

137



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“COMPARACION DE TECNOLOGIAS DE GRANULACION EN LA PRODUCCION DE TABLETAS FARMACEUTICAS”

(Modelo para comparación basado en costos, aplicado en la producción de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina).

202019

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :
JOSE EDUARDO SANTILLANA PORTOCARRERO



MEXICO, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

2001.



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Prof. JOAQUÍN PÉREZ RUELAS
Vocal: Prof. EMILIO M. PRADAL ROA
Secretario: Profa. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Primer suplente: Prof. JULIO MAYA VILLASEÑOR
Segundo suplente: Prof. ESTEBAN QUINTANAR GARCIA

El tema se desarrolló en la Biblioteca y Hemeroteca de la
Facultad de Química y en las instalaciones de los
Laboratorios Senosiain S. A. de C. V.

Asesor del tema: IQ Joaquín Pérez Ruelas

Supervisor técnico: QF Fernando Poot L.

Sustentante: José Eduardo Santillana Portocarrero

ÍNDICE

	INTRODUCCIÓN	6
	OBJETIVOS	10
	JUSTIFICACIÓN	11
1	GRANULACIÓN	13
1.1	AGLOMERADO Y GRANULADO	13
1.2	BENEFICIOS POTENCIALES DE LA GRANULACIÓN	13
1.3	PRINCIPIOS FUNDAMENTALES EN EL CRECIMIENTO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA	14
1.4	CARACTERIZACIÓN DE GRANULADOS	18
2	TABLETAS	25
2.1	DEFINICIÓN	25
2.2	DISEÑO Y FORMULACIÓN	25
2.3	CLASIFICACIÓN	27
2.4	PROPIEDADES DE LAS TABLETAS	28
2.5	EXCIPIENTES PARA TABLETAS	29
2.6	EVALUACIÓN DE TABLETAS	32
3	CLORHIDRATO DE RANITIDINA	36
3.1	GENERALIDADES	36
3.2	ESPECIFICACIONES	36
3.3	SÍNTESIS Y PROPIEDADES FÍSICAS	42
3.4	CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA	45
3.5	PROPIEDADES EN SOLUCIÓN	46
3.6	ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO	46
3.7	ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN	51
3.8	RECOMENDACIONES	51
3.9	FARMACOLOGÍA	51
4	PRODUCCIÓN DE TABLETAS FARMACÉUTICAS	58
4.1	OPERACIONES UNITARIAS Y PROCESAMIENTO FARMACÉUTICO	58
4.2	REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS	59
4.3	LOTE VS. PROCESO CONTINUO	61
4.4	MANEJO DE MATERIALES	62
4.5	MANUFACTURA DE TABLETAS FARMACÉUTICAS	63

5	PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA E INGENIERÍA ECONÓMICA	74
5.1	COSTO	76
5.1.1	COSTO FIJO	77
5.1.2	COSTO VARIABLE	77
5.1.3	COSTO DIRECTO	78
5.1.4	COSTO INDIRECTO	78
5.1.5	COSTOS GENERALES DE FABRICA	78
5.1.6	ELEMENTOS FUNDAMENTALES DEL COSTO	78
5.1.7	CLASIFICACIÓN DE COSTOS	80
6	COMPARACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS, PARA PROCESAMIENTO DE TABLETAS	81
6.1	MODELO PARA COMPARACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS (PROCESAMIENTO DE TABLETAS)	83
6.2	METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO	84
6.3	DESCRIPCIÓN DEL MODELO APLICADO	85
6.4	ECUACIONES BÁSICAS EMPLEADAS EN EL MODELO APLICADO	88
7	RESULTADOS	92
7.1	ANÁLISIS DE TIEMPOS Y MOVIMIENTOS	92
7.2	ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS FORMULAS APLICADAS	100
7.3	ANÁLISIS DE TECNOLOGÍAS DE PROCESAMIENTO	101
7.3.1	ANÁLISIS DE TECNOLOGÍAS DE PROCESO VÍA HÚMEDA	101
7.3.2	ANÁLISIS DE TECNOLOGÍAS DE PROCESO COMPACTACIÓN	111
7.3.3	ANÁLISIS DE TECNOLOGÍAS DE PROCESO COMPRESIÓN DIRECTA	122
7.4	RESULTADO DE COSTOS POR TECNOLOGÍA	130
7.4.1	RESULTADO DE COSTOS POR TECNOLOGÍA VÍA HÚMEDA	130
7.4.2	RESULTADO DE COSTOS POR TECNOLOGÍA COMPACTACIÓN	131
7.4.3	RESULTADO DE COSTOS POR TECNOLOGÍA COMPRESIÓN DIRECTA	132
7.5	RESUMEN DE RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DE TECNOLOGÍAS	136
7.5.1	PRESENTACIÓN GRÁFICA DE RESULTADOS	137
7.6	EVALUACIÓN DE CALIDAD	139
8	CONCLUSIONES	140

INTRODUCCIÓN

Durante las anteriores, tres y media décadas la industria farmacéutica ha invertido una importante cantidad de tiempo y dinero en el estudio de compresión de tabletas. Esta inversión es razonable, si se considera a la forma farmacéutica, tableta, como algo valioso. (1)

La tableta, como una forma dosificable oral que puede ser autoadministrada, es más rentable en su fabricación que las formas dosificables parenterales. Esto se refleja en el hecho de que en el mercado de los E.U.A., alrededor del 80 % de los medicamentos que son fabricados para efectos sistémicos, son manufacturados como formas dosificables orales. (1) Comparadas con otras formas orales, las tabletas son la mejor selección por su relativo bajo costo de fabricación, envasado y embarque. Además de su mayor estabilidad y virtual dificultad de falsificación. (1)

En la actualidad, en la industria farmacéutica existen vías preferenciales a seguir en los procesos de producción, debido a la introducción de nuevos excipientes, equipos y tecnologías de proceso. Estas variables dentro de la producción, pueden interactuar con la estabilidad del producto, sus costos e inducir modificaciones en el diseño del material de envase y empaque. (2)

La industria farmacéutica enfrenta actualmente un aumento considerable en los costos de investigación relacionados con el desarrollo de nuevos productos. (3) La

velocidad de arribo al mercado para un producto nuevo puede reducirse de manera considerable y proporcionar una ventaja competitiva, si el elemento tiempo se integra y conjunta a las funciones para el logro de este propósito común. Cualquier reducción de costos y tiempo en este marco temporal, mejora los beneficios de la compañía. (3)

Tradicionalmente, para la fabricación de tabletas se emplea la compresión de granulaciones obtenidas por **vía húmeda**. En la actualidad la tendencia es implantar procesos de fabricación por el método de **compresión directa**, esto con el fin de disminuir costos de producción al reducir el tiempo y operación dentro de los procesos. Paralelamente, los costos de las materias primas se pueden incrementar y en ocasiones es necesaria la renovación del equipo de procesamiento, para la implantación de las nuevas tecnologías.

Dentro de la industria farmacéutica, los cambios y modificaciones en los procesos de manufactura pueden ser altamente significativos, por lo cual no son permitidos con facilidad por las autoridades sanitarias. Los cambios a los procesos en la industria farmacéutica deben garantizar claramente el beneficio, antes de su implantación. (6)

Los cambios que se realizan en el proceso de producción de un producto establecido, son cuidadosamente evaluados desde diferentes aspectos antes de ser implantados. (7)

Hacia el año 1972 se encontró el primer fármaco con actividad de bloqueador H₂. fue la Burimamida, posteriores modificaciones de esta estructura produjeron compuestos con buena absorción oral y niveles aceptables de toxicidad. El primer bloqueador H₂ empleado en la práctica fue la Cimetidina, que presenta efectos colaterales secundarios.

La Ranitidina un bloqueador histamínico H₂, altamente selectivo en su acción, actúa inhibiendo la secreción de ácido gástrico, provocada por la Histamina. (4) Es un fármaco con utilización elevada, se emplea con fines terapéuticos bien establecidos y las formas farmacéuticas en que es empleado tienen una elevada demanda en el mercado farmacéutico. Dentro del mercado farmacéutico nacional, aproximadamente el 17 % de los laboratorios, manufacturan y comercializan tabletas formuladas con clorhidrato de ranitidina. El cuadro básico de medicamentos indica claramente su empleo. (5)

A nivel industrial, las tabletas de clorhidrato de ranitidina son procesadas por diferentes métodos, desde la tradicional compresión de granulados obtenidos por vía húmeda, hasta el vanguardista método de compresión directa.

El procesamiento del fármaco clorhidrato de ranitidina en la forma dosificable, tableta, implica retos tecnológicos para los diferentes métodos de manufactura y

ofrece un campo favorable para la comparación de tres diferentes tecnologías de procesamiento, aplicando un modelo para la evaluación de procesos farmacéuticos.

El modelo aplicado se basa en la comparación de procesos de tableteado respecto al costo. El modelo, simula virtualmente la manufactura de tabletas y acoplado al ejemplo de diseño experimental específico, sirve para resolver inferencias sobre factores que cambian de una a otra operación de procesamiento.

El modelo se adecua para obtener respuestas específicas a los objetivos del presente trabajo y se enfoca en determinar los diferentes efectos costo-tiempo, cuando se aplican formulaciones y técnicas alternativas de procesamiento. Las variables de respuesta obtenidas para el modelo aplicado, son específicas para cada aplicación y empresa en particular, ya que dependen del estudio de tiempos y movimientos de cada tecnología aplicada, así como también de los diferentes componentes del costo de producción. (2)

La justificación para la implantación de nuevas tecnologías de proceso, deberá implicar una cuidadosa evaluación de las modificaciones propuestas, analizando el impacto que tendrán en la calidad del producto y su rentabilidad.

OBJETIVOS.

a) Comparación de tres diferentes tecnologías para la producción de tabletas de clorhidrato de ranitidina, aplicando un modelo basado en la diferencia de costos.

Tecnologías por comparar.

- Vía húmeda.
- Compactación (vía seca).
- Compresión directa (vía seca).

b) Demostrar que un análisis cuidadoso y real de los procesos de producción para tabletas, genera datos básicos que permiten evaluar la implantación de un cambio en el proceso de producción.

c) Confirmar que el método de compresión directa, aplicado a la manufactura de tabletas de clorhidrato de ranitidina, reduce costos sin afectar la calidad de los comprimidos.

d) Evaluar la utilidad del modelo aplicado.

JUSTIFICACIÓN.

Dentro de la industria farmacéutica, los cambios y/o modificaciones en los procesos de manufactura no son permitidos con facilidad, ya que pueden ser altamente significativos, por lo cual deben ser evaluados cuidadosamente.

La justificación para la implantación de nuevas tecnologías de proceso, deberá implicar una cuidadosa evaluación de las modificaciones propuestas, analizando el impacto que tendrán en la calidad del producto y su rentabilidad.

La manufactura de tabletas de clorhidrato de ranitidina, por cualquiera de los métodos de procesamiento conocidos implica retos tecnológicos. Por lo general el principio activo clorhidrato de ranitidina, es sintetizado como producto final con un tamaño de partícula pequeño, no funcional para compresión directa, por lo cual se emplean comúnmente la vía húmeda y la compactación en la manufactura de sus comprimidos.

En la planta farmoquímica de Laboratorios Senosiain S.A. de C.V., se ha trabajado para obtener clorhidrato de ranitidina, con características idóneas para aplicar compresión directa. La planta farmacéutica cubre la demanda del principio activo empleado para la producción de tabletas, solución oral e inyectables.

En la manufactura de tabletas de clorhidrato de ranitidina, se emplean métodos de fabricación basados en la compresión de granulados obtenidos por vía húmeda y compactación, los cuales pueden interactuar con la estabilidad del producto. La implantación de un método de procesamiento por compresión directa, evitaría los factores que interactúan con la estabilidad del producto, además de generar beneficios directos en cuanto a reducción de costos.

Los procesos alternativos de manufactura y sus correspondientes formulaciones pueden afectar el tiempo y costo de la producción de tabletas, aparte de los efectos sobre las características físicas, químicas y biológicas de estas. Poca información ha sido publicada sobre los efectos tecnología-tiempo-costo. (2)

La información disponible correspondiente a la interacción de las variables de tiempo-costo en la producción de tabletas farmacéuticas es escasa, la industria farmacéutica en la época actual tiende al abatimiento de costos y a una optimización de los recursos tecnológicos disponibles, por lo cual este tópico brinda un área de interés para la aplicación de un modelo de comparación de tecnologías de proceso.

1 GRANULACIÓN.

1.1 Aglomerado y granulado son términos descriptivos que se refieren a la acumulación de pequeñas partículas en agregados mayores.

Aglomeración, es la estructuración y construcción de agregados mayores a partir de pequeñas partículas, sin la adición de agente enlazante o empleo de fuerza mecánica, por lo cual la aglomeración ocurre sin una intención y puede presentarse durante las operaciones de manufactura como el tamizado, el mezclado y/o el molido.

Granulación, es la estructuración de pequeñas partículas en agregados de tamaño mayor, con la ayuda de un agente enlazante o el empleo de una fuerza mecánica, granulación con agua, pasta de almidón, compactación por rodillos, etc. Por lo tanto la granulación es una operación planeada. Obviamente la introducción de la operación de granulación en un proceso de manufactura, obedece a las características intrínsecas del producto. (8)

1.2 BENEFICIOS POTENCIALES DE LA GRANULACIÓN

1.2.1 Proveer o mejorar el flujo de los materiales.

1.2.2 Incrementar la densidad aparente de los materiales

1.2.3 Obtener un tamaño de partícula más uniforme.

1.2.4 Disminuir la adhesión de materia prima a la superficie de los punzones (untuosidad)

1.2.5 Disminuir la tendencia a "capping" (destapado), en las tabletas

1.2.6 Mejorar la seguridad durante las operaciones de manufactura, disminuyendo nubes de polvo de materiales

1.2.7 Mejorar las características de compresibilidad de los materiales polvosos.

1.2.8 Mejorar la calidad de las tabletas producidas (uniformidad de dosis, uniformidad de peso, etc.)

1.3 PRINCIPIOS FUNDAMENTALES EN EL CRECIMIENTO DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

La interacción inicial partícula-partícula y la acumulación continuada de partículas en gránulo, requiere la activación y expresión de fuerzas adhesivas de suficiente potencialidad entre elementos particulares, para que el gránulo resista fuerzas destructivas de corte, debido al proceso de agitación y mezclado.

1.3.1 Fuerzas intermoleculares.

1.3.1.1 Fuerzas de dispersión de Van der Waals - London. Este tipo de fuerzas son las que intervienen primeramente cuando se describe la adhesión interparticular real por fuerzas intermoleculares y son parcialmente responsables de las fuerzas adhesivas entre partículas o entre partículas y superficies cuando la distancia de separación interparticular es menor que 10^3 \AA (10^{-4} mm). Este tipo de fuerzas son responsables de la formación de gránulos cuando se realiza

compactación por “slugging” (baleado), estas fuerzas son mayores en superficies lisas. (8)

1.3.1.2 Fuerzas electrostáticas. Este tipo de fuerzas se incrementan en sistemas altamente particulados, son un resultado de la fricción interparticular.

Para partículas grandes en estado seco, los efectos electrostáticos son el instrumento en la adhesión inicial de las partículas y la generación de aglomerados.

Posterior al decremento de la superficie rugosa durante la granulación, incrementa la importancia de las fuerzas electrostáticas. (8)

1.3.1.3 Puentes líquidos y sólidos. La distribución de líquido en una masa polvosa generalmente produce un incremento en la formación y fuerza de agregados partícula - partícula.

El grado de crecimiento de los gránulos esta influido por:

- a) La cantidad de líquido adicionado.
- b) La movilidad del líquido.
- c) El equipo de granulación empleado.
- d) El tamaño de partícula de la masa polvosa.

Considerando el momento de el estado de dispersión del líquido en la masa polvosa, se reconocen tres categorías en el nivel de cohesión exhibido por las partículas

- a) El estado de líquido adsorbido, inmóvil
- b) El estado líquido móvil

c) El estado líquido.

Cuando se presenta el estado de **líquido adsorbido inmóvil**, la magnitud de los enlaces adhesivos, que se establecen entre dos partículas, está influenciado porque:

- "Las imperfecciones superficiales son alisadas, incrementándose la disponibilidad del área de contacto partícula-partícula."
- "Las fuerzas electrostáticas y de Van der Waals toman importancia en la granulación como resultado de la reducción en la separación interpartícula."

Los efectos de agitación y manipulación provocan la separación de partículas en el estado de líquido inmóvil, asumiendo que el medio de granulación alcanza un punto de humedecimiento y que el líquido ocupa el volumen poroso del gránulo, entonces las fuerzas que mantienen la integridad del gránulo son las de la tensión superficial del líquido y la presión negativa, asociada con la curvatura de el menisco del líquido en el aire (interfase líquido-aire). En la fase de **líquido móvil**, se consideran tres estados físicos (ver figura 1, página 17):

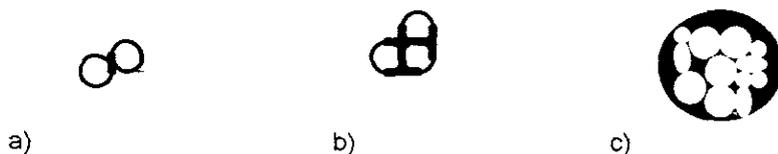
a) Estado pendular.

b) Estado funicular.

c) Estado capilar.

Estos tres estados se diferencian por la cantidad relativa del líquido, que se encuentra en el volumen poroso intersticial del gránulo

Figura 1



Las fuerzas cohesivas interparticulares incrementan en el **estado líquido**, como resultado de las fuerzas capilares. Posteriormente un cambio en la presión y/o suficiente temperatura durante la operación de secado causará un cambio de fase en el medio líquido, dando como resultado la cristalización de enlazantes disueltos o suspendidos, así se forman puentes sólidos entre partículas adyacentes y la fuerza del gránulo se incrementa notablemente. La formación de puentes sólidos esta dada por los siguientes factores:

- Cristalización de líquido interparticular, formando puentes sólidos.
- Dureza de los enlazantes.
- Fundido de partículas o fusión localizada.
- Deformación de partícula, seguido por sinterización (intraincrustación interparticular).
- Reacción química

La fuerza y calidad del gránulo final puede ser mejorada con la adición de un agente viscosante, por otra parte el enlazante puede ser adicionado al sistema en estado seco o en el medio aglutinante. (8)

1.4 CARACTERIZACIÓN DE GRANULADOS.

1.4.1 Características físicas de los granulados.

En la caracterización de los granulados es importante distinguir entre características físicas y características funcionales.

Características físicas. Implican el tamaño de gránulo (distribución de tamaño de partícula, su forma, la proporción de finos y el área superficial), densidad del granulado (densidad verdadera, densidad aparente, densidad compactada, parámetros derivados de la densidad y porosidad), contenido de humedad residual.

Es importante considerar, el grado en que las características físicas intrínsecas de los materiales primarios, puedan afectar las características funcionales del granulado. (8)

1.4.1.1 Distribución de tamaño de partícula. El objetivo principal es el de intentar medir el tamaño de partícula para establecer la verdadera distribución de frecuencia de tamaño de partícula en la muestra evaluada. (8) Existen diferentes maneras de representar la evaluación de tamaño de partícula:

- Métodos de presentación de datos; presentación tabular y gráfica de datos (histogramas de frecuencia, curva de frecuencia-tamaño, curva de frecuencia acumulativa-diámetro)
- Funciones de distribución; ley log-normal, aplicando la ley estadística de distribución normal.

- Promedio de tamaño de partícula; media geométrica y media aritmética.
- Métodos para determinación de tamaño de partícula; tamizado, microscopía, monitoreo luminoso, adsorción (BET), resistividad electrolítica (Coulter counter), permeametría. El método más empleado es el tamizado en mallas, empleando vibración o turbulencia por inyección de aire, sobre las partículas.

1.4.1.2 Cristalinidad y polimorfismo.

El Hábito cristalino y la estructura interna de una molécula de fármaco puede afectar las propiedades fisicoquímicas y a granel, que pueden ir desde el flujo hasta la estabilidad química. (8) Esto obviamente se refleja en las características de un granulado.

a) Hábito cristalino. El Hábito es la descripción de la apariencia externa de un cristal (su forma).

b) La estructura interna describe el arreglo molecular dentro del sólido. La estructura interna puede ser cristalina o amorfa. (8)

bi) Dentro de las estructuras cristalinas pueden formarse polimorfos (cristalización en más de una forma para la misma molécula), aductos y solvatos moleculares.

bii) En general el polimorfo más estable, exhibe el más elevado punto de fusión, la más baja solubilidad y la máxima estabilidad química. (9)

1.4.1.3 Factor forma. Definido por Heywood, es el cociente de el área superficial real entre el área superficial de una esfera de igual masa. (10)

Los diferentes métodos que aplican el factor de forma, se basan en la forma atribuida a la partícula para definir su desviación de la esfericidad. Estos métodos no son funcionales para describir rugosidad y no son empleados como examen de

rutina. El método de descripción morfológica toma en cuenta el aspecto bi-dimensional, pero no es tan claro como los que aplican el factor de forma, este último implica el uso de un sistema de diseño y análisis por computadora. (8)

El examen microscópico muestra que los gránulos obtenidos por esparcido son partículas más redondeadas que las de forma más cilíndrica obtenidas en el granulador oscilante, los gránulos obtenidos en tamices tienen una forma más irregular.

1.4.1.4 Proporción de finos. La proporción de partículas finas menores a 100 μm (malla No. 130, 0.1 mm.) tiene especial importancia en la determinación de las propiedades de flujo. Su proporción también es importante por que influye en las características de compresibilidad, su exceso puede causar “destapado” o “laminado” en los comprimidos por una excesiva captación de aire.

El mantener dentro de especificación el tamaño de partícula puede tener un efecto significativo en las características de compresión y la velocidad de disolución.

1.4.1.5 Área superficial. Su determinación se justifica en fármacos que son molidos finamente y que tienen una solubilidad limitada en agua. Esta determinación no es de uso común en la caracterización de granulados.

Para su determinación se emplean técnicas de adsorción de gas y permeabilidad de aire.

1.4.1.6 Densidad verdadera. Es la masa de la(s) partícula(s) dividida entre el volumen de la(s) partícula(s), excluyendo poros abiertos y cerrados (sólido libre de poros). Comúnmente se determina con un picnómetro.

1.4.1.7 Densidad aparente. Es la masa de la(s) partícula(s) dividida entre el volumen de la(s) partícula(s), excluyendo poros abiertos e incluyendo poros cerrados.

1.4.1.8 Densidad compactada. Es la masa de la(s) partícula(s) dividida entre el volumen de la(s) partícula(s), después de haber sido compactada a un volumen constante.

1.4.1.9 Porosidad. La porosidad total calculada desde las densidades aparente y verdadera esta compuesta de los espacios vacíos intraparticulares y entre partículas. El método de aplicación debe ser específico porque implica la inclusión o no de los espacios abiertos en los gránulos.

1.4.1.10 Propiedades electrostáticas. El simple contacto y separación entre sólidos es suficiente para inducir cargas electrostáticas. La electrificación estática es mejor conocida por su riesgo potencial de fuego y explosión.

La electrificación estática causa serios problemas en la operación de mezclado, por formación de agregados o floculos en la etapa posterior inmediata a la agitación y es una de las principales causas del demezclado.

Para minimizar las causas de la electrificación estática se incluyen, la modificación del hábito cristalino, el uso de gomas antiestáticos y el control de la humedad.

1.4.1.11 Humedad residual. El contenido de humedad residual en un granulado es un importante criterio de calidad y determina en parte la funcionalidad del granulado para su posterior procesamiento, la estabilidad química del principio activo y su pureza microbiológica.

Por lo general la humedad residual no es mayor del 5.0 %.

1.4.1.12 El Factor Hausner e Índice de Carr. Son índices de compresibilidad e indirectamente indican la funcionalidad de flujo de la muestra polvosa (ver tabla I, página 23).

- Factor Hausner. Es el cociente de la densidad compactada entre la densidad aparente, los valores cercanos a 1.25 reflejan buenas características de flujo.

- Índice de Carr. Es el cociente, de la diferencia de la densidad compactada y la densidad aparente, dividido entre la densidad compactada en porcentaje, los valores menores de 25 % reflejan características favorables de flujo.

- Ángulo de reposo. Es el ángulo máximo que puede ser obtenido entre la superficie libremente erigida de un acumulo de polvo y el plano horizontal. Esta evaluación da una idea cualitativa de los efectos cohesivos y friccionales interparticulares a bajos niveles de carga externa, como pudiese ser en el mezclado de polvos, en el llenado de la matriz o en las operaciones de llenado de cápsulas. La determinación del ángulo de reposo en la practica, ha probado no tener valores consistentes, diferentes materiales con el mismo ángulo de reposo no presentan las mismas propiedades de flujo, aunque llega a guardar relación con los índices de Hausner y Carr.

Tabla I. Relación entre los Índices de Flujo.

Índice Hausner	Índice de Carr (%)	Flujo	Ángulo de reposo (°)
< 1.25	5 - 15	EXCELENTE	< 25
< 1.25	12 - 16	BUENO	25 - 30
1.25	19 - 21	ACEPTABLE	30 - 40
	23 - 35	POBRE	> 40
> 1.25	35 - 38	MUY POBRE	> 40
> 1.25	> 40	SIN FLUJO	> 40

1.4.2 Características funcionales.

1.4.2.1 Velocidad de flujo. Se determina el tiempo requerido para que una cantidad de material fluya y desocupe el contenedor en cuestión (tolva, embudo, cilindro). Es determinante el diámetro del orificio de salida del polvo.

1.4.2.2 Friabilidad Esta es importante como evaluación de la calidad de un granulado en cuanto al diseño y su procesamiento.

1.4.2.3 Fuerza del gránulo. La determinación de la resistencia al aplastamiento para las partículas de granulado es laborioso y no se realiza como prueba de rutina. Existen reportes de correlación entre la resistencia al aplastamiento y la friabilidad.

1.4.2.4 Compresibilidad. El método empleado para las determinaciones de compresibilidad esta dictado por la disponibilidad de equipo en el laboratorio. Esto hace posible un estudio más detallado de las propiedades de flujo plástico bajo presión y su comportamiento elástico.

También es importante determinar la fuerza de eyección.

1.4.2.5 Funcionalidad para reconstitución. La reconstitución de un granulado involucra etapas separadas de humectación, debilitamiento de estructura y desintegración en partículas primarias, en el caso de granulados solubles el proceso de solubilización ocurre conjuntamente. Las variables de importancia en la humectación son, el cociente de porosidad efectivo, la tensión superficial, el ángulo de humectación y la viscosidad del solvente

El proceso es usualmente monitoreado, simulando el uso normal del granulado, observando su comportamiento en un vaso de agua, con el volumen sugerido de empleo y ligera agitación.

1.4.2.6 Uniformidad de contenido del principio activo. La no uniformidad puede ser atribuible a una amplia distribución de tamaño de partícula en el principio activo y/o en el excipiente, también puede ser factor la distribución del principio activo entre los diferentes grados de tamaño de partícula en los granulados o a un mezclado inadecuado del granulado con los excipientes

1.4.2.7 Estabilidad de transporte. La friabilidad y consistencia de un granulado es importante durante la transportación para llegar al consumidor o a su objetivo en forma aceptable. (8) (10)

2 TABLETAS.

2.1 DEFINICIÓN.

Se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas, de dosificación unitaria, que contienen uno o más principios activos, con o sin excipientes y son procesadas por compresión de cristales, mezclas de polvos y granulados.

2.1.1 FEUM

“Son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos, adicionados o no, de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o por moldeo”. (11)

2.1.2 USP

“Son formas dosificables sólidas, que contiene sustancias medicinales, con o sin diluentes adecuados”. (12)

2.2 DISEÑO Y FORMULACIÓN.

2.2.1 Proyecto. En esta etapa se proyecta el concepto y factibilidad de la nueva forma dosificable, esta etapa solo implica algunas de las características de las tabletas (forma, tamaño, color, identificación, dosis, perfil de liberación, etc.), y usualmente son dictadas por el departamento de mercadotecnia.

2.2.2 Preformulación. La preformulación es la primera etapa en el desarrollo racional de una forma dosificable. El propósito de la actividad de preformulación es generar información para que el formulador desarrolle formas dosificables

seguras y estables que puedan ser producidas en masa. La información generada es sobre las propiedades físicas y químicas del fármaco, esta investigación debe estar enfocada al tipo de forma dosificable proyectada. (7)

En términos generales la preformulación deberá considerar

1. Estabilidad (en estado sólido): luz, temperatura, humedad, interacción fármaco-excipiente.
2. Estabilidad (en solución): pH, coeficiente de partición, pKa, interacción fármaco- excipiente.
3. Propiedades fisicomecánicas: tamaño de partícula, densidad a granel (aparente), densidad compactada, compresibilidad, punto de fusión.
4. Propiedades fisicoquímicas: solubilidad (en agua, en solventes diversos), pH en solución / dispersión.
5. Propiedades organolépticas. apariencia, sabor, color, olor.
6. Disolución *in vitro*: Se evalúa su comportamiento como fármaco puro y funcionalidad *in vivo* empleando una formulación prototipo.

2.2.3 Diseño y formulación. El diseño de tabletas implica una serie de compromisos para obtener las características proyectadas en la forma dosificable. Por lo general esto involucra objetivos competitivos (ejemplo; dureza-friabilidad-desintegración, dureza-excipientes-disolución), para lo cual el empleo de herramientas estadísticas son de gran ayuda para lograr aproximaciones a los objetivos proyectados. El diseño implica la selección de materiales y su balance correcto para la combinación con el o los principios activos en la formulación, sin

perder la visión de aplicación de un proceso factible y costeable a nivel industrial, que pueda ser validado. Es de importancia considerar que la complejidad del diseño para el producto en ocasiones es concurrente con el desarrollo contemporáneo farmacéutico.

Un elemento crítico en la formulación de tabletas farmacéuticas está en el diseño del granulado o la mezcla de polvos (excipientes) a comprimir. (6)

2.3 CLASIFICACIÓN.

Según la USP 24, las tabletas se clasifican de acuerdo al método de manufactura.

2.3.1 Tabletas comprimidas.

“Son preparadas por la aplicación de una elevada presión, sobre granulados y mezclas de polvos, utilizando punzones y matriz de acero”. (12) Ejemplos; tabletas, capletas, bolos.

a) **Grageas** ; tabletas recubiertas con azúcar.

b) **Tabletas recubiertas con película**

("film coating")

- recubrimiento no entérico
- liberación controlada
- recubrimiento entérico

c) **Tabletas por múltiple**

compresión (multicapa);

- estratificadas (granulado sobre granulado)
- con cubierta prensada (granulado u otro material sobre tabletas).

d) **Tabletas para dispensa o para disolver**; estos son comprimidos para disolución en el medio con solvente para su administración.

e) **Tabletas efervescentes.**

f) **Supositorios comprimidos** (supositorios por compresión); comprimidos vaginales.

g) **Tabletas bucales o sublinguales.**

2.3.2 Tabletas moldeadas o trituradas. El material húmedo, es moldeado a presión en matrices.

a) **Tabletas para composición**; Proveen la cantidad conveniente de un fármaco potente, pueden emplearse para preparaciones extemporáneas (nunca fueron reconocidas como forma farmacéutica).

b) **Tabletas hipodérmicas**; Tabletas blandas y fácilmente solubles en solvente inyectable, no estériles, por lo cual han caído en desuso (oficialmente nunca fueron reconocidas como tabletas hipodérmicas). (13)

2.4 PROPIEDADES DE LAS TABLETAS.

El objetivo del diseño y la manufactura de la tableta comprimida es que esta cumpla la entrega de la cantidad correcta de fármaco en la forma y con la integridad química apropiada, en el lugar deseado y en o sobre el tiempo especificado.

Este objetivo no implica todas las propiedades correspondientes a las tabletas.

2.4.1 Elegancia. Debe ser un producto libre de defectos físicos (raspaduras, erosiones, manchas) apreciables a simple vista.

2.4.2 Identificación perfecta. Debe ser posible una rápida identificación. Esto se logra por la forma, el color, grabados e impresos.

2.4.3 Resistencia mecánica. Debe tener una dureza idónea para resistir la manipulación durante producción, acondicionamiento, embarque y dispensación.

2.4.4 Estabilidad física y química. Debe cumplir con aceptabilidad el periodo de caducidad.

2.4.5 Entrega de fármaco. Debe liberar el principio activo en la forma proyectada y en forma reproducible.

2.4.6 Olor. No deben liberar olores extraños o desagradables. Esto por lo general es índice de inestabilidad.

2.4.7 Sabor. Deben ser insípidas o con un sabor agradable al consumidor

2.5 EXCIPIENTES PARA TABLETAS.

Para la selección de excipientes, se deben tomar en cuenta algunos factores :

a) Preformulación. La selección de aditivos deberá ser acorde a las propiedades del o los principios activos.

b) Terapéutico. Se deberá tomar en cuenta la forma farmacéutica, la dosis proyectada, la absorción del fármaco y el perfil de disolución deseado.

c) Mercadotecnia. Considerar las características de la forma dosificable proyectada para su comercialización

- d) Económicos. Costos de materia prima, inventario, disponibilidad, calidad y características de mercadeo
- e) Interrelación calidad de producto-proceso. Debe de cumplir con la calidad proyectada en base al proceso aplicado.
- f) Política empresarial. La formulación del producto proyectado debe ser competitiva con el producto líder en el mercado. Minimizar el costo de producción, sin disminuir calidad.

2.5.1 Tipos de excipientes:

En general los excipientes para tabletas deben ser inertes (no causar acción terapéutica), ser compatibles con el o los principios activos y no reaccionar entre sí.

2.5.1.1 Diluyentes. Su función es dar a las tabletas un cierto volumen o peso. Una función conjunta que presentan este tipo de adyuvantes es contribuir a la fluidez y densidad de las mezclas de polvos. Como ejemplos de estos tenemos a la lactosa, el fosfato de calcio, el Sorbitol.

2.5.1.2 Aglutinantes. Los aglutinantes o enlazantes causan adhesividad entre las partículas que forman las tabletas.

Los aglutinantes en solución son usados para procesar granulados por vía húmeda, de estos podemos citar la gelatina en solución acuosa al 5.0 %, la solución acuosa de almidón al 10.0 - 20.0 %, soluciones acuosas y orgánicas de Polivinilpirrolidona, etc.

Los aglutinantes en seco son empleados para procesamiento de tabletas por vía seca, a estos pertenecen; la celulosa microcristalina, el almidón pregelatinizado, el fosfato dicálcico dihidratado, mezclas preprocesadas como celulosa-lactosa, lactosa-polivinilpirrolidona, etc.

2.5 1.3 Desintegrantes Los agentes desintegrantes ayudan a la fragmentación de la tableta en partículas de tamaño más pequeño. Este tipo de agentes puede funcionar por alguna de las tres formas siguientes:

a) Sustancias que por absorción de humedad, aumentan la capilaridad y absorción de agua dentro de los comprimidos, estos aumentan su volumen y se desintegran.

Ejemplos de estos, son el almidón de papa, la croscarmelosa sódica, el Primojel, el almidón glicolato sódico, la celulosa microcristalina, la Polivinilpirrolidona XL, etc.

b) Combinaciones efervescentes, el desprendimiento de gas ocasiona el rompimiento de enlaces y la disgregación de partículas. Ejemplo de estos, es el bicarbonato de sodio, etc.

c) Sustancias que aumentan la humectabilidad de las tabletas (agentes de hidrofiliación). Su efecto es no propiamente desintegrante y causan un efecto de tensión superficial sobre los componentes provocando la humectabilidad de estos, facilitando su disolución y por consiguiente la disgregación de los comprimidos.

2.5.1.4 Deslizantes. Estos ayudan al deslizamiento entre partículas, mejorando la fluidez de los polvos, que es un requisito primordial para una dosificación constante y uniforme. Ejemplos de estos, son el talco y los derivados de sílice coloidal

2.5.1.5 Lubricantes. Estos reducen la fricción de la masa a comprimir, durante el ciclo de compresión y su expulsión. Ejemplos de estos, son el estearato de magnesio, el ácido esteárico, glicerol monoesterato, etc. (6)

2.6 EVALUACIÓN DE TABLETAS.

La evaluación final de calidad para tabletas, se realiza para verificar las características organolépticas, físicas, químicas y biológicas (biodisponibilidad y funcionalidad) del fármaco en el producto. (8)

2.6.1 Tamaño. Los comprimidos pueden ser dimensionalmente descritos y pueden ser monitoreados por el control en proceso.

El espesor del comprimido es especialmente importante en la etapa de acondicionamiento.

2.6.2 Forma. Deberá ser la proyectada de acuerdo al diseño del punzón. El ranurado físico deberá ser visible y funcional.

2.6.3 Color. Debe ser uniforme. Es importante para su identificación y la aceptación del consumidor

2.6.4 Presencia o ausencia de olor. En ocasiones la presencia de olor puede ser un indicio de inestabilidad.

2.6.5 Sabor. Es una característica importante en la aceptación del producto por el consumidor. Deben considerarse las características intrínsecas del principio activo.

2.6.6 Textura superficial. Raspaduras o erosiones físicas y porosidad tangible, son indicios de deficiencias en la formulación o en la compresión.

2.6.7 Consistencia. Una dureza adecuada en las tabletas, es necesaria para impartir resistencia mecánica y evitar alta friabilidad, así como para evitar alta porosidad, que son características no deseables si las tabletas han de ser recubiertas. La dureza de las tabletas no deberá interferir con la disolución y biodisponibilidad del principio activo.

2.6.8 Legibilidad de las marcas de identificación. Esta característica es importante en la aceptación y la administración del producto por el consumidor. Las impresiones o grabados para identificación de dosis o producto deben ser perfectamente visibles y legibles.

2.6.9 Uniformidad de dosis. La tableta es diseñada para contener una determinada cantidad de fármaco, en una cantidad específica de producto-fórmula (tableta)

La Uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de "Variación de masa" o el de "Uniformidad de contenido"

Los requisitos de "Variación de masa" deben aplicarse si el producto contiene 50.0 mg o más del principio activo, incluyendo los productos en los cuales éste constituye el 50.0 % o más de la masa total del preparado farmacéutico (12)

“Uniformidad de contenido”, esta se aplica si se prueba que la proporción del principio activo es menor a las cantidades especificadas.

2.6.10 Friabilidad. Es una prueba para tabletas comprimidas no recubiertas. La prueba suplementa otras pruebas físicas de medición de fuerza, como la de resistencia de la tableta al aplastamiento. Para tabletas con una unidad de masa igual o menor que 650.00 mg, tomar una muestra de tabletas enteras, correspondiente a 6.5 g. Para tabletas con unidad de masa de más de 650.00 mg tomar una muestra de 10 tabletas enteras. El peso de masa perdido durante la prueba no debe ser mayor del 1.0 %, si no cumple, la prueba debe repetirse en dos ocasiones y evaluar la media de las tres determinaciones.

Para productos nuevos el peso perdido no debe ser mayor del 0.8 %.

Para tabletas con diámetro mayor de 13.00 mm, en ocasiones la prueba presenta problemas de reproducibilidad, por lo cual se deberá ajustar la inclinación del tambor de prueba a un ángulo de 10°. (12)

2.6.11 Desintegración. Esta prueba se verifica con un mínimo de seis tabletas o grageas, cuyo diámetro sea inferior a 15.0 mm. No se realiza para tabletas masticables o trociscos, ni con aquellas que liberan activos en dos o más periodos de tiempo separados entre si a intervalos diferentes.

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o de su principio activo. se define como el tiempo necesario para que las tabletas de la muestra se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro. Existe variación

en el método para los diferentes tipos de tabletas y aplica también para cápsulas de gelatina dura.

2.6.12 Disolución. La prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, después de un tiempo determinado de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado

Se emplean diferentes tipos de aparatos y según la monografía específica para cada producto. (12)

3 CLORHIDRATO DE RANITIDINA.

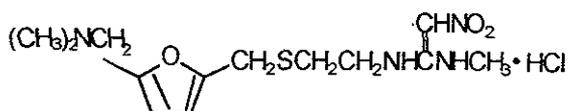
3.1 GENERALIDADES (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21)

3.1.1 Registro CAS No.: [66357 - 59 - 3]

3.1.2 Nombre químico: N- [2- [[[5- ((Dimetilamino) Metil)- 2- Furanil] Metil] Tio] Etil]- N'- Metil- 2- Nitro- 1, 1 Eten Diamino Clorhidrato.

3.1.3 Nombre genérico: Clorhidrato de Ranitidina.

3.1.4 Fórmula desarrollada:



3.1.5 Fórmula condensada o molecular: C₁₃H₂₃ClN₄O₃S

3.1.6 Peso molecular: 350.87

3.2 ESPECIFICACIONES.

3.2.1 Valoración (pureza) -en base anhidra-: 97.5 % - 102.0 %.

3.2.2 Perdida al secado (60°C, 3 hr, 5 mm Hg): máximo 0.75 %.

3.2.3 Residuo de ignición: máximo 0.1%.

3.2.4 pH (solución acuosa al 1.0 %): 4.5 - 6.0.

3.2.5 Substancias relacionadas: máximo 1.0 %.

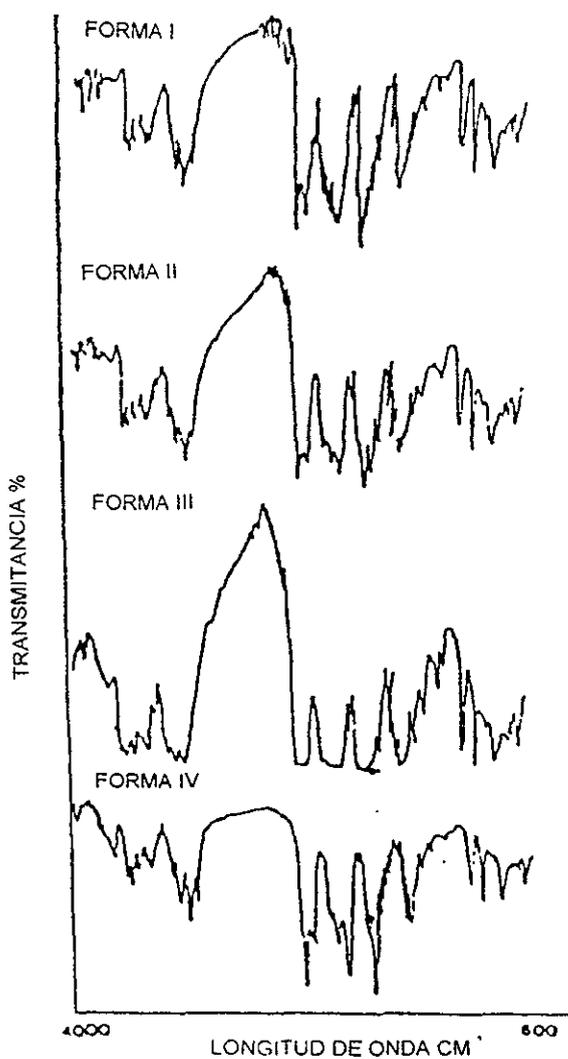
3.2.6 Absorción en el Infrarrojo.

Tabla II Espectro infrarrojo

Rango (cm^{-1})	Forma I (% T)	Forma II (% T)	Forma III (% T)	Forma IV (%T)
3415	61.20	19.50	38.20	51.40
3272	60.00	6.30	20.40	33.70
3116	55.20	6.30	21.60	36.10
2635	50.21	6.10	15.60	29.60
2586	46.78	6.00	13.20	26.00
1618	31.16	5.83	7.90	16.90
1384	35.56	5.83	7.90	16.90
1228	29.21	5.83	6.70	13.90
1032	46.50	6.30	14.40	32.10
748	57.60	7.33	22.80	42.90
719	50.21	6.08	18.00	35.70
676	52.80	6.30	19.20	38.10

Absorción en el infrarrojo, para diferentes formas cristalinas de Clorhidrato de Ranitidina. (ver figura 2, página 38)

Figura 2. Espectro infrarrojo para los datos de la tabla II.



Espectro Infrarrojo de las diferentes formas polimorfas del Clorhidrato de Ranitidina, correspondiente a los datos de la tabla II. (14)

3.2.7 Cromatografía en capa fina

La pureza del clorhidrato de ranitidina puede evaluarse por cromatografía en capa fina o TLC, sobre gel de sílice. El método no es muy exacto ya que no cuantifica pequeñas cantidades de la sustancia a determinar (14)

Tabla III **Valores de Rf en sistemas de elución.** (14)

A	B	C	D	E	F
0.50	0.44	0.36	0.64	0.73	0.39

A.- EtOAc / MeOH / Et₂NH (3:3:1) B.- CH₂Cl₂ / *i*-PrOH / Et₂NH (4:3:2)

C.- Dioxano / MeOH / DMF (6:3:2) D.- MeCN / MeOH / 25% NH₄OH (5:2:1)

E.- EtOAc / MeOH / 25% NH₄OH F.- EtOAc / *i*-PrOH / 25% NH₄OH

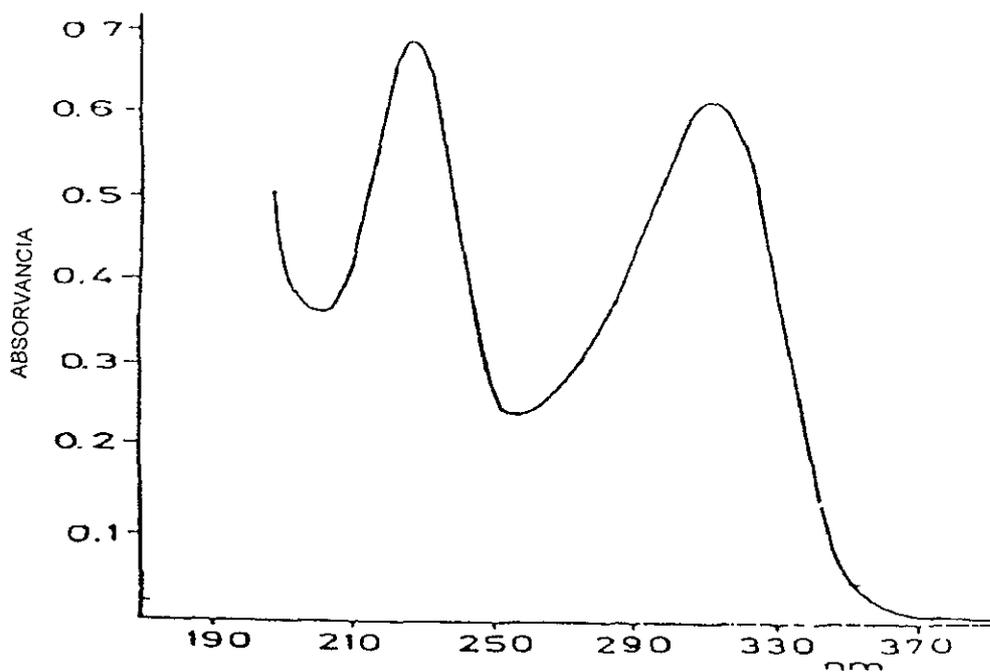
(1:5:1)

(4.3:1)

3.2.8 Absorción Ultravioleta (UV).

El clorhidrato de ranitidina en solución acuosa, a una concentración de 10^{-2} mg/ml, presenta un espectro con dos puntos de máxima absorción a 228 nm ($\epsilon = 23.485$) y a 313 nm ($\epsilon = 16.030$). La absorción a 313 nm se emplea para la determinación cuantitativa de la sustancia y de los intermediarios empleados en su síntesis. (14) (ver figura 3, página 40)

Figura 3 Espectro UV para Clorhidrato de Ranitidina.

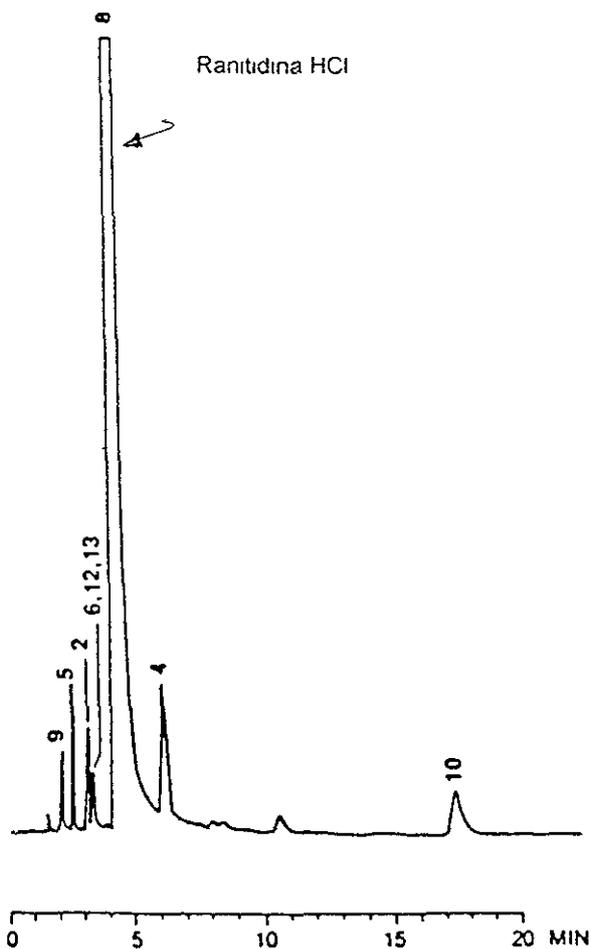


Clorhidrato de Ranitidina en solución acuosa (10^{-2} mg/ml) presenta dos puntos de máxima absorción.

3.2.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

El cromatograma presenta la resolución de clorhidrato de ranitidina y algunos compuestos relacionados. La absorbancia máxima para clorhidrato de ranitidina fue a 222 nm. (16) (ver figura 4, página 41)

Figura 4. Cromatograma de HPLC, para Clorhidrato de Ranitidina.



Ranitidina HCl: 222 nm y compuestos relacionados

3.2.10 Calidad, U.S.P

3.2.11 Características terapéuticas: Antiulcerativo, inhibe la secreción ácida gástrica, antagonista del receptor H₂ de Histamina (Ver apartado 3.9, página 51)

3.3 SÍNTESIS Y PROPIEDADES FÍSICAS

3.3.1 Síntesis

3.3.1.1 Materias primas

a) N - Metil - 1 - (metiltio) - 2- nitroetenamina

b) 2 - [[[5 - (dimetilamino) metil - 2 - furanil] metil] thio] etanamina

3.3.1.2 Proceso de manufactura.

N - Metil - 1 - (metiltio) - 2- nitroetenamina (230.0 g) en agua (400 ml) es agitada y calentada a 45° - 50° C. 2 - [[[5 - (dimetilamino) metil - 2 - furanil] metil] thio] etanamina (321.0 g) se adiciona por goteo, en un periodo de 4 hr. y la solución resultante agitada por 3.5 hr. La solución es calentada a reflujo por 0.5 hr., enfriada a 70° C y se le adiciona 4.5 L de 4 - metilpentan - 2 - ona. El agua es removida por destilación azeotrópica bajo presión reducida (260 torrs), la solución resultante es tratada con carbón (10 g) a 50° C. La solución es filtrada y enfriada a 10° C.

N - [2 - [[[5 - (dimetilamino) metil - 2 - furanil] metil] thio] etil] - N' - metil - 2 - nitro - 1, 1 - etendiamina (380 g) es obtenida por filtración y secado. (18)

La base es tratada con HCl para la obtención del clorhidrato de ranitidina, punto de fusión 69° - 70° C (18)

3.3.2 Propiedades físicas

3.3.2.1 Apariencia física Polvo cristalino, de color blanco a amarillo con olor característico

3.3.2.2 Punto de fusión:

- mp. 69°C - 70°C

- Forma I mp. 133°C - 134°C

- Forma II mp. 142°C

3.3.2.3 Humedad (Karl Fisher), Máximo 0.75 %

3.3.2.4 Solubilidad. Muy soluble en agua, moderadamente soluble en alcohol, ligeramente soluble en cloroformo. Prácticamente insoluble en cloruro de metileno

3.3.2.5 Examen microscópico. Agujas y cristales, prismas alargados multifacetados (sistema ortorómbico, hábito prismático)

3.3.2.6 Polimorfismo. El clorhidrato de ranitidina presenta cuatro formas cristalinas (originadas por solventes, denominadas pseudopolimorfos) y una forma no cristalina que es preparada por liofilización y secado por rocío (14) (ver tabla IV, a continuación y figura 5, página 44)

Tabla IV. Formas cristalinas de Clorhidrato de Ranitidina desde diferentes solventes.

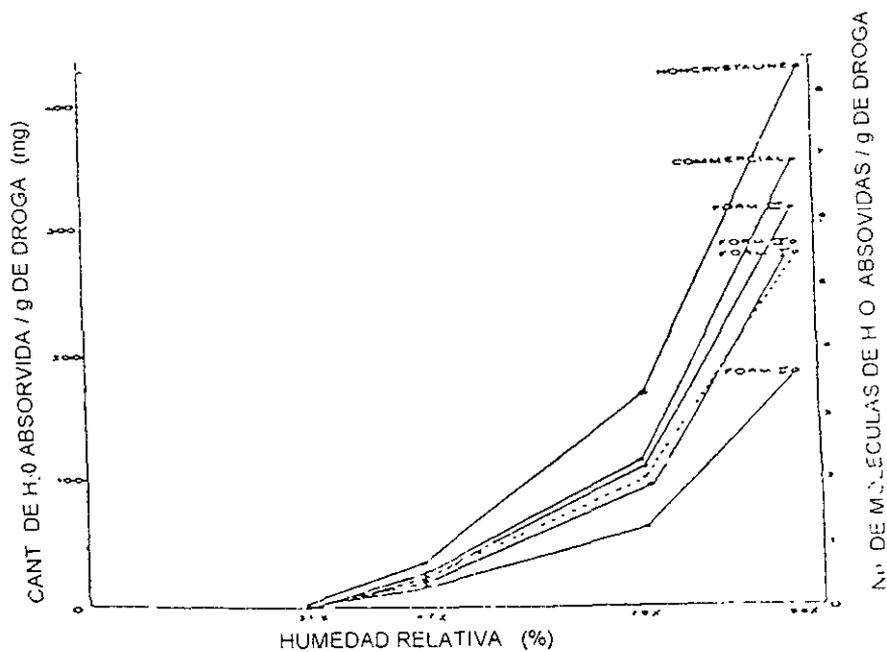
Solvente	Forma cristalina	Densidad en acetona (mg/ ml)
Etanol	Forma I	0.830
Isopropanol	Forma II	1.546
Metanol	Forma III	1.315
Agua	Forma IV	1.165

3.3.2.7 Higroscopicidad. Las formas cristalinas muestran un incremento de higroscopicidad en el siguiente orden (ver figura 5, página 44):

Forma II < Forma I < Forma IV < Forma III < Forma no cristalina.

El contenido de agua es mayor en la forma no cristalina, que en sus formas polimórficas, la forma II cristalina contiene una mínima cantidad.

Figura 5. Contenido de humedad en formas polimórficas a diferente humedad relativa (14)



3.4 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA.

3.4.1 Densidad aparente (a granel):

- Polvo; 0.2800 - 0.3800 g / ml.
- Granular; 0.3550 - 0.4500 g / ml.

3.4.2 Densidad compactada: 0.5400 - 0.6976 g / ml.

3.4.3 Velocidad de flujo (diámetro de orificio de salida 0.7 cm):

- polvo; flujo forzado.
- granular; 10.00 - 15.00 g / seg.

3.4.4 Distribución de tamaño de partícula

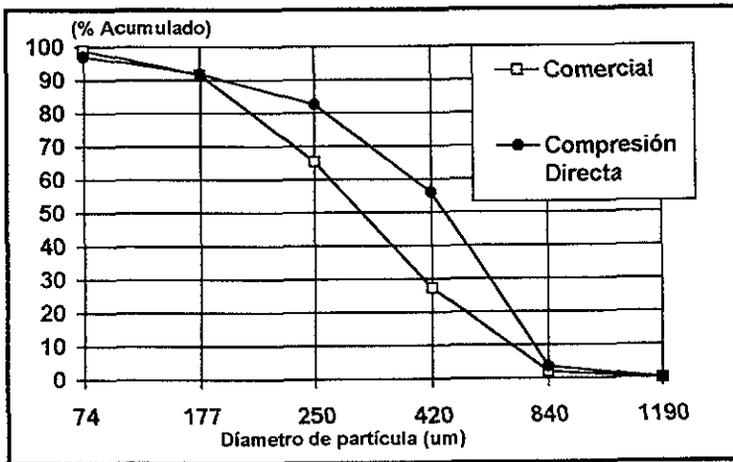


Figura No. 6. El tamaño de partícula del material para compresión directa (D_m^* ; $679.53 \mu m$), es mayor que el del material empleado para vía húmeda y compactación (D_m^* ; $558.93 \mu m$).

3.4.5 Compresibilidad.

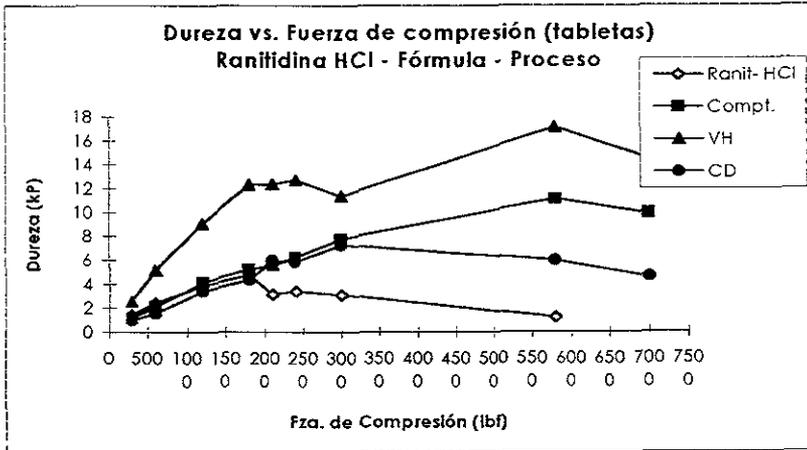


Figura No. 7. Perfil de compresibilidad para tabletas de Ranitidina HCl, fórmulas para , Compt.; compactación, VH; vía húmeda, CD; compresión directa.

3.4.6 Carga estática: Material que exhibe carga estática, la molienda y partículas finas son las que la exhiben en mayor grado. Material untuoso.

3.5 PROPIEDADES EN SOLUCIÓN.

3.5.1 pH (solución acuosa al 1.0 %): 4.5 - 6.0

3.5.2 pKa: 2.19 ± 0.04 (espectrofotométrico).

3.6 ESTABILIDAD (en estado sólido).

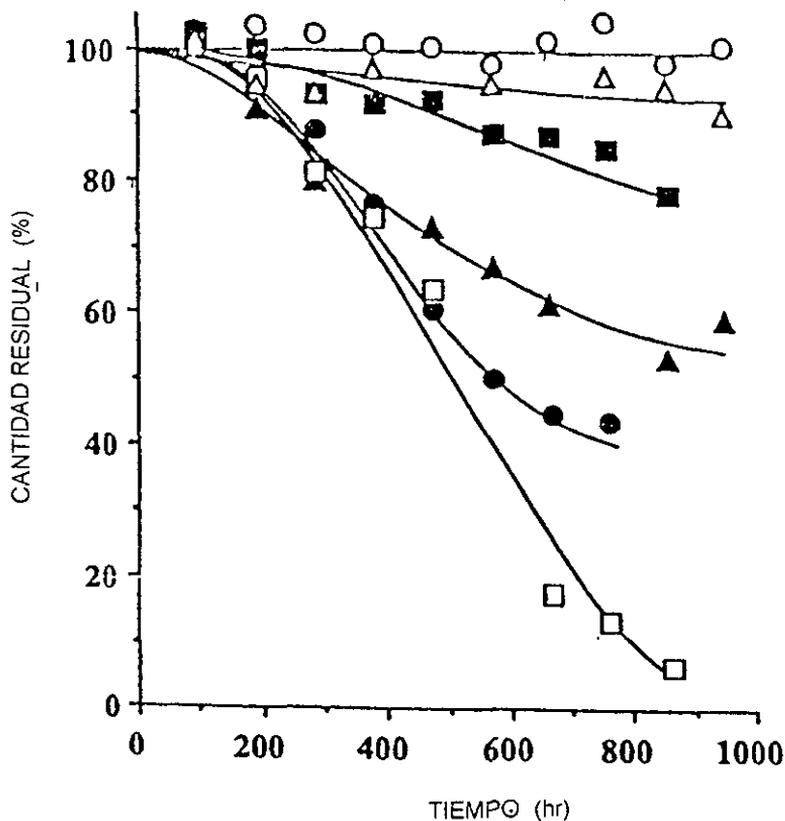
3.6.1 Temperatura. El clorhidrato de ranitidina en polvo expuesta al calor seco, hasta 50°C no presenta indicio de inestabilidad

3.6.2 Temperatura-Humedad.

Los clorhidratos de algunos fármacos son altamente higroscópicos e inestables

(19)

Figura 8. Estabilidad de Clorhidrato de Ranitidina (polvo) a 45°C.



Efecto de la Humedad Relativa (HR) en la degradación de Ranitidina HCl (polvo) a 45 °C
 (○) 50 % HR; (◒) 60 % HR; (◑) 70 % HR; (△) 85 % HR, (◓) 95 % HR; (◔) 100 % HR

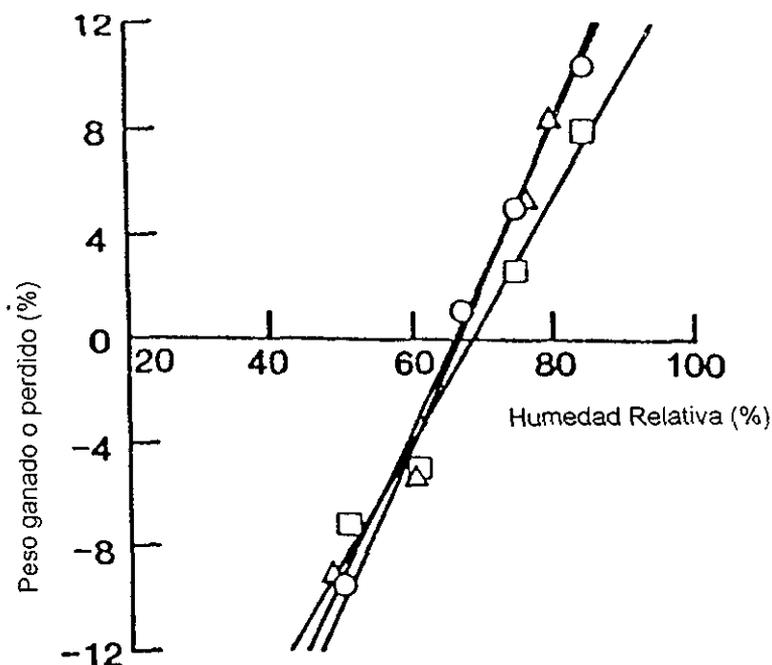
En la figura 8 se observa la relación entre la humedad absorbida y perdida, por clorhidrato de ranitidina a diferentes temperaturas. (19)

La Humedad Crítica Relativa (CRH) ^{+1 (ver página 49)} para el clorhidrato de ranitidina fue de aproximadamente 67 %. La cantidad de agua absorbida en la muestra por encima de la humedad crítica relativa fue proporcional al nivel de humedad

relativa. Esto sugiere que el fármaco se degrada en el estado sólido por abajo de la CRH y como líquido sobre la CRH.

Figura 9 Humedad Crítica Relativa *1 (ver página 49), para clorhidrato de ranitidina.

(14)



Relación entre el peso ganado o perdido de Ranitidina HCl y la Humedad Relativa (HR), a varias temperaturas y HR. (O) 45 °C, (Δ) 55 °C; (□) 65 °C

En la figura 9. Se observa que el porcentaje de degradación a 60 - 70 % de humedad relativa, fue más alto que sobre el 70 %.

En suma el clorhidrato de ranitidina es inestable cerca de la humedad crítica relativa (CRH). El porcentaje de degradación en estado sólido (polvo) es

independiente de la temperatura, solo presenta afectación por la humedad relativa.

{ *¹ Humedad Crítica Relativa. La higroscopicidad de las sustancias puede ser obtenida por determinación de la Humedad Crítica Relativa (CRH), la cual se define como la humedad en equilibrio con una solución saturada de la sal. Por ejemplo, CRH de un fármaco "A" igual a 30 %, significa que si la droga es almacenada por abajo o al 30 % R.H., no deberá existir absorción de humedad. Si la droga "A" es almacenada sobre 30 % R.H., esta deberá comenzar a absorber humedad y entonces será higroscópica (20) }

3.6.3 Estabilidad para tabletas, temperatura - humedad relativa. (14)

Tabla V. Estabilidad de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina. (14)

Condición;	40°C, 55 % H.R. * ¹	60°C, 100 % H.R. * ¹
Valoración (% degradación)	5.0	11.50

El periodo de estudio fue de cinco días, a las condiciones citadas.

*¹ H.R. Humedad relativa.

3.6.4 Compatibilidad activo - excipiente. (Ver tabla VI, página siguiente).

	Componente / prueba	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1.	Ranitidina HCl	x									
2.	Celulosa microcristalina		x								
3.	Lactosa Spray Dried			x							
4.	Lactosa anhidra				x						
5.	Manitol					x					
6.	Fosfato de calcio dibásico dih.						x				
7.	Croscarmelosa sódica							x			
8.	Talco blanco								x		
9.	Dióxido de silicio coloidal									x	
10.	Estearato de magnesio										x
	OBSERVACIONES										
a)	Húmedad / excipiente (%) ^{*1}	0.3	5.6	5.0	1.2	0.2	6.5	0.6	0.6	1.3	0.4
b)	Húmedad / Mezcla (%) ^{*1, *2}		2.1	1.8	1.3	0.3	2.5	0.6	0.4	0.5	0.4
c)	T. ambiente / 30 días ^{*3}										
d)	40° C / 30 días ^{*3}										
e)	54° C / 30 días ^{*3}		2+	1+			3+				

^{*1} Húmedad determinada en equipo de titulación Karl Fisher.

^{*2} Mezclas físicas, en proporción 1:1.

^{*3} Comprimidos de 350.00 mg, de mezcla en proporción 1:1 (fuerza aplicada entre 1000 - 1500 lbf, para obtener dureza de 8.0 Kgf).

1+ Cambio apenas perceptible (cambio de color amarillo claro a crema)

2+ Cambio notable (cambio de color amarillo claro a beige).

3+ Cambio intenso (cambio de color amarillo claro a café claro)

3.7 ESTABILIDAD (en solución) . No aplica.

3.8 RECOMENDACIONES.

Almacenar en recipientes herméticos, protegidos de la luz.

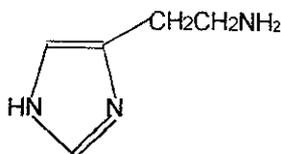
3.9 FARMACOLOGÍA.

3.9.1 Generalidades La beta aminoetil histamina (Histamina), una amina heterociclica, fue sintetizada como curiosidad química antes de haber sido reconocida su importancia biológica. (4) En el reino animal tiene una amplia distribución en venenos, secreciones nocivas, bacterias y vegetales. Casi todos los tejidos de los mamíferos contienen Histamina.

La actividad primaria de la Histamina en humanos es la contracción de la musculatura del sistema respiratorio.

En 1911, estudios farmacológicos demostraron la presencia de la sustancia en diferentes tejidos, lo que llevo a la asignación del nombre de Histamina, (griego; histos, tejido). Este es un mediador de la reacción inflamatoria. El sitio de almacenamiento en tejidos es el mastocito, en sangre son los basofilos, estas células la sintetizan y almacenan en gránulos secretorios. La Histamina actúa a través de receptores específicos situados en la superficie de las células secretorias, dependiendo de los receptores sobre los cuales interactúan los

antagonistas de la histamina, estos se clasifican como antagonistas (o bloqueadores de actividad) H1 y H2.



HISTAMINA

En el hombre, la Histamina contrae la musculatura del sistema respiratorio y el musculo liso de las venulas, en reacciones alérgicas severas, la presión sanguínea puede disminuir por dilatación de los capilares como una acción compensatoria a la constricción de las venulas. La Histamina causa separación interlimitrofe de las células endoteliales, dejando expuesta la membrana basal que es altamente permeable a las proteínas y líquidos plasmáticos, por lo que aumenta la circulación linfática con formación de edema y eritema (crecimiento capilar y enrojecimiento), estas características han sido reconocidas como la reacción inmediata de hipersensibilidad que puede ser provocada en individuos alérgicos por la administración intradérmica del antígeno específico. (21)

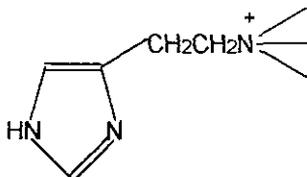
Fenómeno de la triple respuesta por inyección de Histamina intradérmica:

- Rubor; mancha roja azulada por efecto vasodilatador directo.
- Llamarada; mancha más intensa en color por la acción vasodilatadora indirecta.
- Hinchazón; roncha discernible en el espacio de la mancha roja original, por efecto de la permeabilidad capilar y por lo tanto la formación del edema. La Histamina en grandes dosis provoca una caída intensa y progresiva de la presión

arterial, por el aumento de la permeabilidad escapa plasma de la circulación disminuyendo el volumen sanguíneo efectivo provocando un shock quirúrgico o traumático.

La Histamina es un poderoso secretagogo gástrico, que produce una copiosa secreción de jugo gástrico de gran acidez. Su efecto es directo sobre las células parietales, donde actúa sobre los receptores H₂. La Histamina conduce una bomba de membrana (H⁺, K⁺, -ATP asa) que hace salir protones

3.9.2 Receptor H₁. Receptor H₁ (Ash y Shield, 1966). El receptor H₁ es bloqueado selectivamente por los antihistaminicos clásicos (como la pirilamina), la forma farmacológicamente activa en ambos receptores es el tautómero monocatiónico N_γ - H, esto es la forma cargada de la especie:

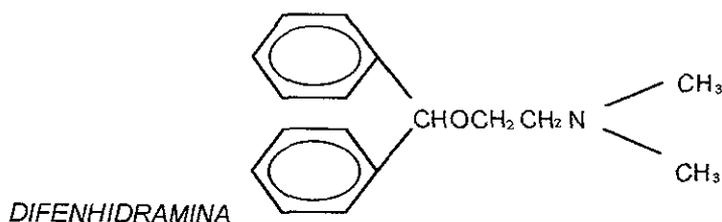


Efectos como la broncoconstricción y la contracción del intestino son mediados por el receptor H₁ y estos son fácilmente bloqueados por los bloqueadores H₁ antihistamínicos.

La secreción gástrica es totalmente refractaria a este tipo de antagonistas Bloqueadores H₁ Estos inhiben el efecto vasoconstrictor de la Histamina, inhiben el efecto de la triple respuesta, no inhiben la secreción ácida gástrica

Su vida media es de aproximadamente cuatro horas. El metabolismo principal se lleva a cabo en el hígado y su eliminación es por la orina.

Este tipo de compuestos presentan un grupo amino terciario unido por una cadena de tres átomos a dos sustituyentes aromáticos.



Ejemplos de estos son:

Etolaminas; Difenhidramina.

Etilendiaminas; Maleato de prilamina.

Alquilamina; Maleato de clorfeniramina

Piperazinas; Clorhidrato de hidroxizina.

Fenotiazinas; Clorhidrato de prometazina.

3.9.2.1 Uso terapéutico: Tratamiento de enfermedades alérgicas, polinosis y urticaria, resfriado común, cinetosis, vértigo y sedación. (5)

3.9.3 Receptor H2. Receptor H2 (Black y col. 1972). El receptor es bloqueado selectivamente por antihistaminicos bloqueadores H2, drogas tipo introducidas en 1970 (4)

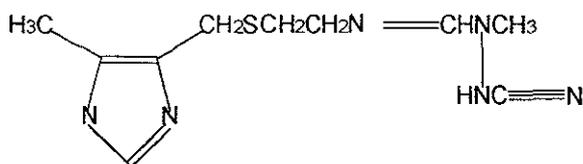
La Histamina estimula la secreción ácida gástrica, la capacidad de inhibir este efecto por los bloqueadores H2 explica en gran parte su importancia. Estos

inhiben la secreción ácida gástrica en forma competitiva dependiente de la dosis, el grado de inhibición es equivalente a la concentración plasmática del fármaco. Estos fármacos pueden inhibir la secreción basal (en ayunas), la secreción nocturna y también aquella estimulada por los alimentos o una comida simulada, distensión fúndica o por administración de insulina o cafeína. Los bloqueadores H₂ reducen tanto el volumen de ácido gástrico secretado como su concentración de iones hidrógeno. (4)

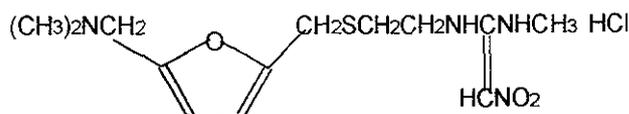
La hipersecreción de ácido gástrico, relacionado con la Histamina endógena produce muchas enfermedades.

El primer fármaco potente conocido con actividad de bloqueador H₂ fue la Burimamida (1972), esta conserva el anillo imidazólico, pero posee una cadena lateral más voluminosa. Modificaciones posteriores de esta estructura produjeron compuestos con buena absorción oral y niveles aceptables de toxicidad.

El primer bloqueador H₂ empleado en práctica fue la Cimetidina (presenta efectos colaterales secundarios, se une a los receptores androgénicos y contribuye con las disfunciones sexuales, como pérdida de la libido, impotencia y ginecomastia) La Ranitidina otro agente bloqueador H₂ no presenta los efectos secundarios de la Cimetidina, no atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene cuatro o diez veces mayor potencia.



CIMETIDINA



RANITIDINA HCl

A diferencia de los bloqueadores H1 que son típicamente aminas lipofílicas, los bloqueadores H2 como la Cimetidina son moléculas hidrofílicas.

Los bloqueadores H2 son antagonistas competitivos reversibles de las acciones de la Histamina sobre los receptores H2.

Después de su administración se alcanza un máximo de concentración en plasma entre una y dos horas. El metabolismo hepático de primer paso da como biodisponibilidad un 50 %

La vida media de eliminación es de dos o tres horas y se eliminan por la orina (riñón).

Presentaciones.

Uso oral: Ranitidina base

Tabletas ... 75.0 mg

150.0 mg

300.0 mg

Jarabe 15.0 mg / ml

Dosis:

150.0 mg, dos veces al día.

150.0 mg, dos veces al día

Uso parenteral.

Solución inyectable ... 25.0 mg / ml 50.0 mg intramuscular o
intravenosa, cada 6 o 8 hr

3.9.3.1 Uso terapéutico: Antiácido.

Se logra una inhibición del 50 % de la secreción ácida con concentraciones plasmáticas de 100 mg / ml.

Se emplea para uso terapéutico de úlcera duodenal, úlcera gástrica, síndrome de Zollinger - Ellison (estimulación gástrica ácida a nivel letal producida por tumor), esofagitis por reflujo, úlceras por stress, uso preanestésico (en cirugía, para reducir la incidencia de síndrome de aspiración ácida), síndrome de intestino corto (anastomosis) y estados hipersecretorios asociados con mastocitosis sistémica o leucemia basófila con hiperhistaminemia. (4)

Entre otros efectos colaterales asociados están las cefáleas, mareos, mialgias, náuseas, diarrea o constipación, erupciones cutáneas y prurito. (22)

4 PRODUCCIÓN DE TABLETAS FARMACÉUTICAS.

4.1 OPERACIONES UNITARIAS Y PROCESAMIENTO FARMACÉUTICO.

La ingeniería química basa su aplicación a procesos industriales en los que las materias primas se transforman en productos útiles. (23)

La división de los procesos de producción, deriva en una serie de etapas denominadas operaciones unitarias, que se repiten a lo largo de los procesos industriales. Estas operaciones individuales poseen técnicas comunes y se basan en principios y técnicas científicas.

Una operación unitaria se define como un proceso designado para llevar a cabo uno o más cambios en las propiedades físicas y/o químicas de las materias primas procesadas. Las operaciones unitarias son una serie de etapas que en suma abarcan la totalidad de un proceso industrial. (23) (24)

La aplicación de una o más operaciones unitarias sobre las materias primas para transformarlas en el producto final, adicionan valor o calidad a la materia prima. (7) Para un estudio equilibrado de cada operación es preciso considerar conjuntamente el aspecto teórico de la operación (conceptualización de los aspectos científicos) y los equipos implicados para la transformación de la materia prima (aplicación de la tecnología apropiada bajo parámetros controlados). Mediante el estudio sistemático de las operaciones unitarias que constituyen la estructura de los procesos y la industria, se unifica y resulta más sencilla la comprensión de los sistemas de manufactura. (23)

La literatura documenta ampliamente las diferentes operaciones unitarias implicadas en la manufactura de tabletas farmacéuticas, algunas de estas pueden impactar en los objetivos de calidad de la forma dosificable final. Algunas de las características sobre las cuales podrían impactar la aplicación de las diversas operaciones unitarias y que deben considerarse durante el procesamiento, son:

- Uniformidad de contenido.
- Dureza.
- Friabilidad
- Propiedades de disolución del fármaco.
- Biodisponibilidad.

Es responsabilidad del formulador, identificar y controlar los impactos previstos, esto incluye el establecimiento de límites específicos de parámetros de control para cada operación unitaria designada y asegurar que el sistema de producción funcione bajo control suficiente, para la producción segura, efectiva y confiable de tabletas. (7)

4.2 REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS.

4.2.1 Diseño. La formulación y la facilidad con la que pueda realizarse el procesamiento es básica para su productividad. Una eficiente transferencia de tecnología del producto desde desarrollo hacia producción es de gran importancia para evitar errores y retrasos.

El desarrollo de la formulación debe centrarse en el equipo disponible y tecnología aplicable, la interacción desarrollo-producción es particularmente importante cuando se han de introducir nuevas tecnologías. (6)

Organizacionalmente, se integra un comité con representación apropiada de desarrollo, producción, mercadotecnia y aseguramiento de calidad, para facilitar la transferencia tecnológica desde investigación y desarrollo hacia producción.

4.2.2 Equipo. Es importante la adecuada selección del equipo, su mantenimiento y/o su transporte e instalación. La revisión del equipo disponible para cada etapa del proceso de fabricación en el diseño inicial del producto es importante para determinar la factibilidad y facilidad de producción.

4.2.3 Facilidad. Un conocimiento comprensivo de las buenas practicas de manufactura (BPM's), es esencial para determinar los requerimientos de fabricación

- Espacios adecuados para cada operación.
- Materiales para construcción no absorbibles.
- Materiales adecuados para limpieza.
- Control y flujo adecuado de materiales
- Control y calidad de los aditivos o reactivos.
- Control y flujo adecuado de polvos y vapores (sistemas de extracción).

4.2.4 Personal. Aparte del conocimiento de las buenas practicas de manufactura, debe existir capacitación y entrenamiento constantes para cada individuo involucrado en funciones de fabricación y soporte. (7)

4.3 LOTE VS. PROCESAMIENTO CONTINUO.

4.3.1 Lote. Muchos de los procesamientos de producción farmacéutica son operaciones por lote, en donde una serie de operaciones unitarias son aplicadas para el procesamiento de un lote sencillo, individual o lote de un producto en particular. Esta cantidad de masa procesada es comúnmente definida como lote, por la F.D.A. (U.S. Food and Drug Administration).

4.3.2 Proceso continuo. Pocos son los productos farmacéuticos que son fabricados por un proceso continuo, en este las materias primas se alimentan continuamente sobre una secuencia de producción y el producto final también es descargado continuamente en la etapa final de procesamiento. (7)

El desarrollo de un proceso continuo, requiere especialmente del diseño de equipo interconectado, planeación especial y asignación de espacios específicos para las operaciones, por lo que se reduce la flexibilidad de la planta de producción. El equipamiento, requerimientos de diseño y espacios especialmente destinados, son factores que elevan los costos de montaje y mantenimiento en la manufactura de un producto por procesamiento continuo. Únicamente, cuando el volumen de producto a producir es muy alto, el costo de montaje para la producción continua de un producto puede ser justificable. (7)

La operación por lote o proceso continuo tiene como objetivo, la producción de tabletas para venta. Desde este punto de vista un proceso de producción deberá ser visto como candidato a cambio progresivo, en un esfuerzo por mantener a los

productos de la compañía en un lugar trascendental dentro del mercado. (7)

4.4 MANEJO DE MATERIALES

4.4.1 Objetivos del manejo de materiales. Un sistema bien diseñado y eficientemente operado para el manejo de materiales debe conferir facilidad e incrementar la capacidad de manufactura, mejorar las condiciones de trabajo y la distribución de materias primas a las áreas de manufactura. (7)

4.4.2 Riesgos del ineficiente manejo de materiales. Una simple pero gran contribución a la efectividad de manufactura, es la capacidad para facilitar el manejo y transferencia de materiales. (7) Algunos de los riesgos que se corren por un inapropiado o ineficiente manejo de materiales, incluyen:

- Incremento de costo del producto.
- Insatisfacción del cliente
- Riesgos de seguridad para empleados.

4.4.3 Factores que afectan decisiones en el manejo de materiales. (7)

- El tipo de proceso diseñado, por lote o proceso continuo.
- Las características (intrínsecas) de los materiales que se manejan, líquidos, sólidos, etc.
- La cantidad de materiales que se han de manejar y el tipo de equipo disponible para su manejo.
- El tipo de almacenamiento disponible.

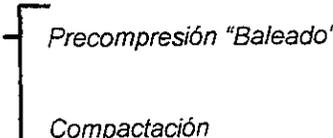
4.5 MANUFACTURA DE TABLETAS FARMACÉUTICAS

La calidad de una tableta depende generalmente de las características (diseño) de los granulados o de las mezclas de polvos, a comprimir. La calidad de las tabletas puede ser menor que la calidad de los granulados fuente, dependiendo de las condiciones de procesamiento, el equipo empleado y la pericia o capacidad del personal empleado en la etapa de producción.

Dependiendo de las características del principio activo, el tipo de tableta proyectado y la disponibilidad de equipo para procesamiento a escala industrial, se deberá seleccionar el método de granulación adecuado o la mezcla idónea de los componentes, para diseñar un proceso factible y rentable de manufactura de tabletas.

Tradicionalmente se consideran tres métodos de preparación de tabletas farmacéuticas desde granulados, a decir (6).

- **Vía húmeda** (4.5.1)

- **Doble compresión** (4.5.2) 

- *Precompresión "Baleado"*
- *Compactación*

- **Compresión directa** (4.5.3)

Los métodos de doble compresión y compresión directa también suelen clasificarse como vía seca.

4 5 1 Vía húmeda

Definición: "Proceso en el cual un líquido se adiciona a un polvo, empleando un equipo de mezclado, que debe producir aglomerados o gránulos". (6)

4 5 1.1 Operaciones unitarias.

- Reducción de tamaño de partícula u homogeneización de tamaño de partícula, desde las materias primas. La cual se realiza en molinos y tamizes (algunos materiales son higroscópicos y forman agregados).
- Mezclado del principio activo con excipientes, en equipos de mezclado; mezclador planetario, de pantalón, de lecho fluido, etc.
- Aglomeración o aglutinación. La adición del líquido aglutinante y mezclado del material produce una masa adecuada para formar gránulos al forzar su paso sobre tamizes o placas perforadas, o en su defecto, la formación de gránulos al ser humedecida la mezcla de polvos en el granulador de lecho fluido.
- Secado. Evaporación del líquido aglutinante (agua o solvente orgánico) desde los gránulos formados, esto por medio de flujo de aire caliente, utilizando hornos, secadores de lecho fluido, etc.
- Conminución o reducción de tamaño de partícula, del granulado. Seco el granulado se fracciona por molienda y se selecciona por tamizado con la distribución de tamaño de partícula deseado (generalmente por malla No. 16 o 20)
- Adición y mezclado de aditivos (desintegrante, deslizante). El granulado es transferido a un equipo mezclador y se adicionan los excipientes necesarios, tamizados estos si fuese necesario. En ocasiones se puede manejar una

proporción de desintegrante intragranular, para facilitar la deagregación del gránulo.

- Mezclado con el lubricante. Este comúnmente se adiciona al final de la etapa de granulación y es aconsejable haberlo tamizado previamente por malla No. 40 o 60. El tiempo de mezclado deberá optimizarse entre tres y cinco minutos.

4.5.1.2 Ventajas.

- Las características de cohesividad y compresibilidad del polvo (principio activo con excipientes) son alteradas, por la adición del aglutinante que recubre las partículas, incrementando el tamaño y la densidad del material.
- Un principio activo para dosificación elevada, con pobres características de flujo y/o compresibilidad puede ser granulado por la vía húmeda, para obtener flujo, densidad y cohesión aceptables para compresión adecuada.
- Obtención de buena distribución y contenido uniforme para fármacos de baja dosificación, se puede lograr por disolución o dispersión del principio activo en el líquido aglutinante.
- Materiales de baja densidad (polvosos), pueden manejarse adecuadamente sin producir nubes de polvo y contaminación.
- La granulación evita segregación de componentes durante el procesamiento, transferencia y manejo de las mezclas de materiales.
- La velocidad de disolución de un principio activo insoluble puede ser mejorada por la vía húmeda, mediante la selección adecuada de solvente y enlazante (complejo activo-fármaco).

- Pueden procesarse por la vía húmeda, formas farmacéuticas dosificables orales para liberación controlada, con la selección adecuada de solvente y enlazante.

4.5.1.3 Desventajas.

- Disponibilidad de espacios, equipo y tiempo para proceso, lo cual involucra una mano de obra intensiva, todo aunado, da como resultado un alto costo.

- Gran número de etapas de procesamiento, diferentes áreas de trabajo, con diferentes características de acondicionamiento (humedad controlada, temperatura, inyección y extracción de aire, etc.).

- Manejo intensivo de equipo para procesamiento, lo cual implica, piezas de equipo, refacciones, mantenimiento y mano de obra.

- Consumo elevado de tiempo de proceso, especialmente en las etapas de aglutinado y secado de materiales

- Posibilidad de pérdida de material, por involucrar muchas etapas de proceso y transferencia de materiales.

- Posibilidad de contaminación cruzada, por involucrar muchas etapas de proceso, áreas y equipo involucrado.

- Problemas involucrados con la transferencia de materiales, especialmente en el manejo de masas húmedas.

- Se puede afectar negativamente la disolución de principio activo, en los gránulos, por error en formulación y proceso

- Tendencia de adhesión a punzones. cuando la humedad del granulado no es idónea

- Cuando el granulado no ha sido bien diseñado y/o procesado se obtienen gránulos friables, que producen exceso de material fino, esto puede producir "destapado" durante el tableteado.
- Se genera un plan de validación, extenso y complicado (muchas etapas, áreas y equipo). Es difícil validar el granulado obtenido.

4.5.2 Doble Compresión.

Implica dos etapas de compresión sobre la materia prima. La aplicación de la doble compresión puede realizarse por :

- Precompresión "Baleado". En la precompresión, se emplean equipos de tableteado de alto impacto, los cuales producen comprimidos de tamaño mayor ("balas" o "medallones"), estos son triturados y conminutados en molinos y vueltos a comprimir para formar el comprimido final.

- Compactación. En la compactación, se emplean equipos que procesan las mezclas de polvos, entre dos rodillos a presión extrema, obteniéndose "tiras" o compactados, que son triturados y conminutados en molinos y vueltos a comprimir para formar el comprimido final.

4.5.2.1 Operaciones unitarias.

Reducción de tamaño de partícula u homogeneización de tamaño de partícula, de los materiales. La cual se lleva a cabo en molinos y tamices (algunos materiales son higroscópicos y forman agregados).

- Mezclado del principio activo con excipientes (agentes ligantes), en equipos de mezclado; mezclador planetario, de pantalón, de lecho fluido, etc.

- Precompresión y compactación. Formación de compactados de tamaño mayor, obtenidos por la aplicación de presión en tableteadoras de alto impacto o en compactadores de rodillos, según sea el caso. La fuerza de compresión o compactación debe ser la suficiente para obtener compactados que al ser triturados produzcan gránulos con fuerza idónea, para ser posteriormente vueltos a comprimir

- Conminución o reducción de tamaño de partícula, de los comprimidos o compactados primarios. Los compactos obtenidos (“balas”, “medallones” o “tiras”) se fraccionan por molienda y se selecciona por tamizado el granulado con la distribución de tamaño de partícula deseado (generalmente por malla No. 16 o 20).

- Adición y mezclado de aditivos (desintegrante, deslizante). El granulado es transferido a un equipo mezclador y se adicionan los excipientes necesarios, tamizados estos si fuese necesario. En ocasiones se puede manejar una proporción de desintegrante intragranular, para facilitar la desintegración del gránulo.

- Mezclado con el lubricante. Este comúnmente se adiciona al final de la etapa de granulación y es aconsejable haberlo tamizado previamente por malla No. 40 o 60. El tiempo de mezclado deberá optimizarse entre tres y cinco minutos.

- Compresión.

4.5.2.2 Ventajas

- Exclusión de aire entrampado.

- Incremento de la densidad en los materiales.
- Incremento de las características de flujo de los materiales.
- Se evita el contacto con líquidos (agua), durante el procesamiento del granulado.

4.5.2.3 Desventajas.

- Difícil alimentación de las matrices de compresión, por untuosidad y baja densidad de los materiales.
- Se puede afectar negativamente la disolución de principio activo en los gránulos, por error en formulación y proceso.
- Cuando el granulado no ha sido bien diseñado y/o procesado, se obtienen gránulos friables, que producen exceso de material fino, lo cual puede producir “destapado”, durante el tableteado.
- Es difícil validar el granulado obtenido (difícil obtención de repetibilidad).
- Rendimiento bajo por manipulación y pérdida de material.

4.5.3 Compresión Directa.

Hasta el final de 1950, la mayoría de las tabletas fueron producidas por el método de vía húmeda.

La compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación para fabricación de tabletas. Esta requiere de una consideración crítica en la selección de materiales de acuerdo a características idóneas de flujo y compresibilidad.

Un proceso de compresión directa, asume que los materiales pueden ser comprados o manufacturados bajo las especificaciones indicadas para un simple proceso de mezclado y tableado.

La compresión directa, es el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente desde mezclas de polvos que contienen, el principio activo y los excipientes adecuados, los cuales fluyen uniformemente hacia la matriz para la formación del comprimido. No se involucran pretratamientos de humidificación o doble compresión (no se involucran etapas formales de granulación o aglomeración). (6)

4.5.3.1 Operaciones unitarias.

- Reducción de tamaño de partícula o homogeneización de tamaño de partícula de los materiales (algunos materiales son higroscópicos y forman agregados), la cual se lleva a cabo en molinos y tamizes.

- Mezclado del principio activo con excipientes (agentes ligantes, desintegrantes, deslizantes, etc.), en equipos de mezclado; mezclador planetario, de pantalón.

- Mezclado con el lubricante. Este comúnmente se adiciona al final de la etapa de mezclado y es aconsejable haberlo tamizado previamente por malla No. 40 o 60.

El tiempo de mezclado deberá optimizarse entre tres y cinco minutos.

- Compresión.

4.5.3.2 Ventajas.

- Economía en tiempo. Reducción en operaciones y etapas de proceso.

- Economía en equipo. Mínimo equipo de procesamiento

- Economía en mano de obra. Minimizada al máximo, inclusive es factible la automatización de proceso.
- Empleo de pocas áreas de trabajo.
- Bajo consumo de energía.
- Plan reducido de validación.
- El principio activo y excipientes no son expuestos a condiciones drásticas de temperatura, humedad y presión.
- Posibilidad de optimización en el tiempo de desintegración de las tabletas, lo cual no es posible en la vía húmeda por la variabilidad de gránulos por lote y la variabilidad del granulado de lote a lote.
- Mejores posibilidades de estabilidad, ya que no se expone el principio activo a condiciones drásticas de procesamiento (temperatura, humedad y presión).
- Ventajas de adición de valor agregado al producto, en menos tiempo.

4.5.3.3 Desventajas.

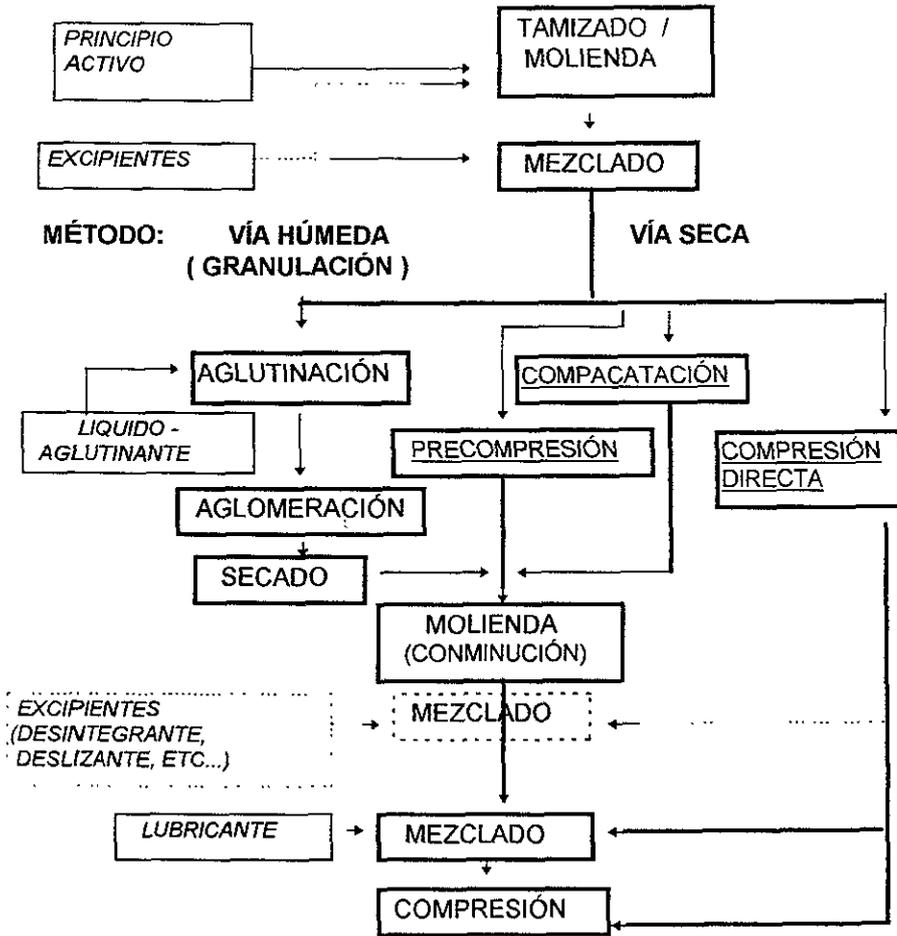
- Existen principios activos y materiales que no tienen características de flujo y compresibilidad para ser procesados por compresión directa.
- Principios activos con problemas de disolución y biodisponibilidad, deberán ser micronizados, lo cual disminuye su flujo y no son aptos para compresión directa.
- El costo de los materiales (excipientes), para compresión directa es más alto que el de los materiales tradicionalmente empleados
- Algunos materiales pueden mostrar segregación de las mezclas para compresión directa.

- Problemas de uniformidad de contenido cuando se emplean principios activos en bajas dosis.
- Problemas de uniformidad con el empleo de colorantes, para lo cual se recomiendan las premezclas o mezcladores de alto corte.
- Problemas de la optimización del tiempo de mezclado para lubricación.
- El cambio de excipientes y procesos, implica cambios regulatorios.

Figura 10. DIAGRAMA DE PROCESO
INTERRELACIÓN DE OPERACIONES EN LA FABRICACIÓN DE TABLETAS.

COMPONENTES

OPERACIONES UNITARIAS



Operaciones unitarias compartidas.

Operaciones complementarias u opcionales.

5 PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA E INGENIERÍA ECONÓMICA.

En la actualidad las empresas industriales farmacéuticas se caracterizan por ser grandes complejos económico - industriales, representados por conglomerados de empleados, encaminados a investigar, producir y vender productos de calidad, tratando de mantener su lugar en el mercado e incrementando la participación de ventas con el fin de obtener máximas utilidades.

Mucho del impacto en la utilidad del producto esta relacionado con el sistema productivo de la empresa y directamente implicada en esto es la tecnología aplicada en el procesamiento del producto.

Las necesidades de la tecnología moderna son cada vez mayores, no únicamente para incrementar la productividad, sino para satisfacer los estrictos estándares de calidad, ademas de proveer procesos rentables y productivos.

Para evaluar los impactos del cambio de tecnología de procesamiento, la industria farmacéutica analiza cuidadosamente los riesgos tangibles de la nueva implantación, estudiando paralelamente beneficios en reducción de costos y tiempo.

La interacción con aspectos de la ingeniería económica brinda utilidad en el plano de la evaluación de proyectos básicos en la industria farmacéutica.

La **ingeniería económica** es la disciplina que se preocupa de los aspectos económicos de la ingeniería; implica la evaluación sistemática de costos y beneficios de los proyectos técnicos propuestos (25)

Sus principios y metodología se emplean para analizar usos alternativos de recursos financieros, particularmente en relación con las cualidades físicas y la operación de una organización. Por lo tanto la ingeniería económica se encarga del aspecto monetario de las decisiones tomadas por los ingenieros al trabajar para hacer que una empresa sea lucrativa en un mercado altamente competitivo (25)

Generalmente en las evaluaciones de proyectos se utilizan conceptos que integran las utilidades con el factor tiempo. La utilidad o pérdida, es medida en un periodo de tiempo, mensual, anual o por la vida total del proyecto.

La utilidad es el incremento en valor monetario (no confundir con efectivo), que resulta de las operaciones de una empresa y esta disponible para su distribución a los accionistas. (25)

En la evaluación económica de proyectos el término utilidad, adquiere mayor objetividad y se define como la diferencia de los ingresos totales menos los egresos totales. La función que define la utilidad, esta dada por :

Utilidad (o pérdida) = IT - ET... relación i

IT = Ingreso total

ET = Egreso total

El concepto de ingreso total es el producto de precio por cantidad de bienes o servicios vendidos. El egreso total se puede considerar como el conjunto de desembolsos o gastos propios de la fabricación, distribución, administración y financiamiento atribuibles al producto de venta.

La relación \bar{i} (página 75) también resume los resultados de entradas y gastos de las operaciones en un periodo y permite su ubicación dentro de la ecuación fundamental de la contabilidad.

Activos = pasivos + (capital inicial + ingresos - gastos)

Activos... elementos de valor monetario que posee la empresa.

Pasivos... elementos de valor monetario que la empresa debe.

Capital inicial... valores que la empresa debe a sus accionistas.

Ingresos - gastos... utilidad o pérdida.

5.1 Costo.

El tener un control de los costos, trae consigo un adecuado control de las operaciones efectuadas durante la manufactura, lo cual redundará en mejoras y aumento de eficiencia, que obviamente se traduce en reducción de gastos. (27)

Se requieren estimaciones de los costos de producción en diversos grados de precisión para evaluar nuevas inversiones, nuevos proyectos para producción en los equipos disponibles, elaborar presupuestos de operación, justificar cambios menores de proceso y evaluar las posiciones de los competidores. (29)

Cuando se llevan a cabo estudios de ingeniería económica y se comunican los resultados es importante utilizar definiciones consistentes de los términos de costos. (25)

El costo se puede definir como el conjunto de pagos, obligaciones contraídas, consumos, depreciaciones, amortizaciones y aplicaciones atribuibles a un periodo determinado, relacionados con las funciones de producción, distribución, administración y financiamiento. (26)

Los elementos de este conjunto se clasifican de acuerdo con la forma en que intervienen y así se distingue que algunos son preponderantes respecto a otros por su cantidad y valor, localizados en una unidad producida.

5.1.1 Costo fijo

Este tipo de costos no resultan afectados por cambios en el nivel de actividad en un intervalo de operaciones en cuanto a la capacidad total o a la capacidad disponible. (25) Ejemplos de estos son; los seguros e impuestos sobre las instalaciones, salarios de la dirección general, gastos administrativos y licencias.

Estos tienden a permanecer constantes en un rango específico de condiciones de operación. Cuando suceden cambios grandes en la utilización de recursos; cuando se expande la planta o en la paralización, los costos fijos se alterarán.

5.1.2 Costo variable

Estos están asociados con una operación cuyo total varía de acuerdo con la cantidad de producción u otras medidas del nivel de actividad. (25)

Si en una empresa se estuviese realizando un análisis económico de un cambio propuesto a una operación existente, los costos variables serían la parte esencial de las diferencias probables entre la operación presente y la modificada, mientras el rango de actividades no cambia significativamente. Son ejemplos de estos los costos de material y mano de obra utilizados en un producto o servicio

5.1.3 Costo directo

Estos pueden medirse y asignarse de una manera razonable a una producción o actividad de trabajo específica. Por ejemplo la mano de obra y los costos de

material directamente asociados con un producto, servicio o actividad de construcción. (25)

5.1.4 Costo indirecto.

Los costos indirectos pertenecen a aquellos elementos que son difíciles de atribuir a una producción o actividad de trabajo específica, como podrían ser los costos de herramientas comunes, suministros y servicios generales, mantenimiento de equipo en planta.

Los costos directos e indirectos incluyen a la mayoría de los elementos de costos y pueden encajar o trasladarse con categorías anteriores, como los fijos y variables. (25)

5.1.5 Costos generales de fábrica.

Consisten en costos de operación de planta que no son atribuibles a los costos de material y mano de obra directos. Comúnmente los términos costos indirectos, generales y gastos generales se utilizan indistintamente. (26)

Ejemplos de estos son electricidad, impuestos sobre bienes, mantenimiento general.

5.1.6 Elementos fundamentales del costo.

El esfuerzo de estimación del costo se debe distribuir entre sus elementos más importantes.

Desde el punto de vista de ingeniería y de administración, al formar empresas, es común considerar que los elementos generales de costos son los materiales

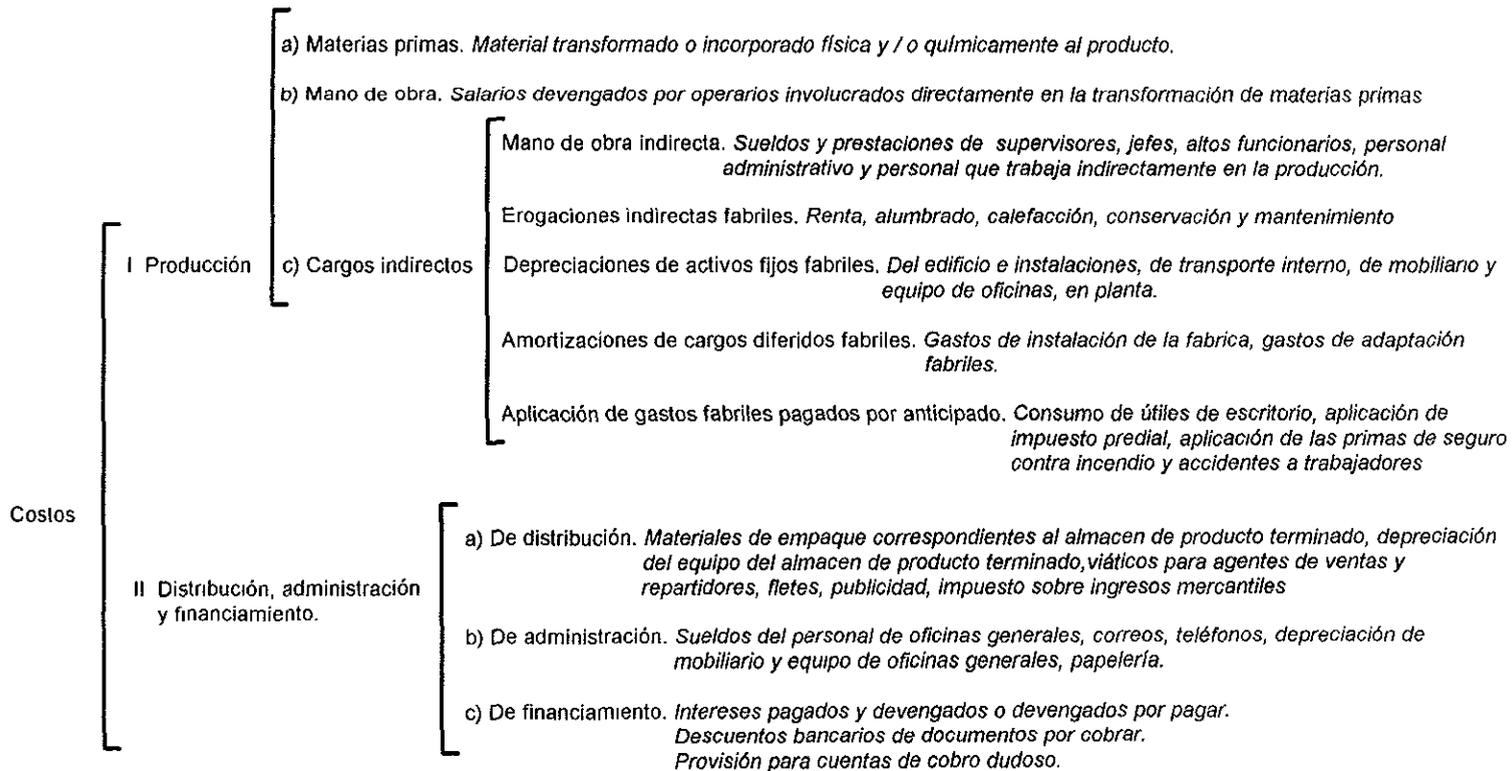
directos, la mano de obra directa y gastos generales (o costos generales de fabrica). (25)

Con frecuencia los términos de indirectos y gastos generales se dividen o caen dentro de otras subdivisiones o subcategorías

Un ejemplo de la clasificación común de costos se puede observar en el esquema de la página 80.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

5.17 Clasificación de costos.



6 COMPARACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS, PARA PROCESAMIENTO DE TABLETAS.

La información disponible correspondiente a la interacción de las variables de tiempo-costo en la producción de tabletas farmacéuticas es escasa. Existe poca información específica sobre la metodología y aplicación para el costeo de formulaciones y tecnologías de procesamiento farmacéutico, así como también la forma de compararlas. Se detecta que existe mucha información de estudios económicos, pero enfocados al área de farmoquímica sobre la síntesis de materiales. De ahí la inquietud por adentrarse en el tema y encontrar una metodología de aplicación funcional en cuanto al análisis de datos reales para comparar diferentes tecnologías y/o métodos de procesamiento.

Se revisaron publicaciones y artículos para seleccionar referencias relativas al tema, prosiguiendo con la búsqueda y recopilación de las publicaciones seleccionadas (2) (3) (28) (31) (32). Las publicaciones consultadas citan modelos basados en metodología de simulación computacional para comparación de procesos tecnológicos en base a análisis de costos (2), comparación de costos de procesamiento de diferentes formas farmacéuticas (3), metodologías de evaluación de proyectos (28) (31), comparación de costos de tecnologías de granulación, por empleo de equipos de procesamiento específicos. (32)

Se selecciona el modelo a aplicar, así como su adecuación para el análisis de las tecnologías del presente estudio, adecuando su enfoque hacia el (los) objetivo(s) propuesto(s)

Para propósitos del presente estudio no emplearemos un indicador económico, ya que no asignamos un capital de inversión a gastar en el proyecto, solo realizaremos la comparación técnica de la aplicación de tecnologías diferentes y fórmulas alternativas de producción, en base a la diferencia de costos y tiempos de proceso. Por lo tanto nuestros indicadores deben ser los costos de los factores de proceso, el tiempo y el rendimiento de las tecnologías aplicadas. Así como también la calidad de producto, inferida por cada método aplicado.

Se encuentra en la bibliografía, que existen varios métodos de procesamiento para tabletas de este principio activo.

Dentro de la propia experiencia profesional se han manejado las tres diferentes tecnologías para el procesamiento del principio activo citado, existiendo la posibilidad de obtener datos y aplicarlos en el modelo específico para comparar las diferentes tecnologías de procesamiento.

- Se cuenta con información recopilada de las estancias realizadas en la planta farmacéutica de los Laboratorios Senosiain S.A. DE C.V., durante el procesamiento de tabletas de clorhidrato de ranitidina, aplicando diferente metodología durante su manufactura.

- De acuerdo a la información presente se determinan datos faltantes, estos serán recopilados durante estancias subsecuentes en la planta de producción.

Los procesos tecnológicos a evaluar son:

- Procesamiento de tabletas, por vía húmeda.
- Procesamiento de tabletas, por compactación.

- Procesamiento de tabletas, compresión directa.

6.1 MODELO PARA COMPARACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS (PROCESAMIENTO DE TABLETAS).

Se realizó la selección del o de los procesos tecnológicos a evaluar, de acuerdo al principio activo que se ha decidido manejar, clorhidrato de ranitidina y a sus características fisicoquímicas.

El modelo seleccionado para realizar la comparación de tecnologías en estudio, se basa en una metodología para acceder varios tiempos de procesamiento y efectos de costo correspondientes a técnicas de procesamiento, aplicando formulaciones alternativas específicas.

El elemento básico del modelo es una simulación que abarca varias técnicas de procesamiento de tabletas. Tales simulaciones son específicas para cada aplicación y compañía en particular. Las simulaciones son empleadas para resolver preguntas específicas de acuerdo a los datos con los que se alimenta el modelo.

El modelo empleado fue adecuado, basándose en el modelo original (2), para simular virtualmente cualquier técnica de procesamiento de tabletas y su acoplamiento con los ejemplos del diseño experimental, a modo de que se puedan resolver inferencias sobre factores que influyen y cambian de una a otra operación unitaria (ver figura 11, página 87), de esta forma la aplicación de cada simulación individual (análisis de cada operación unitaria), funciona como una unidad experimental básica. Los resultados conjuntos de las simulaciones

individuales, pueden finalmente utilizarse en un análisis comparativo de procesos, con respecto a la información de alimentación del modelo, obteniendo respuestas específicas a factores costo-tiempo de procesamiento

6.2 METODOLOGÍA PARA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO.

6.2.1 Planteamiento del o de los objetivos por los que se aplicara el modelo.

6.2.2 Recopilación de datos.

- De acuerdo a la información presente se determinan datos faltantes, estos serán recopilados durante estancias subsecuentes en la planta de producción.

6.2.3 Elaboración de tablas para la recopilación de datos específicos.

6.2.4 Realizar el análisis de tiempos y movimientos correspondientes a cada una de las tecnologías a evaluar.

6.2.5 Procesamiento de datos, aplicando el modelo seleccionado.

6.2.6 Analizar los resultados obtenidos.

6.2.7 Obtención de los resultados específicos para realizar la comparación.

6.2.7.1 Producto teórico. Cantidad teórica de piezas por lote.

6.2.7.2 Producto estandar. Producto teórico / rendimiento de proceso

6.2.7.3 Costo teórico / tableta. Costo teórico, por unidad.

6.2.7.4 Costo estandar / tableta. Costo teórico / rendimiento de proceso.

6.2.7.5 Costo de excipiente / lote.

6.2.7.6 Costo de energía consumida / lote.

6.2.7.7 Costo de mano de obra / lote.

6.2.7.8 Costo de depreciación de equipo / lote.

6.2.7.9 Costo de procesamiento / lote.

6.2.7.10 Costo de producción / lote.

6.2.7.11 Costo controlable de formulación y proceso / lote.

6.2.7.12 Tiempo de producción / lote.

6.2.7.13 Tiempo de operación / lote.

6.2.7.14 Tiempo de preparación y limpieza / lote.

6.2.8 Evaluación de calidad del producto / tecnología aplicada Comparación del producto en cuanto a características de calidad, que le son conferidas por la aplicación de cada metodología.

6.2.9 Determinar la utilidad del modelo aplicado.

6.2.10 Determinar conclusiones.

6.3 DESCRIPCIÓN DEL MODELO APLICADO. (ver figura 11, página 87)

En la parte superior e izquierda, identificadas con la letra "A", se especifican las tres diferentes tecnologías por comparar:

VH, vía húmeda, **C**; compactación, **CD**; compresión directa.

En la sección central e identificadas con la letra "B" se mencionan operaciones unitarias en orden de avance de procesamiento

En las columnas de la izquierda se puntualiza la relación en orden de ejecución entre la tecnología aplicada y la operación unitaria correspondiente

A la derecha de la página se mencionan las variables de alimentación del modelo

y su interrelación con la operación unitaria correspondiente

- "C"; costo y cantidad de materiales, que se relaciona con la operación de pesado.
- "D"; variables generales de operación unitaria y su relación con la operación correspondiente (relacionan con todas las operaciones)
- "E"; variables específicas de operación unitaria y su relación con la operación correspondiente (relacionan con todas las operaciones)
- "F"; costos de empaque a granel (se consideran como costos adicionales *¹).
- "G"; costos de cuarentena (se consideran como costos adicionales *¹).
- Se indican dos etapas de intervención de control de calidad en proceso

A continuación se determinan las variables de respuesta (H), que para el presente trabajo, solo se seleccionan las de interés. Para determinar cada una de las variables de respuesta se aplican ecuaciones específicas (ver página 88)

Las operaciones unitarias específicas que se aplican en cada tecnología son analizadas en cuanto a costo y tiempo, la sumatoria de las operaciones unitarias por tecnología da como resultado el costo de producción.

El costo de materia prima, solo se incluye en la primera operación de pesado, al inicio de cada tecnología.

*{*1 Para los propósitos de este estudio los costos de empaque a granel y almacenaje se consideran dentro de los costos adicionales y a estos se les asigna un valor del 5 % con respecto al costo total de la materia prima, empleada por cada tecnología.}*

Figura 11. Modelo aplicado en la comparación de tecnologías

A: Tecnología empleada			B: Operación unitaria	Variables de alimentación
CD	C	VH		
√	√	√	Pesado	← C: Costo y cantidad de materiales
√	√	√	Tamizado	← D: Variables generales de operación
	√		(Tamizado)	- Energía
				- Tiempo de operación unitaria
				- Tiempo de procesamiento
√	√	√	Mezclado	- Tiempo de preparación de área y equipo
		√	Aglutinado	- Tiempo de limpieza
		√	Granulado	- Tiempo entre operaciones
		√	Secado	← E: Variables específicas de operación
				- Velocidad de mano de obra
				- No. piezas / lote
	√		Compactación	- Producción estándar / lote
	√	√	Molido	
√	√	√	Tamizado	
√	√	√	Mezclado	
				(Control de Calidad en proceso)
√	√	√	Pesado	
√	√	√	Compresión	← F: Costos de contención (granel)
√	√	√	Pesado	
				(Control de Calidad en proceso)
				← G: Costo de almacenaje en cuarentena
				H. Variables de respuesta (página 89)

Nomenclatura: CD, compresión directa, C; compactación, VH; vía húmeda.

√; Indica que se realiza la operación unitaria en la tecnología correspondiente.

H: Variables de respuesta para el modelo aplicado

1. Producto teórico. Cantidad teórica de piezas por lote.
2. Producto estandar / Producto teórico / rendimiento de proceso.
3. Costo teórico / tableta. Costo teórico, por unidad.
4. Costo estandar / tableta. Costo teórico / rendimiento de proceso.
5. Costo de excipiente / lote.
6. Costo de energía consumida / lote.
7. Costo de mano de obra / lote.
8. Costo de depreciación de equipo / lote.
9. Costo de procesamiento / lote.
10. Costo de producción / lote.
11. Costo controlable de formulación y proceso / lote.
12. Tiempo de producción / lote.
13. Tiempo de operación / lote.
14. Tiempo de preparación y limpieza / lote.

6.4 ECUACIONES BÁSICAS EMPLEADAS EN EL MODELO DE APLICACIÓN.

6.4.1 Utilización de equipo durante el proceso (UF).

$$UF = 1 - [(PtT - OUPT) (1/ PtT)]$$

PtT... Tiempo total de proceso

OUPT . Tiempo de operación unitaria

6.4.2 Consumo de energía en la operación unitaria (PCC).

$$\text{PCC} = (\text{HP}) (\text{OUPT}) (\text{ER}) (0.01242333)$$

HP... Potencia del equipo

OUPT...Tiempo de operación unitaria

ER... Costo de energía

*0.01242333... Factor de conversión *1*

6.4.3 Depreciación lineal de equipo (LED).

$$\text{LED} = [(\text{IC} - \text{SV}) / (\text{SL} \times 525,600 \times \text{UF})] (\text{UOPT} + \text{PT} + \text{CT})$$

IC... Costo inicial del equipo

UOPT ...Tiempo de operación unitaria

SV... Valor de reventa del equipo

PT ... Tiempo de preparación

SL... Vida útil del equipo por el proceso

CT ... Tiempo de limpieza

*525,600...Factor de conversión *2*

UF... Utilización de equipo durante el proceso

6.4.4 Costo de mano de obra (LC).

$$\text{LC} = [(\text{PT} + \text{CT} + \text{UOPT} + \text{TBUO}) / 60] \times \text{LR}$$

PT... Tiempo de preparación

CT... Tiempo de limpieza

UOPT... Tiempo de operación unitaria.

TBUO... Tiempo entre operaciones

LR... Costo de mano de obra / hora

6.4.5 Costo total de la operación unitaria (TCUO)

$$\text{TCUO} = \text{PCC} + \text{LED} + \text{LC} + \text{AC} + \text{CRM}$$

PCC... Consumo de energía

LED... Depreciación lineal de equipo

LC... Costo de mano de obra por operación unitaria

AC... Costos adicionales

CRM... Costo de materia prima, este solo se considera en la primera operación de pesada.

6.4.6 Costo total de proceso (TCB)

$$\text{TCB} = \sum_{i=1}^x \text{TCUO} \quad \text{x... No. total de operaciones unitarias}$$

TCUO... Costo total de operación unitaria

6.4.7 Costo de procesamiento / lote (MC)

$$\text{MC} = \text{TCB} - \text{CRM}$$

TCB... Costo total de proceso

CRM... Costo de materia prima

6.4.8 Costo de proceso o total / tableta (TC)

$$\text{TC} = \text{TCB} / \text{cantidad teórica de tabletas}$$

TCB... Costo total de proceso

6.4.9 Costo de procesamiento / tableta (TMC)

$$\text{TMC} = \text{MC} / \text{cantidad teórica de tabletas}$$

MC... Costo de procesamiento

6.4.10 Costo standard / tableta (SYCT)

$$\text{SYCT} = \text{TCPT} / \text{SY}$$

TCPT... Costo teórico / tableta

SY... Rendimiento de producto por proceso

6.4.11 Costo dependiente de formulación y proceso (FCC)

$$FCC = [MC + (CRM - DC)] / SY$$

MC... Costo de procesamiento

CRM... Costo de materia prima

DC... Costo del principio activo

SY... Rendimiento de producto por proceso

Notas.

^{*1} 0.01242333... factor de conversión (HP h a kW h y transformar a minutos).

^{*2} 525,600... factor de conversión (365 días / año x 24 hr / día x 60 minutos / hr)

(Ver ejemplos en la página 146, apéndice I).

7 RESULTADOS.

7.1 ANÁLISIS DE TIEMPOS Y MOVIMIENTOS POR TECNOLOGÍA.

La aplicación del modelo implica los ajustes y suposiciones siguientes:

- a) El tiempo entre operaciones unitarias se incluye en el costo de la operación en proceso.
- b) Los tiempos involucrados en cada operación unitaria son determinados por el tipo de equipo empleado en cada etapa en particular. Estos tiempos reflejan el costo involucrado en cada operación unitaria.
- c) El consumo de energía, el costo de depreciación lineal de equipo, la mano de obra y los costos adicionales son otros componentes del costo.
- d) El costo de depreciación de equipo para cada operación unitaria en el proceso esta basada en el tiempo de procesamiento, de limpieza y de preparación.

El costo de la depreciación por lote es la suma de los costos de depreciaciones individuales de cada operación unitaria. En el costo de depreciación lineal, el factor de utilización es la unidad menos la fracción de tiempo que el equipo esta detenido

- e) La mano de obra para cada operación unitaria incluye el tiempo efectivo entre la operación unitaria que corre y la que le antecede (tiempo intermedio), este incluye el tiempo de preparación, el tiempo de limpieza y el tiempo de operación unitaria, multiplicado por un costo de mano de obra (especifico para la zona económica en donde se encuentra ubicada la planta farmacéutica).

f) Se supone que el obrero asignado a la realización de actividades solo debe atender la actividad específica asignada, no podrá realizar otra actividad hasta finalizar su objetivo

g) Todos los equipos utilizados son energizados por corriente eléctrica o si son energizados por una fuente de energía alternativa, esta será convertida a su equivalente de unidades eléctricas (kilowatt hora)

h) Los costos adicionales incluyen contención a granel para producto no terminado, almacenamiento en espera de liberación de producto, accesorios para producción (cuñetes, bolsas, papelería, etc.), se considera el 5.0 % del costo total de materia prima

i) Los valores monetarios son considerados en pesos mexicanos

7.1 ANÁLISIS DE TIEMPOS Y MOVIMIENTOS

7.1.1 Estudio de actividad / tiempo, para vía húmeda

Tabla VII.

No. OPERACIÓN / NOMBRE	EVENTO	TIEMPO (min.)	OBRERO (No.)	MANO DE OBRA DIRECTA (min.)	EQUIPO (Incluye área)
1. PESADO	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
		60	1	60	Materia prima
	LIMPIEZA	15	1	15	
2. MEZCLADO I	INTERMEDIO	5	1	5	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Granulador - Secador
		30	1	30	
3. GRANULACIÓN	LIMPIEZA	150	2	300	
	INTERMEDIO	1	1	1	
	PREPARACIÓN	20	1	20	Granulador - Secador
4. SECADO		120	1	120	Granulador - Secador
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. #2)
	INTERMEDIO	1	1	1	
5. MOLIDO	PREPARACIÓN	1	1	1	Granulador - Secador
		30	1	30	Secador
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. #2)
6. TAMIZADO	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Molino, malla 16
		40	1	40	
7. MEZCLADO II	LIMPIEZA	60	1	60	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	10	1	10	Molino, malla 60
8. PESADO II		5	1	5	
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. #5)
	INTERMEDIO	3	1	3	
9. COMPRESIÓN	PREPARACIÓN	1	1	1	Mezclador V
		5	1	5	
	LIMPIEZA	60	2	120	
9. COMPRESIÓN	INTERMEDIO	40	1	40	Almacen, análisis
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
		8	1	8	
9. COMPRESIÓN	LIMPIEZA	5	1	5	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	150	2	300	Tableteadora
9. COMPRESIÓN		129	1	129	Vel. 140000 / hr

	LIMPIEZA	180	1	180	
	INTERMEDIO	40	1	40	Almacén, análisis
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
10. PESADO IV		15	1	15	
	LIMPIEZA	5	1	5	
	INTERMEDIO	5	1	5	
	TOTAL			1588	
				26 hr 28'	

7 1.2 Estudio de actividad / tiempo, para compactación

Tabla VIII

No. OPERACIÓN / NOMBRE	EVENTO	TIEMPO (min.)	OBRAERO (No)	MANO DE OBRA DIRECTA (min.)	EQUIPO (Incluye área)
1. PESADO	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
		60	1	60	Materia prima
	LIMPIEZA	15	1	15	
2. TAMIZADO I	INTERMEDIO	5	1	5	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Molino, malla 20
		20	1	20	
3. TAMIZADO II	LIMPIEZA	60	1	60	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	10	1	10	Molino, malla 60
4. MEZCLADO I		5	1	5	
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. # 2)
	INTERMEDIO	3	1	3	
5. COMPACTACIÓN	PREPARACIÓN	5	1	5	Mezclador V
		10	1	10	
	LIMPIEZA	60	2	120	
6. MOLIDO - TAMIZADO	INTERMEDIO	10	1	10	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Compactador
		240	1	240	
7. TAMIZADO III	LIMPIEZA	60	2	120	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	10	1	10	Molino, malla 16
8. MEZCLADO II		200	1	200	
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. # 2)
	INTERMEDIO	3	1	3	
9. PESADO II	PREPARACIÓN	10	1	10	Molino, malla 60
		5	1	5	
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. # 2)
9 PESADO II	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Mezclador V
		5	1	5	
9 PESADO II		5	1	5	
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. # 4)
	INTERMEDIO	40	1	40	Almacén, análisis
9 PESADO II	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
		8	1	8	
	LIMPIEZA	5	1	5	

	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	150	2	300	Tableteadora
9.	COMPRESIÓN	135	1	135	140,000 / h
	LIMPIEZA	180	1	180	
	INTERMEDIO	40	1	40	Almacén, análisis
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
10	PESADO IV	15	1	15	
	LIMPIEZA	5	1	5	
	INTERMEDIO	5	1	5	
	TOTAL			1691	
				28 hr 11'	

7.1.3 Estudio de actividad / tiempo, para compresión directa.

Tabla IX

No. OPERACIÓN / NOMBRE	EVENTO	TIEMPO (min.)	OBRAERO (No.)	MANO DE OBRA DIRECTA (min.)	EQUIPO (Incluye área)
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza.
1. PESADO		60	1	60	Materia Prima
	LIMPIEZA	15	1	15	
	INTERMEDIO	5	1	5	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Molino, malla 30
2. TAMIZADO I		20	1	20	
	LIMPIEZA	60	1	60	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Mezclador V
3 MEZCLADO I		25	1	25	
	LIMPIEZA	60	2	120	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	5	1	5	
4. TAMIZADO II		7	1	7	Molino, malla 60
	LIMPIEZA	0	0	0	(O.U. # 2)
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	5	1	5	Mezclador V
5. MEZCLADO II		5	1	5	
	LIMPIEZA	0	1	0	(O.U. # 3)
	INTERMEDIO	40	1	40	Almacén, análisis
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
6. PESADO II		8	1	8	
	LIMPIEZA	5	1	5	
	INTERMEDIO	3	1	3	
	PREPARACIÓN	150	2	300	Tableteadora
7 COMPRESIÓN		138	1	138	140000 / h
	LIMPIEZA	180	1	180	
	INTERMEDIO	40	1	40	Almacén, análisis
	PREPARACIÓN	5	1	5	Balanza
8. PESADO III		15	1	15	
	LIMPIEZA	5	1	5	
	INTERMEDIO	5	1	5	
	TOTAL			1100	
				18 hr 20'	

7.1.4 Tabla X. Resumen comparativo de tiempos de procesamiento.

	Operación	Tiempo de preparación	Tiempo de operación	Tiempo de limpieza	Tiempo entre operaciones
		(PT)	(UOT)	(CT)	(TBUO)
	Vía húmeda				
1.	Pesado I	5'	60'	15'	5'
2.	Mezclado I	5'	30'	300'	1'
3.	Granulación	20'	120'	0'	1'
4.	Secado	1'	30'	0'	3'
5.	Molido	5'	40'	60'	3'
6.	Tamizado	10'	5'	0'	3'
7.	Mezclado II	1'	5'	120'	40'
8.	Pesado II	5'	8'	5'	3'
9.	Compresión	300'	129'	180'	40'
10.	Pesado III	5'	15'	5'	5'
	Total	357'	442'	685'	104'
	Total				1588'
	Compactación				
1.	Pesado I	5'	60'	15'	5'
2.	Tamizado I	5'	20'	60'	3'
3.	Tamizado II	10'	5'	0'	3'
4.	Mezclado I	5'	10'	120'	10'
5.	Compactación	5'	240'	120'	3'
6.	Molido	10'	200'	0'	3'
7.	Tamizado III	10'	5'	0'	3'
8.	Mezclado II	5'	5'	0'	40'
9.	Pesado II	5'	8'	5'	3'
10.	Compresión	300'	135'	180'	40'
11.	Pesado IV	5'	15'	5'	5'
	Total	365'	703'	505'	118'
	Total				1691'
	Compresión directa				
1.	Pesado I	5'	60'	15'	5'
2.	Tamizado I	5'	20'	60'	3'
3.	Mezclado I	5'	25'	120'	3'
4.	Tamizado II	5'	0'	7'	3'
5.	Mezclado II	5'	5'	0'	40'
6.	Pesado II	5'	8'	5'	3'
7.	Compresión	300'	138'	180'	40'
8.	Pesado III	5'	15'	5'	5'
	Total	335'	278'	385'	102'
	Total				1100'

Tecnología;		Vía húmeda		Compactación		Compresión directa	
Componente:	\$ / Kg	mg / tableta	\$ / tableta	mg / tableta	\$ / tableta	mg / tableta	\$ / tableta
Ranitidina HCl	373.66	167.415	0.0625562	167.415	0.0625562	167.415	0.0625562
Celulosa Microcristalina 101	33.96	75.000	0.002547	75.000	0.002547		
Celulosa Microcristalina 102	64.50					49.800	0.0032121
Almidón de maíz	7.00	48.000	0.000336	48.000	0.000336		
Polivinilpirrolidona	71.60	0.015	1×10^{-6}				
Lactosa anhidra	11.27	25.000	0.00028	25.000	0.00028		
Talco	22.00	1.680	0.000037	0.290	0.000063		
Estearato de Magnesio	31.00	15.120	0.000468	2.610	0.0000809	2.790	0.0000865
Croscarmelosa sódica	143.90	2.491	0.000358	2.491	0.000358	4.180	0.0006015
Lactosa SD	36.00					83.390	0.003002
Dioxido de silicio coloidal	74.37					2.480	0.000184
Isopropanol	10.00	0.305	3×10^{-6}				
Agua		1.220	---				
Cantidad / pza (mg)		334.721	0.0665862	320.806	0.0661644	310.055	0.0696423
Cantidad / lote (Kg)		100.000		100.000		100.000	
Producto teórico (pza)		298,756		311,715		322,523	
Costo, Principio Activo (\$)			18,689.04		19,499.70		20,175.81
Costo de excipiente (\$)			1,203.98		1,124.73		2,285.43
Costo teórico/ lote (%)			19,893.03		20,624.43		22,461.24
Diferencia vs compresión directa (costo / lote, %)			- 12.91		- 8.90		-----

7.3 Análisis de tecnologías de procesamiento.

7.3.1 Tabla XII. **Via húmeda.**

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de operación unitaria:		Pesado I		Operación # 1
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO	Báscula Ohaus		
b)	MODELO:	-----	TIPO:	Mesa
c)	CAPACIDAD.	Mínimo:	5 Kg	Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6576.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	60	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.037783	x / hr	$UF = 1 - \frac{[(i - j)(1/i)]}{5}$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - \frac{[(PtT - UOPT)(1/PtT)]}{5}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	15	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	5	minutos	
(entre está O.U., y la siguiente).				
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.342	pesos	
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	1.766	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= \frac{[(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	13.529	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC + CRM$	20,008.122	pesos	
	$= (r + s + t + q + p) *5$			
*1 Conversión a kWh				
*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00				
*3 15 años				
*4 1 - x / hr. para tiempo de equipo detenido en proceso				
*5 Operación realizada con valores de incisos citados				

7 3.1 Tabla XIII

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES.			
Nombre de operación unitaria:		Mezclado I	Operación # 2
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Secador- Granulador "Glatt"	
b)	MODELO:	WCG 60-120	TIPO: Lecho fluido
c)	CAPACIDAD:	Mínimo: 60 Kg	Máximo: 120 Kg
d)	POTENCIA:	36.19	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	3,500,000.00	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT)	1588	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	30	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.018892	x / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	300	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	1	minutos
(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	4.298	pesos
	= (d) (j) (e) (0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	LED = [(IC- SV) / (SLx 525,600x UF)]	7,872.180	pesos
	(UOPT+ PT+ CT)		
	= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) / 60] (LR)	53.480	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	8,029.423	pesos
	= (r + s + t + q) *5		
	*1 Conversión a kWh		
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00		
	*3 15 años		
	*4 1 - x / hr. para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados		

7 3 1 Tabla XIV

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES				
Nombre de operación unitaria:		Granulación		Operación # 3
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO.	Secador - Granulador "Glat"		
b)	MODELO:	WCG 60-120	TIPO:	Lecho fluido
c)	CAPACIDAD.	Mínimo:	60 Kg	Máximo: 120 Kg
d)	POTENCIA:	36.19	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	3,500,000.00	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	120	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.075567	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/i)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	20	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	1	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	17.192	pesos	
	= (d)/(j)(e)(0.01242333) *5			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	LED = [(IC- SV)/ (SLx 525,600x UF)]	822 467	pesos	
	(UOPT+ PT+ CT)			
	= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)	22.442	pesos	
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5			
u)	COSTO TOTAL DE LA O U.			
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	961.566	pesos	
	= (r + s + t + q) *5			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7 3 1 Tabla XV

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de operación unitaria:		Secado	Operación # 4
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Secador - Granulador "Glatt"	
b)	MODELO:	WCG 60-120	TIPO: Lecho fluido
c)	CAPACIDAD:	Mínimo.	60 Kg Máximo: 120 Kg
d)	POTENCIA:	36.19	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	3,500,000.00	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	30	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.018892	x / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	1	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos
(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	4.298	pesos
	$= (d) (j) (e) (0.01242333) *5$		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	728.471	pesos
	$(UOPT + PT + CT)$		
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	5.412	pesos
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	837.646	pesos
	$= (r + s + t + q) *5$		
*1 Conversión a kW h.			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
*3 15 años			
*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7 3 1 Tabla XVI

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria:	Molido I		Operación # 5
	Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO:	43- C	TIPO:	Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	200 g	Máximo: 5 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.00	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	40	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.025189	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/n)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	60	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
	Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.158	pesos	
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	18.505	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	17.190	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	135.318	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3 1 Tabla XVII.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria.		Molido II		Operación # 6
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO.	43-C	TIPO	Oscilante
c)	CAPACIDAD.	Mínimo:	200 g	Máximo: 5 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.00	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.003149	x / hr	$UF = 1 - \frac{[(i - j)(1/l)]}{PtT} *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	10	minutos	$1 - \frac{[(PtT - UOPT)(1/PtT)]}{PtT}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
(entre está 0 U., y la siguiente).				
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)		0.020	pesos	
= (d)(j)(e)(0.01242333) *5				
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
LED = [(IC- SV) / (SLx 525,600x UF)]		21.149	pesos	
(UOPT+ PT+ CT)				
= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5				
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)		2.865	pesos	
= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5				
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC		123.499	pesos	
= (r + s + t + q) *5				
*1 Conversión a kW/h				
*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00				
*3 15 años				
*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso				
*5 Operación realizada con valores de incisos citados				

7.3 1 Tabla XVIII

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria:	Mezclado II		Operación # 7
	Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:			Mezclador "Patterson - Kelly"
b)	MODELO	XV - 200	TIPO:	Pantalón
c)	CAPACIDAD.	Mínimo:		Máximo: 160 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	500,000.00	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.003149	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1 / i)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	1	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1 / PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	120	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
	Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.039	pesos	
	$= (d) (j) (e) (0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	2,537.900	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	26.422	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	2,663.826	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kW h.			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso.			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.1 Tabla XIX.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria:	Pesado II		Operación # 8
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Báscula Ohaus		
b)	MODELO:	N A	TIPO:	Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo.	5 Kg	Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	8	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.045605	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/h)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR).	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.046	pesos	
	$= (d) (j) (e) (0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	2.980	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	3 342	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	105.833	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.1 Tabla XX

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES.			
	Nombre de operación unitaria:	Compresión	Operación # 9
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO	Tabletadora "Fette"	
b)	MODELO:	P2100	TIPO: Alta velocidad
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	Máximo. 180000 / h
d)	POTENCIA:	2.35	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	1,300,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	129	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.081234	x / hr $UF = 1 - \frac{[(i - j)(1/n)]}{5}$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	300	minutos $1 - \frac{[(PT - UOPT)(1/PT)]}{5}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	180	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos
	{ entre está O.U., y la siguiente).		
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	1.200	pesos
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	$LED = \frac{[(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]}{(UOPT + PT + CT)}$	1,236.160	pesos
	$= \frac{[(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5}{(UOPT + PT + CT)}$		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	$LC = \frac{[(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)}{[(l + m + j + n) / 60] (o) *5}$	103.299	pesos
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	1,440.124	pesos
	$= (r + s + t + q) *5$		
	*1 Conversión a kWh		
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00		
	*3 15 años		
	*4 1 - x/ hr, para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados		

7.3.1 Tabla XXI.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria:		Pesado III		Operación # 10
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Báscula Ohaus		
b)	MODELO:	N A	TIPO:	Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	5 Kg	Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1588	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	15	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.009446	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/n)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO): (entre está O.U., y la siguiente)	5	minutos	
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	19,893.020	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	99.465	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$ $= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$	0.085	pesos	
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$ $(UOPT + PT + CT)$ $= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$	2.207	pesos	
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$ $= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$	4.775	pesos	
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$ $= (r + s + t + q) *5$	106.533	pesos	
*1 Conversión a kWh				
*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00				
*3 15 años				
*4 1 - x/hr. para tiempo de equipo detenido en proceso				
*5 Operación realizada con valores de incisos citados				

3.2 Tabla XXII. Compactación

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de operación unitaria:	Pesado I		Operación # 1
Datos particulares de la operación			
a) EQUIPO:	Báscula Ohaus		
b) MODELO:	N A	TIPO:	Mesa de trabajo
c) CAPACIDAD:	Mínimo:	5 Kg	Máximo: 100 Kg
d) POTENCIA:	1.44	HP *1	
e) COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f) COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos	
g) VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h) VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i) TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PTT):	1691	minutos	
j) TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	60	minutos	
k) UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.035482	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/n)] *5$
l) TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PT - UOPT) / (PT)]$
m) TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	15	minutos	
n) TIEMPO ENTRE O.U.s (TBOU):	5	minutos	
(entre está O.U., y la siguiente).			
o) COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p) COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q) COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria			
r) CONSUMO DE POTENCIA PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333) = (d)(j)(e)(0.01242333) *5	0.342	pesos	
s) DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO LED = [(IC - SV) / (SL x 525,600 x UF)] (UOPT + PT + CT) = [(f - g) / (h x 525,600 x k)] (j + l + m) *5	1.880	pesos	
t) COSTO DE MANO DE OBRA LC = [(PT + CT + UOPT + TBOU) / 60] (LR) = [(l + m + j + n) / 60] (o) *5	13.529	pesos	
u) COSTO TOTAL DE LA O.U. TCUO = PCC + LED + LC + AC + CRM = (r + s + t + q + p) *5	20,733.928	pesos	
*1 Conversión a kW h.			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
*3 15 años			
*4 1 - x / hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de inicios citados.			

7.3.2 Tabla XXIII

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria.		Tamizado I		Operación # 2
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO	43-C	TIPO:	Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo	200 g	Máximo: 5 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PT):	1691	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	20	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.011827	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/h)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PT - UOPT)(1/PT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	60	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO) (entre está O.U., y la siguiente).	3	minutos	
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR)	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.079	pesos	
	= (d) (j) (e) (0.01242333) *5			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	LED = [(IC - SV) / (SL x 525,600 x UF)]	31.906	pesos	
	(UOPT + PT + CT)			
	= [(f - g) / (h x 525,600 x k)] (j + l + m) *5			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)	4.457	pesos	
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5			
u)	COSTO TOTAL DE LA O U			
	TCUO = PCC + LED + LC + AC	130.189	pesos	
	= (r + s + t + q) *5			
	*1 Conversión a kWh.			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/ hr para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.2 Tabla XXIV

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria	Tamizado II		Operación # 3
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO:	43-C	TIPO.	Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	200 g	Máximo. 5 0 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT)	1691	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.00295	x / hr	$UF = 1 - \frac{(i - j)(1/n)}{(PtT - UOPT)(1/PtT)}$ *5
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	10	minutos	
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.0198	pesos	
	$= (d) (j) (e) (0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	22.521	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = \{(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60\} (LR)$	2.865	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	119.153	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados.			

7.3.2 Tabla XXV

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de la operación unitaria.		Mezclado I	Operación # 4
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Mezclador "Patterson - Kelly"	
b)	MODELO	XV - 200	TIPO: Pantalón
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	Máximo: 160.0 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	500,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	10	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.005914	x / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	120	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos
(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.079	pesos
	= (d) / (j) (e) (0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	LED = [(IC - SV) / (SL x 525,600 x UF)]	1,447.774	pesos
	(UOPT + PT + CT)		
	= [(f - g) / (h x 525,600 x k)] (j + l + m) *5		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)	27.854	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC + LED + LC + AC	1,569.454	pesos
	= (r + s + t + q) *5		
	*1 Conversión a kWh		
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00		
	*3 15 años		
	*4 1 - x / hr. para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados		

7 3 2 Tabla XXVI.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES			
Nombre de la operación unitaria		Compactación	Operación # 5
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Compactador "Roller Compactor"	
b)	MODELO:	XV - 200	TIPO. Pantalón
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:500 g	Máximo: 3.0 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	700,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	240	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.141928	x / hr $UF = 1 - \frac{(i - j)(1 / i)}{1 - ((PtT - UOPT)(1 / PtT))} *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	120	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos
(entre está O.U. , y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20.624 430	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	1.900	pesos
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	$LED = \frac{[(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]}{(UOPT + PT + CT)}$	228 337	pesos
	$= \frac{[(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5}{(UOPT + PT + CT)}$		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	$LC = \frac{[(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)}{[(l + m + j + n) / 60] (o) *5}$	58.573	pesos
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	382.557	pesos
	$= (r + s + t + q) *5$		
*1 Conversión a kWh			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
*3 15 años			
*4 1 x / hr para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.2 Tabla XXVII

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria:	Molido		Operación # 6
	Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO:	43-C	TIPO	Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	200 g	Máximo: 5 0 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (TTP):	1691	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	200	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.118273	x / hr	$UF = 1 - \frac{[(i - j)(1/f)]}{5}$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	10	minutos	$1 - \frac{[(PtT - UOPT)(1/PtT)]}{1}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
	Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA PCC = (HP) (OUT) (0.01242333)	0.792	pesos	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO LED = [(IC - SV) / (SLx 525,600x UF)] (UOPT+ PT+ CT)	7.882	pesos	$= \frac{[(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5}{(UOPT + PT + CT)}$
t)	COSTO DE MANO DE OBRA LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)	33.902	pesos	$= \frac{[(l + m + j + n) / 60] (o) *5}{(UOPT + PT + CT)}$
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U. TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	136.323	pesos	$= (r + s + t + q) *5$
	*1 Conversión a kW h.			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x/ hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.2 Tabla XXVIII

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria:		Tamizado III		Operación # 7
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO:	43-C	TIPO:	Oscitante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	200 g	Máximo: 5 0 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.002957	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1 / PtT)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	10	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1 / PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.020	pesos	
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	22.520	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	2 865	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	119.152	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3 15 años			
	*4 1 x/hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de insumos citados			

7.3.2 Tabla XXIX

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de la operación unitaria:		Mezclado II	Operación # 8
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Mezclador "Patterson - Kelly"	
b)	MODELO	XV - 200	TIPO: Pantalón
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	Máximo: 160 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	500,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.002957	x / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos
(entre está O.U., y la siguiente)			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR)	9,550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	20,624.430	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93 747	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.040	pesos
	= (d)/j)(e)/(0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	LED = [(IC- SV) / (SLx 525,600x UF)]	214 485	pesos
	(UOPT+ PT+ CT)		
	= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)	7.958	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	316 230	pesos
	= (r + s + l + q) *5		
	*1 Conversión a kW/n		
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00		
	*3 15 años		
	*4 1 - x/ hr para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de inces citados		

7.3.2 Tabla XXX

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES.			
	Nombre de la operación unitaria:	Pesado II	Operación # 9
	Datos particulares de la operación		
a)	EQUIPO	Báscula Ohaus	
b)	MODELO:	N A	TIPO Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	5.0 Kg Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	8	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.004731	x / hr UF = 1 - [(i - j)(1 / PtT)] *5
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos 1 - [(PtT - UOPT)(1 / PtT)]
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos
	(entre está O.U. y la siguiente).		
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos
	Resumen de costo / operación unitaria		
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.046	pesos
	= (d)(j)(e)(0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO		
	LED = [(IC - SV) / (SL x 525.600 x UF)]	3.173	pesos
	(UOPT + PT + CT)		
	= [(f - g) / (h x 525.600 x k)] (j + l + m) *5		
i)	COSTO DE MANO DE OBRA		
	LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)	3.342	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC + LED + LC + AC	100.308	pesos
	= (r + s + i + q) *5		
	*1 Conversión a kW/h		
	*2 Para este trabajo SV = 5.000		
	*3 15 años		
	*4 1 x/hr para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de insumos citados		

7 3 2 Tabla XXXI

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES.			
Nombre de la operación unitaria:		Compresión	Operación # 10
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Tabletadora "Fette"	
b)	MODELO:	P2100	TIPO: Alta velocidad
c)	CAPACIDAD	Mínimo.	Máximo: 180000 / hr
d)	POTENCIA.	2.35	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	1,300,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (P _T T):	1691	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	135	minutos
k)	UTILIZACION DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.079834	x / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	300	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	180	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO). (entre está O U , y la siguiente).	40	minutos
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93 747	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333) = (d) (j) (e) (0.01242333) *5	1,256	pesos
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ILED = [(IC - SV) / (SL x 525.600 x UF)] (UOPT + PT + CT) = [(f - g) / (h x 525.600 x k)] (j + l + m) *5	1,270.228	pesos
t)	COSTO DE MANO DE OBRA LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR) = [(l + m + j + n) / 60] (o) *5	104.254	pesos
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U. TCUO = PCC + LED + LC + AC = (r + s + t + q) *5	1,469.485	pesos
*1 Conversión a kW/h			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
*3 15 años			
*4 1. x/hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de precios citados			

7.3.2 Tabla XXXII.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria:		Pesado III		Operación # 11
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Báscula Ohaus		
b)	MODELO	N A	TIPO:	Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	5 Kg	Máximo:100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1691	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	15	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.00887	x / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1 / j)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1 / PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	5	minutos	
(entre está O.U., y la siguiente).				
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM):	20,624.430	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	93.747	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.085	pesos	
	$= (d / j) (e) (0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	2.351	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	4.775	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$\text{TCUO} = PCC + LED + LC + AC$	100.958	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
*1. Conversión a kWh				
*2. Para este trabajo SV = \$ 0.00				
*3 15 años				
*4 1 - x/hr, para tiempo de equipo detenido en proceso				
*5 Operación realizada con valores de incisos citados				

7.3.3 Tabla XXXIII. Compresión directa

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de la operación.	Pesado I		Operación # 1
Datos particulares de la operación			
a) EQUIPO:	Báscula Ohaus		
b) MODELO:	N.A.	TIPO:	Mesa de trabajo
c) CAPACIDAD:	Mínimo:	5 Kg	Máximo: 100 Kg
d) POTENCIA:	1.44	HP *1	
e) COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f) COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos	
g) VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2:	0.000	pesos	
h) VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i) TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos	
j) TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	60	minutos	
k) UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.054545	X / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/i)] *5$
l) TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
m) TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	15	minutos	
n) TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	5	minutos	
(entre está O.U., y la siguiente).			
o) COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p) COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos	
q) COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria			
r) CONSUMO DE POTENCIA ...			
PCC = (HP) (OUPT) (ER) (0.01242333)	0.342	pesos	
$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$			
s) DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...			
LED = [(IC- SV) / (SLx 525,600x UF)]	1.223	pesos	
$(UOPT+ PT+ CT)$			
$= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5$			
t) COSTO DE MANO DE OBRA ...			
LC = [(PT+ CT+ OOPT+ TBUO) /60] (LR)	13.529	pesos	
$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u) COSTO TOTAL DE LA O.U.			
TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC+ CRM	22,616.714	pesos	
$= (r + s + t + q + p) *5$			
*1 Conversión a kWh.			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
*3. 15 años			
*4 1 - x/hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XXXIV

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
	Nombre de la operación unitaria.	Tamizado I		Operación # 2
	Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"		
b)	MODELO.	43-C	TIPO:	Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	200 g	Máximo: 5 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	20	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:			
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	0.018182	X / hr	$UF = 1 - [(i - j)(1/h)] *5$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT)(1/PtT)]$
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	60	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos	
	Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...			
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.079	pesos	
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...			
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	20.754	pesos	
	$(UOPT + PT + CT)$			
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ..			
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	14.007	pesos	
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	175.222	pesos	
	$= (r + s + t + q) *5$			
	*1 Conversión a kW h			
	*2. Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x / hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XXXV.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES				
Nombre de la operación unitaria		Mezclado I		Operación # 3
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Mezclador "Patterson - Kelly"		
b)	MODELO	XV - 200	TIPO.	Pantalón
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:		Máximo: 160 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	500,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2.	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	25	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.022727	X / hr	$UF = 1 - [(i - j) / (1 / i)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - [(PtT - UOPT) / (1 / PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	120	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...			
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.198	pesos	
	= (d) (j) (e) (0.01242333) *5			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...			
	LED = [(IC - SV) / (SL x 525,600 x UF)]	418.569	pesos	
	(UOPT + PT + CT)			
	= [(f - g) / (n x 525,600 x k)] (j + l + m) *5			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...			
	LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)	24.352	pesos	
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	TCUO = PCC + LED + LC + AC	583.502	pesos	
	= (r + s + t + q) *5			
	*1 Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
	*3 15 años			
	*4 1 - x / hr, para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XXXVI

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de la operación unitaria:		Tamizado II	Operación # 4
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Molino "Stokes"	
b)	MODELO:	43-C	TIPO: Oscilante
c)	CAPACIDAD:	Mínimo: 200 g	Máximo: 5.0 Kg
d)	POTENCIA:	1	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	35,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2:	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	7	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.006364	X / hr $UF = 1 - [(i - j)(1 / h)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos $1 - [(PT - UOPT)(1 / PtT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos
(entre está O.U. , y la siguiente)			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.028	pesos
	= (d)(j)(e)(0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...		
	LED = [(IC- SV) / (SLx 525,600x UF)]	8.371	pesos
	(UOPT+ PT+ CT)		
	= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...		
	LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)	2.387	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	151.166	pesos
	= (r + s + t + q) *5		
	*1. Conversión a kWh		
	*2. Para este trabajo SV = \$ 0.00		
	*3 15 años		
	*4. 1 - x/ hr, para tiempo de equipo detenido en proceso.		
	*5 Operación realizada con valores de mcscos citados		

7.3.3 Tabla XXXVII.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA				
VARIABLES GENERALES:				
Nombre de la operación unitaria:		Mezclado II		Operación # 5
Datos particulares de la operación				
a)	EQUIPO:	Mezclador "Patterson - Kelly"		
b)	MODELO:	XV- 200	TIPO:	Pantalón
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:		Máximo: 160 Kg
d)	POTENCIA:	2	HP *1	
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos	
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	500,000.000	pesos	
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2:	0.000	pesos	
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años	
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos	
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	5	minutos	
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.004545	X / hr	$UF = 1 - \frac{[(i - j)(1/h)]}{5}$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos	$1 - \frac{[(PT - UOPT)(1/PtT)]}{5}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	0	minutos	
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos	
	(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos	
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos	
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos	
Resumen de costo / operación unitaria				
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...			
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.039	pesos	
	= (d)(j)(e)(0.01242333) *5			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...			
	LED = [(IC- SV)/ (SLx 525,600x UF)]	139.523	pesos	
	(UOPT+ PT+ CT)			
	= [(f- g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...			
	LC = [(PT+ CT+ OOPT+ TBUO) /60] (LR)	7.958	pesos	
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5			
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.			
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	287.90	pesos	
	= (r + s + t + q) *5			
	*1. Conversión a kWh			
	*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
	*3. 15 años			
	*4. 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XXXVIII.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de operación unitaria:		Pesado II	Operación # 6
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Báscula Ohaus	
b)	MODELO:	N A	TIPO: Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo: 5 Kg	Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	8	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.007273	X / hr
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	3	minutos
(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...		
	$PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)$	0.045	pesos
	$= (d)(j)(e)(0.01242333) *5$		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...		
	$LED = [(IC - SV) / (SL \times 525,600 \times UF)]$	2.064	pesos
	$(UOPT + PT + CT)$		
	$= [(f - g) / (h \times 525,600 \times k)] (j + l + m) *5$		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...		
	$LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)$	3.342	pesos
	$= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5$		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	$TCUO = PCC + LED + LC + AC$	145.831	pesos
	$= (r + s + t + q) *5$		
*1 Conversión a kWh.			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0.00			
*3 15 años			
*4. 1 - x/hr. para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XXXIX

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES:			
Nombre de operación unitaria:		Compresión	Operación # 7
Datos particulares de la operación			
a)	EQUIPO:	Tabletadora "Fette"	
b)	MODELO	P2100	TIPO: Alta velocidad
c)	CAPACIDAD:	Mínimo:	Máximo: 180000 / hr
d)	POTENCIA:	2.35	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	1,300,000.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h) VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:		15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PT):	1100	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	138	minutos
k) UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *34:		0.125455	X / hr $UF = 1 - [(i - j)(1/i)] *5$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	300	minutos $1 - [(TPT - UOPT)(1/PT)]$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	180	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	40	minutos
(entre está O.U., y la siguiente).			
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22.461.240	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos
Resumen de costo / operación unitaria			
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...		
PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)		1 283	pesos
= (d)(j)(e)(0.01242333) *5			
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ..		
LED = [(IC - SV) / (SL x 525.600 x UF)]		812.267	pesos
(UOPT + PT + CT)			
= [(f - g) / (h x 525.600 x k)] (j + l + m) *5			
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...		
LC = [(PT + CT + UOPT + TBUO) / 60] (LR)		104 737	pesos
= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5			
u)	COSTO TOTAL DE LA O U		
TCUO = PCC + LED + LC + AC		1058.667	pesos
= (r + s + t + q) *5			
*1 Conversión a kW/h			
*2 Para este trabajo SV = \$ 0 00			
*3 15 años			
*4 1 - x/ hr para tiempo de equipo detenido en proceso			
*5 Operación realizada con valores de incisos citados			

7.3.3 Tabla XL.

ANÁLISIS DE COSTOS PARA LA OPERACIÓN UNITARIA			
VARIABLES GENERALES			
	Nombre de la operación unitaria:	Pesado III	Operación # 8
	Datos particulares de la operación		
a)	EQUIPO:	Báscula Ohaus	
b)	MODELO:	N A	TIPO: Mesa de trabajo
c)	CAPACIDAD:	Mínimo	5 Kg Máximo: 100 Kg
d)	POTENCIA:	1.44	HP *1
e)	COSTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA (ER):	0.318	pesos
f)	COSTO INICIAL DE EQUIPO (IC):	6,576.000	pesos
g)	VALOR RESIDUAL DE EQUIPO (SV) *2	0.000	pesos
h)	VIDA ÚTIL DEL EQUIPO EN EL PROCESO (SL) *3:	15	años
i)	TIEMPO TOTAL DE PROCESO (PtT):	1100	minutos
j)	TIEMPO DE LA O.U. (UOPT):	15	minutos
k)	UTILIZACIÓN DE EQUIPO DURANTE EL PROCESO (UF) *4:	0.013636	X / hr $UF = 1 - \frac{[(i - j)(1 / i)]}{5}$
l)	TIEMPO DE PREPARACIÓN (PT):	5	minutos $1 - \frac{[(PtT - UOPT)(1 / PtT)]}{5}$
m)	TIEMPO DE LIMPIEZA (CT):	5	minutos
n)	TIEMPO ENTRE O.U.s (TBUO):	5	minutos
	(entre está O.U., y la siguiente).		
o)	COSTO DE MANO DE OBRA (LR):	9.550	pesos
p)	COSTO DE MATERIA PRIMA (CRM)	22,461.240	pesos
q)	COSTOS ADICIONALES (AC):	140.380	pesos
	Resumen de costo / operación unitaria		
r)	CONSUMO DE POTENCIA ...		
	PCC = (HP) (UOPT) (ER) (0.01242333)	0.028	pesos
	= (d)/j) (e) (0.01242333) *5		
s)	DEPRECIACIÓN LINEAL DE EQUIPO ...		
	LED = [(IC - SV) / (SLx 525,600x UF)]	1.529	pesos
	(UOPT+ PT+ CT)		
	= [(f - g) / (h x 525, 600 x k)] (j + l + m) *5		
t)	COSTO DE MANO DE OBRA ...		
	LC = [(PT+ CT+ UOPT+ TBUO) /60] (LR)	4.775	pesos
	= [(l + m + j + n) / 60] (o) *5		
u)	COSTO TOTAL DE LA O.U.		
	TCUO = PCC+ LED+ LC+ AC	146.712	pesos
	= (r + s + t + q) *5		
	*1 Conversión a kW/h		
	*2. Para este trabajo SV = \$ 0 00		
	*3 15 años		
	*4 1 - x/ hr. para tiempo de equipo detenido en proceso		
	*5 Operación realizada con valores de incisos citados.		

7.4 Resultado de costos por tecnología.

7.4.1 Tabla XLI. Vía húmeda

VARIABLES GENERALES:		RESUMEN DE COSTO TOTAL DE PROCESO	
a)	PRODUCTO TEÓRICO / LOTE	298,756	pzas.
b)	RENDIMIENTO ESTANDAR / LOTE (SY)	94.00	%
c)	COSTO DE EXCIPIENTE (EC)	1,203.980	pesos
d)	COSTO DE PRINCIPIO ACTIVO (DC)	18,689.040	pesos
e)	COSTO DE MATERIA PRIMA ¹ (CRM)	19,893.020	pesos
RESULTADOS		<i>Operación</i>	
f)	COSTO DE PROCESO / LOTE (TCB)		
	$TCB = x i = 1$ TCUO	Pesado I	20,008.122 pesos
	(x es el número total de operaciones unitarias del proceso)	Mezclado I	8,029.423 pesos
		Granulación	961.566 pesos
		Secado	837.646 pesos
		Molido I	135.318 pesos
		Tamizado	123.499 pesos
		Mezclado II	2,663.826 pesos
		Pesado II	105.833 pesos
		Compresión	1,440.124 pesos
		Pesado III	106.532 pesos
	total...		34,411.889 pesos
g)	COSTO DE PROCESAMIENTO / LOTE ²		
	$MCB = TCB - CRM$		14,518.869 pesos
	$= f - e$ ³		
h)	COSTO TOTAL / TABLETA		
	$TtC = TCB / \text{No. Teórico tabletas}$		0.115 pesos
	$= f / a$ ³		
i)	COSTO d' PROCESAMIENTO / TABLETA		
	$MC = MCB / \text{No. Teórico tabletas}$		0.049 pesos
	$= g / a$ ³		
j)	COSTO ESTANDAR / TABLETA		
	$SYCT = TtC / SY$		0.122 pesos
	$= h / b$ ³		

*1 Incluye costo de principio activo.

*2 Excluye costo de materia prima.

*3 Operación realizada con valores de incisos citados.

7.4.2 Tabla XLII. Compactación

VARIABLES GENERALES:		RESUMEN DE COSTO TOTAL DE PROCESO	
a)	PRODUCTO TEÓRICO / LOTE		311, 715 pzas.
b)	RENDIMIENTO ESTANDARD / LOTE (SY)		95.00 %
c)	COSTO DE EXCIPIENTE (EC)		1,124.730 pesos
d)	COSTO DE PRINCIPIO ACTIVO (DC)		19,499.700 pesos
e)	COSTO DE MATERIA PRIMA ¹ (CRM)		20,624.430 pesos
RESULTADOS		<i>Operación</i>	
f)	COSTO DE PROCESO / LOTE (TCB)		
	TCB = $x \cdot i = 1$ TCUO	Pesado I	20,733.928 pesos
	(x es el número total de operaciones unitarias del proceso)	Tamizado I	130.189 pesos
		Tamizado II	119.153 pesos
		Mezclado I	1,569.454 pesos
		Compactación	382.557 pesos
		Molido	136.323 pesos
		Tamizado III	119.152 pesos
		Mezclado II	316.230 pesos
		Pesado II	100.308 pesos
		Compresión	1,469.485 pesos
		Pesado III	100.958 pesos
	total...		25,177.737 pesos
g)	COSTO DE PROCESAMIENTO / LOTE ²		
	MCB = TCB - CRM		4,553.307 pesos
	= $f - e$ ³		
h)	COSTO TOTAL / TABLETA		
	TtC = TCB / No. Teórico tabletas		0.081 pesos
	= f / a ³		
i)	COSTO d ³ PROCESAMIENTO / TABLETA		
	MC = MCB / No. Teórico tabletas		0.015 pesos
	= g / a ³		
j)	COSTO ESTANDARD / TABLETA		
	SYCT = TtC / SY		0.085 pesos
	= h / b ³		

¹ Incluye costo de principio activo.

² Excluye costo de materia prima

³ Operación realizada con valores de incisos citados.

7.4.3 Tabla XLIII. Compresión directa

VARIABLES GENERALES:		RESUMEN DE COSTO TOTAL DE PROCESO		
a)	PRODUCTO TEÓRICO / LOTE		322,523	pzas.
b)	RENDIMIENTO ESTANDARD / LOTE (SY)		98.00	%
c)	COSTO DE EXCIPIENTE (EC)		2,285.430	pesos
d)	COSTO DE PRINCIPIO ACTIVO (DC)		20,175.810	pesos
e)	COSTO DE MATERIA PRIMA 1 (CRM)		22,461.240	pesos
RESULTADOS		<i>Operación</i>		
f)	COSTO DE PROCESO / LOTE (TCB)			
	TCB = $x \cdot i = 1$ TCUO	Pesado I	22,616.714	pesos
	(x es el número total de operaciones unitarias del proceso)	Tamizado I	175.220	pesos
		Mezclado I	583.499	pesos
		Tamizado II	151.166	pesos
		Mezclado II	287.900	pesos
		Pesado II	145.831	pesos
		Compresión	1,058.667	pesos
		Pesado III	146.712	pesos
	total...		25,165.710	pesos
g)	COSTO DE PROCESAMIENTO / LOTE 2			
	MCB = TCB - CRM		2,704.470	pesos
	= $f - e$ 3			
h)	COSTO TOTAL / TABLETA			
	TtC = TCB / No. Teórico tabletas		0.078	pesos
	= f / a 3			
i)	COSTO d' PROCESAMIENTO / TABLETA			
	MC = MCB / No. Teórico tabletas		0.008	pesos
	= g / a 3			
j)	COSTO ESTANDARD / TABLETA			
	SYCT = TtC / SY		0.080	pesos
	= h / b 3			

*1 Incluye costo de principio activo.

*2 Excluye costo de materia prima

*3 Operación realizada con valores de incisos citados.

Tabla XLIV. Vía húmeda

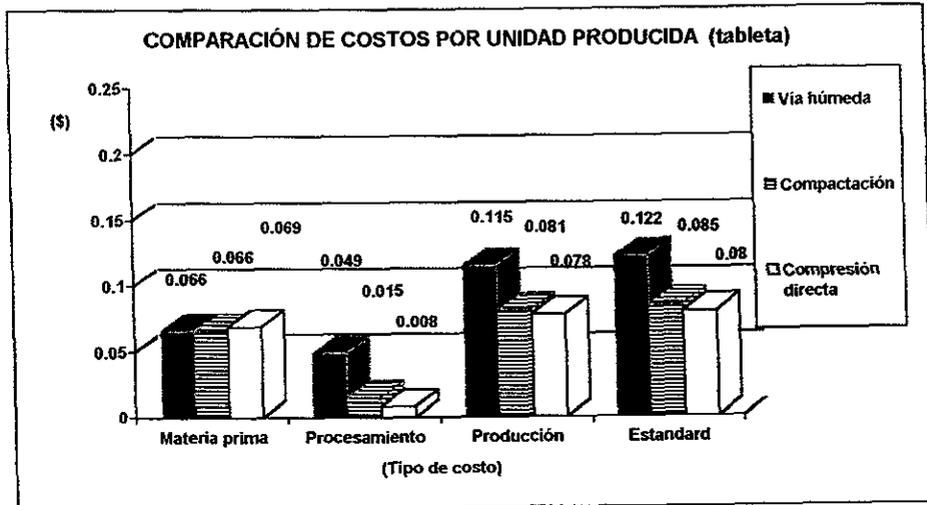
	OPERACIÓN UNITARIA	MATERIA PRIMA (CRM)	ENERGÍA (PCC)	DEPRECIACIÓN LINEAL (LED)	MANO DE OBRA (LC)	ADICIONALES (AC)	TOTAL (TCUO)
		(\$)	(\$)	(\$)	(\$)	(\$)	(\$)
1.	Pesado I	19,893.03	0.342	1.766	13.529	99.465	20,008.122
2.	Mezclado I	--	4.298	7,872.180	53.480	99.465	8,029.423
3.	Granulación	--	17.192	822.467	22.442	99.465	961.566
4.	Secado	--	4.298	728.471	5.412	99.465	837.646
5.	Molido I	--	0.158	18.505	17.190	99.465	135.318
6.	Tamizado	--	0.020	21.149	2.865	99.465	123.499
7.	Mezclado II	--	0.039	2,537.900	26.422	99.465	2,663.826
8.	Pesado II	--	0.046	2.980	3.342	99.465	105.833
9.	Compresión	--	1.200	1,236.160	103.299	99.465	1,440.124
10.	Pesado III	--	0.085	2.207	4.775	99.465	106.532
	TOTAL / LOTE (\$)	19,893.03	27.678	13,243.785	252.756	994.650	34,411.889
	% DEL TOTAL	57.81	0.080	38.486	0.734	2.890	100.00

	OPERACIÓN UNITARIA	MATERIA PRIMA (CRM)	ENERGÍA (PCC)	DEPRECIACIÓN LINEAL (LED)	MANO DE OBRA (LC)	ADICIONALES (AC)	TOTAL (TCUO)
		(\$)	(\$)	(\$)	(\$)	(\$)	(\$)
1.	Pesado I	20,624.43	0.342	1.880	13.529	93.747	20,733.928
2.	Tamizado I	--	0.079	31.905	4.457	93.747	130.188
3.	Tamizado II	--	0.020	22.520	2.865	93.747	119.153
4.	Mezclado I	--	0.079	1,447.774	27.854	93.747	1,569.454
5.	Compactación	--	1.900	228.337	58.573	93.747	382.557
6.	Molido	--	0.792	7.882	33.902	93.747	136.323
7.	Tamizado III	--	0.020	22.520	2.865	93.747	119.152
8.	Mezclado II	--	0.040	214.485	7.958	93.747	316.230
9.	Pesado II	--	0.046	3.173	3.342	93.747	100.308
10.	Compresión	--	1.256	1,270.228	104.254	93.747	1,469.485
11.	Pesado III	--	0.085	2.351	4.775	93.747	100.958
	TOTAL / LOTE (\$)	20,624.43	4.659	3,253.055	264.374	1,031.217	25,177.737
	% DEL TOTAL	81.91	0.018	12.92	1.05	4.09	100.00

TECNOLOGÍA;	VÍA HÚMEDA	COMPACTACIÓN	COMPRESIÓN DIRECTA
PARÁMETRO (POR LOTE):			
1. PRODUCTO TEÓRICO (pza.)	298,756	311,715	322,523
2. RENDIMIENTO ESTANDARD (%)	94.00	95.00	98.00
3. PRODUCTO ESTANDARD (pza.)	280,231	296,129	316,072
4. COSTO TEÓRICO / TABLETA (\$)	0.115	0.081	0.078
5. COSTO ESTANDARD / TABLETA (\$)	0.122	0.085	0.080
6. COSTO DE MATERIA PRIMA (\$)	19,893.020	20,624.430	22,461.240
7. COSTO DE EXCIPIENTE (\$)	1,203.980	1,124.730	2,285.430
8. COSTO DE ENERGÍA (\$)	27.678	4.659	2.042
9. COSTO DE MANO DE OBRA (\$)	252.756	264.374	175.087
10. COSTO DE DEPRECIACIÓN DE EQUIPO (\$)	13,243.785	3,253.055	1,404.302
11. COSTO DE PROCESAMIENTO (\$)	14,518.759	4,553.307	2,704.470
12. COSTO DE PRODUCCIÓN (\$) *1	34,411.889	25,177.737	25,165.711
Diferencia de costo de producción vs. compresión directa (%) *1	136.74	0.047	-----
13. COSTO CONTROLABLE DE FORMULACIÓN Y PROCESO (\$)	16,726.318	5,976.880	5,091.735
14. TIEMPO DE PRODUCCIÓN (minutos) *2	1,588.000	1,691.000	1,100.000
15. TIEMPO DE OPERACIÓN (minutos)	442.000	703.000	278.000
16. TIEMPO DE PREPARACIÓN Y LIMPIEZA (minutos)	1,042.000	870.000	720.000
Diferencia de tiempo de producción vs. compresión directa (%) *2	144.00	153.00	-----

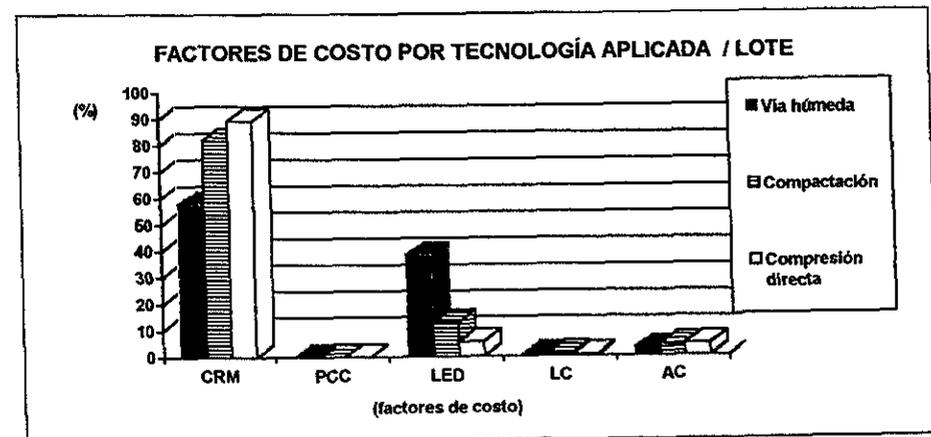
7.5.1 Presentación gráfica de resultados.

7.5.1.1 Figura 12. Comparación de costos por unidad producida (tableta).



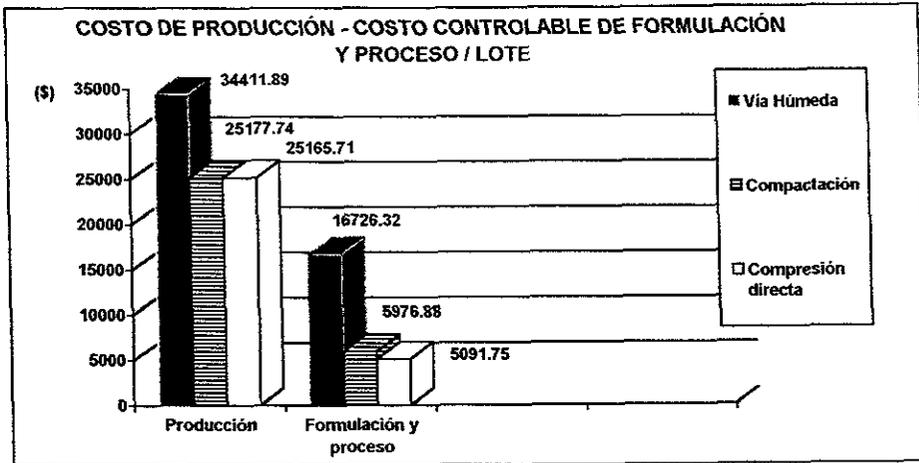
Compresión directa tiene el mayor costo de materia prima, la vía húmeda y la compactación el menor. En el costo de procesamiento la vía húmeda es el mayor y compactación es el más bajo, esto se refleja en los costos de producción y estandard, la diferencia entre compactación y compresión directa es mínimo.

7.5.1.2 Figura 13. Factores de costo por tecnología aplicada por lote producido.



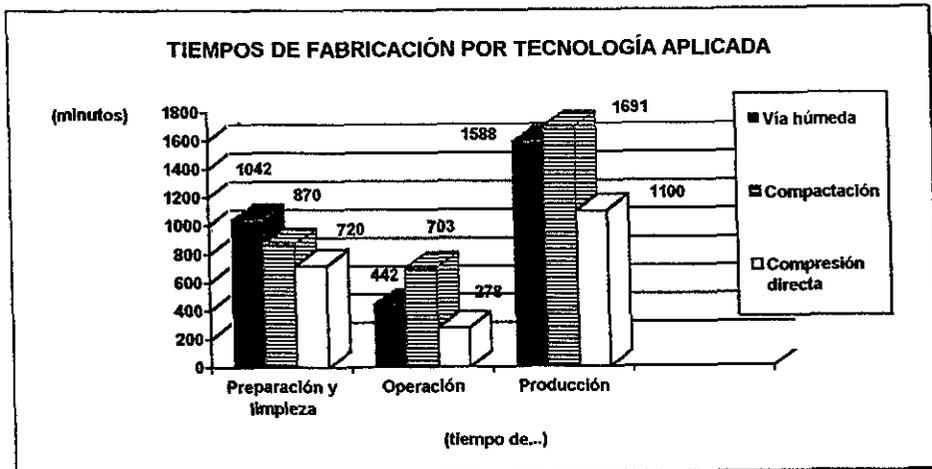
CRM; costo de materia prima, PCC; costo de energía consumida, LED; depreciación lineal, LC; costo de mano de obra, AC; costos adicionales.

7.5.1.3 Figura 14. Comparación del costo de producción con el costo controlable de formulación y proceso.



En la estimación del costo por tecnología, es notable la diferencia entre el costo de producción y el costo controlable de formulación y proceso (este último implica los costos de excipiente, procesamiento y el rendimiento estándar).

7.5.1.4 Figura 15. Tiempos de preparación, limpieza, operación y producción.



El tiempo consumido en preparación y limpieza, es prolongado en vía húmeda y mínimo en la compresión directa, el tiempo efectivo de operación es mayor en la compactación y mínimo en la compresión directa, esto se refleja en el tiempo de producción.

7.6 EVALUACIÓN DE CALIDAD.

La evaluación de calidad se realiza aplicando el criterio para la aprobación del producto en cuestión, considerando las especificaciones emitidas por el Departamento de Desarrollo Farmacéutico y oficializadas por el Departamento de Control de Calidad de Laboratorios Senosiam S.A. de C.V.

La comparación de calidad, se realiza sobre datos de lotes piloto y de producción para las tabletas, sin recubrimiento.

Tabla XLVIII.

FÓRMULA	COLOR	DUREZA	DESINTEGRACIÓN	DISOLUCIÓN
Via húmeda		1+	1+	2+
Compactación	2+	1+	2+	2+
Compresión directa	1+			
Especificación	cumple	8 - 10 (Kgf)	máximo 10	Q > 85 Q = 80 %, 30'

Notas: 1+ ; Cambio ligero, dentro de especificación.

2+ ; Cambio notable, en el límite del rango de especificación.

3+ ; Cambio drástico, fuera de especificación.

8 CONCLUSIONES.

8.1 De acuerdo a los objetivos proyectados, se realizó la comparación de tres diferentes tecnologías de granulación para la producción de tabletas de clorhidrato de ranitidina. Este análisis se aplica desde la formación del gránulo hasta la obtención de la tableta. Se definen una serie de operaciones unitarias específicas para cada tecnología, facilitando con esto la comprensión para su posterior comparación.

8.2 Se aplica un modelo basado en el análisis de costos, adecuado para los paquetes de datos específicos de cada tecnología y con especificidad para la información obtenida desde la planta farmacéutica.

8.3 Se demuestra que el análisis cuidadoso de los procesos y los factores del costo de producción, permite justificar la proposición de cambios a un proceso establecido.

8.4 Se confirma que el método de compresión directa, aplicado a la manufactura de tabletas de clorhidrato de ranitidina, disminuye el costo total y reduce el tiempo de producción en comparación con los métodos de vía húmeda y compactación.

8.5 Se confirma que la aplicación del método de compresión directa en el procesamiento de tabletas de clorhidrato de ranitidina, no afecta la calidad de estas y evita durante el proceso de manufactura condiciones de humedad y temperatura que pueden afectar la estabilidad del producto final.

8.6 Se observa que las tecnologías de granulación por vía húmeda y compactación, requieren de la aplicación de una mano de obra intensiva, disponibilidad de áreas, equipos, sistemas y un empleo de tiempo prolongado para el procesamiento del producto. El método de compresión directa aunque tiende a elevar el costo de las materias primas, disminuye factores del costo como consumo de energía, depreciación de equipo, mano de obra e incrementa el rendimiento del proceso, disminuyendo el costo de producción y disminuye efectivamente los tiempos de procesamiento.

8.7 De la aplicación del modelo empleado se deriva la ecuación "Costo controlable de formulación y proceso", que relaciona la aplicación de una tecnología, con las materias primas y su rendimiento. Ésta ecuación estima el costo específico para una tecnología aplicada, en un proceso.

Ejemplo; para la aplicación de la tecnología de compresión directa.

Tabla XLIX.

Costo	...de materia prima	...de formulación y proceso	... total (de producción)
/ tableta (\$)	0.007 * ¹	0.016 * ¹	0.078
/ lote (\$)	2, 285.43 * ¹	5,091.73 * ¹	25,165.71

*¹ No se incluye el costo del principio activo

Generalmente comparamos un proceso, considerando solamente el costo de la materia prima, la comparación mostrada en la tabla XLIX, nos indica que

subvaluamos un proceso cuando solo nos basamos en el costo de la materia prima, ya que la evaluación no considera otros factores de importancia.

8.8 Se considera que el modelo aplicado, fue útil para lograr los objetivos planteados y puede prestar utilidad para otro tipo de aplicaciones como:

- Comparaciones de procesos para otro tipo de formas farmacéuticas.
- Comparaciones de cambio de equipamiento en procesos farmacéuticos.
- Optimización de tiempos y recursos en procesos farmacéuticos.

8.9 La aplicación de la tecnología de compresión directa en el procesamiento de tabletas de clorhidrato de ranitidina, disminuye el costo y el tiempo, en comparación con el método de vía húmeda. Con respecto al método de compactación, la diferencia en costo es mínima, pero es significativa la disminución en el tiempo de producción.

8.10 Un análisis cuidadoso de los procesos de producción, proporciona datos suficientes para proponer y ejecutar cambios en los procesos. Siempre considerando el incremento en las utilidades de la empresa y manteniendo o mejorando la calidad del producto.

9 APÉNDICE I. Terminología aplicada en el modelo

- a) **Número de tabletas por lote o producto teórico...** Número de tabletas producidas en un lote. Esta es al producción teórica por lote más que la producción estandard de tabletas.
- b) **Número estandard de tabletas por lote...** Número de tabletas producidas por lote, aplicando la tecnología específica en una corrida estandard.
- c) **Costo de principio activo (DC)...** Costo de la materia prima, menos el costo de los excipientes.
- d) **Costo de excipiente (EC)...** Costo total de materia prima, menos el costo del componente activo en la formulación.
- e) **Costo de materia prima (CRM)...** Costo de componentes activos y no activos en la formulación.
- f) **Costo de consumo de energía (PCC)...** El costo de la energía consumida por el equipo durante el procesamiento por lote.
- g) **Costo de mano de obra por hora (LR)...** El costo de la mano de obra por hora de trabajo.
- h) **Costo de mano de obra por operación unitaria (LC)...** El costo del tiempo empleado para preparación, limpieza, operación e intermedio de cada operación unitaria.
- i) **Depreciación lineal de equipo (LED)...** El costo de la depreciación total de equipo que es asignado al lote de procesamiento en particular. (La fracción del

costo total de equipamiento, asignado durante el procesamiento de un lote, considerando la vida útil teórica del equipo).

j) **Costo total o costo de producción o de proceso por lote (PC)**... Incluye el costo de materia prima, costo de energía, costo de mano de obra, costo de depreciación de equipo, costo de almacenamiento y costo de contención a granel (estos dos últimos se consideran como costos adicionales).

k) **Costo de procesamiento (MC)**... Costo total por lote menos el costo de la materia prima.

l) **Costo total por tableta (TtC)**... Costo total dividido entre el número teórico de tabletas por lote.

m) **Costo estandar por tableta (SYCT)**... Costo por tableta, dividido entre el rendimiento estandar por lote (rendimiento estandar por lote).

n) **Costo total de operación unitaria (TCUO)**... Incluye el costo de energía consumida, costo de depreciación lineal por equipo, mano de obra, costos adicionales y materia prima.

o) **Costo de almacenamiento**... El costo total de uso de espacio de almacenamiento, para almacenar un lote de producto no terminado.

p) **Costo de empaque**... El costo de empaque (resguardo o contención) para producto no terminado a ser almacenado o empaque del producto final a granel, esta es una constante que debe conocer el formulador.

q) **Costo de producción anual (YCB)**... El costo total multiplicado por el número de lotes producidos anualmente.

- r) **Costo controlable de formulación y proceso (FCC)**... Costo de procesamiento, más el costo de excipiente, dividido entre el rendimiento standard por lote. Este costo cambia si se aplica una tecnología y/o fórmula diferente.
- s) **Costo anual controlable de formulación y proceso**... El costo controlable de formulación y proceso, multiplicado por el número de lotes producidos anualmente aplicando una formulación y tecnología específica.
- t) **Tiempo total de mano de obra**... El tiempo total de mano de obra empleado en producir un lote. El tiempo que a un obrero se le paga por su asignación un lote en particular.
- u) **Tiempo de preparación y limpieza (PCT)**... El tiempo total de preparación y limpieza empleado durante la producción de un lote.
- v) **Tiempo para preparación de área y equipo (PT)**... El tiempo de preparación de área y equipo.
- w) **Tiempo para limpieza (CT)**... El tiempo de limpieza de área y equipo.
- x) **Tiempo de operación unitaria (UOT)**... Tiempo de duración de la operación unitaria en cuestión.
- y) **Tiempo entre operaciones -intermedio- (TBUO)**... Tiempo entre una operación y la que continua.
- z) **Rendimiento de la operación unitaria (SYUO)**... Total de producto obtenido en la operación, considerando la cantidad teórica inicial.

zz) Se aplican factores de conversión para; HP h a kW h (caballo de fuerza, hora a kilowatt hora, incluida la transformación a minutos) para la utilización de equipo.

Ejemplo; *Un equipo trabaja a una potencia de 3 HP h y es empleado durante 600 minutos.*

(3 HP h) (0.01242333) (600 minutos) = 22.3619994 kW (consumidos en el tiempo citado).

- Para fines de conversión del tiempo de vida útil del equipo en el cálculo de la depreciación lineal de equipo, se emplea el factor de conversión de tiempo, años a minutos (525,600).

Ejemplo; *A un equipo que tiene un costo de \$ 100,000.00, se le asigna un periodo de vida útil de 11 años y es empleado durante una operación unitaria por 10 minutos, el tiempo de preparación del equipo es de 5 minutos y el de limpieza es de 45 minutos.*

¿Cual es el valor de depreciación de equipo durante la operación si se considera que su costo de reventa es de \$ 00.00?

Tiempo de producción (PtT = 1588 minutos).

Aplicando LED = [(IC - SV) / (SL x 525,600 x UF)] (UOPT + PT + CT),

si UF = 1 - [(PtT - UOT) (1 / PtT)];

UF = 1 - [(1588 minutos - 10 minutos) (1 / 1588 minutos)] = 0.00630184

LED = [(\$ 100,000.00 - \$ 0.0) / (11 años x 525,600 x 0.00630184)] (60 minutos)

= \$ 2.745, de costo por depreciación por operación unitaria.

10 APÉNDICE II. Glosario.

a) Método.. Modo de decir o realizar una actividad siguiendo un orden y con determinados principios. (34)

b) Tecnología... Conjunto de instrumentos, procedimientos y métodos empleados en las distintas ramas industriales. (34)

Consiste en los procesos físicos o mentales en donde se lleva a cabo la conversión de insumos a productos. (34)

c) CGMP's... "Current Good Manufacturing Practices" (Buenas practicas de manufactura). (8)

d) Mezclado... Asociación de materiales diferentes sin que exista interacción química. (34)

Intento de mantener juntas sustancias o cosas en una masa o ensamblaje con más o menos difusión de los elementos constituyentes. (8)

e) Secado... En granulación o tableteado, el proceso o medio por el cual el contenido de humedad de un material es reducido de un valor inicial a un valor final aceptable.

f) Molido... Proceso empleado para triturar y reducir un material o cuerpo a partes menudisimas o polvo. (34)

Proceso para reducir el tamaño de partícula de los materiales. (8)

g) Compresión... Proceso de aplicación de una fuerza específica sobre un material con intención de obtener una determinada consistencia. (8)

En manufactura de tabletas el proceso de compresión implica diferentes etapas de comportamiento en los materiales.

h) Depreciación lineal... Es un costo contable por concepto de recuperación de los gastos en los activos, considerados en forma constante durante el curso normal de su vida útil. Mientras más alta sea la depreciación en un periodo, menores serán los impuestos pagados y mayores serán los flujos de efectivo (ingresos menos gastos). (24)

i) Modelo...Representación de la realidad por medio de fotografías, diagramas, maquetas, ecuaciones matemáticas u otra manera que permita comprender mejor la esencia del problema y llegar a una solución. (33)

11 BIBLIOGRAFÍA.

1. Banker Gilbert S., Rhodes Christopher T.: "Modern Pharmaceutics". Third edition, revised and expanded, Marcel Dekker Inc. 1996
2. R.M. Franz, G.S. Banker, J.R. Buck, and G.E. Peck: "Cost Evaluation of Alternative Pharmaceutical Tableting Processes by Simulation". J. Pharm. Sciences Vol. 69, No. 6, June 1980.
3. Cole Graham: "Evaluación de Costos de Desarrollo y Producción: Tabletas contra Cápsulas". Latin American Pharmaceutical Technology., Vol. 3, No.3, Mayo - Junio 1999, 23.
4. Goodman Gilman A., Goodman S. L., Rall W. T.. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". Séptima edición, 1986.
5. "Cuadro Básico Institucional de Medicamentos". I.M.S.S. Actualización, Diciembre 1997.
6. Lieberman H.A., Lachman L., Schwarts J.B.: "Pharmaceutical Dosage Forms", Tablets. Vol. 1., Second edition, Marcel Dekker Inc. 1990.
7. Lieberman H.A., Lachman L., Schwarts J.B.: "Pharmaceutical Dosage Forms", Tablets. Vol. 3., Second edition, Marcel Dekker Inc. 1990.
8. Lieberman H.A., Lachman L., Schwarts J.B.: "Pharmaceutical Dosage Forms", Tablets. Vol. 2., Second edition, Marcel Dekker Inc. 1990.
9. Wells James I. "Pharmaceutical Preformulation. The Physicochemical Properties of Drug Substances", 1993.

10. H. Sucker: "Características de los granulados y sus metodos de prueba". Pharm. Ind, Vol 44, No. 3, Mar. 1982.
- 11 "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos", 6a. Edición, Secretaria de Salud, México 1994.
12. "USP 24 / NF 19", United States Pharmacopiedial Convention, Inc. 2000.
13. "Remington Farmacia", Tomo II, 17a. edición. 1987.
14. Reyna Ahumada Laura, "Optimización del Proceso de Manufactura de nucleos de Ranitidina". Tesis. Facultad de Química. UNAM 1997.
15. "Clorhidrato de Ranitidina". UQUIFA, Boletín.
16. Normand Beaulieu, Pauline M. Lacroix, Roger W. Sears, and E.G. Lovering. "High-Performance Liquid Chromatographic Methods for the Determination of Ranitidine and Related Substances in Raw Materials and Tablets". J. Pharm. Sciences. Vol. 77, No. 10, October 1988.
17. K. Florey. "Analitical Profiles of Drug Substances". Vol. 15, Academic Press NY. 1986.
18. Marshall Sitting: "Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia". Second Edition. Vol 2. Noyes Publications. 1988
19. Reiko Teraoka, Makoto Otsuka, and Yoshihisa Matsuda: "Effects of Temperature and Relative Humidity on the Solid - State Chemical Stability of Ranitidine Hydrochloride". J. Pharm. Sciences, Vol. 82, No. 6, Jun, 1993.

20. Kaisri Umprayn and R.W. Mendes: "Hygroscopicity and Moisture Adsorption Kinetics of Pharmaceutical Solids: A Review". Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (4&5), 653 - 693 (1987).
21. James T. Barret: "Textbook of Immunology". Third edition. Mosby Company , 1978
22. "PLM", Diccionario de Especialidades Farmaceuticas, cuadragésima sexta edición, 2000.
23. Warren Mc Cabe, Julian C. Smith, Peter Harriot: "Operaciones Unitarias en Ingeniería Química", 4a. edición, Mc Graw Hill, 1991.
24. Everett E. Adam, Jr., Ronald J. Ebert: "Administración de la Producción y las Operaciones", 4a edición, Prentice Hall, 1991.
25. DeGarmo E. Paul, Sullivan William G., Bontadelli James A., Wicks Elin M. "Ingeniería Económica", 10a edición, Prentice Hall, 1998.
26. Ortega Pérez de León A. "Contabilidad de Costos", 4a edición, UTEHA, 1987.
27. Luis Gallo Sanchez: "Análisis Comparativo para la Evaluación Económica de un proyecto con distintas alternativas de inversión y costos". Tesis. facultad de Química UNAM 1995.
28. Guido Cevidalli and Beno Zaidman: "Evaluate Research Projects Rapid". Chemical Engineering, July 14, 1980.
29. Ma. de Lourdes Meneses Vargas: "El precio de la toma de decisiones sobre la base del costo en la Industria Farmacéutica". Tesis. Facultad de Química . UNAM, 1997.

30. Perry H. Robert, Chilton H. Cecil; "Manual del Ingeniero Químico". Quinta Edición, Mc Graw Hill 1982
31. Beno Zaidman and Guido Cevidalli: "TEQ-A Methodology for Comparative Evaluation of Technologies". Engineering Cost and Production Economics, 18 (1989).
32. K. H. Bauer, M. Vadagnini: "New Developments in Wet Granulation". Boletín Informativo, Zanchetta.
33. Miguel Angel Corzo: "Introducción a la Ingeniería de Proyectos", Limusa, 1992.
34. Diccionario Enciclopédico Larousse, 1998.