overline{C_p} \text{ EtOH, H}_2\text{O} = 0.75$$

$$t = 1 \text{ hr}$$

Aplicando igual metodología que para

el 1er caso :

$$Q_s = 2,755 \text{ Kcal/hr}$$

$$Q_1 = 8,561 \text{ Kcal / hr}$$

$$Q_{\text{req}} = 11,316 \text{ Kcal/hr} = 45,265 \text{ BTU/hr}$$

Por tanto el hervidor se debe calcular para el  $Q_{\text{req}}$  por el 2do Caso que es el que controlará el diseño del equipo.

El serpentín será de tubos de acero por los que fluirá vapor de agua.

Los datos necesarios de los tubos:

$$DE = 1.0 \text{ in} = 0.083 \text{ ft}$$

$$DI = 0.78 \text{ in} = 0.065 \text{ ft}$$

Material: SS 304

$$\text{Area} = 0.5236$$

$$L = 2 \text{ ft} = 24 \text{ in} \quad (\text{largo})$$

$$n = \text{número de pasos} = 1$$

Los datos necesarios del vapor :

$$T_1 = 150 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$T_2 = 132 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\lambda = 978 \text{ BTU/lb}$$

$$P = 70 \text{ lb/in}^2$$

$$\mu = 0.01 \text{ cp} = 0.024 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$C_p = 0.18$$

$$k = 0.0137 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ (}^\circ\text{F/ft)}$$

$$\rho = 0.9175 \text{ Kg/lt} = 57.2 \text{ Lb/ft}^3$$

$$S_g = 0.94$$

$$Q_{\text{req}} = 11,366.9 \text{ Kcal/hr} = 44009.36 \text{ BTU/hr}$$

$$W_{\text{vap}} = Q_{\text{req}} / \lambda = 46.02 \text{ lb/hr}$$

Interesa saber el número de tubos necesarios para que se lleve a cabo la vaporización, dicho valor viene dado por:

$$N_t = A_{\text{transferencia}} / A_{\text{tubo}} \quad \dots \text{Ec 34}$$

A su vez el area de transferencia  $A_t$  se obtiene:

$$A_t = Q / U_d * dt \quad \dots \text{Ec 35}$$

donde

$Q = Q_{\text{req}}$  , calor requerido

$dt =$  Temperatura media logaritmica

$$dt = \frac{(T_1 - t_2) - (T_2 - t_1)}{\ln \frac{(T_1 - t_2)}{(T_2 - t_1)}} \quad \dots \text{Ec 36}$$

si  $T_1 = 150^\circ\text{C}$        $T_2 = 150^\circ\text{C}$       (fluido caliente)

$t_1 = 20^\circ\text{C}$        $t_2 = 130^\circ\text{C}$       (fluido frio)

$$dt = 58.76^\circ\text{C} ; dt = 105.76^\circ\text{F}$$

$U_d =$  coeficiente sucio de transferencia de calor. en  $\text{BTU/hr ft}^2^\circ\text{F}$

$$U_d = \frac{U_c * 1/R_d}{U_c + 1/R_d} \quad \dots \text{Ec 37}$$

$U_c =$  Coeficiente limpio de transferencia

$$U_c = \frac{h_{io} h_o}{h_{io} + h_o} \quad \dots \text{Ec 38}$$



$h_{io}$  = coeficiente de transferencia de calor interno  
referido al diámetro externo en  $\text{BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$

$$h_{io \text{ vap}} = 1500$$

$h_o$  = coeficiente de transferencia de calor externo en  
 $\text{BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$

El valor de este coeficiente está en función del  $C_p$  y de la viscosidad de los compuestos entre otras cosas. En este caso el Epóxido es el más viscoso y su punto de ebullición es mayor al de los demás, en la tabla 10.4 de la Ref (43) se obtiene el valor del coeficiente tomando el compuesto de estructura molecular más parecida a dicho epóxido.

$$h_o = 60$$

Utilizando las ecuaciones anteriores llegamos a :

$$\text{EC 38} \quad U_c = 58$$

Suponiendo un factor de obstrucción de acuerdo a las condiciones del proceso:

$$R_d = 0.02 \text{ hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

Aplicando las ecuaciones 37 y 35 :

$$\text{EC 37} \quad U_d = 27$$

$$\text{EC 35} \quad A_t = 16 \text{ ft}^2$$

Se escogen tubos  $\phi = 1''$  y de  $0.5 \text{ m} = 1.6 \text{ ft}$  de longitud. En la tabla 10 Ref <sup>(43)</sup> aparece el area de flujo de los tubos por pie lineal de tubería, para 16 BWG :

$$A_{t_{\text{tubo}}} = 0.97 \text{ ft}^2$$

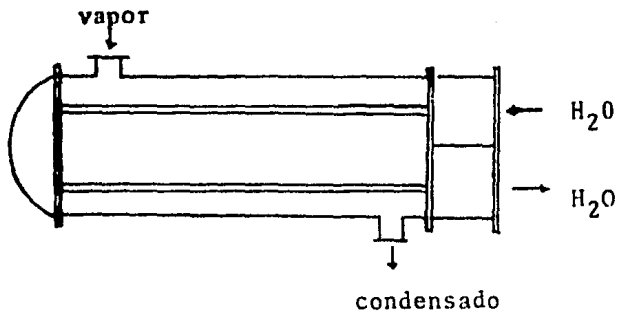
$$\text{EC 34} \quad N_t = 16 \text{ tubos.}$$

#### H) ESPECIFICACION DEL CONDENSADOR

En el cálculo del hervidor HE 01 se observa claramente que el caso que controla la operación es en la separación de IPA y EtOH de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se puede preveer que sucederá lo mismo en el condensador, por lo que se seleccionó dicho sistema para el cálculo de este equipo.

Del condensador se desea conocer:

- \* Flujo de agua
- \* Número de tubos
- \* Número de pasos
- \* Diámetro de la coraza



Las condiciones de operación son:

Por los tubos: Agua

$$t_1 = 20 \text{ }^\circ\text{C} = 68 \text{ }^\circ\text{F}$$

$$t_2 = 28 \text{ }^\circ\text{C} = 82,4 \text{ }^\circ\text{F}$$

Por la coraza : Vapor (18.10 Kg IPA y 27.15 Kg EtOH)

$$T_1 = 130 \text{ }^\circ\text{C} = 266^\circ\text{F}$$

$$T_2 = 30^\circ\text{C} = 86^\circ\text{F}$$

$$\text{Ec 36} \quad dt = 39.61 \text{ }^\circ\text{C} ; dt = 71.30 \text{ }^\circ\text{F}$$

$$\text{Ec 13 y19} \quad Q_d = \text{Calor a disipar} = 9\,263,5 \text{ Kcal/hr} = 37,054 \text{ BTU/hr}$$

Con la Ec 13 modificada se obtiene la cantidad de agua necesaria para el vapor hasta condensarlo:

$$\text{Ec 13} \quad m_{\text{H}_2\text{O}} = 1,157.9 \text{ Kg} = 2\,547.38 \text{ lb}$$

Las bases de diseño para el condensador CN - 01 son:

Tubos:

$$DI = 0.78 \text{ in} = 0.065 \text{ ft}$$

$$DE = 1.00 \text{ in} = 0.083 \text{ ft}$$

$$L = 8 \text{ ft}$$

$$\text{Material : ss 304 BWG} = 12$$

$$\mu_{H_2O} = 2.42 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$C_p = 1.0$$

$$k = 0.3$$

$$U_d : 50 \text{ a } 100$$

$$dP : \text{ hasta } 10 \text{ lb/in}^2$$

$$n = 2 \text{ pasos}$$

$$t = 1 \text{ hr}$$

Coraza :

$$D_s = \text{diámetro de coraza} = f(Nt, dP)$$

$$\text{Material : SS 304}$$

$$\mu_m = 0.011 \text{ cp} = 0.0266 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$C_p = 0.75 \text{ Kcal/Kg } ^\circ\text{C}$$

$$\rho = 0.74 \text{ Kg/lt} = 46.5 \text{ lb/ft}^3$$

$$k = 0.0120$$

$$W = 995.5 \text{ lb/hr}$$

Por el lado de los tubos se emplean las ECs 35 a 38, pero los coeficientes se calculan de forma diferente por tratarse de un condensador. Las ecuaciones empleadas son:

$h_{io}$  = coeficiente de transferencia de calor interno referido al diámetro externo en  $\text{BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$

$$h_{io} = h_i D_i/D_e \quad \dots \text{Ec } 39$$

donde :

$h_i$  = coeficiente de película interna en  $\text{BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$

$$h_i = f(T \text{ y } V_t) \quad \text{Fig 25} \quad \text{Ref}^{(43)}$$

$V_t$  = velocidad en los tubos en  $\text{ft/seg}$

$$V_t = G_t/\rho \quad \dots \text{Ec } 40$$

$G_t$  = masa velocidad en los tubos en  $\text{lb/hr ft}^2$

$$G_t = W/at * n \quad \dots \text{Ec } 41$$

$at$  = area de flujo por tubos en  $\text{in.}$

$$at = N_t * at' / 144 n \quad \dots \text{Ec } 42$$

$at'$  = area de flujo por tubo (tabla 10 Ref<sup>(43)</sup>)

$n$  = número de pasos

$h_o$  = coeficiente de transferencia de calor externo, en  $\text{BTU /hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$

$$h_o = JH \frac{k}{D_e} \left( \frac{C_p \mu}{k} \right)^{1/3} \quad \dots \text{Ec } 43$$

donde :

$$JH = f(N_{Re}) \quad \text{en la Fig. 24 Ref. (43)}$$

$$N_{Re} = \frac{DeGt}{\mu} \quad \dots Ec 44$$

$\mu$  en lb/hr ft

Por tanto, para resolver la Ec 33 se requiere utilizar las Ecuaciones 34-42 que entre ellas guardan dependencia por lo que se requiere de un proceso iterativo para llegar a una solución.

En la tabla 8 de la Ref (43) aparecen valores aproximados de  $Ud$  segun los fluidos manejados que incluyen un factor de obstrucción  $Rd \min = 0.003$  y una caída de presión de 5 a 10 psia.

Para calcular el hervidor se siguió el procedimiento:

- 1ro.- Suponer  $Ud$
- 2do.- Obtener  $Uc$
- 3ro.- checar que  $Rd$  sea mayor a 0.003

$$Rd = \frac{Uc - Ud}{Uc * Ud} \quad \dots Ec 45$$

- 4to.-Calcular  $dP$

$$dP = \frac{f * G^2 * L * n}{2 ( 2.55 E 10) De Sg} \quad \dots Ec 46$$

donde:

$f$  = factor de fricción en  $ft^2/in^2$

$f = f(N_{Re})$  Fig 26 Ref. (43)

$L$  = Longitud de tubos

$Sg$  = Gravedad Especifica

$De$  = Diámetro equivalente en ft

$G$  en lb/hr  $ft^2$

Por los tubos se obtiene:

135

$$U_d = 75 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$A_t = 7.0 \text{ ft}^2$$

$$N_t = 14 \text{ tubos}$$

$$G_t = 578,950 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$V_t = 2.5 \text{ ft/seg}$$

$$h_i = 1080 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$h_{io} = 842 \text{ "}$$

$$N_{Re} = 186,603$$

$$J_H = 400$$

$$h_o = 308.5 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$U_c = 225 \text{ " "}$$

$$R_d = 0.0089$$

$$f' = 0.00015$$

$$dP = 0.012 \text{ psia}$$

Por la coraza, para 14 tubos y  $n = 2$  el diámetro aproximado de la misma según tabla 9 Ref <sup>(43)</sup> será de 8 pulgadas.

$$D_s = 8 \text{ " } = 0.66 \text{ ft}$$

Para arreglo en cuadro de  $1\frac{1}{4}$  in :

$$P_t = 1.25 \text{ (pitch)}$$

$$C = P_t - DE = 0.25 \text{ in}$$

...Ec 47

$$B = 1.5 \text{ ft } = 18 \text{ in}$$

En la coraza los cálculos tienen ligeras variaciones:

$$G_s = W/A_s$$

...Ec 48

$$As = \frac{DI * C * B}{144 Pt} \quad \dots EC 49$$

$$N_{Re} = De Gs / \mu \quad \dots Ec 50$$

De = diámetro equivalente

$$De = \frac{4 * (Pt^2 - \frac{\pi DE}{4})}{\pi * DE} \quad \dots Ec 51$$

$$JH = f(N_{Re}) \quad \text{fig 28 Ref. (43)}$$

ho : con la EC.41

$$hio = 842 \text{ BTU / hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

Uc : con la EC 37

Rd : " " 43

$$dP = \frac{1}{2} \frac{f Gs^2 D (N+1)}{5.22 E 10 * De * Sg} \quad \dots Ec 52$$

donde:

$$N+1 = 12 L/B \quad \dots Ec 53$$

dP permitido = 2 psia

Los resultados obtenidos son:

$$As = 0.2 \text{ ft}^2$$

$$Gs = 4977 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$De = 0.98 \text{ in} = 0.08 \text{ ft}$$

$$N_{Re} = 14969$$

$$JH = 70$$

$$ho = 1234 \text{ BTU / hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$hio = 842 \text{ " " "}$$



$$U_d = 75 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$U_c = 103 \text{ " " "}$$

$$R_d = 0.02$$

$$f = 0.002$$

$$N+1 = 64$$

$$dP = 0.0007 \text{ psia}$$

#### I) ESPECIFICACION DE LAS BOMBAS

En el proceso se requieren 3 bombas según puede apreciarse en el diagrama de flujo de la fig. 5:

\* BO-01

que bombea la fase orgánica proveniente de TA-09 con EPI y EPOXI

$$V = 22.22 \text{ lt}$$

$$T = 35 \text{ } ^\circ\text{C}$$

\* BO-02

que bombea el EPOXI al reactor R II

$$V = 19.81 \text{ lt}$$

$$T = 20 \text{ } ^\circ\text{C}$$

\* BO-03 que tiene una triple función:

138

a) bombear IPA, EtOH, H<sub>2</sub>O a HE-01

V=88.55 lt

T = 20 °C

b) bombear HCl a TA-05

V = 78.39 lt

T = 20 °C

c) bombear Tolueno a TA-06

V = 16.43 lt

T = 20 °C

De las bombas interesa saber la potencia requerida y el material de construcción.

Para BO-01 y BO-02 se utilizará SS 304 y para BO-03 SS 316 por los materiales que manejan.

La potencia requerida esta dada por:

$$H_p = \frac{G * \rho * h}{75 \eta} \quad \dots \text{Ec } 54$$

donde:

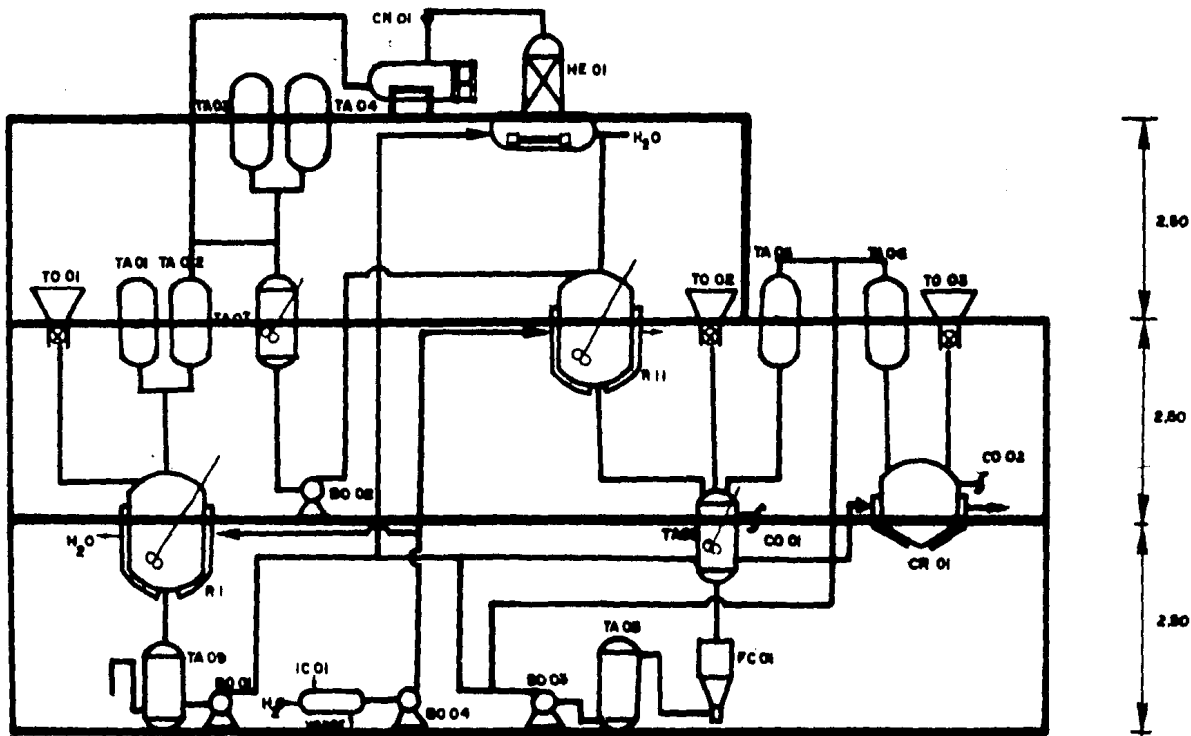
G = flujo volumétrico en M<sup>3</sup>/seg

h = altura requerida en M

$\rho$  = densidad en Kg/M<sup>3</sup>

$\eta$  = eficiencia : 0.7

Como la altura se desconoce hay que hacer una distribución de los equipos del proceso donde se consideren la posición de los mismos en la planta. En la figura 6 aparece el diagrama de alturas tentativo para la planta, lo que no implica se se vaya a utilizar una armazon metálica para soportar los equipos del proceso, simplemente da una pauta para el cálculo de las bombas.



ESQUEMA DE ELEVACION DE  
LA PLANTA Fig. 6

AcB: m/s  
Escala: SIN

En esa misma figura se observa que la bomba BO-02 propuesta para llevar el epóxido de HE-01 a R II resulta innecesaria, ya que por gravedad puede alimentarse el reactor. Por otro lado surge la necesidad de una bomba que lleve la mezcla al 50% de IPA y ETOH del tanque TA-07 a R-II, esta bomba reemplazará a la anterior con la misma nomenclatura BO-02 y modificará por tanto el diagrama de flujo propuesto en la fig. 5

BO-02 bombea IPA y EtOH de TA-07 a R II

$$V = 74.07 \text{ lt}$$

$$T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$$

Otra modificación al diagrama de flujo fué la introducción del intercambiador de calor IC-01 con su respectiva bomba (BO-04) que dará servicio de calentamiento a ambos reactores y al cristalizador, estos equipos se calcularán en el siguiente inciso.

Considerando que todas las bombas deben desalojar sus respectivos tanques en cinco minutos y utilizando la Ec.57:

\* Cálculo de BO-01

$$G = 0.0001 \text{ m}^3/\text{seg}$$

$$\rho = 1507 \text{ Kg/m}^3$$

$$h = 6 \text{ m.}$$

$$H_p = 0.0124$$

por tanto

$$H_p = 1/8 \text{ (mínimo comercial)}$$

\* Cálculo de BO-02

$$G = 0.00025 \text{ m}^3$$

$$\rho = 732 \text{ Kg/m}^3$$

$$h = 3 \text{ m.}$$

$$H_p = 0.010$$

$$H_p = 1/8$$

\* Cálculo de B0-03

$$G = 0,00029 \text{ m}^3/\text{seg}$$

$$\rho = 1180 \text{ Kg/m}^3$$

$$h = 7 \text{ m}$$

$$H_p = 0,046$$

$$H_p = 1/8$$

J) ESPECIFICACION DEL INTERCAMBIADOR DE CALOR IC-01  
Y DE LA BOMBA B0-04

Se tienen tres equipos enchaquetados : dos reactores

R-I, R-II y el cristalizador CR-01. Todos llevarán agua caliente por la chaqueta y ésta servirá como medio de calentamiento para las reacciones y la purificación del clorhidrato de propranolol. Se pensó que un mismo equipo de intercambio podría dar servicio a los otros. Las condiciones para c/ uno :

$$\text{CR-01} \quad Q_{\text{req}} = 738.5 \text{ Kcal/hr}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = 24.61 \text{ lt /min}$$

$$T_{\text{op}} = 50 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\text{R - I} \quad Q_{\text{req}} = 1075.35 \text{ Kcal/hr}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = 72 \text{ lt/min}$$

$$T_{\text{op}} = 35 \text{ }^\circ\text{C}$$

$$\text{R - II} \quad Q_{\text{req}} = 935 \text{ Kcal /hr}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = 54 \text{ lt/min}$$

$$T_{\text{op}} = 38 \text{ }^\circ\text{C}$$

Los tres equipos presentan condiciones diferentes, se observa que el reactor R-I es el que requiere de mayor transferencia de calor y de mayor cantidad de agua circulando por la chaqueta, aunque la temperatura que controla debe ser la del cristizador. Sin embargo un intercambiador debe dar las condiciones requeridas en un determinado momento, existe un número de alternativas para solucionar este problema, la considerada más sencilla fué primero definir el equipo que controla el proceso. En este caso como R-I controla dos de las tres variables que se plantean y además las variables de operación son muy parecidas a R-II se eligieron sus condiciones para diseñar el equipo.

Por tanto:

- 1ro Diseñar el equipo para los reactores
- 2do Modificando los flujos, adaptar dicho equipo para el cristizador.

En los reactores, la temperatura de operación del primero es de 35°C mientras que del segundo es de 38°C. Sin embargo para este último la patente dice claramente " ... a una temperatura no mayor a 38°C " (2.4) por lo que se puede considerar que ambas reacciones se llevan a 35 °C sin algún problema, por tanto las bases de diseño serán:

Por tubos : agua

$$T_1 = 20 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$T_2 = 35 \text{ } ^\circ\text{C}$$

$$W = 72 + 52 = 124 \text{ lt/min} = 16\,368 \text{ lb/hr}$$

$$\mu = 2.54 \text{ lb/hr ft}^2$$

$$C_p = 1 \text{ Kcal /Kg } ^\circ\text{C} = 1 \text{ BTU/lb } ^\circ\text{F}$$

$$\rho = 62.3 \text{ lb/ft}^3$$

$$Q = 1860 \text{ Kcal/min} = 111\,600 \text{ Kcal/hr} \\ = 446,400 \text{ BTU/hr}$$

$$\begin{aligned}
 DE &= 1 \text{ in} = 0,083 \text{ ft} \\
 DI &= 0,78 \text{ in} = 0,065 \text{ ft} \\
 L &= 4 \text{ ft} \\
 n &= f(Nt \text{ y } Ds) \\
 k &= 0,30 \\
 Ud &: \text{ entre } 200-700 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}
 \end{aligned}$$

Por la coraza : Vapor

$$\begin{aligned}
 t_1 &= 132 \text{ } ^\circ\text{C} = 269 \text{ } ^\circ\text{F} \\
 t_2 &= 117 \text{ } ^\circ\text{C} = 242,6 \text{ } ^\circ\text{F} \\
 \lambda &= 931,5 \text{ BTU/lb} \\
 \mu &= 0,024 \text{ lb/hr ft}^2 \\
 k &= 0,0137 \\
 \rho &= 0,9175 \text{ Kg/lit} = 57 \text{ lb/ft}^3 \\
 Sg &= 0,94 \\
 W &= 479,22 \text{ lb/hr}
 \end{aligned}$$

Utilizando las ecuaciones 34-53 nos queda:

Para tubos:

$$\begin{aligned}
 Ud &= 200 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F} \\
 At &= 12,7 \text{ ft}^2 \\
 Nt &= 25 \text{ tubos} \\
 Gt &= 204,600 \text{ lb/hr ft}^2 \\
 Vt &= 0,9 \text{ ft/seg} \\
 hi &= 600 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F} \\
 hio &= 468 \text{ " " "} \\
 N_{Re} &= 5495 \\
 JH &= 20 \\
 ho &= 390 \\
 Uc &= 212
 \end{aligned}$$

$$R_d = 0.0003$$

$$f = 0.00035$$

$$dP = 0.0083 \text{ lb/in}^2$$

Por la coraza:

$$D_s = 10 \text{ in} = 0.83 \text{ ft} \text{ (4 pasos, arreglo en cuadro de } 1\frac{1}{4} \text{ in.)}$$

$$P_t = 1.25 \text{ in}$$

$$C = 0.25 \text{ in}$$

$$B = 1.5 \text{ ft}$$

$$A_s = 0.25 \text{ ft}^2$$

$$G_s = 1\,916.86$$

$$D_e = 0.08 \text{ ft}$$

$$N_{Re} = 6\,336.8$$

$$J_H = 40$$

$$h_o = 422 \text{ BTU/hr ft}^2 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$h_{io} = 468 \text{ " "}$$

$$U_c = 221.9 \text{ " "}$$

$$f = 0.0025$$

$$(N+1) = 64$$

$$dP = 2.6 \text{ E } -06 \text{ lb/in}^2$$

Este equipo puede perfectamente dar servicio al cristalizador, hay que hacer la consideración de que no podrá trabajar simultáneamente con alguno de los reactores, como se había propuesto en la fig. 2 del capítulo III de la presente tesis. Sin embargo a estas alturas de la misma el proceso ha sufrido ciertas modificaciones con el fin de mejorarlo. Se había propuesto en 3.6 (pag 54) que la reacción de



hidrocloración se llevaría a cabo en el reactor R-II, sin embargo se vió la conveniencia de efectuarla en el tanque TA-08. Esto provoca que dicho reactor tenga un tiempo muerto de 4 hrs con respecto a lo que se había pensado de él en la distribución de tiempos para fabricar un lote de clorhidrato de propranolol, lo cual nos da un margen para replantear el uso de R-II y que no se empalme con el de CR-01.

Después de estas importantes consideraciones surgen dos alternativas para operar el intercambiador dando servicio al cristalizador:

Modificar el flujo de vapor ó modificar el flujo de agua. La primera alternativa representa efectuar simultaneamente modificaciones en la caldera que esta alimentando el vapor , mientras que la-segunda solo involucra abrir o cerrar la llave de agua que alimenta al intercambiador. Por tanto se modificara el fujo de agua, y con el la velocidad en que la misma circula por el intercambiador. En 4.4 D se encontró q' un flujo de 24.61 lt/min de agua a 50°C podria proporcionar las 738.5 Kcal/hr necesarias para efectuar la cristalización. Las circunstancias ahora son diferentes , se tiene un equipo que trabaja a ciertas condiciones y que resulta sobrado para la transferencia de calor que necesita el cristalizador, igualando la Ec 13 con la Ec 29 nos queda la incognita de cuanta agua deberá circular por el cristalizador:

$$\lambda * m_{\text{vap}} = m_{\text{H}_2\text{O}} * C_p * dt$$

donde :

$$dt = \text{LMTD} = 89.29 \text{ } ^\circ\text{C} \ ; \ dt = 160.70 \text{ } ^\circ\text{F}$$

$$m_{\text{vap}} = 479.22 \text{ lb ( en cada hora)}$$

$$\lambda = 935.5 \text{ BTU/lb}$$

$$C_p = 1 \text{ BTU/lb } ^\circ\text{F}$$

Despejando la incognita:

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = 2 \ 777.11 \text{ lb/hr} = 46.21 \text{ lb/min}$$

Lo que representa comparado con 24.61 lb/min el doble del flujo que se habia considerado.

Por otro lado por medio de la Ec.54 y considerando que el flujo máximo de bombeo será cuando los dos reactores trabajen simultaneamente se calculó la bomba B0-04 cuya potencia será de:

$$H_p = 1/8$$

Material: SS 304

## 4.5 SERVICIOS AUXILIARES AL PROCESO.

Los servicios auxiliares al tratarse de una planta localizada en un parque industrial son completamente accesibles: agua, luz, teléfono, etc. Sin embargo en el caso del vapor requerido se necesita especificar la caldera que se va a utilizar. También hay que definir las cantidades necesarias para cada servicio por lo que a continuación los servicios que cada equipo requiere:

EQUIPO	Q (Kcal/hr)	H <sub>2</sub> O (lt/min)	Potencia (Hp)	t(min)
R-I	1 033	72	0.5	120
R-II	935	52	0.5	180
TA-07			0.5	5
TA-08			2.0	360
TA-09		-	2.0	10
FC-01			3.0	120
CR-01	738	46	1.0	60
COMPRESOR			1.0	40
HE-01	11,316			60
CN-01		1 157		10
BO-01			0.13	5
BO-02			0.13	5
BO-03			0.13	5

EQUIPO	Q(Kcal/hr)	H <sub>2</sub> O (lt/min)	Potencia(Hp)	t(min)
BO-04			0.13	420
IC-01	110 600			420
Total/lote	791 125	32 330	10.5	

El calor es generado siempre por la caldera, ya sea que envíe el vapor directamente al equipo (HE-01) o por medio del intercambiador de calor caliente agua. Por tanto para definir la potencia de la caldera utilizaré el dato de calor requerido por lote:

$$791\,125 \text{ Kcal/lote} = 3' 164,500 \text{ BTU/lote}$$

Un lote se lleva a cabo en 2 días que representan 16 Hrs de trabajo, calculando los BTU/hr necesarios:

$$Q_{CA-01} = 197,781 \text{ BTU/hr} = 0.096 \text{ Ton}_{\text{vap}}/\text{hr}$$

La caldera se especifica por su potencia, para dicho equipo un Hp equivale a 33 744 BTU/hr, por lo que la caldera será de:

$$\text{Hp} = 197,781 / 33\,744 = 6 \text{ Hp}$$

De agua se necesitan 32,330 lt/lote, suponiendo que en la cisterna de la planta se desee almacenar agua para 5 días de proceso, la capacidad de la misma será:

$$32.33 \text{ M}^3 / \text{lote} * 2.5 \text{ lote/semana (5 días)} = 80 \text{ M}^3$$

Y por último la potencia requerida por lote es de 10.5 Hp que equivale a :

$$10.5 \text{ Hp} = 7.5 \text{ Kwatt}$$

A este valor habrá que añadirle la potencia requerida para la iluminación de la planta y otros servicios.

#### 4.6 LISTADO DEL EQUIPO Y DIAGRAMA DEL PROCESO

Por último a manera de glosario de especificaciones se presenta este listado del equipo y al final el diagrama del proceso debidamente instrumentado.

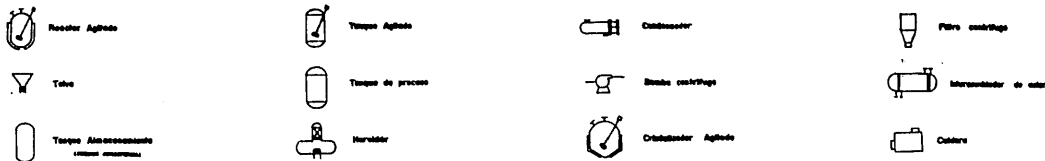
CLAVE	SERVICIO	CARACTERISTICAS				
		material	D(m)	H(m)	Hp	OTROS
R-I	obtención EPOXI	SS 304	0.35	1.00	0.5	Claro <sub>Ch</sub> = .075m Agit. D = .09m
R-II	obtención de PR.	ss 304	0.40	1.10	0.5	Claro <sub>Ch</sub> = .075m Agit. D = .10m L = .88m
TA-01	almacenar NaOH	SS 316	0.65	1.95		
TA-02	almacenar EPI	SS 304	0.41	1.23		
TA-03	almacenar IPA	SS 304	0.37	1.71		
TA-04	almacenar EtOH	SS 304	0.72	2.16		
TA-06	almacenar Tolueno	SS 304	0.42	1.28		
TA-07	mezclar IPA y EtOH	SS 304	0.36	1.06	0.5	Agit. D = 0.09m L = 0.84m
TA-10	receptor de liquido filtrado	SS 316	0.34	1.00		
FC-01	filtrar PR., PR·HCl y PR·HCl <sub>cristalizado</sub>	SS 316	0.30	1.00	3.0	
CR-01	cistalizar PR·HCl	SS 304	0.25	0.75	1.0	h = 0.38m Agit. D = 0.1 m L = 0.75 m

CLAVE	SERVICIO	CARACTERISTICAS				
		material	D(m)	H(m)	Hp	OTRAS
TO-01	almacenar $\alpha$ .Naftol	SS 304	0.28	0.42		$d_o = 0.07m$ $\theta = 45^\circ$
TO-02	almacenar PR.	SS 304	0.28	0.42		$d_o = 0.07m$ $\theta = 45^\circ$
TO-03	almacenar PR.HCl	SS 304	0.28	0.42		$d_o = 0.07m$ $\theta = 45^\circ$
HE-01	recuperar EPI y mezcla IPA-EtOH	SS 304	0.35	1.37		$L = 1.05 m$ $d = 0.175 m$ $N_t = 9 \quad DE = 1''$ $L = 1.6 ft$ BWG : 16
BO-01	bombear de TA-09 a HE-01	SS 304		0.125		
BO-02	bombear de TA-07 a R-II	SS 304		0.125		
BO-03	bombear HCl, Tolue- no ,EtOH-IPA-H <sub>2</sub> O	SS 316		0.125		
BO-04	bombear H <sub>2</sub> O a chaquetas	SS 304		0.125		

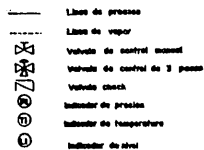
CLAVE	SERVICIO	CARACTERÍSTICAS				
		material	D(m)	H(m)	Hp	OTRAS
IC-01	calentamiento de H <sub>2</sub> O con vapor.	SS 304				N <sub>t</sub> = 25 en cuadro 1 1/4 DE = 1" L = 4 ft n = 4 pasos Ds = 10 in
CA-01	generar vapor	SS 304				6 caldera : 0.096 Ton <sub>vap</sub> /hr
COMPRESOR	generar aire a presión	SS 304				1.0



**SIMBOLOGIA DEL EQUIPO**

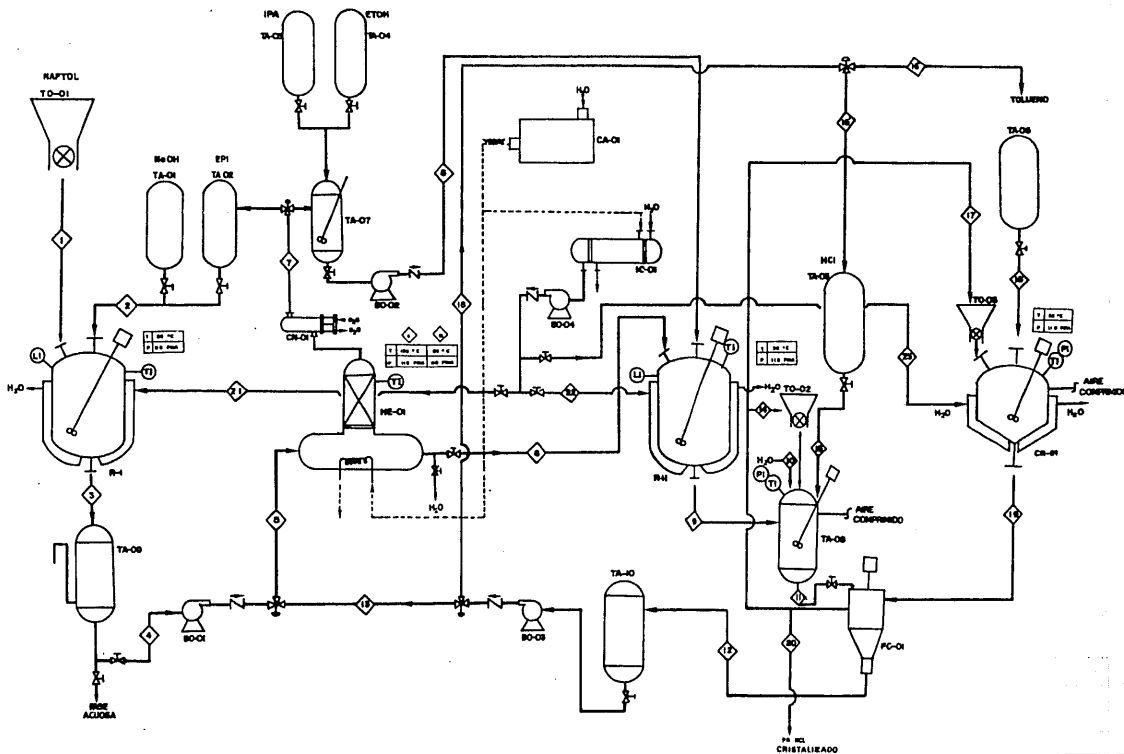


**SIMBOLOGIA DE TUBERÍA, VALVULAS INSTRUMENTACIÓN**



**COMENTARIOS DEL PROCESO**

- 1- 28.11 Kg Metanol
- 2- 8.23 Kg NaOH al 30%  
17.66 Kg Epiclorhidrato
- 3- 30.88 Kg Epóxido } FASE ORGÁNICA  
4.84 Kg Epiclorhidrato }  
2.88 Kg HCl } FASE ACUOSA  
0.73 Kg NaOH }  
1.04 Kg H<sub>2</sub>O }
- 4- 30.88 Kg Epóxido  
4.84 Kg Epiclorhidrato
- 5- 1er caso: cantidad corriente 6  
Bilocom
- 6- 30.88 Kg Epóxido
- 7- 4.84 Kg Epiclorhidrato
- 8 84.90 Kg cantidad de 80% isopropilalcoholes y Etanol
- 9-30.88 Kg Propoxido  
27.36 Kg Etanol  
19.26 Kg Isopropilalcoholes
- 10 27.04 Kg H<sub>2</sub>O
- 11- 1er caso: 82.5 Kg corriente 0 y 10  
Bala caso: 40 Kg Clorhidrato de Propoxido  
28.38 Kg Acido Clorhidrico
- 12- 1er caso: 27.36 Kg Etanol  
19.26 Kg Isopropilalcoholes  
27.04 Kg H<sub>2</sub>O  
Bala caso: 28.38 Kg Acido Clorhidrico  
Bala caso: 14.13 Kg Tolueno
- 13- 14da 1er caso corriente 12
- 14- 28.88 Kg Propoxido
- 15- 33.80 Kg Acido Clorhidrico
- 16- 1er caso: 28.38 Kg Acido Clorhidrico  
16 2da caso: 14.13 Kg Tolueno
- 16<sup>1</sup> 1da 1er caso 16  
16<sup>2</sup> 1da 2da caso 16
- 17- 40 Kg Clorhidrato de Propoxido
- 18- 14.13 Kg Tolueno
- 19- 84.13 Kg corriente 17 y 18
- 20- Clorhidrato de Propoxido cristalizado
- 21- 72 Kg/m<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O
- 22- 88 Kg/m<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O
- 23- 46.2 Kg/m<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O



**TESIS PROFESIONAL**

SUSTENTANTE: *Aljondra Chaves Samad*  
 ASESOR: L.O. *Sanjo Borrado Hernández*  
 SUPERVISOR TÉCNICO: L.O. *Claudio Aguilar Martínez*

Hoy de Mes

**TITULO**

DIAGRAMA DE PROCESO  
 PARA LA PRODUCCION  
 DE CLORHIDRATO DE PROPANOLOL

**CONTROL DE PLANO**

FECHA	AUTORES		
	1	2	3
2018	<i>[Signature]</i>		
2018	<i>[Signature]</i>		
2018	<i>[Signature]</i>		
2018	<i>[Signature]</i>		

## V. ESTUDIO ECONOMICO

## V ESTUDIO ECONOMICO

El estudio económico es el que en última instancia determina la validez o el rechazo de un proyecto tecnológico. Es la proyección simultánea del estudio de mercado y los costos involucrados en el buen funcionamiento de la planta para que al compararlos se pueda definir si el proyecto propuesto es costeable.

### 5.1 Estimación de la Inversión Total <sup>(58)</sup>

Para llevar a cabo la materialización de un proyecto hay que invertir una cantidad considerable de recursos económicos y humanos. Dicha cantidad puede agruparse en dos grandes rubros:

a) Los que se requieren para la adquisición e instalación de la planta que se denomina Inversión Fija.

b) Los que se requieren para la operación de la misma que se denominan Capital de Trabajo.

La suma de la inversión fija y del capital de trabajo es a lo que se le conoce como Inversión Total de un proyecto.

a) La inversión fija :

La inversión fija se constituye de los siguientes rubros:

- a.1) Investigación y estudios previos
- a.2) Organización de la empresa
- a.3) Patentes y conocimientos técnicos especializados.
- a.4) Elaboración del proyecto final
- a.5) Terreno para instalar la planta.
- a.6) Maquinaria, equipo e instalación de los mismos.
- a.7) Obra civil
- a.8) Servicios Auxiliares
- a.9) Ingeniería, supervisión, y administración de la instalación
- a.10) Arranque de la planta.
- a.11) Intereses durante la realización del proyecto.
- a.12) Imprevistos.

De acuerdo a la programación de actividades se requiere hacer un calendario de inversiones. Como en este momento no se conoce el monto de cada rubro antes mencionado hay que efectuar estimaciones al respecto. Para estimar la inversión fija se emplean principalmente dos métodos:

1ro) Cuando se conoce la inversión fija de una planta similar a la proyectada pero de diferente capacidad.

$$I_B = I_A \left\{ \frac{C_B}{C_A} \right\}^n \quad \dots \text{Ec. 55}$$

donde:

$I_B$  = inversión fija de la planta proyectada.

$I_A$  = inversión fija de la planta conocida.

$C_B$  = Capacidad proyectada de B

$C_A$  = Capacidad instalada de A

$n$  = Exponente que varía de:

0.3-0.5 para instalaciones pequeñas.

0.6-0.7 plantas químicas.

0.8-0.95 plantas muy grandes

2do) Cuando se conoce el costo del equipo de proceso.

En este caso la inversión fija puede estimarse utilizando el factor de Lang :

$$I = E * L \quad \dots \text{Ec. 56}$$

donde:

I = Inversión fija de la planta

E = Inversión del equipo

L = Factor de Lang

El factor de Lang depende del estado físico de los materiales involucrados en el proceso :

para sólidos L = 3.7

para líquidos y sólidos L = 4.25

para gases, líquidos y sólidos L = 4.95

La planta propuesta en este estudio sería la primera y única en México por lo que el primer caso para la estimación no puede considerarse.

El costo de los equipos puede obtenerse de dos formas:

1ra) Considerando el peso de los mismos se tienen cotizaciones por Kg de equipo que incluyen materiales, ingeniería, instalación, transporte. Para Diciembre de 1985 dichos costos son:

SS 304 : \$ 3,500.00 /Kg

SS 316 : \$ 4,100.00 /Kg

(para volumen menor a 400 lt.)

2do) Por cotización directa con empresas que fabrican o venden los equipos.

El peso de los equipos puede calcularse, incluso se obtuvo el de algunos durante el desarrollo del capítulo anterior donde se diseñaron los equipos, sin embargo se obtuvieron las cotizaciones directamente con las empresas fabricantes:

<u>Empresa</u>	<u>Cotización</u>
Clayton	Caldera
Fairbanks - Morse	Bombas
Indumet	Cambiador de calor y Condensador
Ingersoll-Rand	Compresor
Spresa	Tanques y tolvas
Swenson	Cristalizador, Reactores y Hervidor.
U.S. Filter Mexicana	Filtro centrífugo.

<u>Equipo</u>	<u>Costo</u> (en miles de pesos)
R-I	2'300.
R-II	2'300.
TA-01	350.
TA-02	350.
TA-03	184.
TA-04	266.
TA-05	356.

<u>Equipo</u>	<u>Costo</u> (en miles de pesos)
TA-06	210.
TA-07	502.
TA-08	582.
TA-09	582.
TA-10	184.
FC-01	513.
CR-01	900.
TO-01	155.
TO-02	155.
TO-03	155.
HE-01	1'485.
BO-01	200.
BO-02	200.
BO-03	220.
BO-04	200.
CN-01	750.
IC-01	1'050.
CA-01	1'890.
Compresor	486.

---

Costo Total Equipos: 16'377.



Por lo que utilizando la ecuación Ec. 56 :

$$I = 16'377 * 4.25 = 69'602.00$$

El factor de Lang es un valor empírico que proviene de considerar los diferentes rubros de la inversión fija como una fracción del costo total del equipo. Por tanto el costo de la inversión fija desglosada queda:

<u>Rubro</u>	<u>Factor</u>	<u>Costo (miles de pesos)</u>
Equipo (a.6)	1.0	16'377.00
Transportes, seguros, impuestos (a.2) (a.11)	0.20	3'275.40
Gastos de Instalación (a.6)	0.30	4'913.10
Tuberias (a.6)	0.20	3'275.40
Instrumentación (a.6)	0.15	2'456.55
Aislamientos (a.8)	0.05	818.85
Instalaciones Electricas (a.8)	0.15	2'456.55
Edificios y servicios (a.7)	0.35	5'731.95
Terreno y acondicionamiento (a.5)	0.30	4'913.10
Servicios Auxiliares e imple- mentos de Planta (a.8)	0.30	4'913.10
Ingenieria y supervision de Construcción (a.1;a.3;a.7; a.9;a.10; a.4)	0.65	10'645.05
Imprevistos (a.12)	0.60	9'826.20
TOTAL	4.25	69'602.25

Por lo que la inversion fija será de 69'602,250.00 pesos

b) El capital de trabajo:

Los principales rubros del capital de trabajo son:

- b.1) Inventario de las materias primas.
- b.2) Inventario de los productos en proceso.
- b.3) Inventario de producto terminado
- b.4) Cuentas por pagar y cuentas por cobrar.
- b.5) Dinero en Efectivo.

b.1) Del inventario de las materias primas se desea tener una reserva para un mes de producción. A la semana según inciso 3.6 se deben producir:

$$31.36 \text{ Kg/lote} * 2.5 \text{ lotes/semana} = 78.4 \text{ Kg/semana.}$$

Como un mes tiene 4.33 semanas el clorhidrato de propranolol producido será 339.93 Kg al mes.

En la tabla 2.2 se obtuvo que el costo de materia prima por kilogramo de Propranolol producido es de 2 436.36 pesos , por tanto el inventario de materias primas será de :

$$\$ 828,191.85 = 339.93 * 2 436.36$$

b.2) Para el inventario de reactivos en proceso hay que considerar que siempre habrá sustancias para producir un lote de Clorhidrato de Propranolol :31.36 Kg. Por lo que dicho monto asciende a:

$$\$ 76,282.43 = 31.31 * 2,436.36$$

b.3) En inventario de producto terminado se desea tener 2 semanas de producción almacenadas en bodega. Lo que representa:

$$78.4 \text{ Kg/semana} * 2 \text{ semanas} = 156.8 \text{ Kg}$$

por lo que el costo asciende a:

$$\$3'684,800 = 156.8 * 23,500$$

b.4) En cuentas por cobrar y por pagar se considera que al cobrar se otorgue el crédito en función del que se reciba al pagar la materia prima de tal forma que se obtenga un equilibrio que provoque que el diferencial entre ambas cuentas sea el mínimo y pueda considerarse despreciable.

b.5) El dinero en efectivo que hay que tener disponible para cualquier emergencia está en función de la empresa, su tamaño, número de empleados etc.. Para este caso se considera como un 50% del valor de la producción mensual:

$$\$ 3'994,177 = 339.93 \text{ Kg/mes} (\$23 500/\text{Kg}) * 0.5$$

Por tanto

$$C_T = \text{Capital de trabajo} = \text{b.1 a b.5}$$

sumando todos los rubros:

$$C_T = 8'583,451.65$$

Por lo que la inversión total será:

$$I_T = I_F + C_T \quad \dots \quad \text{Ec 57}$$

$$I_T = 78'185.70 \quad (\text{ en miles de pesos})$$

## 5.2 Presupuestos de Operación y Estimación de Costos. <sup>(58)</sup>

El presupuesto de operación se divide principalmente en 2 rubros:

### \* Presupuesto de Ingresos:

que corresponde a la proyección de la demanda efectuada en el estudio de mercado (tabla 3.2) . Multiplicando el volumen de producción por el costo del producto obtendremos los ingresos:

<u>AÑO</u>	<u>INGRESOS</u>
85	84'844
86	101'976
87	120'560
88	140'788
89	162'587
90	185'899
91	210'828
92	237'266

\* Presupuesto de Egresos:

Para los egresos se consideran los rubros siguientes:

- a) Costos variables de operación.
- b) Cargos fijos de inversión.
- c) Cargos fijos de operación.
- d) Gastos generales

Para todas las proyecciones se consideran los índices inflacionarios que reporta el Banco de México<sup>(42)</sup>, excepto para los que involucran sustancias o reactivos en los que se considera el índice de inflación registrado en la proyección del precio del Clorhidrato de Propranolol.

a) Costos variables de operación:

Son los involucrados con la elaboración y venta del producto, por lo que incluyen:

- a.1) Materias primas y reactivos de proceso
- a.2) Mano de obra de operación
- a.3) Personal de supervisión.
- a.4) Servicios auxiliares.
- a.5) Mantenimiento y reparación.
- a.6) Regalías.
- a.7) Impuestos sobre ventas.

## a.1) Materias primas y reactivos de proceso :

Se sabe que en 1985 el costo de la materia prima por Kg/producido es de 2,436.36 pesos. Efectuando la proyección por índices de inflación :

<u>Año</u>	<u>Costo/Kg producto</u> (pesos)	<u>Kg/producto</u>	<u>Costo anual</u> (miles pesos)
85	2,436.00	2,400	5'846.40
86	2,670.00	2,672	7'132.44
87	2,903.00	2,905	8'434.33
88	3,136.00	3,140	9'848.15
89	3,369.00	3,375	11'371.72
90	3,602.00	3,609	13'000.70
91	3,835.00	3,844	14'742.82
92	4,068.00	4,078	16'590.38

## a.2) Mano de obra de operación:

En sí el proceso no es muy complicado, pero si requiere de personal adiestrado para llevarlo a cabo. Se necesitan:

<u>Personal</u>	<u>Sueldo mensual</u> (miles de pesos)	<u>Sueldo anual</u> (miles de pesos)
3 Tecnicos de Proceso	80 c/u	2'880.00 (los 3)
1 intendente	100	1'200.00
1 Almacenista	80	800.00
1 Tecnico Laboratorista	150	1'800.00

Sumando los sueldos: 6'680.00

Efectuando la proyección:

<u>Año</u>	<u>Sueldo Operación (mano de obra anual)</u> (miles de pesos)
85	6'680
86	8'183
87	9'699
88	11'201
89	12'657
90	14'175
91	15'877
92	17'623

a.3) Personal de supervisión:

se requiere un Gerente de Producción cuyo sueldo mensual asciende a 350,000 pesos para 1985. Efectuando la proyección:

<u>AÑO</u>	<u>Sueldo (miles de pesos)</u> <u>Anual</u>
85	4'200
86	5'124
87	6'073
88	6'984
89	7'892
90	8'840
91	9'900
92	10'990

## a.4) Servicios auxiliares:

Se determinaron en el inciso 5.1 y el monto para 85 es 4913.10. Proyectando dicho valor:

<u>AÑO</u>	<u>COSTO ANUAL</u> (miles de pesos)
85	4'913
86	5'994
87	7'073
88	8'133
89	9'191
90	10'293
91	11'529
92	12'797

## a.5) Mantenimiento y reparación:

Para este rubro se considera un 10 % de la inversión fija por lo que para 1985 asciende a:

$$69'602 * 0.10 = 6'960.2.$$

efectuando la proyección queda:

<u>AÑO</u>	<u>COSTO ANUAL</u> (miles de pesos)
85	6'960
86	8'491
87	10'019
88	11'523
89	13'021



<u>AÑO</u>	<u>COSTO ANUAL</u> (en miles de pesos)
90	14'583
91	16'334
92	17'966

a.6) Regalias:

En el caso de este estudio se utilizará una patente Rusa por lo que hay que considerar regalias. Estas se fijan de acuerdo a la producción en un porcentaje que fluctua entre el 1% y el 3%, por lo que tomando un valor intermedio: 2%. Suponiendo un arranque para 1988 y consultndo la tabla 3.2 queda:

<u>AÑO</u>	<u>COSTO ANUAL</u> (miles de pesos)
88	2'816
89	3'252
90	3'718
91	4'217
92	4'745

a.7) Impuestos sobre ventas:

Estos varían de acuerdo a la localización de la planta y el tipo de productos que se manejen entre 3% y 10% .

También se les conoce como impuestos sobre ingresos mercantiles, en este caso por tratarse de un producto farmacéutico el impuesto es del 3% sobre las ventas totales.

Efectuando la proyección queda:

<u>AÑO</u>	<u>IMPUESTO</u> (miles de pesos)
88	4'224
89	4'878
90	5'577
91	6'325
92	7'118

b) Carqos fijos de inversión:

Son consecuencia de la inversión fija, por lo que se mantienen constantes, los principales rubros que abarca son:

- b.1) Depreciación y Amortizaciones
- b.2) Impuestos sobre la propiedad
- b.3) Seguros sobre la planta

b.1) Depreciación y Amortizaciones

Se les llama depreciación y amortización a la disminución del valor de los activos fijos con respecto al tiempo. La depreciación se refiere a bienes tangibles como equipos, obra civil... mientras que la amortización a bienes intangibles como instalación, ingeniería y supervisión.

Las tasas de depreciación ó amortización para cada uno de los rubros antes mencionado son:

- 7% para equipos de proceso

- 20 % para equipos de alto desgaste
- 3 % para obra civil
- 5 % para instalación
- 5 % para ingenieria y supervisión

En el caso de la planta en cuestión existen equipos de alto desgaste, los que manejan clorhidrico y sosa, los muy revolucionados como el filtro centrifugo y los agitadores. En base a esto se consideró una depreciación anual del 15 % en forma generalizada, por lo que en 7 años se depreciará el equipo. Los otros rubros tardarán más en depreciarse y amortizarse debido a que su porcentaje es mucho menor. La proyección en cada caso es :

<u>AÑO</u>	<u>EQUIPO</u>	<u>OBRA CIVIL</u>	<u>INSTALACION</u>	<u>ING Y SUPRV.</u>
85	2456.00	147.00	246.00	532.00
85	2456.00	147.00	246.00	532.00
87	2456.00	147.00	246.00	532.00
88	2456.00	147.00	246.00	532.00
89	2456.00	147.00	246.00	532.00
90	2456.00	147.00	246.00	532.00
91	1637.00	147.00	246.00	532.00
92		147.00	246.00	532.00

Obteniendo los totales al sumar horizontalmente las columnas se llega :

(miles de pesos)

171

- de 85 a 90	=	3'384.00
- 1991	=	2'562.00
- 1992	=	925.00

b.2) Impuestos sobre la propiedad.

Se considera como el 4 % de la inversión fija, sin embargo en este caso no se aplica debido a que la planta se ubicará en un parque industrial, el compuesto es un medicamento y además va a sustituir importaciones. Por esto el gobierno federal da una prórroga de 5 años a partir de cuando comienza la producción. Por lo que no se considera este rubro.

b.3) Seguros sobre la planta;

Corresponden al 1 % sobre la inversión fija, sin embargo cada año la compañía de seguros cotiza nuevos precios, por lo que toman índices inflacionarios:

<u>AÑO</u>	<u>COSTO</u> (miles de pesos)
85	669
86	849
87	11001
88	11152
89	11302
90	11438
91	11604
92	11764

## c) Cargos fijos de operación

Son aquellos necesarios para coordinar los servicios de la planta, impartir seguridad etc. Son gastos por concepto de superintendencia de la planta, seguridad industrial, laboratorios de control de calidad, servicios de vigilancia. Representan el 30 % de la mano de obra y su proyección es:

<u>AÑO</u>	<u>COSTO</u> (miles de pesos)
85	3'264
86	3'992
87	4'731
88	5'455
89	6'164
90	6'904
91	7'733
92	8'583

## d) Gastos Generales.

Son aquellos necesarios para hacer llegar el producto al mercado. Cuyos rubros principales son:

- d.1) Gastos administrativos
- d.2) Gastos de distribución y venta
- d.3) Gastos de investigación.

d.1) Gastos Administrativos que son el 5% sobre el ingreso por ventas. Como la planta se arrancará hasta 1988 :

<u>AÑO</u>	<u>COSTO</u> (en miles de pesos)
88	7'039
89	8'130
90	9'295
91	10'541
92	11'863

d.2) Gastos de distribución y venta:

Generalmente se considera como el 50% de los gastos administrativos;

<u>AÑO</u>	<u>COSTO</u> (en miles de pesos)
88	3'519
89	4'065
90	4'648
91	5'271
92	5'932

d.3) Gastos de Investigación:

Para eficientar el proceso o lanzar nuevos productos se requiere de una continúa y metódica investigación.

El orden de los gastos por concepto de investigación se considera aproximadamente como el 3% de las ventas totales.

<u>AÑO</u>	<u>GASTOS INVESTIGACION (miles de pesos)</u>
88	4'223
89	4'878
90	4'577
91	6'324
92	7'117

Ahora se conocen los ingresos y los egresos proyectados a los próximos 6 años, usandolos adecuadamente podremos llegar al punto de equilibrio, que en definitiva dará la pauta sobre la factibilidad del proyecto.

### 5.3 El Punto de Equilibrio (58)

El punto de equilibrio es el método por el cuál se determinan los niveles mínimos de ventas necesarios para cubrir los costos de administración y capital, de fabricación y de comercialización. En otras palabras el punto de equilibrio de una empresa consiste en calcular cuanto necesita vender esta para operar sin ganar, pero también sin perder.

Se grafican los egresos (costos totales) y los ingresos (ventas totales) con respecto a la producción de la planta hasta llegar al 100% de su capacidad. Donde se juntan ambas líneas es el punto de equilibrio. A la izquierda serán pérdidas y a la derecha ganancias. El punto de equilibrio corresponderá a una producción determinada, dicha producción de acuerdo al estudio de mercado y a la proyección de las ventas se dará en un tiempo respectivo. Si el punto de equilibrio se alcanza en los primeros 2 años de que se arrancó la planta es un indicativo excelente de que al llevar a cabo el proyecto será rentable. 3 ó 4 años habría que empezar a dudar sobre la factibilidad del proyecto.

Los costos totales (egresos) se determinan sumando los costos fijos y los variables como aparece en la tabla 5.1.

Las ventas totales (ingresos) se obtuvieron en el inciso 5.2.

El volumen de producción por año aparece proyectado en la tabla 3.2.



TABLA 5.1 Determinación de los Costos Totales

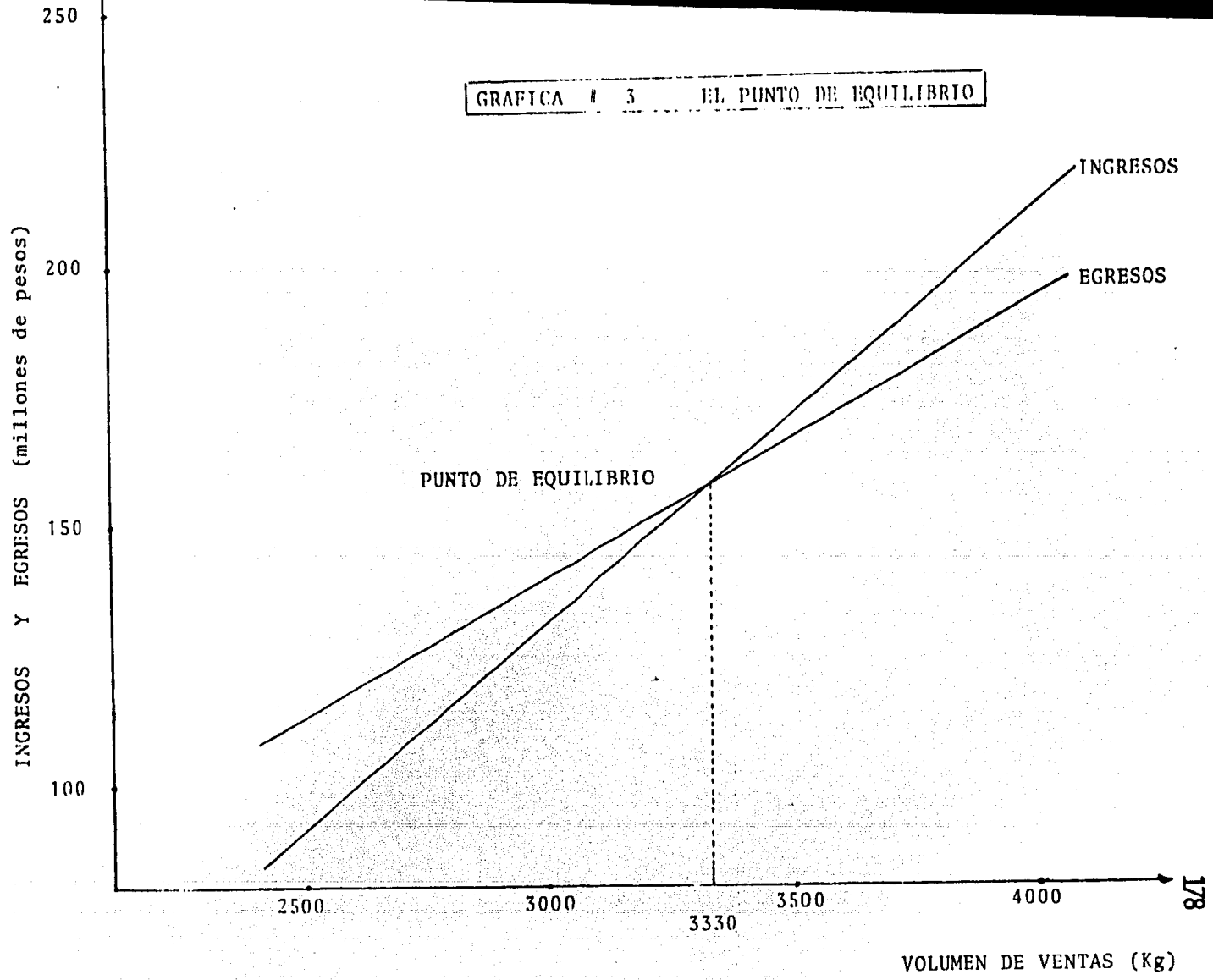
VOLUMEN DE VENTAS (en Kg)	2,436	2,672	3,140	3,609	4,078
<b>I COSTOS VARIABLES</b>					
Materias primas	5'846	7'132	9'848	13'000	16'590
Mano de obra de producción	6'680	8'183	11'201	14'175	17'623
Personal de supervisión	4'200	5'124	6'984	8'840	10'990
Servicios Auxiliares	4'913	7'073	8'133	10'293	12'797
Mantenimiento y reparación	6'960	8'491	11'523	14'583	17'966
Regalías	2'551	3'112	4'224	5'577	7'118
Impuestos sobre ventas	2'551	3'112	4'224	5'577	7'118
<b>TOTAL COSTOS VARIABLES</b>	<b>33'700</b>	<b>42'227</b>	<b>56'137</b>	<b>72'045</b>	<b>90'202</b>
<b>II COSTOS FIJOS</b>					
A) Inversión fija	TOTAL	69'602	69'602	69'602	69'602
B) Cargos fijos de Inversión:					
Depreciación y amortizaciones		3'381	3'381	3'381	3'381
Impuestos sobre la propiedad		-	-	-	-
Seguros sobre la planta		696	696	696	696
	TOTAL	4'077	4'077	4'077	4'077
C) Gastos fijos de Operación	TOTAL	3'264	3'992	5'455	6'904
D) Gastos Generales:					
Administrativos		4'251	5'187	7'039	9'295
Distribución y ventas		2'125	2'594	3'519	4'648
Gastos de Investigación		2'550	3'112	4'223	5'577
	TOTAL	8'926	10'893	14'781	18'520
<b>TOTAL COSTOS FIJOS</b>		<b>85'869</b>	<b>88'564</b>	<b>93'915</b>	<b>99'103</b>
<b>COSTOS TOTALES (COSTOS FIJOS + COSTOS VARIABLES)</b>		<b>119'569</b>	<b>130'791</b>	<b>150'052</b>	<b>171'148</b>
					<b>197'376</b>

Tabulando los datos necesarios para la construcción de la gráfica que determinará el punto de equilibrio:

PRODUCCION (Kg)	VENTAS (miles pesos) (ingresos)	COSTOS TOTALES (egresos) (miles \$)
2,435	84'844	119'569
2,672	101'976	130'791
3,140	140'788	150'052
3,609	185'899	171'148
4,078	237'266	197'376

En la grafica # 3 puede apreciarse que el punto de equilibrio ocurre cuando el volumen de ventas es de 3,330 Kg . Esto significa que ocurrira entre el año 1988 (3,140 Kg) y el año 1989 (3,375 Kg). Si la planta se arranca en Enero de 1988 como se ha previsto el punto de equilibrio de acuerdo a una interpolacion entre los datos señalados ocurrirá en Octubre de 1988 . j 10 meses después del arranque de la planta ! Este es un dato sumamente halagador, que nos habla de las grandes posibilidades de llevar a cabo el proyecto.

GRAFICA # 3 EL PUNTO DE EQUILIBRIO



#### 5.4 ESTUDIO DEL FINANCIAMIENTO DE LA PLANTA

En la actualidad el financiamiento de una planta es un factor limitante para la mayoría de los empresarios que deciden invertir sus capitales en la creación de plantas industriales. Sin embargo existen instituciones dedicadas a promover el desarrollo científico, tecnológico e industrial en México, mediante el préstamo de capitales a pagar en un plazo moderado de tiempo. Las tres instituciones que cuentan con diversos planes de financiamiento son:

a) NAFINSA (nacional financiera S.A)

En su Programa de Apoyo Integral a la Mediana y Pequeña Industria (PAI) incluye organismos que apoyan el financiamiento de las diversas etapas en las que se lleva a cabo un proyecto:

- a.1 FONEP.- Fondo Nacional de Estudios y Proyectos
- a.2 FOGAIN.- Fondo de Garantía y Fomento a la Industria Mediana y Pequeña.
- a.3 FOMIN.- Fondo Nacional de Fomento Industrial
- a.4 FIDEIN.- Fideicomiso de Conjuntos, Parques, Ciudades Industriales y Centros Comerciales.
- a.5 INFOTEC.- Fondo de Documentación e información para la Industria

b) BANCO DE MEXICO

- b.1 FONEI.- Fondo de Equipamiento Industrial

c) CONACYT.- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

PROGRAMA DE RIESGO COMPARTIDO

a) NAFINSA:

Cuenta con un programa de financiamiento llamado PAI que financia, coordina y evalúa la acción que realizan los 5 fondos de Nafinsa orientados al apoyo de la pequeña y mediana industria.

a.1) FONEP.- Apoya técnica y financieramente a los inversionistas y empresas de los sectores público y privado en la fase de planeación y estudio de sus proyectos de inversión; Apoya la factibilidad técnica, económica y financiera, de ingeniería básica y de detalle. También financia estudios dedicados a mejorar la capacidad administrativa. El monto mínimo del préstamo es de 500 millones de pesos a una tasa de interés del 32 %. La amortización es de 2 a 6 años y la duración de los estudios no podrá ser mayor a 24 meses. El fondo puede aportar hasta el 95 % del costo del estudio dejando el resto como mínimo al interesado. Los fondos una vez aprobados son entregados en un plazo máximo de 3 meses.

a.2) FOGAIN.- Promueve y apoya el establecimiento de grandes industrias esenciales en México. Otorga créditos destinados a la edificación y compra de naves industriales dentro y fuera de los parques industriales, si la nave se encuentra dentro de un parque industrial se puede financiar al 100% en un plazo de 12 años con tres de gracia. (Se llama año de gracia aquél en el cuál se pagan intereses sin pagar el capital)

Si la planta se ubica fuera de un parque industrial el crédito máximo es de 80% con cinco años para pagar. Las tasas de interés son del 40 % y el monto del préstamo puede ser desde los 50 millones de pesos recibiendo el dinero 15 días hábiles después de autorizado el préstamo.

a.3) FOMIN.- Aporta capital de riesgo, constituyéndose socio minoritario (49% máximo). El límite de la inversión es de 300 millones de pesos y 15 días hábiles para disponer del dinero.

a.4) FIDEIN Promueve la instalación, asesoría, operación y asistencia técnica de parques y ciudades industriales.

a.5) INFOTEC.- Otorga a los industriales información técnica o tecnológica en la ejecución de estudios y proyectos.

b) BANCO DE MEXICO

b.1) FONEI.- Fomenta la producción eficiente de bienes industriales y de servicios, así como financiar la adquisición de activos fijos, la elaboración de estudios de preinversión, e inversiones de adaptación y desarrollo tecnológico. Plazo de pagos de 13 años con 3 de gracia, la tasa de interés es del 62 % y el crédito puede ser del 80 % de la inversión total.

c) CONACYT

RIESGO COMPARTIDO.- Es un programa para la investigación y desarrollo

en México que otorga hasta el 50% del costo total de la investigación a una tasa de interés del 18 % anual y un plazo para pagar de acuerdo a la duración del proyecto en cuestión..

De todas las formas de financiamiento se observa que el FOGAIN es el más indicado para la planta de Clorhidrato de Propranolol debido a que otorga créditos dentro de las necesidades de dicha planta, el tiempo para pagar es de los más grandes, los intereses son de los más bajos, dan 3 años de gracia, se puede obtener hasta un 100 % de financiamiento por encontrarse en un parque industrial etc.

Suponiendo que se solicitará el 80% de la inversión fija para construir la planta el financiamiento sería:

\* Inversión fija = 69'602. (miles de pesos)

\* Prestamo = 55'000. ( " " " " )

\* Interés = 40%

\* Años a pagar = 12

\* Años de gracia = 3

AÑO	PAGO PROPORCIONAL DE CAPITAL	PAGO INTERESES	PAGO TOTAL	SALDO
1		22'000	22'000	55'000
2		22'000	22'000	55'000
3		22'000	22'000	55'000
4	6'112	22'000	28'112	48'888
5	6'112	19'555	25'667	42'776

AÑO	PAGO PROPORCIONAL	PAGO INTERESES	PAGO TOTAL	SALDO
6	6'112	17'110	23'222	36'664
7	6'112	14'665	20'777	30'552
8	6'112	12'220	18'332	24'440
9	6'612	9'776	15'888	18'328
10	6'112	7'331	13'433	12'216
11	6'112	4'886.4	10'998.4	6'104
12	6'104	2'441.6	8'545	0



**CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

\* El Clorhidrato de Propranolol es el bloqueador adrenergico beta más utilizado debido al gran conocimiento clínico que se tiene del mismo y el buen funcionamiento que ha mostrado en el cuerpo humano a través de los años.

\* De todas las rutas químicas que se reportan en la literatura para sintetizar Clorhidrato de Propranolol la Patente Rusa que aparece en el Chemical Abstracts CA 85 : 192447 con número 318,561 (1976) <sup>(59)</sup> es la más adecuada por su factibilidad técnica y económica.

\* Debido a las ventas de este medicamento, a que es un producto de importación y a la gran ventaja que les lleva a otros bloqueadores beta adrenérgicos el futuro del Clorhidrato de Propranolol en el mercado es promisorio.

\* El Clorhidrato de Propranolol puede producirse en México con equipos de fabricación 100 % nacional sin que el costo de los mismos sea exageradamente elevado.

\* Debido a que el punto de equilibrio se alcanza a los 10 meses de que se arranca la planta productora de Clorhidrato de Propranolol el proyecto es rentable.

\* Por todo lo mencionado anteriormente, la producción del Clorhidrato de Propranolol en México es TECNICA Y ECONOMICAMENTE FACTIBLE.

## BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- AGUILAR SU, compras de medicamentos del seguro social. [1984] pag. 5
- 2.- CANIFARMA. directorio de empresas farmaceuticas. [1985]
- 3.- CRANE. flow of fluids through valves, fittings, pipes. [1980]
- 4.- CUADRO BASICO DE MEDICAMENTOS DEL SECTOR SALUD [1985]
- 5.- CHEMICAL ABSTRACTS (CA)  
CA 69 106302 [1968]
- 6.- CA 76 34016 [1972]
- 7.- CA 85 192447 [1976]
- 8.- CA 70 67532 [1969]
- 9.- CA 73 76942 [1970]
- 10.- CA 82 125140 [1975]
- 11.- CA 94 15445 [1981]
- 12.- CA 63 6933 [1965]
- 13.- CA 63 8130 [1965]
- 14.- CA 70 3607 [1969]
- 15.- CA 73 120306 [1970]
- 16.- CA 93 92136
- 17.- CA 86 85646 ([1967])
- 18.- CA 67 90586 [1967]
- 19.- CA 81 120321 [1974]
- 20.- CA 78 97382 [1973]
- 21.- CA 82 43088 [1975]

- 22.- CA 96 51976 (1982)
- 23.- CA 87 134823 (1977)
- 24.- CA 82 170489 (1975)
- 25.- CA 96 34831 (1982)
- 26.- CA 95 168990-
- 27.- CA 93 114190
- 28.- CHEMICAL ENGINEERING (CE)  
 CE cristallization Aug. 1958 págs 125-140
- 29.- CE heat transfer in agited vessels. april(1976)  
 págs 135-149
- 30.- CE how to design agitators for desired proces  
 response. april (1976) págs 104-110
- 31.- CROWTHER & SMITH, imperial chemical industries ltd  
 belg 640313, mayo 22 (1964) correspondiente a  
 G.B. 999918
- 32.- CROWTHER & SMITH. *j.med.chem* 11 1009 1968)
- 33.- FOUST. principios de operaciones unitarias. cecsa  
 (1980)
- 34.- GOODMAN & GUILDMAN. the pharmacological basis of  
 therapeutics, mac millan 6ta (1980) págs 176-210
- 35.- GOMEZ; EZCURRA; MERCHAN; revista cubana farmaceutica  
7 135 (1973)
- 36.- GUIA DE LA INDUSTRIA QUIMICA . lito impresores  
 (1985)
- 37.- HIMMELBLAU. principios y cálculos básicos de  
 la ingeniería química. cecsa (1981)
- 38.- HYDROCARBON PROCESSING. pressure vessel design for  
 process engineers. mayo (1979) págs 181-192
- 39.- IMCE. instituto mexicano de comercio exterior.  
 estudios estadísticos de importación . 1975-1984.
- 40.- IMS. international marketing service. (1985)
- 41.- INDEX MERCK. 10°Ed. 1983.
- 42.- INDICES INFLACIONARIOS. banco de méxico (1984)

- 43.- KERN DONALD. procesos de transferencia de calor. cecsa 1982.
- 44.- KURT GIECK. manual de fórmulas técnicas, representaciones y servicios de ingeniería. (1982)
- 45.- KWONG. applied nomography. cabot corporation. boston (1978) Vol. 1, 2 y 3 . gulf publishing company.
- 46.- LITTER. manual de farmacología. ed. ateneo 6ta (1983) págs 542-555 y 707-710
- 47.- LOWRY. mechanism and theory in organic chemistry. ed. harper (1979)
- 48.- LUDWIG. applied process design for chemical and petrochemical plants. john wiley (1978)
- 49.- MAFTEI; MOLDOVAN; POPA;. central a industriale de medicamente, cosmetice, coloranti si lacuri. ger offe 3, 005562, 28 de agosto 1980, correspondiente a pat. G.B. 2042537-A
- 50.- OCON TOJO. problemas de ingeniería química. tomos 1 y 2. ed. aguilar (1976)
- 51.- OMS. pharmacopoea internationales. ed. tertia. ginebra 1983.
- 52.- PATENTE INGLESA no. 994978 (1965)
- 53.- PATENTE ROMANA no 54502 (1972)
- 54.- PERRY & CHILTON. chemical engineers handbook, mac graw hill 5ta ed. (1975)
- 55.- PLM. diccionario de especialidades farmacéuticas 31ª ed. 1985
- 56.- PMM. pharmaceutical market of méxico (1985)
- 57.- REMINGTON'S. pharmaceutical science mack publishing company. 17 th ed. (1985)
- 58.- SOTO, ESPEJEL y MARTINEZ. la formulación y evaluación técnico económica de proyectos industriales. ed. ceneti (1978)
- 59.- SIMON IB. traducción a la patente rusa 318,561 agosto (1976)
- 60.- STEPHENSON O.J. chem. soc. 1571 (1954)

61.- URAY; SCHMIDT; HANS. *ger.offen de 3039,848*  
*septiembre (1981)*

62.- VILBRANDT. *chemical engineering plant desing.*  
*mac graw hill 4ta ed (1980).*