



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE INGENIERÍA QUÍMICA

**“DISEÑO DE UN REACTOR PARA LA SÍNTESIS DE PRINCIPIOS
ACTIVOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BARBITÚRICO”**

Trabajo de titulación

Tipo: Proyecto Técnico

Presentado para optar al grado académico de:

INGENIERO QUÍMICO

AUTOR: EDWIN JAVIER CÓRDOVA UVIDIA

TUTOR: Ing. Mabel Parada

Riobamba – Ecuador
2018

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

El tribunal de Trabajo de titulación certifica que: el presente trabajo de “**DISEÑO DE UN REACTOR PARA LA SÍNTESIS DE PRINCIPIOS ACTIVOS DERIVADOS DEL ÁCIDO BARBITÚRICO**” de responsabilidad del señor Edwin Javier Córdova Uvidia ha sido detalladamente revisado por los miembros del Tribunal del trabajo de titulación, quedando autorizada así su presentación.

FIRMA

FECHA

Ing. Mabel Parada

Directora del trabajo de titulación

.....

.....

Ing. Paúl Palmay

Miembro del tribunal

.....

.....

©2018 EDWIN JAVIER CÓRDOVA UVIDIA

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Edwin Javier Córdova Uvidia, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y que los resultados del mismo son auténticos y originales. Los textos constantes en el documento que provienen de otra fuente están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación.

Riobamba, 13 de Junio de 2018

Edwin Javier Córdova Uvidia

060425700-6

“Yo, Edwin Javier Córdova Uvidia, declaro que soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en este trabajo de titulación, y en patrimonio intelectual del mismo pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo”

Edwin Javier Córdova Uvidia

060425700-6

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación está dedicado principalmente a mi Madre, Rosa, quien ha sido el pilar fundamental en toda mi vida cronológica y académica. Su dedicación como madre, esposa y profesional, han sido el paradigma de la lucha, esfuerzo y amor.

Su entrega, cariño y sacrificio han sido mi luz hasta en los momentos más oscuros de la vida. En todos los logros primordiales alcanzados su presencia y apoyo han sido muy importantes y este trabajo no es la excepción.

De la misma manera, dedico este trabajo a mi padre, Rafael, quien falleció a inicios de este año. Siendo el primer hijo varón de una familia con 7 hijos tuvo que aprender a muy temprana edad los conceptos de responsabilidad y prioridades. Fue siempre el arquetipo de un padre responsable y correcto compartiendo directa e indirectamente los conceptos del “cómo llevar una vida intachable”, este trabajo que es la cúspide de la carrera universitaria que siempre soñó que terminase, también lleva su nombre.

De forma similar también dedico este trabajo a mi hermano, Alex, que ha sido el equilibrio y el apoyo familiar, tomando el puesto como la cabeza del hogar desde hace aproximadamente 5 años, ha sabido como librar batallas y solucionar problemas que de otra manera habrían sido complejos laberintos con muchas ramificaciones.

A los familiares, amigos y otros conocidos que han sido guías para tomar las decisiones correctas durante cada etapa del camino recorrido y que han puesto su granito de arena en el conjunto de experiencias que es la vida universitaria.

Y por último a mis profesores, que con su sabiduría me han sabido inspirar, corregir o simplemente impartir los conceptos que engrandecen mente y espíritu.

AGRADECIMIENTO

Agradezco fundamentalmente a la Vida y al Creador por permitirme llegar hasta este punto con resbalones y puestas de pie, con caos y orden, sabiendo que todo lo vivido y aprendido ha servido parcialmente para lograr el trabajo de titulación que vamos a leer.

A mi madre, que nunca se dio por vencida, que me ha apoyado hasta en las ideas más descabelladas, quien en los fracasos ha brindado la guía para salir adelante y en los triunfos ha tenido la humildad para poder disfrutarlos juntos y plenamente, quien a pesar de en ocasiones no estar ahí físicamente, siempre está. A mi padre que con esfuerzo y disciplina impartió las enseñanzas, teniendo siempre en mente el deseo de tener hijos que sean felices, siendo autosuficientes y con la capacidad de tener vidas llenas y satisfactorias. ¡Gracias!

A mis hermanos que ha sido compañía durante toda mi vida y que a su manera se han preocupado por demostrar su interés y cariño.

Agradezco también a los familiares y amigos que siempre han tenido una palabra de aliento y de motivación, quienes han estado presentes en los momentos más necesarios.

De igual manera agradezco a mi Tutora, la Ing. Mabel Parada, quien tomo la delicada función de dirigir el presente trabajo, acto desempeñado de la mejor manera posible, demostrando sincero interés y preocupación en relación al avance del mismo, brindando consejo, apoyo y dedicación. Al Ing. Paúl Palmay, por su colaboración en la expresión de las ideas en textos y diseños en este proyecto, al Ing. Daniel Chuquín, por ser el maestro que inspiro la idea de esta tesis. Y por último a la Secretaria de la carrera Lic. Adriana Villena, quien desde el primer semestre de la carrera ha sabido compensar los errores cometidos en las matrículas, oficios y certificados, sin los cuales no hubiera llegado a este punto.

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD	iii
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
TABLA DE CONTENIDO	viii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABLAS	xiii
RESUMEN	xiv
ABSTRACT.....	xv
CAPÍTULO I.....	16
1. DIAGNÓSTICO Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	16
1.1. Identificación del Problema	16
1.2. Justificación de la Investigación	17
1.3. Línea base del proyecto	18
1.3.1. Antecedentes de la institución	18
1.3.2. Marco conceptual	19
1.4. Beneficiarios Directos e Indirectos.....	39
1.4.1. Beneficiarios Directos	39
1.4.2. Beneficiarios Indirectos	39
CAPÍTULO II.....	40
2. OBJETIVOS DEL PROYECTO	40
2.1. Objetivo General.....	40
2.2. Objetivos Específicos	40
CAPÍTULO III.....	41

3.	ESTUDIO TÉCNICO PRELIMINAR	41
3.1.	Localización del Proyecto	41
3.2.	Ingeniería del Proyecto	43
3.2.1.	Tipo de estudio	43
3.2.2.	<i>Métodos y Técnicas</i>	43
3.2.3.	<i>Síntesis en laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno</i>	49
3.2.4.	<i>Análisis de la Cinética de Reacción</i>	54
3.2.5.	<i>Cálculos del cuerpo del Reactor</i>	59
3.2.6.	<i>Balance de Masa</i>	74
3.2.7.	<i>Balance de Energía</i>	77
3.2.8.	<i>Resultados</i>	82
3.2.9.	<i>Simulación dinámica de fluidos computacional del proceso</i>	84
3.3.	Proceso de producción	90
3.3.1.	<i>Materia prima, insumos, aditivos y reactivo</i>	90
3.3.2.	<i>Diagrama del proceso</i>	92
3.3.3.	<i>Descripción del proceso de la condensación de Knoevenagel</i>	93
3.4.	Requisitos de tecnología, equipos y maquinarias	95
3.4.1.	<i>Equipos para el proceso</i>	95
3.4.2.	<i>Equipos para controlar el proceso</i>	98
3.5.	Análisis costo/beneficio del proyecto	99
3.5.1.	<i>Barbituratos comúnmente utilizados</i>	99
3.5.2.	<i>Análisis de resultados</i>	100
3.6.	Cronograma del proyecto	102
	CONCLUSIONES	102
	RECOMENDACIONES	104
	BIBLIOGRAFÍA	
	ANEXOS	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

L	Altura de paleta
h	Altura del reactor
j	Ancho de los deflectores
W	Ancho de paleta
Q_X	Calor
C_p	Capacidad calorífica del fluido
h_j	Coefficiente de transferencia de calor
U_i	Coefficiente total de transferencia de calor
a_x	Concentración de reactivos (en determinado instante)
k	Constante cinética de la reacción
P	Consumo de energía
X_A	Conversión de la reacción
ρ	Densidad de la mezcla
D_a	Diámetro del agitador
\emptyset	Diámetro del reactor
E	Distancia entre el agitador y el fondo del tanque
∂_V	Ensuciamientos de lado del vapor
∂_W	Ensuciamientos de lado del fluido
ϵ_W	Espesor de la lámina de acero
Y_x	Fracción no reaccionada de especie
n	Frecuencia del agitador
P	Moles del producto
N_P	Número de potencia
π	Pi equivalente a 3,14
r	Radio del reactor
Y	Rendimiento teórico de la reacción
S	Selectividad
t	Tiempo
\mathcal{R}	Velocidad de reacción
μ	Viscosidad del Fluido
V	Volumen

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1:	Lovastina producida por el cultivo <i>Aspergillus terreus</i>	20
Figura 2-1:	Morfina metilada para obtener codeína.....	20
Figura 3-1:	Condensación del ácido barbitúrico y 1H-indol-3-carboxaldehido.....	20
Figura 4-1:	Síntesis del ácido barbitúrico.....	21
Figura 5-1:	Barbituratos: amorbital (a.1), methohexital (a.2).....	22
Figura 6-1:	Tiobarbituratos: Thiamylal (b.1), Thiopental (b.2).....	22
Figura 7-1:	Síntesis del Ácido Barbitúrico.....	23
Figura 8-1:	Síntesis Fischer para Indol.....	26
Figura 9-1:	Reacción de condensación de Knoevenagel.....	28
Figura 10-1:	Mecanismo de reacción de condensación de Knoevenagel.....	29
Figura 11-1:	Reactor Batch.....	31
Figura 12-1:	Superficies de transferencia de calor.....	35
Figura 1-3:	Ubicación de la Facultad de Química e Ingeniería Química UBB.....	41
Figura 2-3:	Ubicación de la Facultad de Ciencias ESPOCH.....	42
Figura 3-3:	Procedimiento de condensación de Knoevenagel.....	47
Figura 4-3:	Condensación del ácido barbitúrico y 1H-indol-3 carboxaldehido.....	48
Figura 5-3:	Variación del espectro ¹ H NMR del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.....	49
Figura 6-3:	Pesaje de reactivos.....	50
Figura 7-3:	Reactivos dentro del matraz.....	51
Figura 8-3:	Final de la reacción.....	51
Figura 9-3:	Separación primaria del principio activo.....	52
Figura 10-3:	Separación secundaria del principio activo.....	52
Figura 11-3:	Producto final de la separación primaria.....	54
Figura 12-3:	Producto final de la separación secundaria.....	55
Figura 13-3:	Diseño del agitador.....	66
Figura 14-3:	Medidas del Agitador.....	70
Figura 15-3:	Generación de red o Mesh del reactor.....	84
Figura 16-3:	Definición de sistema a utilizar.....	85
Figura 17-3:	Establecimiento de propiedades de estudio.....	85
Figura 18-3:	Definición de tipo de pared.....	86
Figura 19-3:	Establecimiento de fluidos a utilizar.....	86
Figura 20-3:	Establecimiento de materiales de construcción.....	87
Figura 21-3:	Establecimiento de condiciones de frontera.....	87
Figura 22-3:	Establecimiento de condiciones de entrada.....	88

Figura 23-3:	Establecimiento de condiciones de pared.....	88
Figura 24-3:	Resultados de cantidad de movimiento.....	89
Figura 25-3:	Gráfico Temperatura en el interior del reactor.....	89
Figura26-3:	Gráfico Temperatura en función de iteración.....	90
Figura 27-3.	Obtención de a escala industrial del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.....	92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Características físicas y químicas del Ácido Barbitúrico.....	23
Tabla 2-1:	Clasificación de los Barbituratos.....	25
Tabla 3-1:	Síntesis Fischer para Indol.....	27
Tabla 4-1:	Características físicas y químicas del Alcohol Etilico.....	27
Tabla 1-3:	Facultad de Química e Ingeniería Química de la Universidad Babeş-Bolyai.....	42
Tabla 2-3:	Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.....	43
Tabla 3-3:	Técnicas para la síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.....	45
Tabla 4-3:	Concentración de componentes en la reacción.....	55
Tabla 5-3:	Proporciones de un agitador.....	66
Tabla 6-3:	Resumen de los parámetros calculados para los parámetros de diseño.....	81
Tabla 7-3:	Temperaturas en función de la iteración.....	90
Tabla 8-3:	Componentes en el proceso.....	91
Tabla 9-3:	Cantidades en el proceso.....	91
Tabla 10-3:	Equipos requeridos para la producción de principios activos.....	96
Tabla 11-3:	Equipos requeridos para el control del proceso.....	98
Tabla 12-3:	Detalle de la inversión.....	99
Tabla 13-3:	Costo de producción por lote.....	99
Tabla 14-3:	Precio de venta barbituratos.....	100
Tabla 15-3:	Precio de venta barbituratos por kilogramo.....	100

RESUMEN

El objetivo fue diseñar un reactor para la síntesis de principios activos derivados del ácido barbitúrico por medio de la condensación de Knoevenagel. Mediante revisión bibliográfica, se identificó al indol y ácido barbitúrico como materias primas apropiadas para la síntesis, determinándose que las proporciones adecuadas para el mismo son equimolares (1:1) disueltas en medio alcohólico, experimentalmente se definió la temperatura de 78 °C como la apropiada para efectuar el proceso y el tiempo necesario de 2 horas. Dicha síntesis de laboratorio se efectuó durante la primavera de 2016 en el laboratorio de química orgánica de la Universidad Babes-Bolyai obteniéndose después del proceso de filtración y purificación un sólido amarillo intenso con un rendimiento del 94%. Considerando los datos experimentales que proyectan una reacción con buen rendimiento y parámetros de operación moderados, se realizaron los cálculos de ingeniería para una producción de 100 kg de producto final (Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno), seguidos del diseño del reactor tipo Batch para dicho fin, obteniéndose un tanque con un volumen de 0,25 m³. El equipo diseñado fue analizado posteriormente utilizando simulación dinámica de fluidos computacionales, garantizando la integridad y funcionalidad del mismo, obteniéndose desde el punto termodinámico el periodo para calentamiento requerido, el cual fue de 4 minutos y 45 segundos. Se recomienda para posteriores aplicaciones y construcción del reactor, tener cuidado con la temperatura y tiempo de operación pues son las variables consideradas como de mayor importancia, tomar también en cuenta que todos los barbituratos tienen efectos psicomotrices, por lo que se recomienda también tener cuidado cuando se manipule los productos terminados

PALABRAS CLAVE: <INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA>, <REACTOR BATCH>, <BIQUÍMICA>, <FARMACEUTICO>, <QUÍMICO FINO>, <BARBITURATO>, <CONDENSACIÓN DE KNOEVENAGEL>, <SIMULACIÓN DINÁMICA DE FLUIDOS COMPUTARIZADA (CFD)>

ABSTRACT

The objective was to design a reactor for the synthesis of active principles derived from the barbiturate acid by means of the condensation of Knoevenagel reaction. Through a bibliographic review, indole and barbiturate acid were identified as appropriate raw materials for the synthesis, having determined that the proportions suitable for the same are equimolar (1:1) dissolved in an alcoholic environment, experimentally It defined the temperature of 78 ° C as the appropriate to carry out the process and 2 hours as the necessary time. This synthesis of laboratory was carried out during the spring of 2016 in the organic chemistry laboratory of the Babes-Bolyai University, obtaining after the filtration and purification process an intense yellow solid with a yield of 94%. Considering the experimental data that projected a reaction with good performance and moderate operating parameters, the engineering calculations were carried out for a production of 100 kg of final product (Barbiturate of 5- (Indol-3-yl) methylene), followed by the design of the Batch type reactor for said purpose, obtaining a tank with a volume of 0.25 m³. The designed equipment was analyzed later using dynamic simulation of computational fluids, guaranteeing the integrity and functionality of the same, obtaining from the thermodynamic point the period for required heating, which was 4 minutes and 45 seconds. It is recommended for further applications and reactor construction, to be careful with the temperature and operating time as they are the variables considered to be of greater importance, takes also into account that all barbiturates have psychomotor effects, so it is also recommended to be careful when the finished products are handled.

KEY WORDS: CHEMICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY>, <BATCH REACTOR>, <BIOCHEMISTRY>, <PHARMACEUTICAL>, <FINE CHEMISTRY <BARBITURATO>, <KNOEVENAGEL CONDENSATION>, <COMPUTATIONAL FLUID DYNAMIC SIMULATION (CFD)>

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Identificación del Problema

A partir de las primeras décadas del siglo XX y con la especialización de los medicamentos, la incidencia de enfermedades crónicas y mortales ha disminuido rápidamente, reduciendo la necesidad de suministrar dosis enormes de medicamentos de amplio espectro para el tratamiento de una enfermedad puntual, en ciertos casos una fracción de la dosis utilizando fármacos particulares para cada enfermedad y más efectivos. Los Barbituratos como el Pentobarbital, se utilizan en los casos más extremos de epilepsia en los cuales ningún medicamento presenta efectividad. Según la OMS 50 millones de persona padecen de este desorden, y en el Ecuador según el INEC, en el 2015 hubo 4262 egresos hospitalarios por epilepsia (Bravo, 2016). Principios activos efectivos para tratar estas enfermedades como las barbitonas pueden ser sintetizados con buenos rendimientos.

Un método para producir químicos finos y principios activos de una gran variedad de medicamentos es la condensación de Knoevenagel, proceso nombrado así en honor a Emil Knoevenagel y consiste en la reacción entre un aldehído o cetona, con cualquier componente que posea un grupo metileno, facilitado con una base orgánica, amonio o sus sales, últimamente, se llevado a cabo la reacción a temperatura ambiente sin la necesidad de un catalizador. El ácido barbitúrico es la estructura fundamental farmacológicamente inactiva de los barbituratos 5,5-sustituídos, que tienen un rol muy importante como drogas sedantes/hipnóticas; estos compuestos se unen a regiones específicas de varios receptores e.g. Ácidos g-amino butíricos (GABA), o grandes receptores de potasio.

El diseño de un equipo para la síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno, se lo puede realizar mediante la utilización de herramientas informáticos de uso libre, ya que hoy en día la dinámica de fluidos computacionales se ha convertido en una herramienta indispensable para muchos ingenieros, el énfasis en entender la física de los fluidos ayuda al ingeniero a seleccionar los modelos apropiados con los cuales se obtiene simulaciones de confianza. A más de presentar las ecuaciones involucradas, las bases y limitaciones del modelo, son presentadas y discutidas. (Andersson, 2012)

Con todo esto se analizará una serie de condiciones distintas de trabajo para un reactor Batch, dedicado a la producción de Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno mediante el uso de dinámica de fluidos computacional para distinguir las condiciones de operación óptimas y los mejores materiales de construcción. Demostrando así de esta manera, la evolución de un fluido en el interior del cuerpo de un reactor desde el punto de vista térmico.

1.2. Justificación de la Investigación

La Política Nacional de Medicamentos vigente 2017 -2021 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, tiene como objetivo principal, asegurar la disponibilidad, calidad y acceso equitativo a medicamentos para la población del Ecuador, priorizando el enfoque hacia los medicamentos esenciales; el estudiante politécnico tiene el deber de contribuir a la sociedad brindando soluciones eficientes mediante la investigación.

El diseño de un proceso adecuado para la producción de químicos finos por la vía de condensación de Knoevenagel es de vital importancia para la industria química del Ecuador pues muchos de los fármacos se producen por este camino sintético, el estudio de factibilidad y condiciones de operación del proceso facilita de gran manera la construcción del equipo actual basándose en el diseño y estudio de variables de operación óptimas.

La síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno, es un proceso que se realiza a condiciones ambientales, sin necesidad de catalizadores, utilizando como solvente, alcohol etílico, y utilizando como reactivos, el Ácido barbitúrico e Indol, a temperaturas menores a la de ebullición del etanol. El procedimiento es posible en un laboratorio de química orgánica con equipamiento básico.

Actualmente el estudio, análisis y evaluación de maquinaria, equipos vehículos, y procesos, que involucre fluidos en movimiento, en general, tiene mucha aceptación a nivel mundial, dados sus obvios beneficios, sin embargo en nuestro país, este es uno de los campos de la ingeniería, que no se ha explotado eficientemente, evidenciándose en la escases de documentos investigativos relacionados al tema, de continuar con esta tendencia, el campo de la industria ecuatoriana, y en específico el relacionado con procesos químicos al que está dirigida la presente proyecta muchas pérdidas económicas a futuro.

La conjugación de la síntesis de laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno, el diseño del reactor para su producción a mediana escala y su posterior estudio, simulación y evaluación de condiciones de operación óptimas, brindan la oportunidad de poner en práctica los

conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera de Ingeniería Química, presentándose como un tema muy atractivo para el estudiante investigador.

1.3. Línea base del proyecto

1.3.1. Antecedentes de la institución

El presente proyecto se realizó parcialmente en la Facultad de Química e Ingeniería Química de la Universidad Babeş-Bolyai, y en la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

1.3.1.1. Universidad Babeş-Bolyai

La Universidad Babeş-Bolyai oficialmente establecida con esta denominación en el año de 1959, se encuentra establecida con sus distintas facultades en la ciudad de Cluj-Napoca, provincia de Transilvania, nombrada en honor al biólogo rumano Victor Babeş y el matemático húngaro János Bolyai. Es la Universidad más grande de Rumanía, es una institución académica educacional publica cuyo fin es promover y sostener el desarrollo de componentes culturales específicos dentro de la comunidad, local, regional e internacional. (Babes-Bolyai, 2018)

La revisión bibliográfica, determinación de materias primas, síntesis y análisis iniciales del producto sintetizado, se efectuaron en su mayoría en el laboratorio de química orgánica de la Facultad de Química e Ingeniería Química, dirigido por la Ing. Gal Emese PhD. El mismo que cuenta con todos los equipos requeridos para la condensación orgánica de Knoevenagel y los procesos de purificación de producto terminado posteriores.

1.3.1.2. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

La Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH), tiene su origen en el Instituto tecnológico Superior de Chimborazo, creado mediante Ley No.69,09, expedida por el Congreso Nacional, el 18 de abril de 1969. Inicia sus actividades académicas el 2 de mayo de 1972 con las Escuelas de Ingeniería Zootécnica, Nutrición y Dietética e Ingeniería Mecánica. Se inaugura el 3 de abril de 1972. El 28 de septiembre de 1973 se anexa la Escuela de Ciencias Agrícolas de la PUCE, adoptando la designación de Escuela de Ingeniería Agronómica. (ESPOCH, 2018)

1.3.2. Marco conceptual

1.3.2.1. Principio o ingrediente farmacéutico Activo

Los principios activos, también conocidos como “APIs” son químicos orgánicos, generalmente sintéticos que se usaran en forma de una dosis farmacéutica final. La producción de farmacéuticos es la rama de la fabricación de químicos puros cuya utilización final será en forma de dosis farmacéutica. Los cambios en las regulaciones gubernamentales con relación a la calidad de los fármacos junto a otros parámetros, ha impulsado el cuidado en la producción de APIs y la implementación de un ambiente y un proceso sintético que asegure su inocuidad e inexistencia de contaminantes de producción.

A más de la calidad del medicamento es importante mencionar la potencia del mismo; en décadas pasadas los APIs suministrados presentaban fallas evidentes durante el proceso de prueba en laboratorio, factor que disminuía notablemente su acción contra determinadas enfermedades, hecho que, en adición a las interacciones propias del medicamento con el sistema digestivo, generaba la necesidad de dosis muy grandes para obtener resultados satisfactorios.

Por tal razón, las plantas de producción de medicamentos se presentaban como complejos industriales muy grandes que convertían a la producción de APIs en un proceso muy complejo y en muchos casos con un bajo rendimiento económico, evidenciando este hecho en las fallas en el control de calidad. El aumento de potencia de los medicamentos en los últimos años y la capacidad de proteger químicamente los mismos para evitar su desintegración en el sistema digestivo ha ido transformado esta rama de la industria en una más rentable y controlada. (Nusim, 2005)

- **Producción de Ingredientes Farmacéuticamente activos**

Fármaco al Granel: se designa de esta forma al Ingrediente Farmacéuticamente Activo (IFA) o Químico Farmacéutico al Granel (QFG), un compuesto químico puro que presenta la actividad biología deseada, el cual se obtiene en gran cantidad y está destinado para la preparación de dosis individuales, el cual luego de ser administrado en forma de prescripción al paciente en tratamiento, animal o planta, suministra el fármaco de tal manera que provoca una respuesta biológica desea y a lo largo del tiempo el resultado terapéutico o protector deseado. (Rosas, 2005)
Los fármacos al granes son obtenidos utilizando 3 distintas rutas sintéticas:

Extracción: recuperación y purificación de la droga a partir de biomásas de origen natural o por fermentación, por ejemplo: Lovastatina que es biosintetizada en la fermentación de nutrientes provenientes del *Aspergillus terreus*. (Ver Figura 1-1).

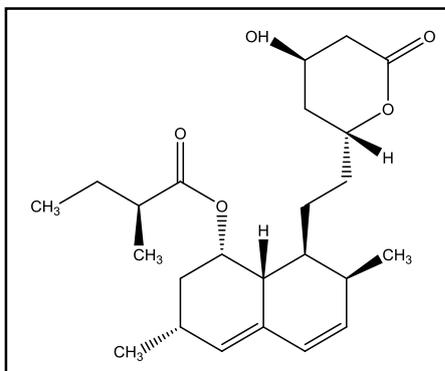


Figura 1-1: Lovastatina producida por el cultivo *Aspergillus terreus*
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Semi-síntesis: en la cual un compuesto precursor de una fuente natural o una fermentación es convertido en la droga requerida por medio de una modificación sintética química, por ejemplo la morfina natural es metilada para obtener codeína (Ver figura 2-1).

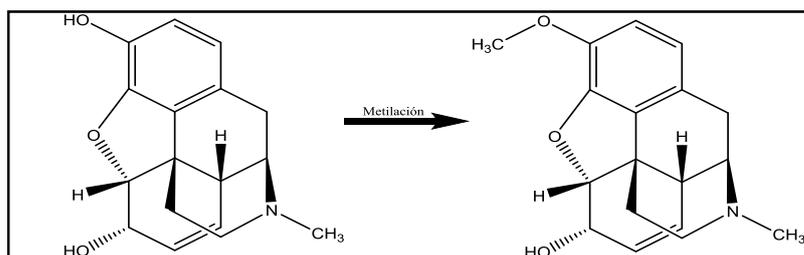


Figura 2-1: Morfina metilada para obtener codeína
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Síntesis: total a partir de materias primas simples o compuestos intermedios menos simples. Por ejemplo, la obtención de Barbiturato de 1H-indol-3-carboxaldehído, a partir del Ácido Barbitúrico y el Indol en sus formas básicas. (Ver figura 3-1)

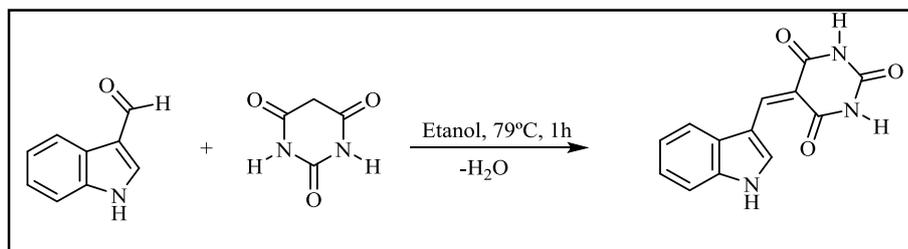


Figura 3-1: Condensación de Knoevenagel para el ácido barbitúrico y 1H-indol-3-carboxaldehído
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.2. Ácido Barbitúrico

El ácido barbitúrico como compuesto sintetizado fue descubierto por el químico alemán Adolf Von Baeyer en 1864 mediante la combinación de urea y ácido malónico en una reacción de condensación (Ver figura 4-1). (Untersuchungen über die Harnsäuregruppe, 1864)

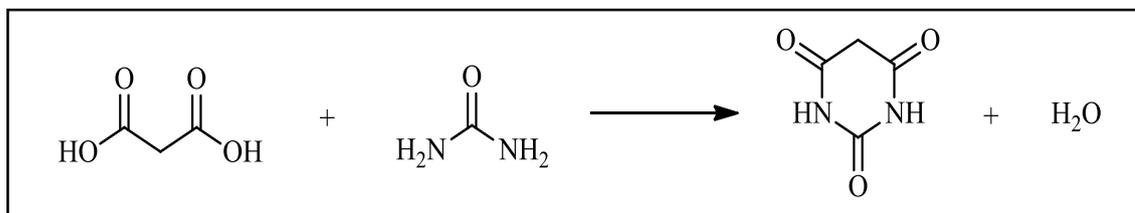


Figura 4-1: Síntesis del ácido barbitúrico

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

El ácido barbitúrico [BAc, 2, 4,6(1H, 3H, 5H)-pyrimidinetriona] es la estructura farmacológicamente inactiva, principal de los barbituratos 5,5-sustituídos, la cual ha tenido un rol muy importante como una droga sedante/hipnótica en los primera mitad del siglo XX, sin embargo en la actualidad ha sido reemplazada extensamente por las benzodiazepinas y otras drogas que proporcionan menos potencial de adicción y son menos tóxicas. Algunos de sus derivados, son usados terapéuticamente en la actualidad (principalmente como anestesia general y anticonvulsivos), el ácido barbitúrico solo es usado como el precursor en la síntesis de una amplia variedad de materiales, como pigmentos, colorantes, polímeros o la vitamina B2 (riboflavina) (Temperature-and-moisture-dependent phase drugs in crystal forms of barbituric acid, 2009). El hidrogeno activo en el carbono alfa (α -carbono) confiere a la molécula su carácter ácido.

Los Barbituratos (BA) (Ver figura 5-1), y los tiobarbituratos (TBA) (Ver figura 6-1) tienen una amplia variedad de acciones farmacológicas, incluyendo sedación, anestesia general, anticonvulsivantes y efectos ansiolíticos. Ellos se combinan a regiones específicas de varios receptores, e.g. al ácido γ -amino butírico (GABA), nicotina-acetilcolina (nAChR) o BK (gran potasio), receptores, los cuales son canales de ion. (Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordinator and supramolecular compounds, 2014)

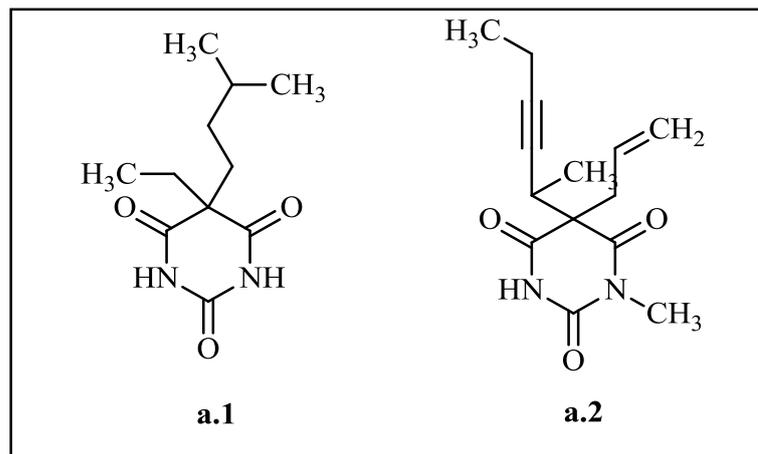


Figura 5-1: Barbituratos: amorbital (**a.1**), methohexital (**a.2**)
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

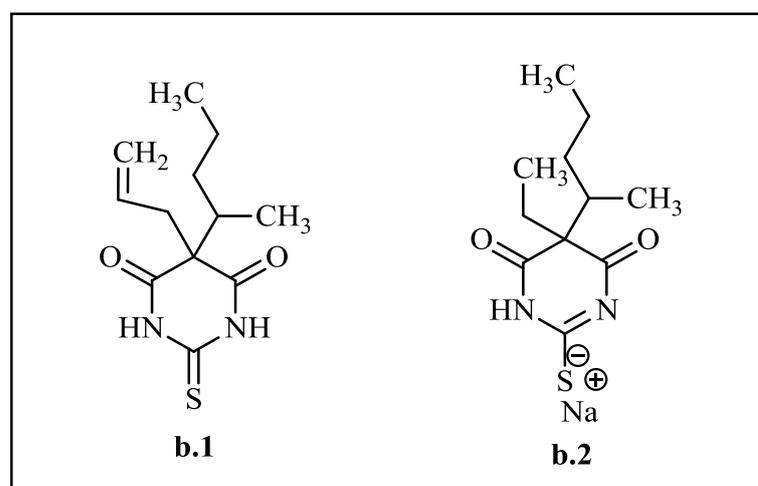


Figura 6-1: Tiobarbituratos: Thiamylal (**b.1**), Thiopental (**b.2**)
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

El empleo de los Barbituratos como medicamentos fue introducido a partir de los 1900, a partir de eso, más de 2500 compuestos barbitúricos han sido sintetizados, alrededor de 50 has sido comercializados, principalmente para su uso farmacológico, indicando su alta popularidad. El procedimiento más común por mucho para la obtención del ácido barbitúrico es el método Michael, el cual consiste en la condensación de urea con el di-etil malonato apropiado en presencia de etóxido de sodio con alcohol anhidro. Este método ha sido generalmente adoptado para la producción industrial del ácido y también representa el procedimiento más común de preparación en laboratorio (Ver figura 7-1). (Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordinator and supramolecular compounds, 2014)

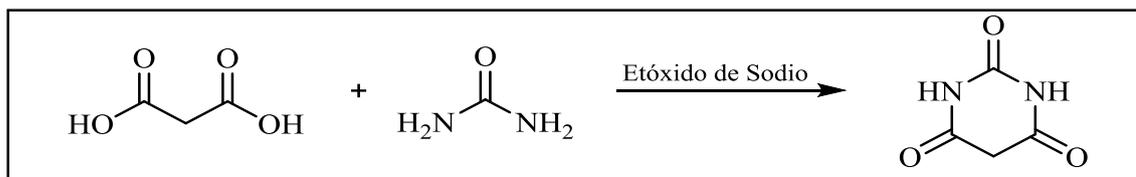


Figura 7-1: Síntesis del Ácido Barbitúrico

Fuente: Edwin Córdova. 2018

Un gran número de derivados del ácido barbitúrico has sido ampliamente usados como sedantes, hipnóticos, antiespasmódicos, anticonvulsivos, y como drogas de anestesia locas, así como en tratamientos, anti tumor, anti cáncer y anti osteoporosis. Los ácidos bezilden barbitúricos, son útiles como oxidantes orgánicos potenciales para la preparación de oxadeazaflavinas y para la síntesis no simétrica de disulfido. Algunos de ellas han sido estudiados como materiales ópticos no lineares. Debido a la importancia de los derivados del ácido barbitúrico, muchos métodos clásicos para sus síntesis han sido reportados en literatura. (Knoevenagel condensation of alfa, beta-unsaturated aromatic aldehydes with barbituric acid under non-catalytic and solvent-free conditions, 2007)

- **Características**

El ácido barbitúrico también llamado 2,4,6-Trihidroxipirimidina, N,N'-Malonilurea con número de catálogo Merck N° 100132 (Ver tabla 1-1), es un compuesto clasificado como no peligroso, según la legislación de la Unión Europea, con ningún peligro conocido. No se pueden excluir sus características peligrosas, pero son poco probables si su manipulación es adecuada.

Es el precursor esencial de los Barbituratos, conocidos como potentes anestésicos, sedantes, anticonvulsivos.

Tabla 1-1: Características físicas y químicas del Ácido Barbitúrico

Características del Ácido Barbitúrico	
Usos Identificados	Análisis Químico
Fórmula	C ₄ H ₄ N ₂ O ₃
No. CAS	67-52-7
No. CE	200-658-0
Masa Molar	128,08 g/mol
Condiciones de almacenamiento	Bien cerrado, seco entre 15 – 25 °C
Forma	Sólido
Color	Blanco
Olor	Débil
pH	2 – 3 a 50 g/l & 60 °C
Punto de Fusión	250 – 252 °C (descomposición)
Solubilidad en agua	11,45 g/l a 25 °C
Densidad aparente	Aprox. 720 kg/m ³

Fuente: (Merck, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.3. Aplicación medica de los Barbituratos en la Actualidad

A lo largo del último siglo, los Barbituratos han sido drogas importantes en el tratamiento de muchas condiciones médicas serias. A pesar de ser efectivo para condiciones como la epilepsia, los Barbituratos también poseen varios efectos secundarios, incluyendo cansancio, mareos y riesgo de abuso y adicción.

Los Barbituratos se utilizan generalmente cuando una persona no responde a nuevas drogas o en combinación con medicamentos nuevos cuando un paciente necesita una terapia adicional para su condición. En el caso de enfermedades como convulsiones infantiles los Barbituratos siguen siendo el fármaco de preferencia para el tratamiento, a pesar del riesgo de efectos secundarios, esto debido a ser las únicas drogas con efectividad probada sobre esta condición.

1.3.2.4. Clasificación de los Barbituratos

Una gran cantidad de medicamentos derivados del Ácido Barbitúrico se encuentran la actualidad disponible en el mercado para distintos usos médicos. Su vía de aplicación puede ser oral, per rectum, por administración intramuscular e intravenosa. La clasificación general de estos medicamentos es de acuerdo a la duración que ejerce su acción en el cuerpo. Dividiéndose esta en 3 categorías: De larga duración, Duración intermedia y corta duración (Ver tabla 2-1).

En el primer grupo, se encuentran medicamentos tal como el mephobarbital y phenobarbital, los cuales se destinan a pacientes que presentan condiciones que requieren uso crónico, es decir que debe ser consumido regularmente, tal es el caso de pacientes con epilepsia, porque el paciente no necesita recordar tomarlas con mucha frecuencia. (Henn, 2007)

Otros Barbituratos son clasificados como anestésicos generales debido a que son suministrados por vía intravenosa, su acción es inmediata y son efectivos por periodos de tiempo muy pequeños, lo que implica que pueden continuar siendo suministrados durante la duración que el medico requiera y es posible interrumpir su aplicación inmediatamente para comenzar el proceso de recuperación.

Tabla 2-1: Clasificación de los Barbituratos

Clase	Nombre Genérico	Nombre de Marca	Duración de la Acción
Larga Duración	mephobarbital	Mebaral	10 – 16 horas
	phenobarbital	Luminal	
	primidona	Mysolina	
Duración Intermedia	amobarbital	Amytal	6 – 8 horas
	aprobarbital	Alurate	
	secobarbital	Butisol	
Corta Duración	pentobarbital	Nembutal	3 – 4 horas
	secobarbital	Seconal	
Anestésicos Generales	thiopental	Pentothal	Menos de 30 minutos
	methohexital	Brevita	
Combinación de Analgésicos	Acetaminophen/ cafeína y butalbital	Fioricet	Varia
	Aspirina/ cafeína y butalbital	Florinal	
	Acetaminophen y butalbital		

Fuente: Henn, 2007

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.5. Usos Médicos de los Barbituratos en la Actualidad

- **Sedantes:** en la actualidad los derivados del Ácido Barbitúrico son utilizados como sedantes o agentes hipnóticos, aunque en su mayoría han sido reemplazados por benzodiazepinas para los tratamientos de condiciones como ansiedad e insomnio.
- **Anticonvulsivos:** medicamentos como phenobarbital y pentobarbital son aun utilizados en el tratamiento de condiciones causantes de convulsiones como la epilepsia, a pesar de existir una gran cantidad de medicamentos nuevos con una zona buffer más amplia entre la dosis eficiente y la dosis letal, en casos en los cuales el paciente ha demostrado la ineffectividad de otros medicamentos se ha manifestado una acción favorable con el uso de Barbituratos. En casos de ataques epilépticos permanentes como la condición llamada “Status Epilepticus” en el cual la convulsión dura por varios minutos e incluso horas se requiere el uso de medicamentos inyectables, sin embargo, si estos fallan se requiere el uso de pentobarbital o seconbarbital.
- **Uso Veterinario:** medicamentos Barbituratos como el phenobarbital no son solo utilizados en humanos, en mascotas como perros, que presenten convulsiones repetitivas de más de una cada uno o dos meses es recomendado su uso. La dosificación puede realizarse sola o con bromuro de potasio, al igual que en los humanos, en algunas mascotas jóvenes la condición puede desaparecer con el crecimiento.

- **Pruebas de diagnóstico:** dos Barbituratos, methohexital y amobarbital, son utilizados generalmente para el diagnóstico previo cirugía cerebral. Este método de diagnóstico se destina para pacientes con epilepsia severa la cual no responde a medicamentos. Methohexital es la herramienta que los doctores aplican para encontrar la zona individual que es al que causa la convulsión, también llamada “foco de convulsión”.

1.3.2.6. Indol

El indol se encuentra en muchas fuentes naturales, como heces de mamíferos, como ratas, también se ha identificado en cantidades significantes en flores como: Jazmin, Nrciso, Hieva luisa, etc. A pesar de su olor desagradable y penetrante en altas concentraciones, en pequeñas porciones ha sido utilizado por perfumistas para aumentar las fragancias, Probablemente todas las índoles tienen alguna actividad biológica. (Gribble, 2016)

Las primeras menciones de compuestos que presentan el heteroanillo de indol se originan con el desarrollo del estudio del colorante índigo, el cual puede ser convertido en isatina, una diona del indol; la isatina, puede ser reducida a oxindol. En 1866, Adolf von Baeyer en su tratado, “Acerca de la reducción de compuestos aromáticos mediante el uso de polvo de zinc”, describió el proceso para reducir oxindol a indol, usando polvo de zinc (Ver figura 8-1) (Baeyer, 1866)

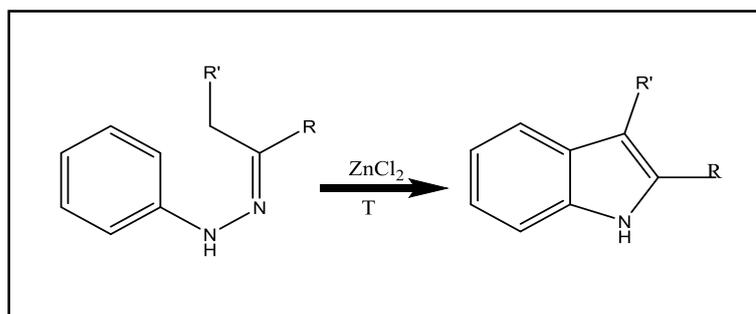


Figura 8-1: Síntesis Fischer para Indol

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- **Características**

El indol con número de catálogo Merck N° 822281 (Ver tabla 3-1), es un compuesto clasificado como peligroso de acuerdo al reglamento (CE) No. 1907/2006, presenta, toxicidad aguda oral y cutánea, irritación ocular, toxicidades acuáticas.

Tabla 3-1: Síntesis Fischer para Indol

Características del Indol	
Usos Identificados	Producto químico para síntesis
Fórmula	C ₈ H ₇ N
No. CAS	120-72-9
Masa Molar	117,15 g/mol
Condiciones de almacenamiento	Bien cerrado, lugar bien ventilado
Forma	Sólido
Color	Incoloro
Olor	Característico
pH	5,9 a 1000 g/l & 20 °C
Punto de Fusión	253 °C a 1 013 hPa
Punto de Infamación	110°C
Solubilidad en agua	3,560 g/l a 25 °C
Densidad	1,22 g/cm ³ a 20 °C
Densidad aparente	Aprox. 1230 kg/m ³

Fuente: (Merck, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.7. Alcohol Etílico

Es un líquido incoloro, inflamable, con olor penetrante, obtenido generalmente de la fermentación de azúcares. Después de su absorción puede causar efectos sistémicos como euforia, mareos, ebriedad, narcosis, parálisis respiratoria, es tóxico para peces, ciertos tipos de algas y bacterias (Aesar, Road and Kingdom, 2016, pp. 1–28).

- **Características**

Tabla 4-1: Características físicas y químicas del Alcohol Etílico

Características del Alcohol Etílico	
Usos Identificados	Producción Química, Síntesis
Fórmula	C ₂ H ₅ OH
No. CAS	603-002-00-5
No. CE	200-578-6
Masa Molar	46.07 g/mol
Condiciones de almacenamiento	Bien cerrado, lugar bien ventilado
Forma	Líquido
Color	Incoloro
Olor	Alcohólico
Umbral olfativo	0,1 – 5058,5 ppm
pH	5,9 a 1000 g/l & 20 °C
Punto de Fusión	-114,5 °C
Punto de Ebullición	78,3 °C
Punto de Infamación	12 °C
Solubilidad en agua	Totalmente miscible a 20 °C
Densidad	0,79 – 0,793 g/cm ³ a 20 °C
Viscosidad dinámica	1,2 mPa.s

Fuente: (Merck, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.8. Condensación de Knoevenagel

La Condensación de Knoevenagel es la reacción entre un aldehído o una cetona junto a un compuesto con un grupo metil activo, usando preferiblemente una base débil para evitar la aparición de reacciones paralelas entre los aldehídos o cetonas. En muchos casos se utiliza como solventes al benceno o tolueno esto, debido a su capacidad de formar azeótropos con el agua (Ver figura 9-1).

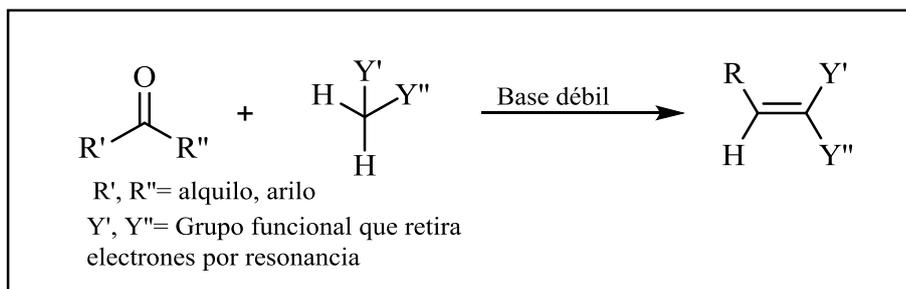


Figura 9-1: Reacción de condensación de Knoevenagel
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

El mecanismo de reacción de la condensación de Knoevenagel, es como sigue: la base débil sustrae un hidrogeno ácido del aldehído o cetona, posteriormente el carbanión resultante ataca el compuesto con el grupo metil activo, subsecuentemente el anión resultante es protonado obteniéndose un alcohol, que será protonado de nuevo. La base extrae el otro hidrogeno ácido, como un paso final el enlace SP2 C=C es formado, seguido por la pérdida de una molécula de agua (Ver figura 10-1).

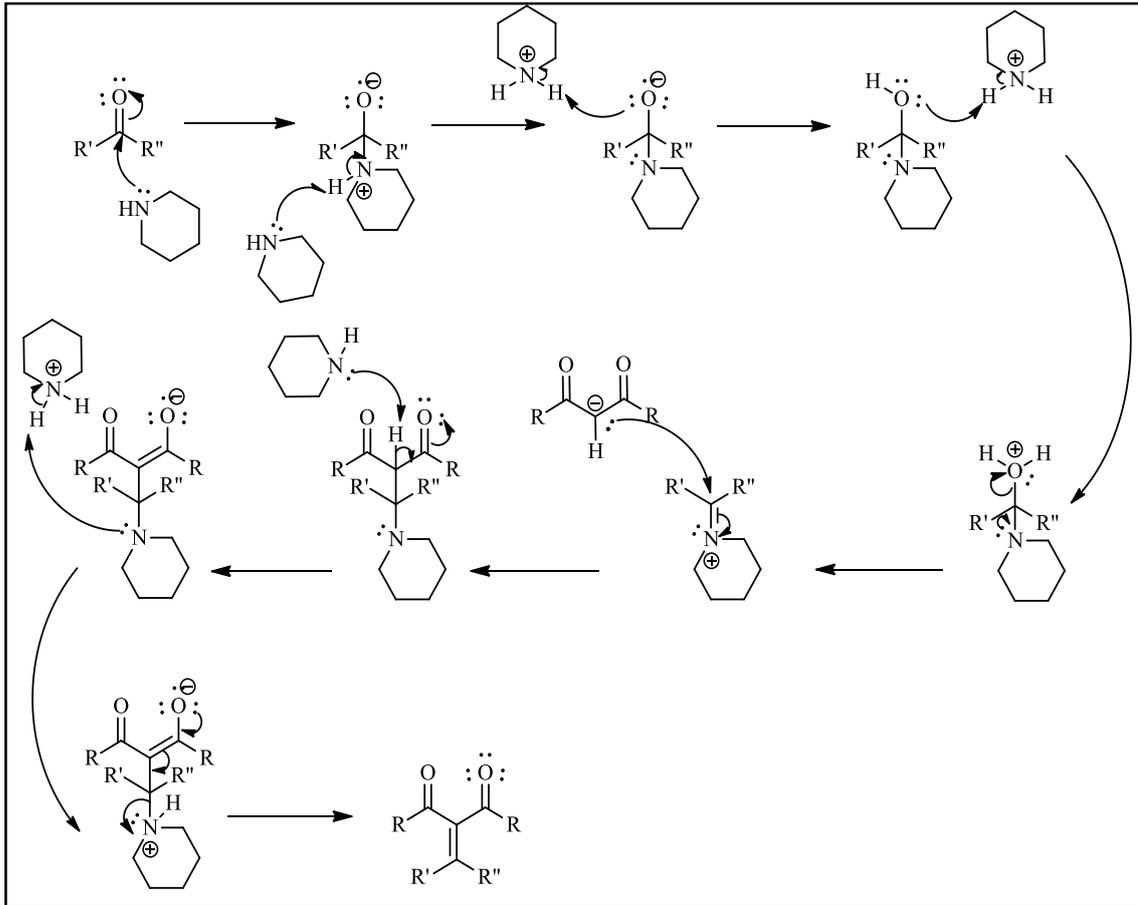


Figura 10-1: Mecanismo de reacción de condensación de Knoevenagel

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

1.3.2.9. Cinética de la Reacción

En este apartado se detallan las ecuaciones matemáticas utilizadas para la determinación de cinética de la reacción

Cálculo para la velocidad de Reacción

Velocidad de reacción

$$\mathcal{R} = ka^2 \quad \text{Ec.1}$$

Donde:

\mathcal{R} = velocidad de la reacción

k = constante cinética de la reacción

a = concentración de reactivos

Fracción no reaccionada

$$Y_A = \frac{a_{salida}}{a_{entrada}} \quad \text{Ec.2}$$

Donde:

Y_A = Fracción no reaccionada del reactivo limitante

$a_{entrada}$ = Moles en la alimentación de la especie

a_{salida} = Moles en el producto final de la especie

Conversión

$$X_A = 1 - Y_A \text{ Ec.3}$$

Donde:

X_A = Conversión de la reacción

Y_A = Fracción no reaccionada del reactivo limitante

Rendimiento

$$Y = \frac{P}{a_{entrada}} \text{ Ec. 4}$$

Donde:

Y = Rendimiento teórico de la reacción

P = moles del producto

$a_{entrada}$ = moles de reactivo limitante en la alimentación

Selectividad

$$S = \frac{P}{X_A \cdot a_{entrada}} * 100 \% \text{ Ec.5}$$

Donde:

P = moles del producto

X_A = Conversión de la reacción

$a_{entrada}$ = moles de reactivo limitante en la alimentación

Velocidad de reacción

$$\frac{a}{a_0} = \frac{1}{1 + a_0 k t} \text{ Ec. 6}$$

Donde:

a = Concentración de reactivo limitante a un tiempo determinado

a_0 = Concentración inicial del reactivo limitante

k = Constante cinética de reacción

t = tiempo determinado en la reacción

1.3.2.10. Diseño del Reactor

Reactor Batch

Es el clásico reactor utilizado por químicos orgánicos, el reactor de cargas es el más utilizado en la industria con volúmenes que puede exceder los 100000 litros. Tiende a ser utilizado para productos específicos que se producen en baja cantidad, generalmente son calentados o enfriados por medio de chaquetas, tuberías enrolladas internamente, o por un intercambiador de calor externo (Nauman, 2002).

Los reactores de cargas o reactores Batch son utilizados generalmente para reacciones en fase líquida. Cuando se requiere mantener en suspensión un catalizador sólido o cuando hay dos fases líquidas, como es el caso de la nitración de aromáticos, se requiere de un agitador. La agitación también es necesaria para mantener la temperatura homogénea cuando se efectúan reacciones con transferencia de calor significativa. De tal manera, la composición dentro del reactor solo varía con el tiempo (Froment, 2009).

El concepto de un reactor de cargas asume que los reactivos serán cargados en su interior y perfectamente homogenizados antes de iniciar la reacción, también la temperatura será inmediatamente ajustada a la del medio de intercambio de calor, bajo un mezclado continuo. El proceso se termina tan pronto como el grado de conversión deseada se alcance (Ver figura 11-1) (Coker, 2001).

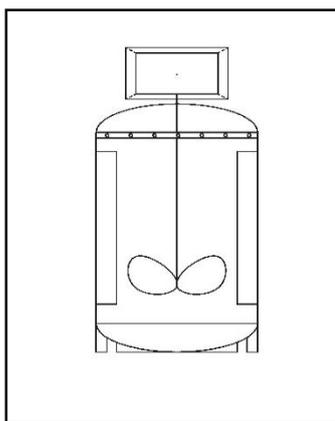


Figura 11-1: Reactor Batch
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

El reactor Batch puede ser definido simplemente como un contenedor que mantiene a los reactivos mientras que estos reaccionan. Todo lo que debe ser determinado es la extensión de la reacción en diferentes estados. El reactor es usualmente operado isotérmicamente, es simplemente

adaptable y requiere de muy poco equipo o instrumentación auxiliar, en este tipo de equipos la composición de la mezcla es uniforme en todo el volumen del reactor, esta cambia con el tiempo (Levenspiel, 1999).

En este apartado se detallan las ecuaciones matemáticas utilizadas para el diseño del reactor, así como los balances de masa y energía.

Cálculo para el dimensionamiento del reactor

Volumen del reactor

$$V_R = V_T + (V_T * 0,25) \quad \text{Ec. 7}$$

Donde:

V_R = Volumen final del reactor considerando el factor de seguridad

Factor de seguridad: 25 % de la materia a procesar

V_T = Volumen de la materia a procesar

Cálculo del diámetro del reactor

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad \text{Ec. 8}$$

Donde:

V = Volumen de reactor

π = Constante algebraica equivalente a 3,14

r = Radio del reactor

h = Altura del reactor

Cálculo de la altura del reactor

$$h = 1,2\emptyset \quad \text{Ec. 9}$$

Donde:

h = altura del reactor

\emptyset = Diámetro del reactor

1.3.2.11. Diseño del Agitador

El éxito de muchas operaciones industriales depende de la efectiva agitación y mezclado del fluido (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 259). La agitación es un proceso mecánico muy utilizados en el laboratorio y las empresas industriales para facilitar los procesos de obtención de múltiples productos (Brito, 2001, p. 44), entre sus propósitos principales está :

- Suspensión de partículas sólidas
- Mezclado de líquidos miscibles
- Promoción de la transferencia de calor entre el líquido y un serpentín o encamisado

El agitador, provoca que el líquido circule a través del tanque y eventualmente regrese el mismo (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 261).

Los agitadores de flujo axial como radial se dividen en tres tipos que son los siguientes:

- Hélice
- Paletas
- Turbina

Para la aplicación presente en la investigación se utilizara agitadores de paleta, el cual consiste en una o más series de brazos horizontales montados sobre un eje vertical, cada serie puede llevar dos o más brazos denominados paletas, este tipo de agitadores operan con velocidades entre 20 – 150 revoluciones por minuto (Brito, 2001, p. 50).

Cálculo del diámetro del Agitador

$$\frac{D_a}{D_t} = \frac{1}{3} \quad \text{Ec. 10}$$

Donde:

D_a = Diámetro del agitador

D_t = Diámetro del tanque reactor

Cálculo del ancho de los deflectores

$$\frac{j}{D_t} = \frac{1}{12} \quad \text{Ec. 11}$$

Donde:

j = Ancho de los deflectores

D_t = Diámetro del tanque reactor

Distancia entre el agitador y el fondo del tanque

$$\frac{E}{D_t} = \frac{1}{3} \quad \text{Ec. 12}$$

Donde:

E = Distancia entre el agitador y el fondo del tanque

D_t = Diámetro del tanque reactor

Cálculo del ancho de las paletas

$$\frac{W}{D_a} = \frac{1}{5} \quad \text{Ec. 13}$$

Donde:

W = Ancho de paleta

D_a = Diámetro del agitador

Cálculo de la altura de las paletas

$$\frac{L}{D_a} = \frac{1}{4} \quad \text{Ec. 14}$$

Donde:

L = Altura de paleta

D_a = Diámetro del agitador

Cálculo de la potencia del agitador

$$P = N_p n^3 D_a^3 \rho \quad \text{Ec. 15}$$

Donde:

P = Consumo de energía

N_p = Número de potencia

n = Frecuencia del agitador

D_a = Diámetro del agitador

ρ = Densidad de la mezcla

1.3.2.12. Balance de Masa

Un balance de masa es en pocas palabras, la aplicación de la ley de conservación de masa, que establece: “La materia no se crea o se destruye”. Se expresión de esta ley aplicada a la presente ecuación es la siguiente:

$$\sum Entradas - \sum Salidas = \sum Acumulaciones - \sum Consumos$$

Considerando que la materia generada y consumida es nula:

$$\sum Entradas = \sum Salidas$$

$$\begin{aligned} &Masa \text{ \u00c1cido barbiturico} + Masa \text{ Indol - 3 - carbardehido} + Masa \text{ etanol} \\ &= \text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} + Masa \text{ etanol} \end{aligned}$$

Masa de la especie

$$m_X = \rho_X \cdot V_X \tag{Ec. 16}$$

Donde:

m_X = Masa de la especie

ρ_X = Densidad

V_X = Volumen

1.3.2.13. Balance de energ\u00eda

Las superficies de transferencia de calor, que pueden estar en forma de encamisado para calentamiento o enfriamiento, o bien en forma de serpentines tubulares sumergidos en el l\u00edquido, se utilizan con frecuencia en los tanques agitados. (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 497)

Se usan mucho como parte de alambiques, reactores y ollas de cocci\u00f3n. Los cambiadores de calores de serpent\u00edn de chaqueta por lo general est\u00e1n provistos de equipos de agitaci\u00f3n para mejorar los coeficientes (Barderas, 2013, p. 147)

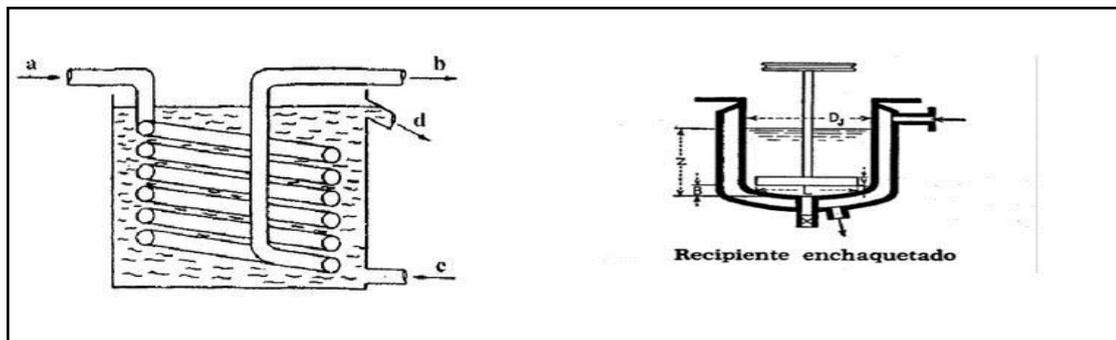


Figura 12-1: Superficies de transferencia de calor
Fuente: (Procesosbio, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Un balance de energía es la representación del principio de la conservación de energía que establece: “El total de energía del sistema y sus alrededores no puede ser creado o destruido”.

Expresado en ecuación para la investigación:

$$\begin{aligned} Q_{Ganado} &= Q_{Perdido} \\ Q_{Entrada} &= Q_{Cal} + Q_{Pared} \end{aligned} \quad \text{Ec. 17}$$

Donde:

$Q_{Entrada}$ = Cantidad de calor necesaria

Q_{Cal} = Calor emitido por el caldero

Q_{Pared} = Calor trasferido por la pared metalica

Cálculo de la cantidad de calor necesaria

$$\frac{h_j D_t}{k} = a \cdot \left(\frac{D_a^2 n \rho}{\mu} \right)^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{C_p \mu}{k} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{\mu}{\mu_w} \right)^{0,24} \quad \text{Ec. 18}$$

Donde:

h_j = Coeficiente de trasferencia de calor

k = Coeficiente de conductividad térmica

D_t = Diámetro del tanque interno

a = Coeficiente dependiente del tipo de agitador y calentador

D_a = Diámetro del reactor

n = Frecuencia de agitación en rev/s

ρ = Densidad del fluido

μ = Viscosidad del Fluido

C_p = Capacidad calorífica del fluido

Cálculo del coeficiente del lado del vapor

$$h_0 = \frac{11915}{L^4 \cdot \Delta T^{\frac{1}{3}}} \quad \text{Ec. 19}$$

Donde:

h_0 = Coeficiente del lado del vapor

L = Altura del fluido en el tanque

ΔT = Variación de la temperatura del fluido y vapor

Cálculo del coeficiente total

$$U_i = \frac{1}{\frac{1}{h_j} + \partial_W + \frac{\epsilon_W \cdot D_R}{k \cdot D_C} + \frac{D_R}{D_C \cdot h_0} + \frac{D_R}{D_C} \cdot \partial_V} \quad \text{Ec. 20}$$

Donde:

U_i = Coeficiente total de transferencia de calor

h_j = Coeficiente de transferencia de calor

∂_W = Ensuciamientos de lado del fluido

ϵ_W = Espesor de la lámina de acero

k = Conductividad térmica de la pared

D_R = Diámetro del reactor

D_C = Diámetro del enchaquetado

h_0 = Coeficiente del lado del vapor

∂_V = Ensuciamientos de lado del vapor

Cálculo de la cantidad de calor necesaria para calentar el fluido

$$Q = m \cdot C_p \cdot \Delta T \quad \text{Ec. 21}$$

Donde:

Q = Calor necesario para calentar el fluido a la temperatura requerida

m = masa del fluido

C_p = Capacidad calorífica del fluido

ΔT = Diferencia de temperaturas

Cálculo de la temperatura del vapor de calentamiento

$$\Delta T m = \frac{Q}{A \cdot U_i} \quad \text{Ec. 22}$$

Donde:

ΔT_m = Diferencia de temperatura entre vapor y fluido

Q = Calor requerido para calentar el fluido

U_i = Coeficiente total de transferencia de calor

A = Área del reactor en contacto

1.3.2.14. Simulación dinámica de fluidos computacional del proceso

La dinámica de fluidos computacional se ha convertido en una herramienta indispensable para ingeniería, dado que este tipo de simulación provee percepción de los detalles de cómo los productos y procesos trabajan, permitiendo que nuevos productos puedan ser evaluados en la computadora (Andersson, 2012). Para una correcta simulación con los resultados más cercanos a la realidad, es necesario ejecutar los siguientes procedimientos

- **Modelado de la geometría:** se requiere un modelo bi-dimensional (2D) o tri-dimensional (3D) de la geometría del sistema, esta geometría del sistema puede ser graficada en cualquier programa de CAD y ser importada en el programa de generación de red.
- **Generación de la red:** también llamado mallado involucra la discretización de las ecuaciones de transporte de momento para obtener soluciones numéricas precisas para las ecuaciones. Un mallado apropiado del dominio computacional es tan importante como definir el modelo físico.
- **Definición de modelos:** Para flujos laminares con una sola fase, la ecuación Navier-Stokes puede ser resuelta directamente, para flujos turbulentos y multi-fase es necesario seleccionar el modelo más apropiado.
- **Establecimiento de propiedades:** Todas las propiedades físicas del fluido deben ser definidas. Algunas están establecidas en el software CFD o se encuentran fácilmente en bases de datos, también es posible agregar funciones definidas por el usuario.
- **Establecimiento de condiciones de frontera:** Todas las condiciones internas y externas deben ser definidas, así como las condiciones en las paredes y otras fronteras. Las condiciones iniciales para simulaciones transitorias o bases de cálculo iniciales también deben ser proporcionadas

- **Solución:** Para la solución es posible seleccionar un solucionador segregado o emparejado, basado en presión o densidad y para problemas no estables se debe elegir entre métodos implícitos o explícitos en escala de tiempo.
- **Análisis de resultados:** El objetivo principal es analizar la calidad de la solución. El análisis del resultado final de la simulación brindara resultado local acerca del flujo, concentraciones, temperaturas, velocidades de reacción, etc.

1.4. Beneficiarios Directos e Indirectos

1.4.1. Beneficiarios Directos

- La industria farmacéutica nacional en general se encuentra beneficiados directamente, al poseer un diseño con efectividad comprobada, para ser construido supliendo así necesidades de industrias dedicadas al campo farmacéutico sirviendo este proyecto como la base para la construcción del equipo en tesis futuras.

1.4.2. Beneficiarios Indirectos

- Se beneficiarán indirectamente, los estudiantes con la posibilidad de poner en práctica sus conocimientos teóricos, recibidos en todos los niveles de la carrera y especialmente en los de especialidad que son los últimos semestres, teniendo la capacidad de simular sus diseños y determinar así la viabilidad o no de los mismos.
- Los docentes, también son una parte que recibe un beneficio directo teniendo una fuente de consulta para exponer nuevas herramientas de aprendizaje muy completas como es en análisis dinámico de fluidos computacionales; tema que es muy escaso en carreras teórico-prácticas como la Ingeniería Química, pero que sin embargo es muy útil.

CAPÍTULO II

2. OBJETIVOS DEL PROYECTO

2.1. Objetivo General

- Diseñar un reactor para la síntesis de principios activos derivados del ácido barbitúrico por medio de la condensación de Knoevenagel

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar las materias primas requeridas para la síntesis de principios activos barbitúricos en base a revisión bibliográfica.
- Sintetizar en laboratorio el Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno mediante la condensación de Knoevenagel a nivel de laboratorio.
- Identificar las variables y parámetros necesarios para el diseño del reactor Tipo Batch.
- Realizar los cálculos de ingeniería para diseñar el reactor Tipo Batch para la condensación de Knoevenagel.
- Validar el proceso, simulando el reactor Tipo Batch con dinámica de fluidos computacionales.



Figura 2-3: Ubicación de la Facultad de Ciencias ESPOCH

Fuente: (Google Maps, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova, 2018

Las coordenadas de la Facultad de Química e Ingeniería Química de la Universidad Babeş-Bolyai (Ver tabla 1-3) y de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (Ver Tabla 2-3) se presentan a continuación:

Tabla 1-3: Localización Geográfica de la Facultad de Química e Ingeniería Química de la Universidad Babeş-Bolyai

País	Rumanía
Provincia	Transilvania
Distrito	Cluj
Ciudad	Cluj-Napoca
Parroquia	Lizarzaburu
Dirección	Calle Arany Janos, N° 11 RO-400028
Lugar	Universidad Babeş-Bolyai
Coordenadas	Latitud: 46°77'48,1" N Longitud: 23°58'24,57" E

Realizado por: Edwin Córdova, 2018

Tabla 2-3: Localización de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

País	Ecuador
Región	Sierra
Provincia	Chimborazo
Cantón	Riobamba
Parroquia	Lizarzaburu
Dirección	Panamericana Sur Km 1½
Lugar	Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
Coordenadas	Latitud: -1°39'18,2" N Longitud: -78°40'40,0" E

Realizado por: Edwin Córdova, 2018

3.2. Ingeniería del Proyecto

3.2.1. Tipo de estudio

El presente trabajo es un proyecto del tipo técnico-experimental, debido a que en base a una revisión bibliográfica previa, es posible realizar la aplicación experimenta en la síntesis de compuestos y el análisis previo de los mismo, permitiendo de esta manera obtener los parámetros y variables requeridas para el consecuente diseño y simulación del reactor apropiado para esta aplicación.

3.2.2. Métodos y Técnicas

3.2.2.1. Métodos

El presente proyecto, utiliza conceptos teóricos y experimentales como parte de su metodología, los métodos a utilizar serán, el inductivo, deductivo y experimental. El objetivo de la aplicación combinada de estos métodos es el mejoramiento de la posibilidad de conseguir los resultados a las cuestiones que se evidencia durante el proceso de la síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno mediante la condensación de Knoevenagel.

- **Método deductivo:** El método deductivo permite establecer hipótesis y semi-conclusiones en base a estudios y antecedentes realizados anteriormente en el campo de investigación o similares. Mediante el análisis bibliográfico, se puede concluir la necesidad del diseño de equipos para la síntesis de medicamentos anticonvulsivos y sedantes en el Ecuador, así como el estudio más profundo de la dinámica computacional de fluidos en la academia.

- **Método Inductivo:** El método inductivo consiste en un razonamiento que permite obtener hipótesis, resultados, y conceptos a partir de la recolección de los datos necesarios, puede ser completo o incompleto. En este proyecto se analizó la posibilidad de diseñar un reactor para la producción de principios activos a partir de su síntesis a nivel de laboratorio. Para la síntesis de Knoevenagel, presentada en la investigación los datos básicos se obtuvieron de la ejecución en laboratorio del proceso, estableciendo las cantidades de materia prima mediante estudio bibliográfico de investigaciones exitosas realizadas anteriormente, solventes (en este caso el alcohol), condiciones de operación, determinándose la temperatura crítica, que es 78 °C y rendimiento, analizándose el producto obtenido finalmente mediante la aplicación de cromatografía de placa fina y resonancia magnética nuclear al protón.
- **Método experimental:** El método experimental se considera como el método básico de la ciencia, y consiste en la obtención, manipulación y comparación de datos en la investigación. Para esta investigación se aplica el método en la obtención en laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.

3.2.2.2. Técnicas

La síntesis de laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno, se presenta como un proceso en el cual se necesita sinergia entre la química analítica, orgánica y las operaciones unitarias. Los procesos de pesaje y cálculos estequiométricos son los elementos iniciales del proceso. Durante la parte práctica de la síntesis, las operaciones unitarias como la agitación y mezclado, filtración y mezclado son los procesos fundamentales.

Tabla 3-3: Técnicas para la síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno

Parámetro	Principio	Materiales y reactivos a utilizar	Procedimiento
<p>Síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno</p>	<p>La síntesis de ácido barbitúrico con indol ha sido escasamente documentada Singh & otros, reporta la obtención de híbridos de indol y ácido barbitúrico con rendimientos muy altos después de irradiarlos en un horno de microondas por 5 minutos (Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids—Identification of highly promising leads, 2009). A pesar de la falta de archivos relacionados con el tema, la importancia y la actividad biológica potencial de los compuestos obtenidos aumenta el interés en el estudio de su industrialización. La condensación de Knoevenagel, es el método sintético preferencial sobre otros más sencillos, cuando se trata de obtener moléculas orgánicas finas y de importancia farmacéutica.</p>	<p><i>Materiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Balanza analítica • Espátula • Termómetro • Matraz de fondo redondo con 2 bocas • Condensador de reflujo • Barra magnética • Agitador magnético • Soporte universal • Tres seguros doble nuez • Dos corchos <p><i>Reactivos</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agua • Alcohol etílico • Acido Barbitúrico • Indol-3-carboxaldehido 	<ul style="list-style-type: none"> • Pesar dos cantidades equimolares de Acido barbitúrico e Indol-3-carboxaldehido. • Colocar los reactivos en el interior del matraz de fondo redondo. • Disolver totalmente los reactivos con alcohol en cantidad molar de 3 a 1. • Posicionar la barra magnética en el interior del matraz. • Instalar el condensador de reflujo y conectarlo al matraz. • Con el corcho apropiado conectar en la boca lateral del matraz un termómetro. • Someter a agitación constante y evitar calentar a una temperatura mayor de 78 °C. • Permitir que la reacción se efectúe por 2 horas. • Evaporar y recuperar el alcohol etílico utilizado como solvente una vez terminada la reacción. • Cristalizar el sólido hidrófobo que queda en el matraz con agua y agitación continua por 5 minutos.

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Síntesis del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno

Principio

La síntesis de ácido barbitúrico con indol ha sido escasamente documentada Singh & otros, reporta la obtención de híbridos de indol y ácido barbitúrico con rendimientos muy altos después de irradiarlos en un horno de microondas por 5 minutos. (Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids—Identification of highly promising leads, 2009).

A pesar de la falta de archivos relacionados con el tema, la importancia y la actividad biológica potencial de los compuestos obtenidos aumenta el interés en el estudio de su industrialización. La condensación de Knoevenagel, es el método sintético preferencial sobre otros más sencillos, cuando se trata de obtener moléculas orgánicas finas y de importancia farmacéutica. (Ver Figura 3-3).

El procedimiento a continuación demuestra el procedimiento que se siguió para la obtención del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno a nivel de laboratorio.

Materiales y reactivos a utilizar

Materiales

- Balanza analítica
- Espátula
- Termómetro
- Matraz de fondo redondo con 2 bocas
- Refrigerante
- Barra magnética
- Agitador magnético
- Soporte universal
- Tres seguros doble nuez

Reactivos

- Agua

- Alcohol etílico
- Acido Barbitúrico
- Indol-3-carboxaldehido

Procedimiento

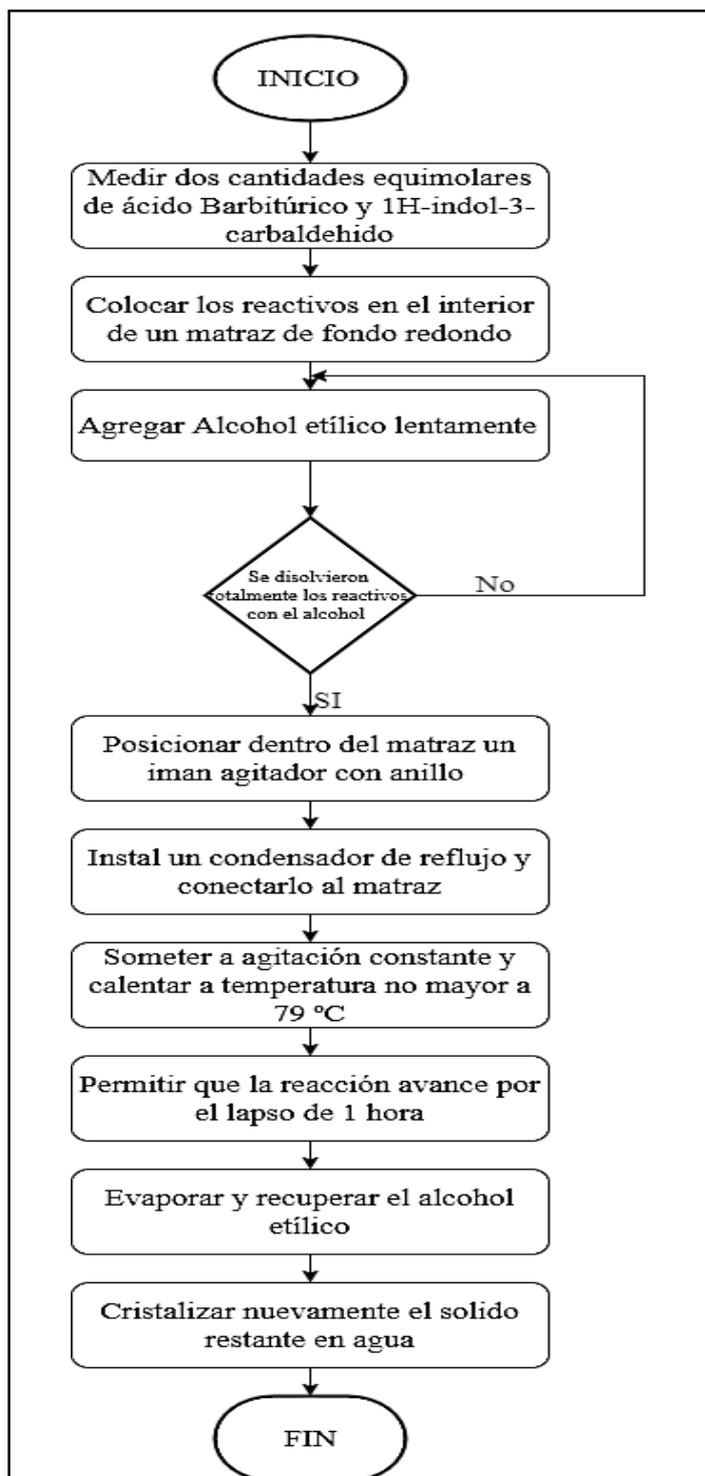


Figura 3-3: Procedimiento de condensación de Knoevenagel
Realizado por: Edwin Córdova, 2018

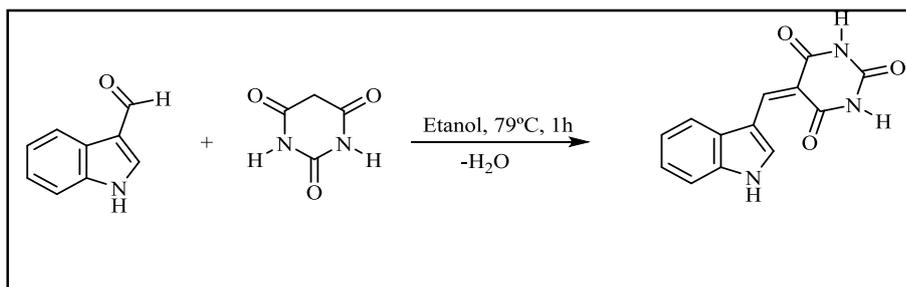


Figura 4-3: Condensación de Knoevenagel para el ácido barbitúrico y 1H-indol-3-carboxaldehído

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Resonancia Magnética Nuclear de protones (¹H NMR)

Para comprobar la obtención de del compuesto esperado (Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno) se analizará el resultado final y la lectura de su variación en el espectro de Resonancia nuclear magnética del Protón. Debiendo presentar las siguientes variaciones (Ver figura 5-3):

- Presencia de un simplete, doblete y multiplete, que representan los hidrógenos enlazados a los carbonos terciarios: 2, 5 y 6, 7, 8, de la estructura del indol respectivamente desde las 7 – 8 ppm.
- Simplete en las 8,5 ppm perteneciente al hidrogeno del carbono terciario de la fracción metenil o metileno que une los dos heteroanillos.
- Aparición de un doblete en 11 ppm correspondiente a los dos hidrógenos enlazados con los nitrógenos en posición 1 y 3 del ácido barbitúrico.
- Presencia de simplete propio del hidrogeno unido al nitrógeno en posición 1 del anillo Indol.

Las posiciones y alturas reales de las variaciones en el espectro final pueden variar ligeramente debido a interacciones espaciales entre los protones y los otros átomos que forman la molécula.

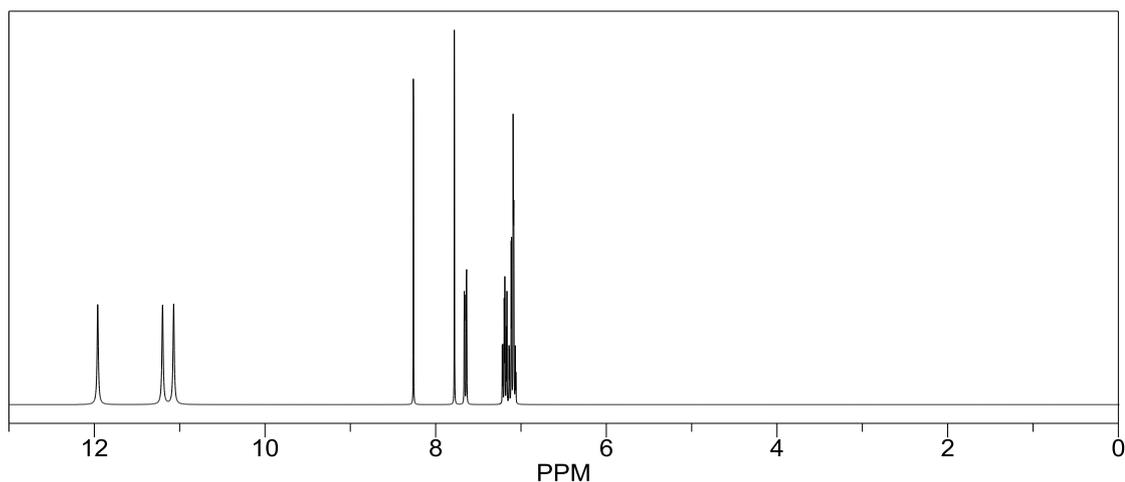


Figura 5-3: Variación en el espectro ^1H NMR esperado para el Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno

Realizado por: Edwin Córdova

3.2.3. Síntesis en laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno

3.2.3.1. Pesaje de porciones de cada sustancia

Los reactivos fundamentales requeridos para la síntesis de Knoevenagel seleccionados para el proceso, fueron el Ácido barbitúrico y con el Indol-3-carboxaldehído, debido al grupo aldehído, introducido en el anillo del indol, su estructura presenta mayor afinidad para formar enlaces. En este subproceso, se requirió de una balanza analítica, para pesar 0,0138 moles de cada uno de los reactivos, lo que representa 1,77 g y 2 g de ácido barbitúrico e indol-3-carboxaldehído, respectivamente. Posteriormente los dos solidos incoloros fueron incorporados en una cápsula de cristal para ser mezclados (Ver figura 6-3)



Figura 6-3: Pesaje de reactivos

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.3.2. Disolución de los reactivos en alcohol

Una cantidad de alcohol en proporción molar de 3:1 con relación a los reactivos fue medida. Luego de colocar los reactivos en un vaso de precipitación de 250 ml, el alcohol se agregó lentamente con el objetivo de disolver ligeramente los reactivos dentro del vaso, los cuales, al ser disueltos, toman un color anaranjado a medida que la disolución avanza, debido a su ligera insolubilidad con el alcohol en temperatura ambiente, los reactivos junto al alcohol son introducidos en el interior de un matraz.

3.2.3.3. Adición de temperatura y Agitación

Para el correcto avance de la reacción y debido a la insolubilidad a temperatura ambiente promedio (20° C) de los reactivos, luego de introducir los reactivos en el matraz previamente conectado a un condensador – refrigerante, se colocó un agitador magnético con una frecuencia de 120 revoluciones por minuto y se adicionó calor aumentando la temperatura a 78 °C, procurando de esta manera que la reacción se lleve a cabo satisfactoriamente al introducir mayor energía cinética y calorífica en la misma. (Ver figura 7-3)



Figura 7-3: Reactivos dentro del matraz
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.3.4. Proceso de reacción

La reacción avanzó por un intervalo de 2 horas con agitación y adición de calor continuo, para una transferencia de calor más homogénea se adicionó en baño de aceite entre el agitador magnético y el matraz. Durante los minutos finales de la reacción se evidenció un cambio de tonalidad de los componentes dentro del matraz pasando, del color rojo ladrillo a un amarillo intenso, característico e indicativo del final de la reacción. (Ver figura 8-3)



Figura 8-3: Final de la reacción

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.3.5. Separación primaria

El producto final de la reacción Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno, aun en su matriz líquida, se colocó lentamente en un Embudo de Büchner en el cual se posicionó con anterioridad un papel filtro y colocado con un corcho en un frasco Büchner conectado a una bomba de vacío para acelerar el proceso de filtrado de solvente. El proceso de filtrado finalizó en aproximadamente 2 minutos, quedando como torta o sólido filtrado el principio activo que fue recuperado directamente y como fluido en el matraz, alcohol con trazas de Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno (Ver figura 9-3)



Figura 9-3: Separación primaria del principio activo
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.3.6. Separación secundaria

El fluido restante de la filtración primaria también denominado matriz líquida, se trasvasó del frasco Büchner a un matraz con fondo redondo, el mismo que se conectó a un evaporador de baño maría rotatorio para efectuar dos procedimientos; el primero la recuperación del solvente mediante la evaporación y consecuente condensación del mismo, luego la cristalización del principio activo restante ya separado de su matriz líquida, el procedimiento avanzó por un tiempo de 10 minutos, recuperando el solvente y el sólido. (Ver figura 10-3)



Figura 10-3: Separación secundaria del principio activo
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.3.7. Producto final

El producto de la reacción entre el ácido barbitúrico e Indol-3-carboxaldehído, resultante de la separación primaria se presenta como un sólido consistente en su superficie, granulado, de un color amarillo intenso, ligeramente estable al tacto y fácilmente atomizarle, con una composición estable y virtualmente puro. (Ver figura 11-3)

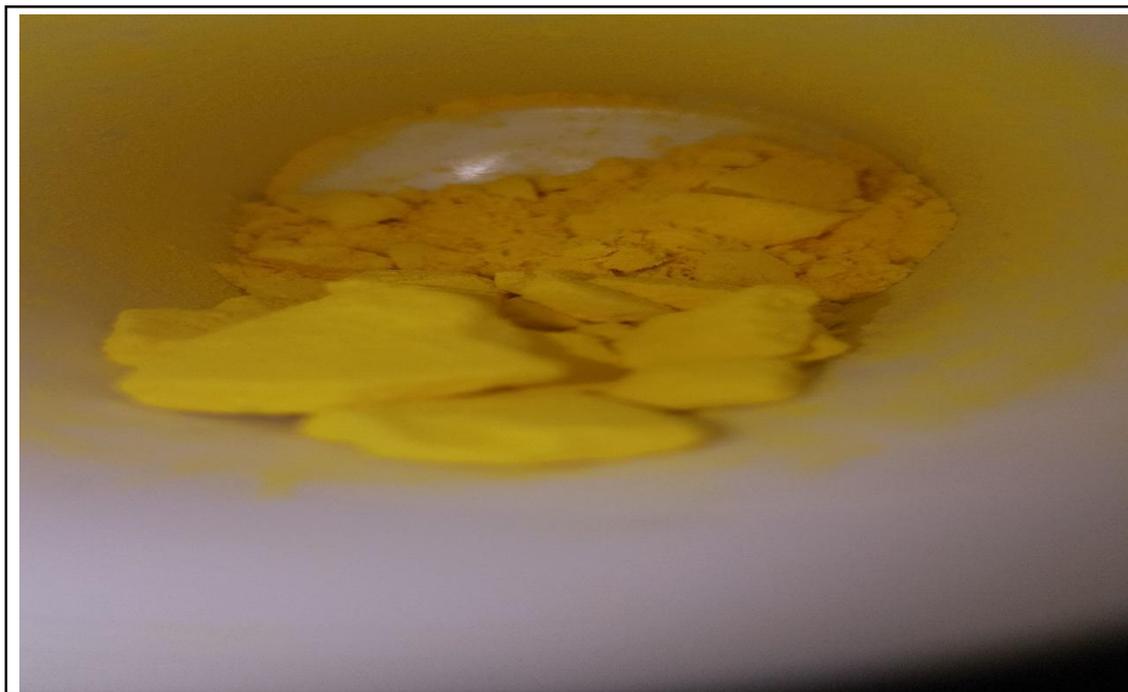


Figura 11-3: Producto final de la separación primaria

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

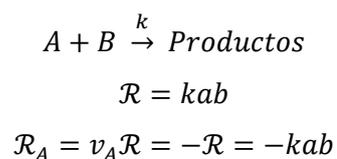
El producto de la separación secundaria, comparte las características fundamentales del principio activo resultante de la separación primaria, sin embargo, este contiene una consistente cantidad de impurezas, siendo estas principalmente fracciones de precursores no reaccionados, la cantidad de este compuesto representa un veinte por ciento del producto final del cual un setenta por ciento aproximadamente es compuesto puro y el resto impurezas. (Ver figura 12-3)



Figura 12-3: Producto final de la separación secundaria
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.4. *Análisis de la Cinética de Reacción*

La reacción determinada para la condensación de Knoevenagel entre el ácido barbitúrico y el 3-indol-carboxaldehído se define como una reacción de segundo orden con 2 reactantes, obteniéndose una expresión de la reacción para el reactor de cargas.



Se comprueba entonces después del proceso de laboratorios, que la reacción tiene una estequiometría perfecta y los 2 reactivos se consumen en la misma proporción. Considerando la condición de la reacción las concentraciones de las dos especies disminuyen en relación de 1:1 expresándose de la siguiente manera:

$$A = B$$

Por lo tanto

$$\mathcal{R} = -ka^2 \quad \text{Ec. 1}$$

Obteniéndose así una reacción de segundo orden con la forma de un reactivo:

Los valores presentados en la tabla a continuación representan las moles obtenidas experimentalmente en la síntesis de laboratorio del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.

Tabla 4-3: Concentración de componentes en la reacción

Componente	Moles entrantes	Moles salientes
Ácido Barbitúrico	0,0138	$9 \cdot 10^{-4}$
Indol-3-carboxaldehido	0,0138	$9 \cdot 10^{-4}$
Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno	-	0,01297
Moles Totales	0,0276	0,01477

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Considerando que los reactivos se consumen homogéneamente y se tiene cantidades molares equivalentes, se puede tomar como reactivo limitante a cualquiera de las dos especies.

3.2.4.1. Cálculo de la fracción no reaccionada

En las reacciones no ideales como la de condensación de Knoevenagel en la cual se tiene rendimientos menores al noventa y nueve por ciento, se relaciona la porción no reaccionada en el producto con la cantidad en moles en la alimentación del reactivo limitante (ácido barbitúrico), para obtener la fracción no reaccionada. La fracción no reaccionada se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$Y_A = \frac{a_{salida}}{a_{entrada}} \quad \text{Ec. 2}$$

Donde:

Y_A = Fracción no reaccionada del reactivo limitante

$a_{entrada}$ = Moles en la alimentación de la especie

a_{salida} = Moles en el producto final de la especie

Reemplazando con los valores obtenidos experimentalmente:

$$Y_A = \frac{a_{salida}}{a_{entrada}}$$
$$Y_A = \frac{9 \cdot 10^{-4} \text{ mol}}{0,0138 \text{ mol}}$$
$$Y_A = 0,0652$$

3.2.4.2. Cálculo de la conversión

Es un concepto relacionado con la cantidad de producto obtenido en relación a las moles de reactivos entrantes en el proceso, considerando la cantidad de especies no deseables y no reaccionadas. La conversión en la reacción se obtiene aplicando la siguiente ecuación:

$$X_A = 1 - Y_A \quad \text{Ec. 3}$$

Donde:

X_A = Conversión de la reacción

Y_A = Fracción no reaccionada del reactivo limitante

Resolviendo la ecuación con los valores de la fracción no reaccionada obtenemos:

$$\begin{aligned} X_A &= 1 - Y_A \\ X_A &= 1 - 0,0652 \\ X_A &= 0,9348 \end{aligned}$$

3.2.4.3. Calculo del rendimiento

En química el rendimiento de una reacción, se puede representar como el porcentaje o la fracción de producto obtenido por mol de especie en la alimentación. El rendimiento se encuentra aplicando la siguiente ecuación:

$$Y = \frac{P}{a_{entrada}} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde:

Y = Rendimiento teórico de la reacción

P = moles del producto

$a_{entrada}$ = moles de reactivo limitante en la alimentación

Resolviendo se obtiene:

$$\begin{aligned} Y &= \frac{P}{a_{entrada}} \\ Y &= \frac{0,01297}{0,0138} \end{aligned}$$

$$Y = 0,9398$$

Encontrando el porcentaje teórico de moles de producto por mol de ácido barbitúrico cargado:

$$Y = \frac{P}{a_{entrada}} \cdot 100\%$$

$$Y = \frac{0,01297}{0,0138} \cdot 100\%$$

$$Y = 94 \%$$

Por lo tanto, el rendimiento esperado de la reacción será del 94 % lo que implica que los cálculos realizados para el diseño del reactor deberán considerar este grado de impureza en adición al factor de error típico o sobredimensionamiento.

3.2.4.4. Cálculo de la selectividad

La selectividad se determina resolviendo la siguiente ecuación:

$$S = \frac{P}{X_A \cdot a_{entrada}} * 100 \% \quad \text{Ec. 5}$$

Donde:

P = moles del producto

X_A = Conversión de la reacción

$a_{entrada}$ = moles de reactivo limitante en la alimentación

Reemplazando los datos de la ecuación con los valores obtenidos:

$$S = \frac{P}{X_A \cdot a_{entrada}} * 100 \%$$

$$S = \frac{0,01297}{0,9348 \cdot 0,0138} * 100 \%$$

$$S = 100\%$$

El valor presentado indica que el producto final tendrá la totalidad del producto deseado.

3.2.4.5. Cálculo de la velocidad de reacción

Al considerarse a la reacción, como de segundo orden con un reactante debido a la estequiometría perfecta, se aplican la ecuación cinética de segundo orden.

$$\frac{a}{a_0} = \frac{1}{1+a_0kt} \quad \text{Ec. 6}$$

Donde:

a = Concentración de reactivo limitante a un tiempo determinado

a_0 = Concentración inicial del reactivo limitante

k = Constante cinética de reacción

t = tiempo determinado en la reacción

Separando los términos y despejando el término de la constante cinética se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{a(1 + a_0kt)}{1} &= \frac{1(a_0)}{1} \\ \frac{1 + a_0kt}{1} &= \frac{a_0}{a} \\ a_0kt &= \frac{a_0}{a} - 1 \\ k &= \frac{a_0}{aa_0t} - \frac{1}{a_0t} \\ k &= \frac{1}{at} - \frac{1}{a_0t} \end{aligned}$$

Reemplazando los valores de la concentración del reactivo limitante considerando que la reacción finaliza a los ciento veinte minutos y por lo tanto ese es el tiempo que se considera, se obtiene:

$$\begin{aligned} k &= \frac{1}{a_{120t}} - \frac{1}{a_0t} \\ k &= \frac{1}{9 \cdot 10^{-4} \text{mol} \cdot 120 \text{min}} - \frac{1}{0,0138 \cdot 120 \text{min}} \\ k &= 8,655 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \end{aligned}$$

Para obtener la velocidad de reacción se aplica la ecuación:

$$\mathcal{R} = ka^2 \quad \text{Ec. 1}$$

Donde:

\mathcal{R} = Velocidad de reacción

k = Constante cinética de reacción

a = Concentración inicial de la especie analizada

Reemplazando el valor de la constante cinética de la reacción y resolviendo se obtiene:

$$\begin{aligned}\mathcal{R} &= -ka^2 \\ \mathcal{R} &= -8,655 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (0,0138 \text{ mol})^2 \\ \mathcal{R} &= -8,655 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,9044 \cdot 10^{-4} \text{ mol}^2 \\ \mathcal{R} &= -1,64 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1}\end{aligned}$$

El resultado obtenido implica que por cada minuto de reacción se consumirá teóricamente, 0,00164 moles de reactivos alimentados en el reactor.

3.2.5. Cálculos del cuerpo del Reactor

Son cálculos destinados a la determinación de las medidas apropiadas de las dimensiones que corresponden al cuerpo del reactor para un funcionamiento correcto y acorde con el volumen y masas de los componentes involucrados en la reacción.

3.2.5.1. Calculo del volumen del reactor

Se proyecta, producir 100 kg de producto final por cada carga, tenemos:

Masa = 100 Kg de fármaco

Peso molecular: $255,23 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$

El número de moles se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$n = \frac{m}{M}$$

Donde:

n = Número de moles de la especie

m = Masa

M = Peso molecular

Reemplazando los valores en la ecuación tenemos:

$$\mathbf{n} = \frac{m}{M}$$
$$\mathbf{n} = \frac{100 \text{ kg}}{255,23 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \cdot 1000 \frac{\text{g}}{\text{kg}}$$
$$\mathbf{n} = 391,8 \text{ mol}$$

El valor obtenido representa el número de moles teóricas que se espera obtener al final de la reacción.

Considerando el rendimiento de la reacción que es de un noventa y cuatro por ciento:

$$\mathbf{n}_R = \frac{n_T}{\gamma} \cdot 100\%$$

Donde:

\mathbf{n}_R = Número real de moles considerando el rendimiento

\mathbf{n}_T = Número ideal de moles de producto

γ = Rendimiento de la reacción

Reemplazando el número de moles en la fórmula de las moles reales obtenemos:

$$\mathbf{n}_R = \frac{n_T}{\gamma} \cdot 100\%$$
$$\mathbf{n}_R = \frac{391,8 \text{ mol}}{94} \cdot 100\%$$
$$\mathbf{n}_R = 416,8 \text{ mol}$$

Considerando la estequiometría de la reacción en función al reactivo límite, considerando que los dos reactivos se consumen en una relación de 1:1, la masa de reactivos se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\mathbf{m} = M \cdot n$$

Donde:

\mathbf{n} = Número de moles de la especie

\mathbf{m} = Masa

M = Peso molecular

Reemplazando los datos con los valores del ácido barbitúrico obtenemos:

$$M_{AB} = 128,09 \frac{g}{mol}$$

Entonces:

$$m = M \cdot n$$

$$m = 128,09 \frac{g}{mol} \cdot 416,8 \text{ mol}$$

$$m = 53,39 \text{ Kg De ácido Barbitúrico}$$

Realizando el cálculo similar para el Indole-3-carboxaldehido:

$$m = M \cdot n$$

$$m = 145,16 \frac{g}{mol} \cdot 416,8 \text{ mol}$$

$$m = 60,5 \text{ Kg De Indol-3-carboxaldehido}$$

La cantidad agregada del etanol está en relación molar 1:3 entre el alcohol etílico y el reactivo limitante respectivamente por lo tanto la cantidad de alcohol a agregar se puede determinar mediante la siguiente fórmula:

$$n_{EtOH} = 3 \cdot n_{RL}$$

Donde:

n_{EtOH} = Moles de alcohol

n_{RL} = Moles de reactivo limitante

Reemplazando los valores en la ecuación se obtiene:

$$n_{EtOH} = 3 \cdot n_{RL}$$

$$n_{EtOH} = 3 \cdot 416,8 \text{ Mol}$$

$$n_{EtOH} = 1250,4 \text{ Mol}$$

$$m = M \cdot n$$

$$m = 46,07 \frac{g}{mol} \cdot 1250,4 mol$$

$$m = 57,6 Kg \text{ De Etanol}$$

El volumen necesario para el reactor se calcula sumando los volúmenes individuales de cada especie, determinados con la siguiente ecuación:

$$\rho_x = \frac{m}{V}$$

Donde:

ρ_x = Densidad del compuesto

m = Masa

V = volumen

Despejando el término de volumen, obtenemos:

$$V = \frac{m}{\rho_x}$$

Reemplazando los términos con los valores de masa y densidad:

$$V_{AB} = \frac{53,39 Kg}{720 \frac{Kg}{m^3}}$$

$$V_{AB} = 0,0741 m^3$$

$$V_{I3C} = \frac{60,5Kg}{1220 \frac{Kg}{m^3}}$$

$$V_{I3C} = 0,0496 m^3$$

$$V_{EtOH} = \frac{57,6Kg}{790 \frac{Kg}{m^3}}$$

$$V_{EtOH} = 0,0729 m^3$$

Para encontrar el volumen requerido de reactor, se suman todos los volúmenes parciales:

$$V_T = V_{AB} + V_{I3C} + V_{EtOH}$$

Donde:

V_T = Volumen requerido

V_{AB} = Volumen Acido barbitúrico

V_{I3C} = Volumen Indole-3-carboxaldehido

V_{EtOH} = Volumen alcohol

Reemplazando los valores numéricos, obtenemos:

$$\begin{aligned}V_T &= V_{AB} + V_{I3C} + V_{EtOH} \\V_T &= 0,0741 + 0,0496 + 0,0729 \\V_T &= 0,1966 \text{ m}^3\end{aligned}$$

El valor obtenido representa el volumen teórico que posee el tanque antes de considerar el factor de error o sobredimensionamiento necesario para la operación real.

Se tomará en cuenta que:

Volumen Teórico: 100%

Volumen Útil (real): 75-80 %

Entonces el volumen necesario para el reactor considerando el factor de seguridad de veinte y cinco por ciento es:

$$\begin{aligned}V_R &= \frac{V_T}{f} + (V_T * 0,25) && \text{Ec. 7} \\V_R &= 0,1966 \text{ m}^3 + (0,1966 \text{ m}^3 * 0,2) \\V_R &= 0,25 \text{ m}^3\end{aligned}$$

3.2.5.2. Cálculo del Diámetro del Reactor

El diámetro del reactor se determina utilizando la siguiente expresión:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad \text{Ec. 8}$$

Donde:

V = Volumen de reactor

π = Constante algebraica equivalente a 3,14

r = Radio del reactor

h = Altura del reactor

De esta expresión, se despeja el término radio del reactor:

$$r^2 = \frac{V}{\pi \cdot h} \quad \text{Ec. 8.1.}$$

Considerando que:

$$\emptyset = 2r \rightarrow r = \frac{\emptyset}{2}$$

Donde:

\emptyset = Diámetro

r = Radio

Reemplazando la relación del radio con el diámetro obtenemos:

$$\left(\frac{\emptyset}{2}\right)^2 = \frac{V}{\pi \cdot h}$$

Teniendo en cuenta el intervalo aconsejable de la relación entre altura y diámetro de un reactor, que es:

$$h = (1,2 - 2,0)\emptyset$$

Tomando en cuenta el valor de 1,2 para el diseño del reactor y reemplazando con el término de la altura en la ecuación obtenemos:

$$\left(\frac{\emptyset}{2}\right)^2 = \frac{V}{\pi \cdot 1,2\emptyset}$$

Despejamos la expresión del diámetro:

$$\left(\frac{\emptyset}{2}\right)^2 \cdot \emptyset = \frac{V}{\pi \cdot 1,2}$$

$$\frac{\phi^2}{4} \cdot \phi = \frac{V}{\pi \cdot 1,2}$$

$$\frac{\phi^3}{4} = \frac{V}{\pi \cdot 1,2}$$

$$\phi^3 = \frac{4V}{\pi \cdot 1,2}$$

$$\phi = \sqrt[3]{\frac{4V}{\pi \cdot 1,2}}$$

Reemplazando el término del volumen del reactor:

$$\phi = \sqrt[3]{\frac{4V}{\pi \cdot 1,2}}$$

$$\phi = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 0,25 \text{ m}^3}{\pi \cdot 1,2}}$$

$$\phi = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 0,25 \text{ m}^3}{\pi \cdot 1,2}}$$

$$\phi = \sqrt[3]{0,2652 \text{ m}^3}$$

$$\phi = 0,6425 \text{ m}$$

$$\phi = 64,25 \text{ cm}$$

3.2.5.3. Cálculo de la altura del reactor

Tomando en cuenta la relación de medida entre la altura y el diámetro del reactor tenemos:

$$h = 1,2\phi$$

Ec. 9

$$h = 1,2 \cdot 0,642 \text{ m}$$

$$h = 0,771 \text{ m}$$

$$h = 77,1 \text{ cm}$$

3.2.5.4. Cálculo del diseño del agitador

Proporciones de un Agitador

Las proporciones típicas de un agitador son:

Tabla 5-3: Proporciones de un agitador

$\frac{D_a}{D_t} = \frac{1}{3}$	$\frac{H}{D_t} = 1,2$	$\frac{j}{D_t} = \frac{1}{12}$
$\frac{E}{D_t} = \frac{1}{3}$	$\frac{W}{D_a} = \frac{1}{5}$	$\frac{L}{D_a} = \frac{1}{4}$

Fuente: (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 262)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

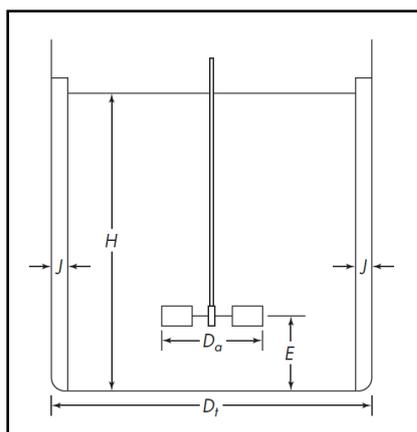


Figura 13-3: Diseño del agitador

Fuente: (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 263)

Realizado por: CORDOVA, E. 2018

Donde:

D_a = Diámetro del agitador

D_t = Diámetro del tanque reactor

H = Altura del tanque reactor

j = Ancho de los deflectores

E = Distancia entre el agitador y el fondo del tanque

W = Ancho de paleta

L = Altura de paleta

Cálculo del diámetro del Agitador

Se define como la medida horizontal total del cuerpo del agitador, incluyendo las paletas y sus enlaces con el eje de rotación.

Se encuentra con la siguiente relación:

$$\frac{D_a}{D_t} = \frac{1}{3}$$

Ec. 10

Donde:

D_a = Diámetro del agitador

D_t = Diámetro del tanque reactor

Despejando el término diámetro del agitador:

$$D_a = \frac{1}{3} \cdot D_t$$

Reemplazando con los valores obtenidos para el diámetro del reactor:

$$D_a = \frac{1}{3} \cdot 64,25 \text{ cm}$$

$$D_a = 21,42 \text{ cm}$$

$$D_a = 0,2142 \text{ m}$$

Calculo del ancho de los deflectores

Los deflectores son barras metálicas colocadas en el interior del reactor generalmente cuatro, cuya función es la de reducir el movimiento tangencial (McCabe, Warren., Smith, Julian C., Harriot, 2007, p. 261).

El tamaño vertical de estas barras está dado por la altura del reactor, mientras que su ancho se encuentra con la siguiente relación:

$$\frac{j}{D_t} = \frac{1}{12} \quad \text{Ec. 11}$$

Donde:

j = Ancho de los deflectores

D_t = Diámetro del tanque reactor

Despejando el término de ancho de los deflectores:

$$j = \frac{1}{12} \cdot D_t$$

Reemplazando con los valores obtenidos para el diámetro del reactor:

$$j = \frac{1}{12} \cdot 64,25 \text{ cm}$$

$$j = 5,354 \text{ cm}$$

$$j = 0,0534 \text{ m}$$

Cálculo de la distancia entre el agitador y el fondo del tanque

Se determina, utilizando la siguiente relación:

$$\frac{E}{D_t} = \frac{1}{3} \quad \text{Ec. 12}$$

Donde:

E = Distancia entre el agitador y el fondo del tanque

D_t = Diámetro del tanque reactor

Despejando el término de la distancia entre el agitador y el fondo del tanque:

$$E = \frac{1}{3} \cdot D_t$$

Reemplazando con los valores obtenidos para el diámetro del reactor:

$$E = \frac{1}{3} \cdot 64,25 \text{ cm}$$

$$E = 21,42 \text{ cm}$$

$$E = 0,2142 \text{ m}$$

Cálculo del Ancho de las paletas

El ancho de paletas, se refiere a la magnitud horizontal del cuerpo de la paleta de agitación.

Se encuentra con la siguiente relación:

$$\frac{W}{D_a} = \frac{1}{5} \quad \text{Ec. 13}$$

Donde:

W = Ancho de paleta

D_a = Diámetro del agitador

Despejando el término de ancho de paleta:

$$W = \frac{1}{5} \cdot D_a$$

Reemplazando con los valores obtenidos para el diámetro del agitador:

$$W = \frac{1}{5} \cdot 21,42 \text{ cm}$$

$$W = 4,284 \text{ cm}$$

$$W = 0,04284 \text{ m}$$

Cálculo de la altura de las paletas

El ancho de paletas, se refiere a la magnitud vertical del cuerpo de la paleta de agitación.

Se encuentra con la siguiente relación:

$$\frac{L}{D_a} = \frac{1}{4}$$

Ec. 14

Donde:

L = Altura de paleta

D_a = Diámetro del agitador

Despejando el término de altura de paleta:

$$L = \frac{1}{4} \cdot D_a$$

Reemplazando con los valores obtenidos para el diámetro del agitador:

$$W = \frac{1}{4} \cdot 21,42 \text{ cm}$$

$$W = 5,355 \text{ cm}$$

$$W = 0,05355 \text{ m}$$

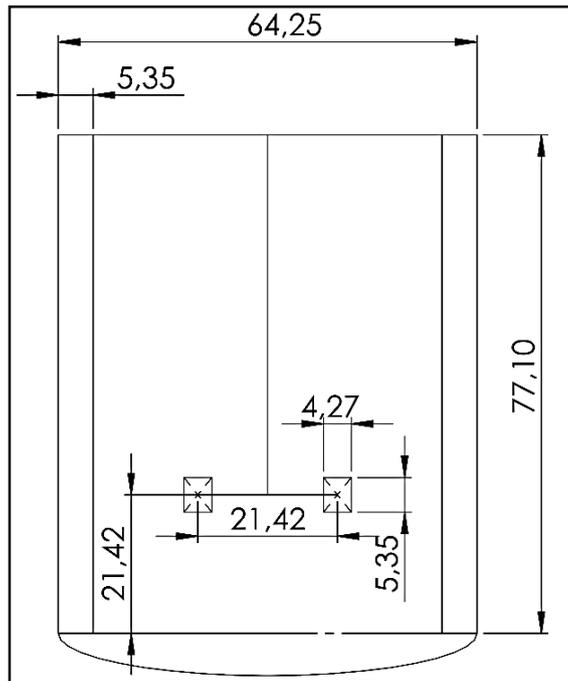


Figura 14-3: Medidas del Agitador
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.5.5. Calculo de la Potencia del agitador

La potencia que el agitador comunica al fluido, es producida por un motor que se conecta al eje de rotación al cual se encuentran anexadas las paletas de agitador.

La potencia requerida se calcula con la siguiente ecuación:

$$P = N_p n^3 D_a^3 \rho \quad \text{Ec. 15}$$

Donde:

P = Consumo de energía

N_p = Número de potencia

n = Frecuencia del agitador

D_a = Diámetro del agitador

ρ = Densidad de la mezcla

Cálculo del número de Potencia

El número de potencia representado con la siguiente ecuación:

$$N_p = \frac{P}{\rho n^3 D_a^5}$$

Donde:

N_p = Número de potencia

P = Consumo de energía

ρ = Densidad de la mezcla

n = Frecuencia del agitador

D_a = Diámetro del agitador

Es una relación con el número de Reynolds, y se encuentra en función del gráfico en el **Anexo 1**

Cálculo del Número de Reynolds

El factor adimensional de Reynolds para fluidos agitados se calcula con la siguiente ecuación:

$$Re = \frac{nD_a^2\rho}{\mu}$$

Re = Número de Reynolds

n = Frecuencia del agitador

D_a = Diámetro del agitador

ρ = Densidad de la mezcla

μ = Viscosidad dinámica del fluido

Calculo de la densidad

Debido a que el fluido es una mezcla de componentes, la densidad promedio se calcula a partir de las fracciones de cada componente y sus densidades individuales:

$$\rho = X_{AB}\rho_{AB} + X_{I3B}\rho_{I3B} + X_{EtOH}\rho_{EtOH}$$

Donde:

ρ = Densidad final

X_x = Fracción del componente

ρ_x = Densidad del componente

Las fracciones de los componentes de encuentra mediante la siguiente ecuación:

$$X_x = \frac{m_x}{m_t}$$

Donde:

X_x = Fracción del componente

m_x = masa del componente

m_t = masa total del fluido

Reemplazando los valores obtenemos:

$$X_{AB} = \frac{53,39 \text{ Kg}}{171,49 \text{ Kg}}$$

$$X_{AB} = 0,314$$

$$X_{I3C} = \frac{60,5 \text{ Kg}}{171,49 \text{ Kg}}$$

$$X_{I3C} = 0,35$$

$$X_{EtOH} = \frac{57,6 \text{ Kg}}{171,49 \text{ Kg}}$$

$$X_{EtOH} = 0,336$$

Reemplazando los valores determinados en la ecuación de la densidad obtenemos:

$$\rho = 0,314 \cdot 720 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3} + 0,35 \cdot 1220 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3} + 0,336 \cdot 790 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3}$$

$$\rho = 226,08 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3} + 427 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3} + 265,44 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3}$$

$$\rho = 918,52 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3}$$

Con los datos calculados, se resuelve la ecuación del número de Reynolds

$$Re = \frac{2 \frac{\text{rev}}{\text{s}} \cdot (0,2142\text{m})^2 \cdot 918,52 \frac{\text{Kg}}{\text{m}^3}}{9,6 \cdot 10^{-3} \text{Pa} \cdot \text{s}}$$

$$Re = 8779,34$$

En función al número de Reynolds determinado el número de potencia será:

$$N_p = 6$$

Calculo del consumo de energía

Se determina mediante la siguiente ecuación:

$$P = N_p n^3 D_a^5 \rho$$

Donde:

P = Consumo de energía

N_p = Número de potencia

n = Frecuencia del agitador

D_a = Diámetro del agitador

ρ = Densidad de la mezcla

Reemplazando los valores numéricos, se obtiene:

$$P = 6 \cdot \left(2 \frac{rev}{s}\right)^3 \cdot (0,2142 m)^3 \cdot 918,5 \frac{Kg}{m^3}$$

$$P = 6 \cdot 8 \frac{rev^3}{s^3} \cdot 9,82 \cdot 10^{-3} m^3 \cdot 918,5 \frac{Kg}{m^3}$$

$$P = 433,3 \text{ watts}$$

$$P = 0,58 \text{ HP}$$

Considerando el factor de seguridad de 20 % entonces:

$$P_R = P_T + f_S \cdot P_T$$

Donde:

P_R = Potencia real

P_T = Potencia teórica

f_S = Factor de seguridad

Resolviendo la ecuación tenemos:

$$P_R = 0,58 \text{ HP} + 0,2 \cdot 0,58 \text{ HP}$$

$$P_R = 0,69 \text{ HP}$$

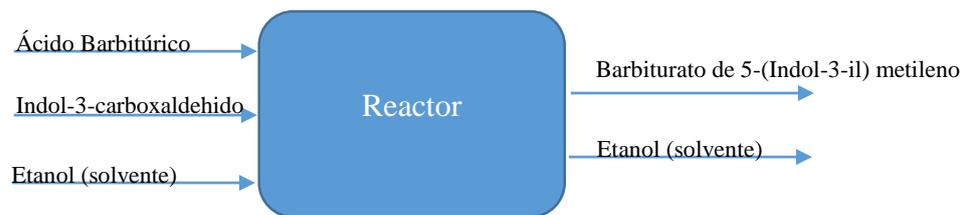
El impulsador deberá tener una potencia mínima de 1 HP.

3.2.6. Balance de Masa

El balance de masa es calculado de acuerdo a la ley de la conservación de la masa que para el reactor es el siguiente

$$\sum Entradas = \sum Salidas$$

$$\begin{aligned} &Masa \text{ \u00c1cido barbit\u00farico} + Masa \text{ Indol - 3 - carbardehido} + Masa \text{ etanol} \\ &= \text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} + Masa \text{ etanol} \end{aligned}$$



Para el c\u00e1lculo de la masa de las entradas se realiza los siguientes c\u00e1lculos:

Se proyecta, producir 100 kg de producto final por cada carga, Tenemos:

Masa = 100 Kg de f\u00e1rmaco

Peso molecular: $255,23 \frac{g}{mol}$

El n\u00famero de moles se obtiene a partir de la siguiente ecuaci\u00f3n:

$$n = \frac{m}{M}$$

Donde:

n = N\u00famero de moles de la especie

m = Masa

M = Peso molecular

Reemplazando los valores en la ecuaci\u00f3n tenemos:

$$n = \frac{m}{M}$$

$$n = \frac{100 \text{ kg}}{255,23 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \cdot 1000 \frac{\text{g}}{\text{kg}}$$

$$n = 391,8 \text{ mol}$$

Considerando el rendimiento de la reacción que es de un noventa y cuatro por ciento:

$$n_R = \frac{n_T}{\gamma} \cdot 100\%$$

Donde:

n_R = Número real de moles considerando el rendimiento

n_T = Número ideal de moles de producto

γ = Rendimiento de la reacción

Reemplazando el número de moles en la fórmula de las moles reales obtenemos:

$$n_R = \frac{n_T}{\gamma} \cdot 100\%$$

$$n_R = \frac{391,8 \text{ mol}}{94} \cdot 100\%$$

$$n_R = 416,8 \text{ mol}$$

Considerando la estequiometria de la reacción en función al reactivo limite, considerando que los dos reactivos se consumen en una relación de 1:1, la masa de reactivos se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$m = M \cdot n$$

Donde:

n = Número de moles de la especie

m = Masa

M = Peso molecular

Reemplazando los datos con los valores del ácido barbitúrico obtenemos:

$$M_{AB} = 128,09 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

Entonces:

$$\begin{aligned}m &= M \cdot n \\m &= 128,09 \frac{g}{mol} \cdot 416,8 \text{ mol} \\m &= 53,39 \text{ Kg De ácido Barbitúrico}\end{aligned}$$

Realizando el cálculo similar para el Indole-3-carboxaldehido

$$\begin{aligned}m &= M \cdot n \\m &= 145,16 \frac{g}{mol} \cdot 416,8 \text{ mol} \\m &= 60,5 \text{ Kg De Indole-3-carboxaldehido}\end{aligned}$$

La cantidad agregada del etanol está en relación molar 1:3 entre el alcohol etílico y el reactivo limitante respectivamente por lo tanto la cantidad de alcohol a agregar se puede determinar mediante la siguiente fórmula:

$$n_{EtOH} = 3 \cdot n_{RL}$$

Donde:

n_{EtOH} = Moles de alcohol

n_{RL} = Moles de reactivo limitante

Reemplazando los valores en la ecuación se obtiene:

$$\begin{aligned}n_{EtOH} &= 3 \cdot n_{RL} \\n_{EtOH} &= 3 \cdot 416,8 \text{ Mol} \\n_{EtOH} &= 1250,4 \text{ Mol} \\m &= M \cdot n \\m &= 46,07 \frac{g}{mol} \cdot 1250,4 \text{ mol} \\m &= 57,6 \text{ Kg De Etanol}\end{aligned}$$

Aplicando la ecuación para el balance de masa obtenemos

$$\begin{aligned}\text{Masa Ácido barbiturico} + \text{Masa Indol} - 3 - \text{carbardehido} + \text{Masa etanol} \\= \text{Barbiturato de 5} - (\text{Indol} - 3 - \text{il})\text{metileno} + \text{Masa etanol}\end{aligned}$$

$53,39 \text{ kg} + 60,5 \text{ kg} + 57,6 \text{ kg} = \text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} + \text{Masa etanol}$
 $53,39 \text{ kg} + 60,5 \text{ kg} + 57,6 \text{ kg} = \text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} + \text{Masa etanol}$
 $\text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} + \text{Masa etanol} = 171,49 \text{ Kg}$

Considerando que el etanol no reacciona y se recupera en su totalidad:

$$\text{Barbiturato de 5 - (Indol - 3 - il)metileno} = 113,89 \text{ Kg}$$

Por lo tanto teóricamente se debe obtener 113,89 Kg, sin embargo tomando en cuenta el rendimiento de la reacción se obtendrá los 100 Kg esperados.

3.2.7. Balance de Energía

3.2.7.1. Calculo de la cantidad de calor necesaria

Se define como calor necesario, a la cantidad de energía calorífica requerida para calentar el fluido dentro del reactor hasta la temperatura requerida

El calor requerido, se calcula con la siguiente ecuación:

$$\frac{h_j D_t}{k} = a \cdot \left(\frac{D_a^2 n \rho}{\mu} \right)^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{C_p \mu}{k} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{\mu}{\mu_w} \right)^{0,24} \quad \text{Ec. 18}$$

Donde:

h_j = Coeficiente de transferencia de calor

k = Coeficiente de conductividad térmica

D_t = Diámetro del tanque interno

a = Coeficiente dependiente del tipo de agitador y calentador

D_a = Diámetro del reactor

n = Frecuencia de agitación en rev/s

ρ = Densidad del fluido

μ = Viscosidad del Fluido

C_p = Capacidad calorífica del fluido

El valor de **a** de acuerdo al tipo de agitador y superficie de calentamiento es 0,36. Obteniéndose una la siguiente ecuación:

$$\frac{h_j D_t}{k} = 0,36 \cdot \left(\frac{D_a^2 n \rho}{\mu} \right)^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{C_p \mu}{k} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot \left(\frac{\mu}{\mu_w} \right)^{0,24}$$

Resolviendo la ecuación con obtenemos

$$\frac{h_j D_t}{k} = 0,36 \cdot (8779,34)^{\frac{2}{3}} \cdot \left(\frac{2428 \frac{J}{Kg \cdot ^\circ C} \cdot 9,6 \cdot 10^{-3} Pa \cdot s}{0,16 \frac{W}{m \cdot ^\circ C}} \right)^{\frac{1}{3}} \cdot (1)^{0,24}$$

$$\frac{h_j D_t}{k} = 0,36 \cdot 425,573 \cdot 5,26 \cdot 1$$

$$\frac{h_j D_t}{k} = 805,86$$

Despejando el término del coeficiente de transferencia de calor:

$$h_j = \frac{805,86 \cdot k}{D_t}$$

Resolviendo la ecuación obtenemos:

$$h_j = \frac{805,86 \cdot 0,16 \frac{W}{m \cdot ^\circ C}}{0,6425}$$

$$h_j = 200,68 \frac{W}{m \cdot ^\circ C}$$

3.2.7.2. Cálculo del coeficiente del lado del vapor

Se encuentra aplicando la siguiente ecuación:

$$h_0 = \frac{11915}{L^{\frac{1}{4}} \cdot \Delta T^{\frac{1}{3}}}$$

Ec. 19

Donde:

h_0 = Coeficiente del lado del vapor

L = Altura del fluido en el tanque

ΔT = Variación de la temperatura del fluido y vapor

Resolviendo la ecuación con iteraciones consecutivas y suponiendo $h_0 = 1000$ y $T_V = 100$ °C, obtenemos

Calor que gana el líquido = Calor que pierde el vapor

$$h_0 \cdot (100 - T_S)^\circ\text{C} = h_j \cdot (T_S - 20)^\circ\text{C}$$

Sustituyendo los valores de los coeficientes y resolviendo obtenemos:

$$1000 \cdot (100 - T_S)^\circ\text{C} = 200,68 \cdot (T_S - 20)^\circ\text{C}$$

$$100000 - 1000T_S = 200,68T_S - 4013,6$$

$$1200,68T_S = 104013,6$$

$$T_S = \frac{104013,6}{1200,68}$$

$$T_S = 86,63^\circ\text{C}$$

Determinado la diferencia de temperatura promedio:

$$\Delta T = \frac{T_V - T_S}{2}$$

$$\Delta T = \frac{(100 - 86,63)^\circ\text{C}}{2}$$

$$\Delta T = 6,68^\circ\text{C}$$

Resolviendo la ecuación del coeficiente de vapor con los valores determinados:

$$h_0 = \frac{11915}{0,6063^{\frac{1}{4}} \cdot 6,68^{\frac{1}{3}}}$$

$$h_0 = 7169,62$$

Resolviendo la ecuación con el valor del coeficiente h_0 nuevo:

$$7169,6 \cdot (100 - T_S)^\circ\text{C} = 200,68 \cdot (T_S - 20)^\circ\text{C}$$

$$716962,87 - 7169,6T_S = 200,68T_S - 4013,6$$

$$7370,28T_S = 720976,47$$

$$T_S = \frac{720976,47}{7370,28}$$

$$T_S = 97,82^\circ\text{C}$$

Determinado la diferencia de temperatura promedio:

$$\Delta T = \frac{T_V - T_S}{2}$$

$$\Delta T = \frac{(100 - 97,82)^\circ\text{C}}{2}$$

$$\Delta T = 1,09$$

Resolviendo la ecuación del coeficiente de vapor con los valores determinados:

$$h_0 = \frac{11915}{0,6063^{\frac{1}{4}} \cdot 1,09^{\frac{1}{3}}}$$

$$h_0 = 13120,38 \frac{W}{m \cdot ^\circ\text{C}}$$

3.2.7.3. Determinación del coeficiente total

$$U_i = \frac{1}{\frac{1}{h_j} + \partial_W + \frac{\epsilon_W \cdot D_R}{k \cdot D_C} + \frac{D_R}{D_C \cdot h_0} + \frac{D_R}{D_C} \cdot \partial_V} \quad \text{Ec. 20}$$

Donde:

U_i = Coeficiente total de transferencia de calor

h_j = Coeficiente de transferencia de calor

∂_W = Ensuciamientos de lado del fluido

ϵ_W = Espesor de la lámina de acero

k = Conductividad térmica de la pared

D_R = Diámetro del reactor

D_C = Diámetro del enchaquetado

h_0 = Coeficiente del lado del vapor

∂_V = Ensuciamientos de lado del vapor

Resolviendo la ecuación:

$$U_i = \frac{1}{\frac{1}{200,68} + 6,76 \cdot 10^{-4} + \frac{0,02 \cdot 0,6425}{13 \cdot 0,6625} + \frac{0,6425}{0,6625 \cdot 13120,38} + \frac{0,6425}{0,6625} \cdot 6,14 \cdot 10^{-5}}$$

$$U_i = \frac{1}{7,28 \cdot 10^{-3}}$$

$$U_i = 137,2 \frac{Kj}{hm^2\text{°C}}$$

3.2.7.4. Cálculo de la cantidad de calor necesaria para calentar el fluido

La cantidad de energía calorífica necesaria en el sistema se determina con la siguiente ecuación:

$$Q = m \cdot C_p \cdot \Delta T \quad \text{Ec. 21}$$

Donde:

Q = Calor necesario para calentar el fluido a la temperatura requerida

m = masa del fluido

C_p = Capacidad calorífica del fluido

ΔT = Diferencia de temperaturas

Resolviendo la ecuación obtenemos:

$$Q = 57,6Kg \cdot 2,44 \frac{Kj}{Kg \cdot K} \cdot (351 - 293)K$$

$$Q = 8151,55Kj$$

3.2.7.5. Cálculo de la temperatura del vapor de calentamiento

$$\Delta Tm = \frac{Q}{A \cdot U_i} \quad \text{Ec. 22}$$

Donde:

ΔTm = Diferencia de temperatura entre vapor y fluido

Q = Calor requerido para calentar el fluido

U_i = Coeficiente total de transferencia de calor

A = Área del reactor en contacto

Resolviendo la ecuación:

$$\Delta Tm = \frac{8151,55 \frac{Kj}{h}}{1,84m^2 \cdot 137,2 \frac{Kj}{hm^2\text{°C}}}$$

$$\Delta Tm = 32,3\text{°C}$$

$$T = \Delta Tm + T_F$$

$$T = 32 + 78$$

$$T = 110,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

En la tabla 7-3 se presenta un resumen de los parámetros calculados para la cinética, diseño y balances de masa y energía del reactor.

3.2.8. Resultados

En la tabla a continuación (Ver tabla 7-3) se representan los resultados numéricos de los cálculos realizados necesarios para el diseño adecuado del reactor

Tabla 6-3: Resumen de los parámetros calculados para la cinética, diseño y balances de masa y energía del reactor

Parámetro	Unidad	Valor
Fracción no reaccionada	S/U	0,0652
Conversión	S/U	0,9348
Rendimiento de la reacción	%	94
Selectividad	%	100
Velocidad de reacción	$mol \cdot min^{-1}$	$-1.64 \cdot 10^{-3}$
Volumen del reactor	m^3	0,25
Diámetro del reactor	m	0,6425
Altura del reactor	m	0,771
Diámetro del agitador	m	0,2142
Ancho de los deflectores	m	0,0534
Distancia entre el agitador y el fondo del tanque	m	0,2142
Ancho de las paletas	m	0,04284
Altura de las paletas	m	0,05355
Potencia del agitador	HP	0,69
Masa del ácido barbitúrico	Kg	53,39
Masa del indol-3-carboxaldehido	Kg	60,5
Masa de etanol	Kg	57,6
Masa de Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno	Kg	100
Coefficiente de transferencia de calor	$\frac{W}{m \cdot ^\circ C}$	200,68
Coefficiente del vapor	$\frac{W}{m \cdot ^\circ C}$	13120,38
Calor para calentar el fluido	Kj	8151,55
Calculo de la temperatura del vapor	$^\circ C$	$T = 110,3$

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.2.9. Simulación dinámica de fluidos computacional del proceso

La dinámica de fluidos computacional se ha convertido en una herramienta indispensable para ingeniería, dado que este tipo de simulación provee percepción de los detalles de cómo los productos y procesos trabajan, permitiendo que nuevos productos puedan ser evaluados en la computadora (Andersson, 2012). Para una correcta simulación con los resultados más cercanos a la realidad, es necesario ejecutar los siguientes procedimientos

3.2.9.1. Modelado de la geometría:

El modelado de la geometría se fundamenta en los cálculos realizados en la sección de diseño del reactor y del agitador, realizando modelos en dos dimensiones para el reactor y para el agitador. (Ver anexo C)

- **Generación de la red:** Para realizar un análisis completo del reactor y un estudio lo más aproximado a la realidad, es necesario que el programa de simulación identifique adecuadamente la geometría del cuerpo, esto se logra realizando un diseño del reactor en tres dimensiones y determinando un dominio computacional apropiado, en el caso del reactor, dichos valores están detallados en función a los cálculos realizados previamente teniendo una altura de 77,1 cm y un diámetro de base de 64,25 cm, con una chaqueta de 5 cm de espesor rodeando al reactor.

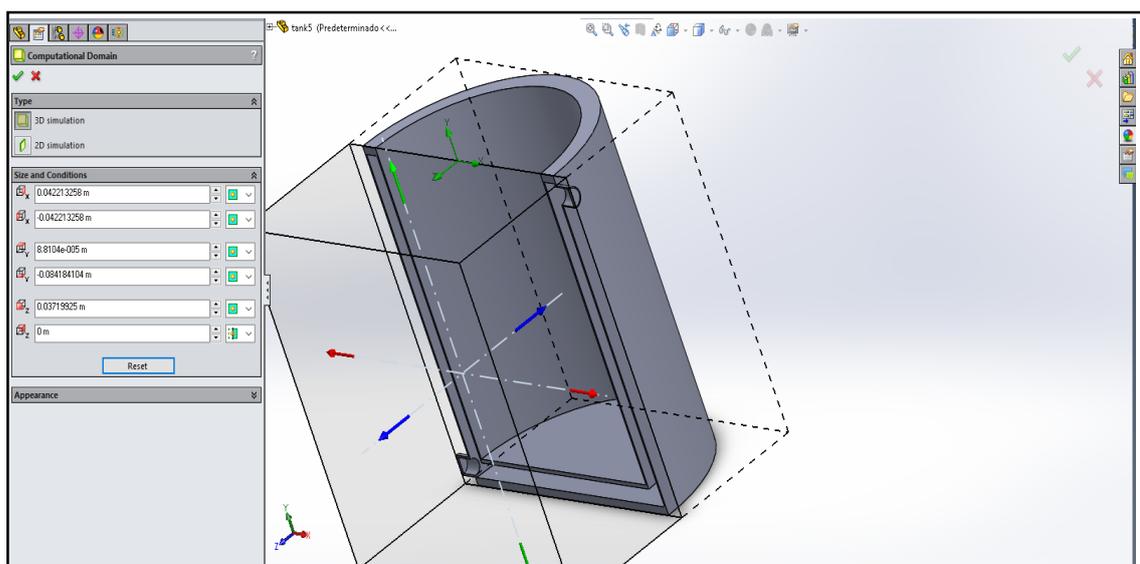


Figura 15-3: Generación de red o Mesh del reactor
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- Definición de modelos:** Para obtener los resultados esperados, es necesario establecer el sistema de medidas a utilizar así como también el área de estudio, en el proyecto, se ha elegido el sistema internacional por ser el que se tiene mayor dominio y se determina el área de estudio con transferencia de calor en sólidos.

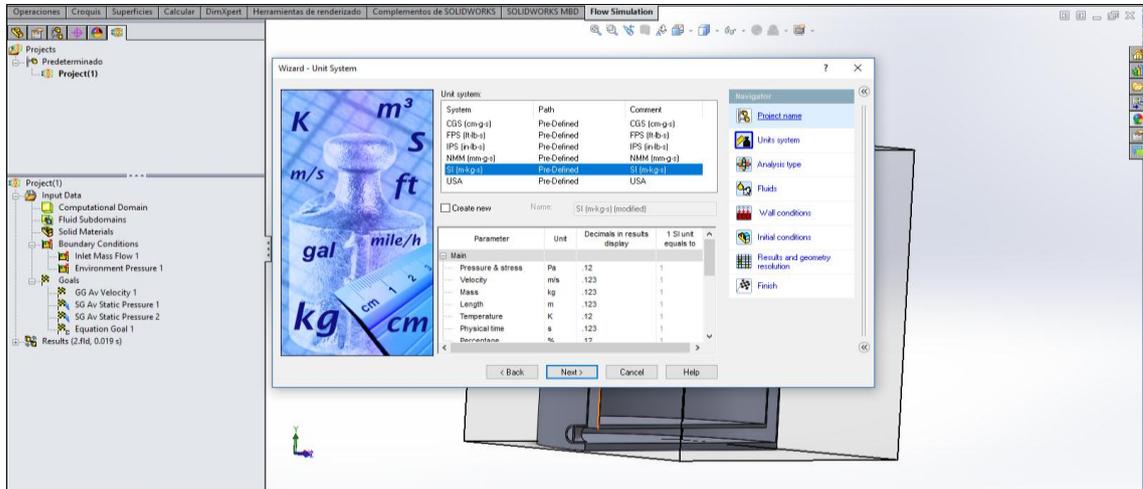


Figura 16-3: Definición de sistema a utilizar
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

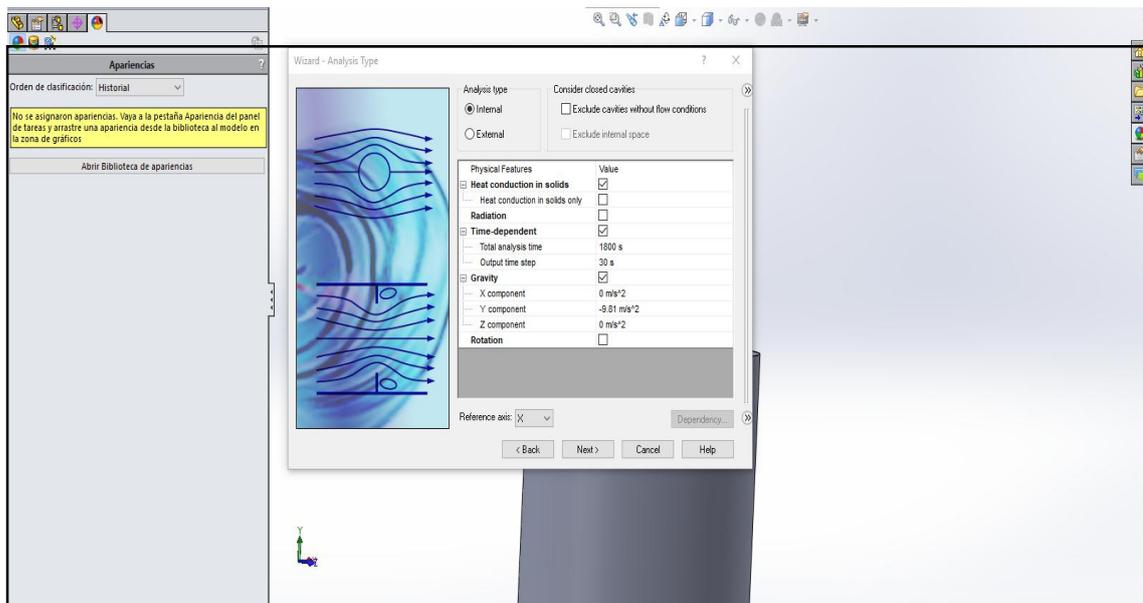


Figura 17-3: Establecimiento de propiedades de estudio
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

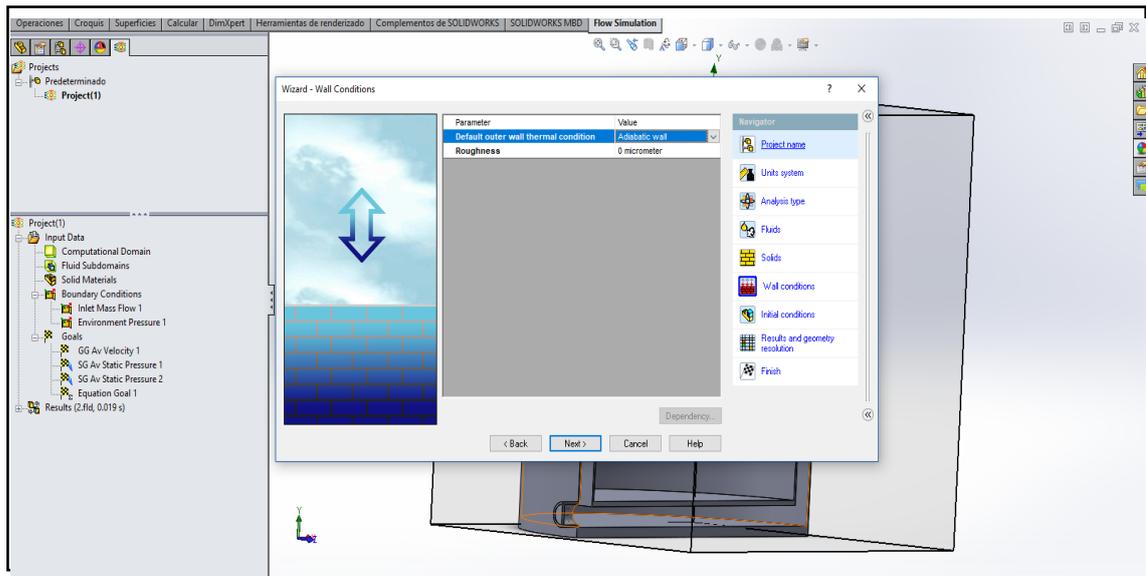


Figura 18-3: Definición de tipo de pared
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- **Establecimiento de propiedades:** Entre las propiedades que se necesita detallar, esta la clase de fluidos a utilizar que en este caso son alcohol etílico y agua, también el material de construcción del reactor, siendo este acero inoxidable

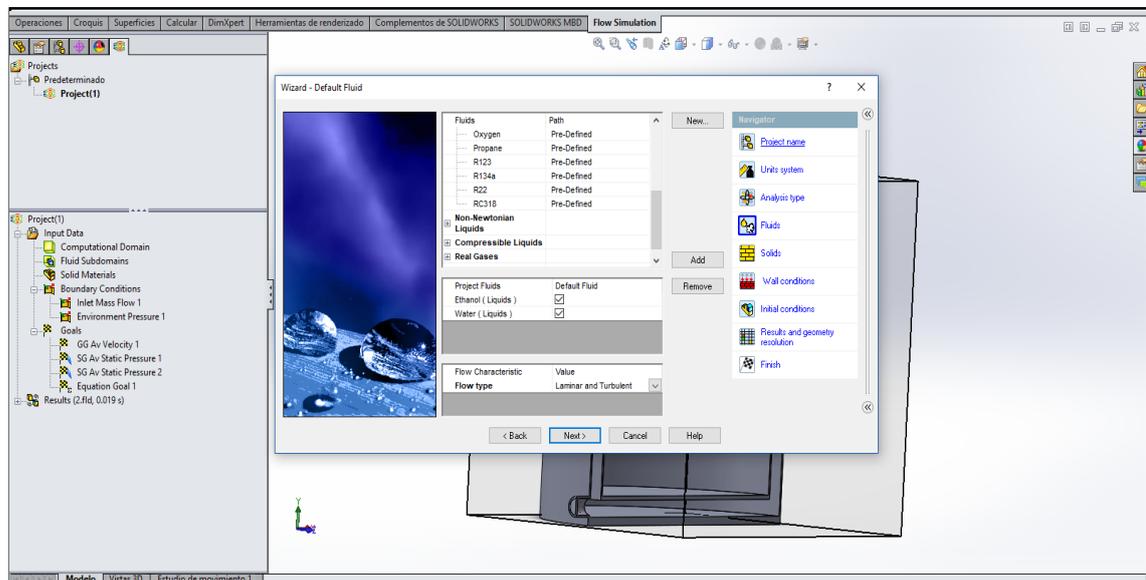


Figura 19-3: Establecimiento de fluidos a utilizar
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

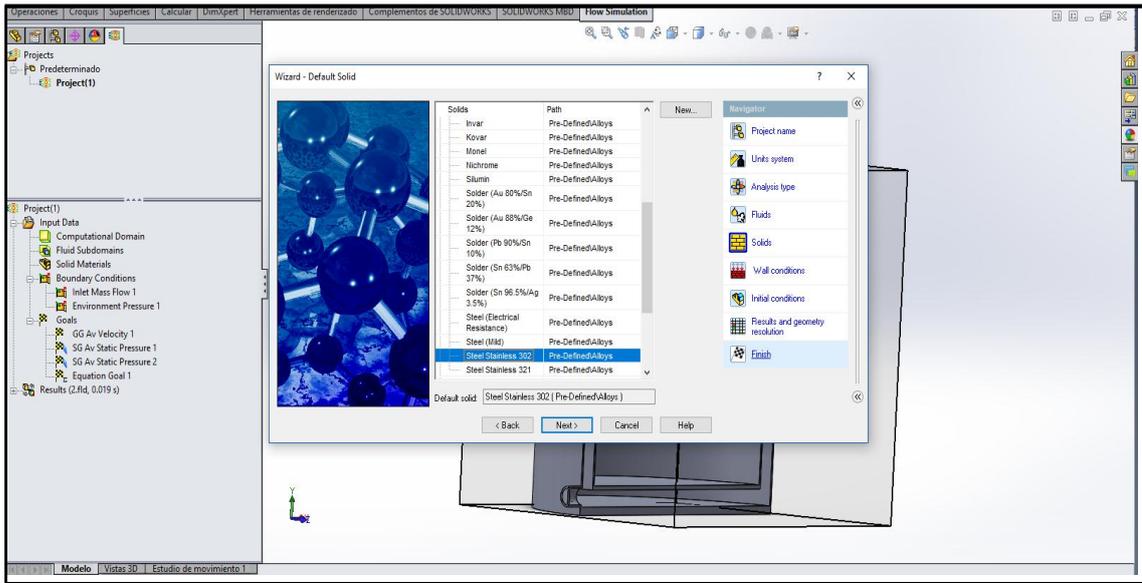


Figura 20-3: Establecimiento de materiales de construcción
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- **Establecimiento de condiciones de frontera:** Consiste en la definición de los fluidos de entrada y de salida, en este caso vapor de agua y agua respectivamente, el vapor de entrada tendrá una temperatura de 110 °C según lo calculado en la sección de balance de energía, por lo tanto se establece la temperatura inicial del sistema en 20 °C

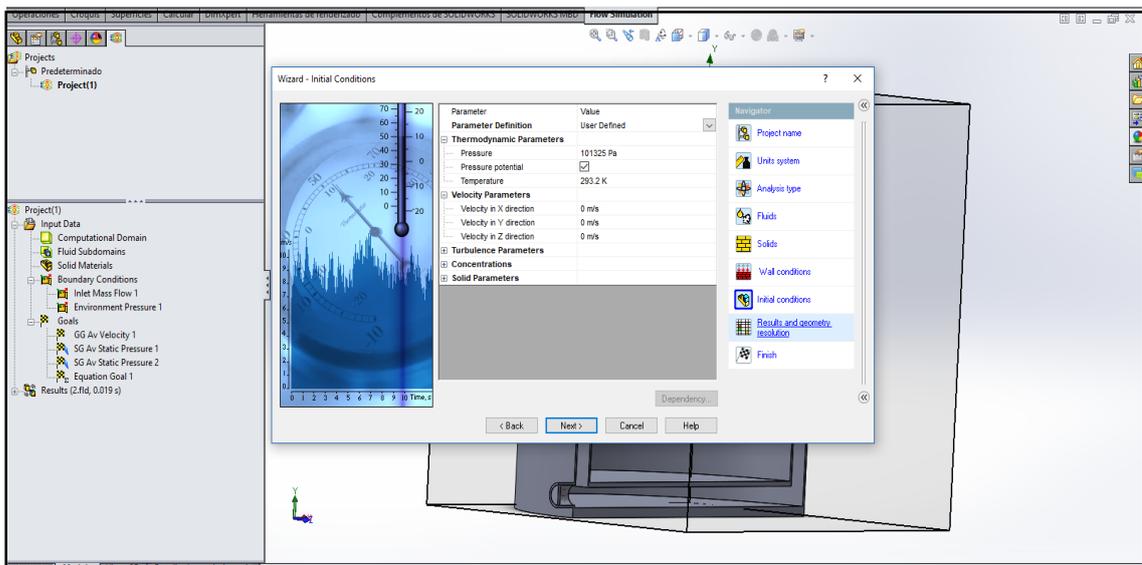


Figura 21-3: Establecimiento de condiciones de frontera
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

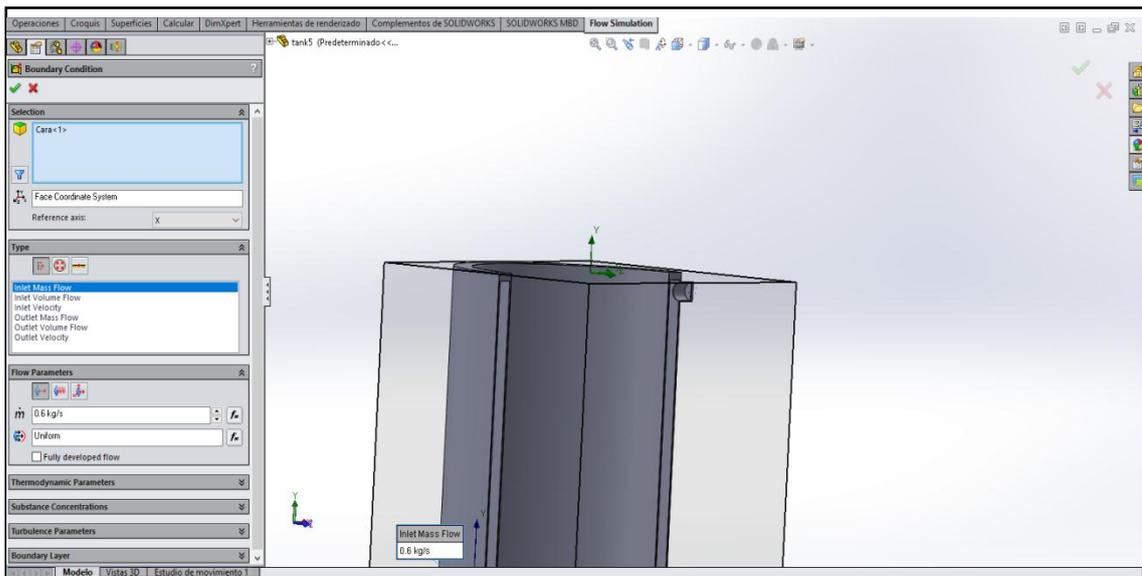


Figura 22-3: Establecimiento de condiciones de entrada
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

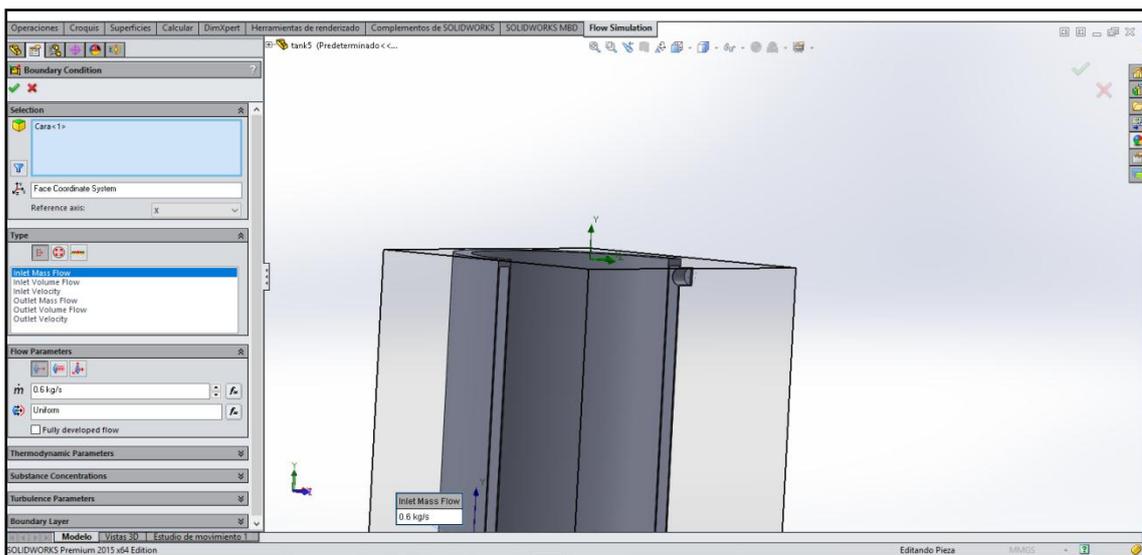


Figura 23-3: Establecimiento de condiciones de pared
Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- Solución:** En la solución del programa se utiliza un solver basado en las propiedades anteriormente establecidas, que ejecute 4,5 iteraciones por cada segundo colocando como meta del análisis 1800 segundos de estudio y de acuerdo a ese valor se determinara el tiempo en el cual se caliente el fluido a la temperatura deseada.

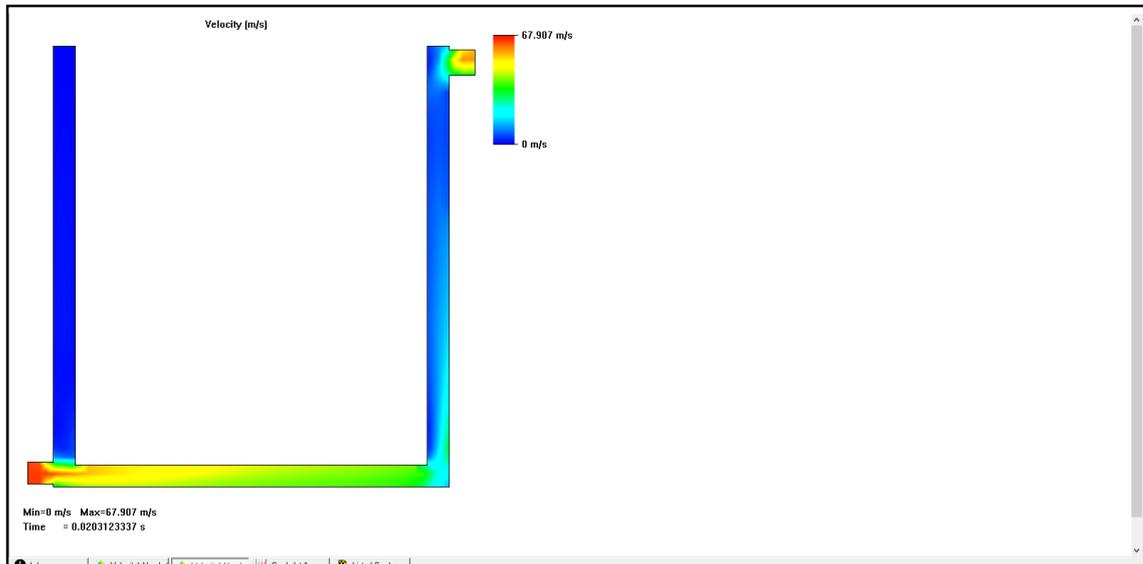


Figura 24-3: Resultados de cantidad de movimiento
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

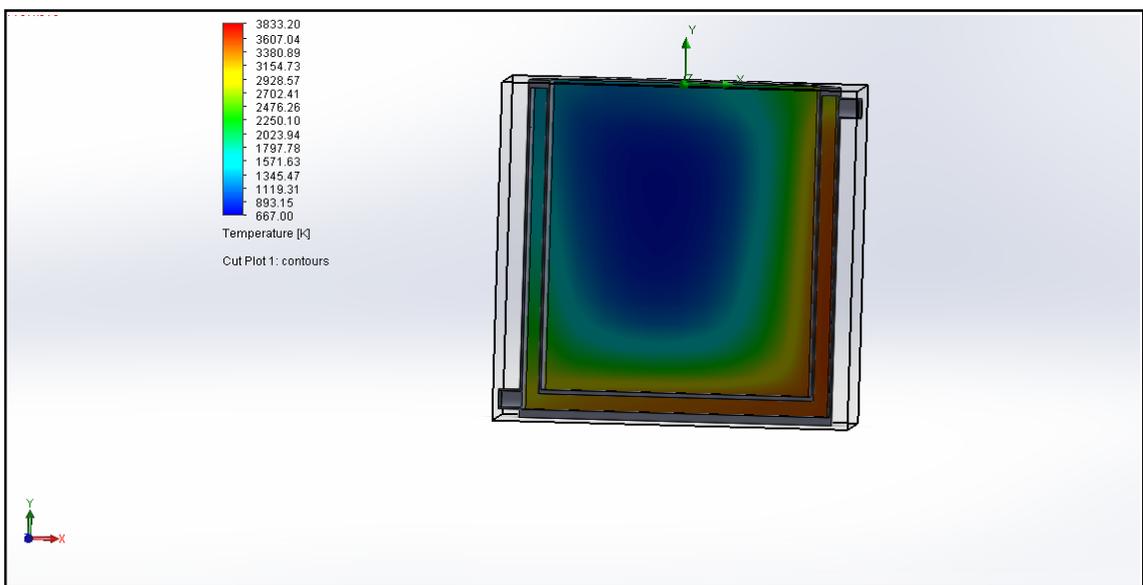


Figura 25-3: Gráfico Temperatura en el interior del reactor
 Realizado por: Edwin Córdova. 2018

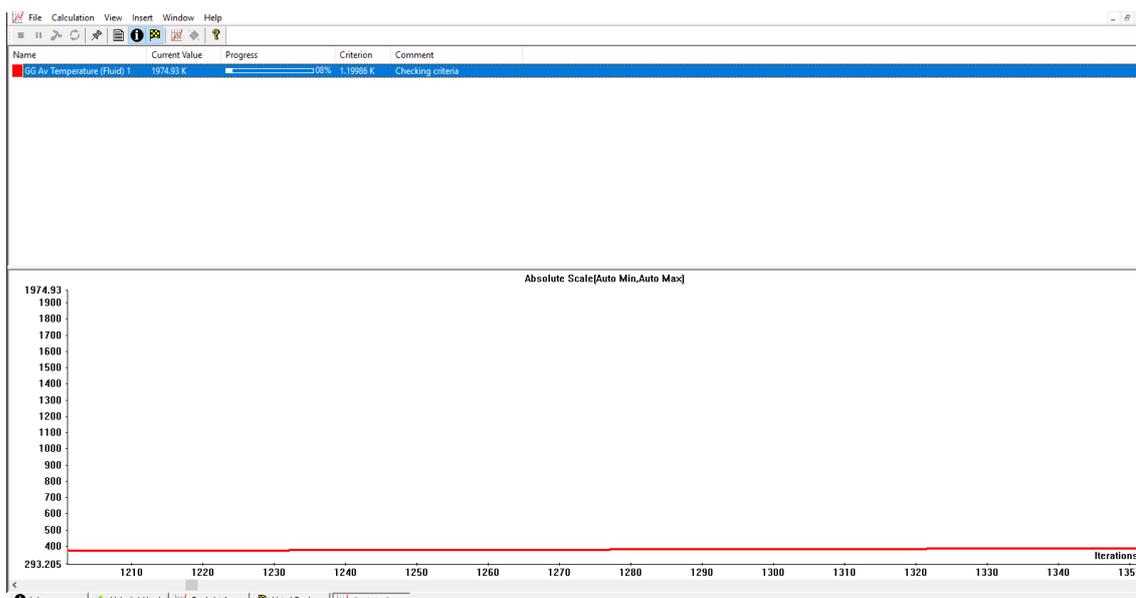


Figura 26-3: Gráfico Temperatura en función de iteración

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

- **Análisis de resultados:** En función de las condiciones establecidas y de acuerdo al solver, realizando una extrapolación de los resultados expresados en la tabla siguiente (Ver tabla 10-2), obtenemos:

Tabla 7-3. Temperaturas en función de la iteración

Temperatura (K)	Iteración
293,15	0
400	1420
500	2040
600	2450
700	2710

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Dado que el valor que se espera obtener es de 351,15, se realiza una extrapolación con los resultados obtenidos, resultando que la temperatura esperada se alcanza a las 1303,92 iteraciones, valor que representa 290 segundos. Por lo tanto en 4 minutos con 45 segundos se calienta el fluido al interior de la chaqueta a la temperatura deseada.

3.3. Proceso de producción

3.3.1. Materia prima, insumos, aditivos y reactivo

El proceso de producción de principios activos al tratarse de un proceso fundamentalmente relacionado con la química orgánica presenta grados de complejidad

para la síntesis que van desde lo más sencillo hasta procesos muy complicados. Dicha complejidad se evidencia en el mayor o menor número de etapas y actores en la reacción. El caso de la condensación de Knoevenagel entre ácido barbitúrico e indol-3-carboxaldehído, es un proceso sencillo, pues no requiere de catalizador, ni otros insumos para la purificación o recuperación.

Tabla 8-3. Componentes en el proceso

Tipo de componente	Nombre del compuesto
Materia prima	Ácido Barbitúrico Indol-3-carboxaldehído
Insumo	Alcohol etílico Agua destilada

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Materia prima

En la investigación se han tomado como materias primas al ácido barbitúrico y al indol-3-carboxaldehído por ser los reactivos que influyen en el producto final que ingresan en mayor cantidad.

Insumos

Se ha definido como insumo al alcohol etílico en la presente investigación debido a que a pesar de ingresar en mayor volumen que los otros componentes, la función del mismo es como solvente para facilitar la reacción.

En la tabla a continuación se presenta las cantidades de materia prima e insumos requeridos para la elaboración de producto final propuesto:

Tabla 9-3. Cantidades en el proceso

Componente	Cantidad
Ácido Barbitúrico	53,53 Kg
Indol-3-carboxaldehído	60,5 Kg
Alcohol etílico	72,3 L

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

A partir de la formulación indicada en la tabla 9-3, se espera obtener 100 Kg de principio activo puro.

3.3.2. Diagrama del proceso

En la figura 18-3, se presenta el diagrama de flujo correspondiente a la obtención de a escala industrial del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno.

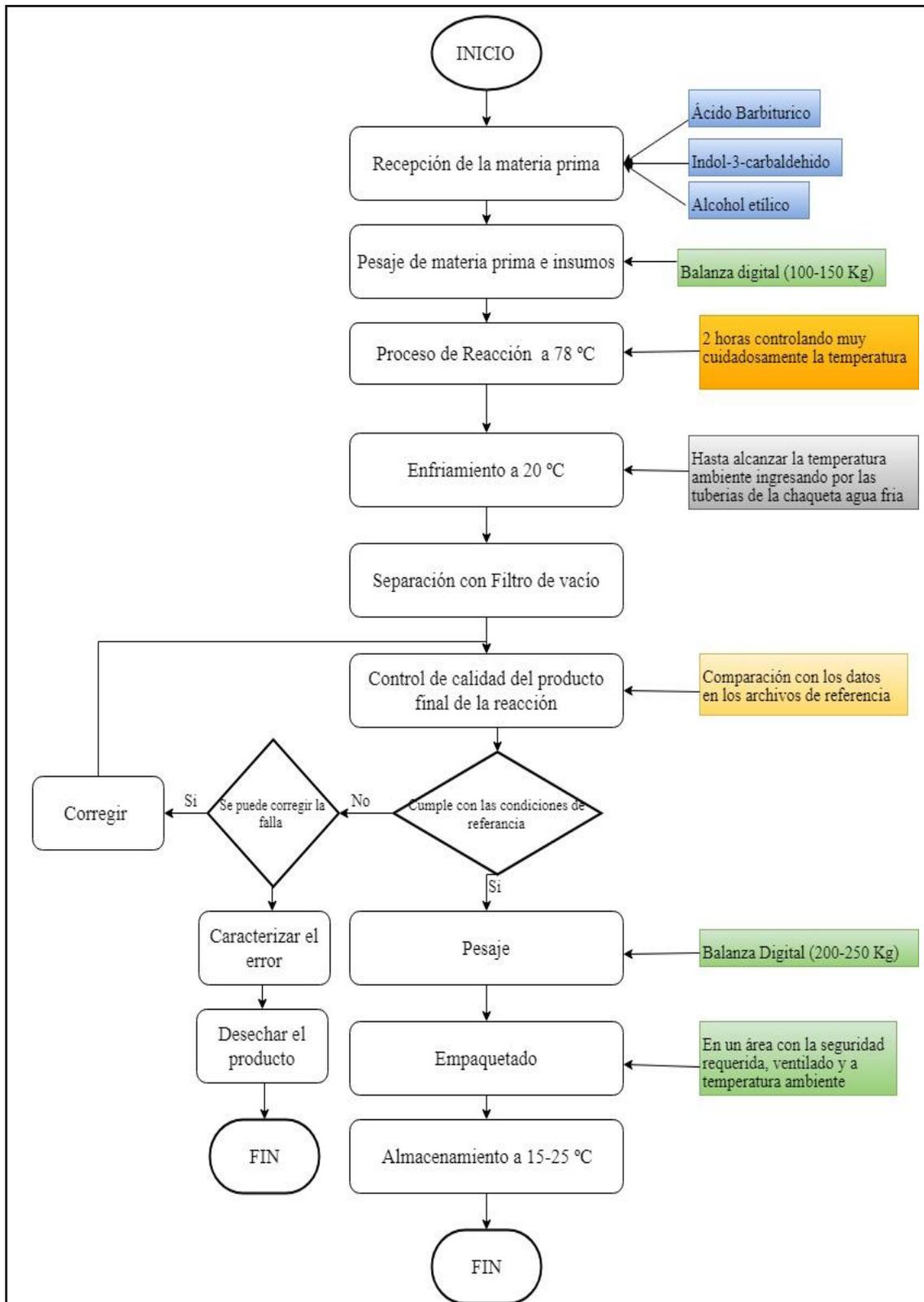


Figura 27-3. Obtención de a escala industrial del Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.3.3. Descripción del proceso de la condensación de Knoevenagel

La producción de Barbiturato de 5-(Indol-3-il) metileno a escala industrial debe seguir las siguientes etapas:

Recepción de la materia prima

Debido a la que la calidad del producto final depende de los reactivos iniciales y tomando en cuenta que se espera obtener un producto dedicado al cuidado de la salud, es necesario verificar que los reactivos e insumos que intervienen en la reacción procedan de una entidad que asegure su integridad. El análisis del ácido barbitúrico el cual ingresa al proceso en una cantidad de 53,39 Kg, se realiza acorde las características presentadas en el catálogo SDS 100132 de Merck y el catálogo SDS 185698 de Sigma-Aldrich, asegurándose de que las características físicas como densidad, textura, color y olor coincidan.

La integridad y buen estado del indol-3-carboxaldehido, que ingresa al proceso en una cantidad de 60,5 Kg, se realiza constatando que las características estén de acuerdo con el catálogo SDS 129445 de Sigma-Aldrich, asegurándose que las propiedades coincidan.

La pureza del alcohol que es el solvente seleccionado el cual interviene en una cantidad de 72,9 litros se mide utilizando un densímetro alcoholímetro.

Para todas las materias primas e insumos en el momento de la recepción se puede realizar un análisis de cromatografía de capa fina, constatando que no existan otros compuestos en el reactivo analizado y que su coeficiente f coincida con los obtenidos de los estándares.

Establecimiento de pesos de las materias primas

Las cantidades indicadas de materia prima e insumos después de haber pasado los controles de calidad en la recepción de materia prima, deben ser pesados en una balanza digital para asegurar la mayor eficiencia en el proceso con cantidades de reactivos exactas para que no se obtengan especies sin reaccionar que representan impurezas en el producto final.

Reacción

Los compuestos pesados y tratados con mucho cuidado deben ser ingresados en el reactor colocando primero el solvente y luego los solutos. Con los reactivos en el interior del equipo se procede a cerrar el reactor y encender la caldera hasta que la temperatura en el interior del reactor alcance los 79 °C, a la par debe accionarse el motor que mueve el agitador para que la reacción se ejecute como debido. El proceso avanza por un intervalo de 120 minutos.

Enfriamiento

El proceso de reacción termina pasados los 120 minutos, inmediatamente se apagará la caldera que concede el calor al equipo sin apagar el agitador, permitiendo que una cantidad de agua pase por la tubería de la chaqueta y enfrié el producto terminado al interior del reactor hasta una temperatura ambiente (20°C), en las pruebas realizadas en laboratorio se ha comprobado que la reducción instantánea de temperatura no afecta la composición o características del principio activo.

Separación

El fluido que se obtiene terminado el proceso precedente es el principio activo aun en su matriz líquida que es en su mayoría alcohol y ciertas impurezas, el fluido es separado utilizando un filtro de vacío, obteniendo el fármaco como la torta de filtrado y el líquido.

Control de Calidad

El sólido obtenido recupera, respetando las normas de manejo y manipulación de químicos, se puede tomar como referencia la Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998 que se refiere a Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas, se aplica esta norma debido al efecto psico-motor que tienen los Barbituratos. Después de ubicar al producto final en el espacio designado para su manipulación y análisis, se constata sus propiedades físicas y su pureza y estructura se analizan in-situ utilizando cromatografía de capa fina, asegurando que el coeficiente f coincida con el detallado en el laboratorio.

Muestras del producto final también se deberán enviar a realizar un análisis H^1 NMR para asegurar su estructura.

Pesado

El producto final analizado es pesado en una balanza digital para reportar los rendimientos, eficiencia de proceso y registro en inventarios.

Empaquetado

Luego del pesado y con el uso de una balanza analítica, respetando las normas de seguridad establecidas, se empaqueta el principio activo en las presentaciones determinadas para su almacenamiento posterior.

Almacenamiento

El producto final debe almacenarse en un espacio seco, oscuro, ventilado y a temperatura ambiente hasta su comercialización

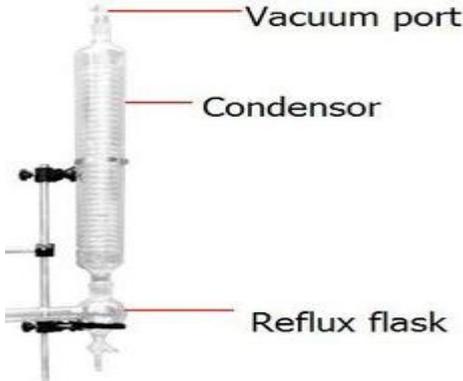
3.4. Requisitos de tecnología, equipos y maquinarias

3.4.1. Equipos para el proceso

En la investigación se ha tomado la definición de equipo de proceso como el conjunto de equipos entre mecánicos y digitales que están ligados directamente para la producción del producto final y por lo tanto la ausencia de alguno de estos imposibilitaría la correcta ejecución del proceso, en la tabla se detallan los equipos considerados como necesarios para el proceso (Ver tabla 10-3).

Tabla 10-3: Equipos requeridos para el proceso de producción de principios activos

Equipo	Cantidad	Detalle
Reactor	1	<p>Espacio físico, o equipo destinado en el cual se efectúa la conversión de la materia prima en producto terminado.</p> <p>REACTOR DE 100 KG DE CAPACIDAD DE TRABAJO</p> <ul style="list-style-type: none"> • MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN Acero inoxidable AISI 304 • CABEZA Tuberías: de 2,5 cm de diámetro, con tubería ASTM A53. Sellos Mecánicos. Tapas de Manhole. Base para motor y para condensador. Tornillos para cerrado a presión. Ancho de: 697 mm • CUERPO Estructura metálica de acero al carbono inoxidable 304, de forma cilíndrica con base de 645 mm de base y 771 mm de altura con una chaqueta de 50 mm de espesor • CHAQUETA Unido al cuerpo del reactor de acero inoxidable con una altura de 821 mm y una base de 695 mm, con una entrada superior y dos salidas, lateral e inferior • SOPORTES Cuatro cuerpos de acero de 50 mm de altura • AGITACIÓN Agitador de paletas con dos cuerpos rectangulares soportado por una barra de acero inoxidable • UNIDAD MOTRIZ Motor de 1 HP a 120 rpm.  <p>Fuente: (Aliexpress, 2018) Realizado por: Edwin Córdova. 2018</p>

<p>Condensador</p>	<p>1</p>	<p>De reflujo tubular para un máximo de 100 litros de líquido a condensar, conectado a la base de la cabeza del reactor y tubería de entrada y de salida, construcción boro-silicato de alta calidad</p>  <p>Fuente: (Aliexpress, 2018) Realizado por: Edwin Córdova. 2018</p>
<p>Caldero</p>	<p>1</p>	<p>Intercambiador de calor cuya función principal es transferir calor del vapor producido hacia un líquido circulante, producción de vapor a 151 °C, a gas natural con consumo de 6,4 kg/h de gas,</p>  <p>Fuente: (Aliexpress, 2018) Realizado por: Edwin Córdova. 2018</p>
<p>Filtro</p>	<p>1</p>	<p>De vacío, equipo destinado a separar la parte líquida o fluida del sólido o torta de filtrado.</p>  <p>Fuente: (Aliexpress, 2018) Realizado por: Edwin Córdova. 2018</p>
<p>Unidad motriz</p>	<p>1</p>	<p>Elemento eléctrico cuya función es producir movimiento, eléctrico a 220 v.</p>



Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.4.2. Equipos para controlar el proceso

Análogamente como en otros procesos al llevar una reacción y especialmente al tratar principios activos cuya reacción es muy dependiente de la temperatura es necesario tener especial cuidado con el control del proceso, fundamentalmente es la gradiente de temperatura, pues es la variable dependiente de interés en el proceso. En adición a este valor también es necesario cuidar otros valores importantes que aseguran el correcto funcionamiento de la maquinaria y el proceso en general. En la tabla a continuación (Ver tabla 11-3) se enuncian los materiales y equipos requeridos para el control del proceso.

Tabla 11-3: Equipos requeridos para el control del proceso

Equipo	Cantidad	Detalle
Balanza Analítica	2	En el área de control de calidad es requerida un grado de exactitud mayor que en la producción, el equipo brinda definición de 0.001 g
Termómetro	3	Herramienta manual utilizada para medir la temperatura
Termómetro electrónico	3	Sensor conectado a los equipos destinado para determinar la temperatura del proceso
Equipo de luz ultravioleta	1	Equipo determinado para la lectura de la cromatografía de capa fina
Reverbero	1	Fuente de calor necesaria para los análisis y control de materia
Refrigerante	1	Equipo de intercambio de calor para producir condensación a nivel de laboratorio
Barómetro	3	Sensor para los equipos destinado a la medición de la presión del proceso
Válvulas	3	Accesorios mecánicos conectados a un sensor destinados a el control del fluido de líquidos entre equipos y el exterior
Placas TLC	1	Materiales de plástico o metal cubiertos por una capa cerámica, utilizados para determinar la pureza de materiales
Varillas de vidrio	2	Accesorios determinados para producir agitación

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.5. Análisis costo/beneficio del proyecto

Tabla 12-3: Detalle de la inversión

	DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS PARA LA PRODUCCIÓN DE BARBITURATOS	COSTO TOTAL
	REACTOR	
	Subtotal	5500 USD
	CONDENSADOR	
	Subtotal	2000 USD
	CALDERO	
	Subtotal	7000 USD
	UNIDAD MOTRIZ	
	Subtotal	500 USD
	FILTRO	
	Subtotal	10000 USD
	TOTAL	25000 USD

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

Tabla 13-3: Costo de producción por lote

DESCRIPCIÓN	MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	TOTAL (USD)
Acido Barbitúrico	Kilogramo	53,39	339	18099.21
Indol-3-carboxaldehido	Kilogramo	60,6	4380	265428
Alcohol etílico	Litro	72,9	1	72.9
COSTO DE LA MATERIA PRIMA				283600.11
COSTO POR KILOGRAMO				2836

3.5.1. *Barbituratos comúnmente utilizados*

En la tabla siguiente (Ver tabla 14-3) se presenta cuatro de los barbituratos más prescritos y sus precios promedios, refiriéndose de esta manera al promedio de precio por presentación, obtenido de todos los proveedores de estos medicamentos.

Tabla 14-3: Precio de venta barbituratos

NOMBRE	PRESENTACIÓN	PRECIO PROMEDIO
Phenobarbital	60 tabletas de 120 mg	27,60 USD
Butisol	30 tabletas de 30 mg	132,99 USD
Seconal	30 cápsulas de 100 mg	861,19 USD
Pentobarbital	Vial 20 ml de 50 mg/ml	641 USD

Fuente: (GoodRx, 2018)

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

En la tabla a continuación (Ver tabla 15-3) se detalla el costo de los ingredientes activos de cada uno de los barbituratos presentados en la tabla anterior (Ver tabla 14-3)

Tabla 15-3: Precio de venta barbituratos por kilogramo

NOMBRE	PRECIO POR GRAMO	PRECIO POR KILOGRAMO
Phenobarbital	3,8 USD	3800 USD
Butisol	147,76 USD	147766,67 USD
Seconal	287,06 USD	287063,33 USD
Pentobarbital	641 USD	641000 USD

Realizado por: Edwin Córdova. 2018

3.5.2. *Análisis de resultados*

La producción de barbituratos se efectuó satisfactoriamente en el laboratorio de química orgánica de la Facultad de Química e Ingeniería química de la Universidad Babeş-Bolyai de Cluj Napoca, obteniéndose de esta síntesis de laboratorio todos los datos experimentales utilizados para los cálculos presentes en esta investigación, es importante aclarar que todos los compuestos utilizados como materia prima fueron analizados mediante cromatografía para determinar su pureza y el producto final se sometió a un análisis cualitativo en ^1H NMR o resonancia magnética nuclear de protones acompañada de una simulación para asegurar la posición espacial y correcta estructura del compuesto obtenido.

Para producir derivados del ácido barbitúrico utilizando la vía de condensación de Knoevenagel, el parámetro más importante a cuidar es la temperatura, factor de gran importancia debido a la naturaleza endotérmica de la reacción, por lo tanto la temperatura óptima se ha situado en los 78 °C, punto en el cual el solvente empieza a evaporarse, y a condensarse en el refrigerante que facilita la recirculación de dicho solvente dentro del reactor.

Para un lote de cien kilogramos de producto terminado se diseñó un reactor de 250 litros con un diámetro interno de 64,25 centímetros y una altura de 77,1 centímetros, recubierto por una

chaqueta de 5 centímetros de espesor, el cuerpo del reactor así como la chaqueta estarán fabricados con acero inoxidable AISI 304 cálculo efectuado después de realizar un balance de masa respectivo.

El costo del reactor y los equipos auxiliares bordea los 25000 Dólares americanos, el costo de las materias primas específicamente del indol-3-carboxaldehído es alto en comparación con otro tipo de químicos, como la urea que por cada kilogramo cuesta 0,4 dólares; mientras que el costo del compuesto indicado asciende a 4380 dólares, sin tomar en cuenta los costos de transporte e importación que agregaría aproximadamente un quince por ciento más al precio indicado, obteniendo en síntesis un costos de producción solamente en materia prima de 2836 dólares por cada kilogramo; este precio tan alto se puede explicar debido a la dificultad para la síntesis del compuesto en cuestión, que en muchos casos puede ser la reacción de Vismeyer-Haack, la cual no se realiza en una sola etapa, sino más bien consta de dos pasos diferenciados, otro factor es el costo inicial de las materias primas necesarias para la síntesis del mismo, siendo el indol un compuesto presente un muchas estructuras farmacológicamente activas el introducir un grupo funcional al mismo lo vuelve muy importante.

Sin embargo al analizar los precios de venta de los barbituratos más comunes y que se prescriben con más frecuencia, se evidencia que el más barato siendo este el pentobarbital tiene un costo que excede en un 33 %, siendo este de 3800 dólares el costo de producción de barbituratos utilizando el reactor diseñado, costo que asciende a 2836 dólares americanos, cabe destacar que el barbiturato mas enunciado en bibliografía y por ende el más recomendado para casos severos de epilepsia es el pentobarbital, cuyo precio en el mercado es de 641000 dólares, es decir excede en un 22602 por ciento por kilogramo al costo del principio activo sintetizado.

Tomando en cuenta los datos observados se puede decir acertadamente que el proyecto es rentable en comparación con los principios activos utilizados para producir medicamentos en el mercado una vez determinada la función biológica y psico-motriz del compuesto sintetizado.

CONCLUSIONES

- Se seleccionó al el indol-3-carboxaldehido.como el reactivo adecuado para la condensación de Knoevengale según la reacción presentada por Mohit Deb (2005)..
- En función de la técnica apropiada para el procesamiento de las materia primas, se tomó una cantidad equimolar de los dos componentes a reaccionar, los cuales fueron disueltos por dos horas a temperatura de 79 °C centígrados en un matraz de tres cuellos con fondo redondo, con agitación, obteniéndose al final de este proceso un sólido amarillo intenso, el cual luego de ser analizado, se determinó que poseía la estructura deseada con un rendimiento del 94 %.
- Se determinó que los parámetros más importantes en la reacción eran la temperatura debido a que la reacción es endotérmica, requerirá de temperatura mayor a la ambiental para efectuarse satisfactoriamente y con el rendimiento esperado, y el segundo lugar el tiempo pues no fue solo hasta los últimos 5 minutos de reacción en que la mezcla adquirió el color amarillo característico del barbiturato esperado. Se identificó las cantidades necesarias de cada reactivo para que estos se consuma idealmente en su totalidad. Otros parámetros como la concentración inicial, final y rendimientos se utilizaron para el cálculo de la cinética de la reacción.
- Luego de determinar y detallar los parámetros necesarios para el diseño del reactor, se realizó investigación bibliográfica para determinar el correcto diseño del reactor deseado, obteniéndose al final del cálculo un reactor de volumen 250 litros con altura de 77,1 cm y diámetro de base 64,25 cm, el cual tendrá un agitador que se mueve con frecuencia de 120 rpm movido por una unidad motriz de 1 HP.
- Al efectuar la simulación dinámica de fluidos computacionales del reactor centrándose en la transferencia de calor que se produce dentro de la chaqueta intercambiadora de calor, se determinó que ingresando vapor a una temperatura de 110 °C dentro de la chaqueta que contiene fluido a temperatura ambiente de 20 °C, este alcanza la temperatura deseada de 78 °C en un tiempo de 290 segundos o aproximadamente 5 minutos.

RECOMENDACIONES

- Es recomendable considerar las características y propiedades de los componentes a utilizar durante la condensación de Knoevenagel, ya que esta es óptima para aldehídos y cetonas, por lo tanto uno de los compuestos involucrados en la síntesis debe poseer dicho grupo funcional.
- Cuando se trabaje en el laboratorio o a escala industrial seguir todas las normas de seguridad, muchos de los compuestos aptos para la condensación y sus productos terminados son tóxicos en pequeñas y grandes cantidades, con efectos físicos y psicológicos graves.
- Se debe garantizar la materia prima antes de que esta ingrese al proceso productivo, realizar análisis de pureza y calidad antes durante y después del proceso.
- Antes de iniciar la reacción verificar el estado de las válvulas, accesorios y el reactor en sí, así como la temperatura del proceso en cada estado del mismo.
- Comprobar el correcto funcionamiento de los accesorios relacionados con el reactor.
- Realizar limpieza y revisión del equipo entre lote y lote de producción del mismo, para evitar contaminación.

BIBLIOGRAFÍA

Andersson, Bening. *Computational Fluid Dynamics for Engineers*. Cambridge : Cambridge University Press, 2012.

Baeyer, Adolf. *Untersuchungen über die Harnsäuregruppe*. 1864, Justus Liebigs Ann. Chem., 131, págs. 291-302.

Baeyer, Von Adolf. Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub. [aut. libro] Wohler y Friedrich. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. Leipzig : Wintersche Verlagshandlung, 1866, págs. 295-296.

Climate-Data.org. Clima: Riobamba. *Climate-Data*. [En línea] 17 de Diciembre de 2017. <https://es.climate-data.org/location/2973/>.

Coker, Kayode. Chapter 4: Industrial and Laboratory Reactors. *Modeling of Chemical Kinetics and Reactor Design*. Oxford : Gulf Professional Publishing, 2001, págs. 218-222.

Froment, Gilbert. Chapter 8: The Batch and Semibatch Reactors. [aut. libro] Gilbert Froment, Bischoff Kenneth y Juray De Wilde. *Chemical Reactor Analysis and Design*. s.l. : John Wiley & Sons, Inc, 2009, págs. 384-388.

Gribble, Gordon. Introducción. *Indole Ring Synthesis*. The Atrium : John Wiley & Sons, Ltd, 2016, págs. 1-15.

Henn, Debra. Usos Actuales en la Medicina de los Barbituratos. *Barbituratos*. New York : Chelsea House Publishers, 2007, págs. 38-43.

Levenspiel, Octave. Interpretation of Batch Reactor Data. *Ingeniería de Reacciones Químicas*. Oregon : John Wiley & Sons, 1999, págs. 38-39.

McCabe, Warren. Fundamentos del Flujo de Calor en Fluidos. *Operaciones Unitarias en Ingeniería Química*. Mexico : McGraw-Hill Interamericana, 2007, págs. 341-342.

Merck. Ethanol SDS. *Merck Milipore*. [En línea] 1 de Febrero de 2018. http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-INTL-Site/en_US/-/USD/ProcessMSDS-Start?PlainSKU=MDA_CHEM-822281&Origin=PDP.

Muhnudov, Kamran y Kopylovich, Maximilium. *Barbituric acids as a useful tool for the construction of coordinator and supramolecular compounds*. 2014, *Coordination Chemistry Reviews* 265, págs. 1-37.

Nauman, Bruce. Reactores Isotermicos, Ideales. *Chemical Reaqctor Design, Optimization and Scaleup*. New York : McGraw-Hill Companies, 2002, págs. 10-13.

Nusim, Stanley. Introducción. *Active Pharmaceutical Ingredients: Development, Manufacturing, and Regulation*. Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2005, págs. 1-6.

Reddy, Cherkupally y Nagary, Adjki. *Knoevenagel condensation of alfa, beta-unsaturated aromatic aldehydes with barbituric acid under non-catalytic and solvent-free conditions*. 2007, *Chinese Chemical Letters* 18, págs. 1431-1435.

Rosas, Carlos. Process Development. Stanley Nusim. *Active Pharmaceutical Ingredients: Development, Manufacturing, and Regulation*. Boca Raton : Taylor & Francis Group, 2005, págs. 9-13.

Singh, Palwinder, Kaur, Matinder y Verma, Pooja. *Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids—Identification of highly promising leads*. 2009, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 , págs. 3054-3058.

Zencirci, Nesliham y Gstrein, Elizabeth. *Tempreature-and-moisture-dependent phase drugs in crystal forms of barbituric acid*. 2009, *Thermodynamica Acta* 483, págs. 33-42.