

**EVALUACIÓN TÉCNICA Y FINANCIERA PARA LA PRODUCCIÓN DE. 4-
ISOBUTILACETOFENONA EN LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.**

**ÁNGELA MARÍA TORRES MORENO
OSCAR SANTIAGO GIRALDO COLLAZOS**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTA D.C
2020**

**EVALUACIÓN TÉCNICA Y FINANCIERA PARA LA PRODUCCIÓN DE. 4-
ISOBUTILACETOFENONA EN LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.**

**ÁNGELA MARÍA TORRES MORENO
OSCAR SANTIAGO GIRALDO COLLAZOS**

**Proyecto integral de grado para optar el título de:
INGENIERO QUÍMICO**

**Director:
Eduardo Alfonso Rico
Químico Farmacéutico**

**Codirector:
Felipe Correa Mahecha
Ingeniero Químico**

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD DE AMÉRICA
FACULTAD DE INGENIERÍA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BOGOTÁ D.C
2020**

Nota De Aceptación

Firma del Presidente Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Bogotá D.C. Agosto de 2020

DIRECTIVAS DE LA UNIVERSIDAD

Presidente de la Universidad y Rector del Claustro

Dr. Mario Posada García-Peña

Consejero Institucional

Dr. Luis Jaime Posada García-Peña

Vicerrectora Académica y de Investigaciones

Dra. María Claudia Aponte González

Vicerrector Administrativo y Financiero.

Dr. Ricardo Alfonso Peñaranda Castro

Secretaria General

Dra. Alexandra Mejía Garzón

Decano Facultad de Ingeniería

Dr. Julio Cesar Fuentes Arismendi

Director Programa ingeniería química

Dr. Iván Ramírez Marín

Las directivas de la Universidad de América, los jurados calificadores y el cuerpo docente no son responsables por los criterios e ideas expuestas en el presente documento. Estos corresponden únicamente a los autores.

DEDICATORIA

(SANTIAGO)

Esta tesis va dedicada a mis papás Astrid Dorani Collazos Murillo y Oscar Julian Giraldo Martinez, mis hermanos Maria Salomé Giraldo Collazos y Gabriel Leonardo Giraldo Collazos, mi novia Paula Camila Cortés Arévalo, por su apoyo constante, presente en todo momento y por el gran amor que les tengo; dedicada a mi abuela Luz María Martínez de Giraldo que siempre dejó en mí su gran cariño y recuerdo. A mi amigo Juan Pablo López Rodríguez como muestra de mi afecto, apoyo y motivación y está especialmente dedicada en memoria de los ingenieros químicos Daniela Andrea Cortés Arévalo, Lina Paola Alarcón Mora y Leonardo Andrés Higuera.

Lo logramos, amigos.

(ANGELA)

Dedicada a los que siempre han confiado en mí y nunca me han dejado sola: Mi papá, José Saúl Torres Muñoz y mi mamá, María Petra Moreno Vargas. Por ser mi gran apoyo en todo momento y nunca dejar que me rinda ante las adversidades. A mi hermano Camilo Andrés Torres Moreno, porque a pesar de TODO, de cierta manera sé que siempre contaré con él.

También en memoria de todos los que, de una forma u otra, se han quedado en el camino. Ni la muerte puede ser una barrera para cumplir los sueños... Ni para estar orgullosos de ellos.

AGRADECIMIENTOS

Santiago:

Agradezco a Dios por permitirme vivir y disfrutar de ello con la oportunidad de estudiar esta carrera; especialmente a mi papá, mi mamá, mis hermanos, mi primo Kevin, a mis mejores amigos Miguel Esteban Cristancho Cadena, Juan Pablo López Rodríguez, Juan Fernando Ruiz Medina, Thomas Felipe Aranda Herrera y Camilo Andrés Guillen Gutiérrez y a sus familias por ayudarme en absolutamente todo, ser excelente compañía y apoyo, por su lealtad, por ser mi felicidad, mis risas, mis mejores momentos, por motivarme a perseguir mis sueños y amar lo que hago, en general todo.

A mi novia, la ingeniera Paula Camila Cortés Arévalo y a toda nuestra familia. Por estar pendiente de mí, de mi estado mental y físico, por presentarme el amor, la esperanza y enseñarme a aceptar las emociones que nos hacen a todos humanos, imperfectos, y así, permitirme estar a su lado, por eso y ¡mucho más!

A mi abuela Luz María Martínez de Giraldo y a los ingenieros Daniela Andrea Cortés Arévalo, Lina Paola Alarcón Mora y Leonardo Andrés Higuera, los llevo en mi corazón, para siempre.

A la ingeniera y compañera de este trabajo, Ángela María Torres Moreno, por su amistad, su apoyo en este trabajo y en toda la carrera, compañía, compromiso, lealtad y sentido de pertenencia. Su llegada en mi vida resultó valiosa para mí.

A la ingeniera Lisette Katherine Cárdenas Pinzon por su amistad, sus risas, los buenos momentos, siendo una excelente compañera y apoyo.

A la ingeniera Jennifer Melisa Castañeda Vallejo por su amistad, por ayudarnos a la revisión de referencias y estructura del documento

La biblioteca de la Fundación Universidad de América por sus servicios prestados siempre diligentes.

A la ingeniera Karen Natalia Neira López por su amistad, ayudarnos a la revisión de la formulación del diseño experimental, y la formulación de los mecanismos de catálisis, siendo tan excelente como persona.

A la ingeniera Angie Vanessa Sepúlveda Castañeda por su amistad y ayudarnos a la revisión de la formulación para flujos de caja la evaluación financiera.

Al ingeniero Felipe Correa Mahecha por ser un excelente profesional, mentor, mi guía, ayudarme en mi proceso de admisión a mi maestría, aceptar codirección del proyecto, por sus consejos, su tiempo, sus recomendaciones y grandes conocimientos.

A Eduardo Alonso Rico y a Laboratorios Coaspharma S.A.S. por aceptar la dirección de nuestro proyecto, su tiempo, sus recomendaciones y grandes conocimientos.

Al ingeniero Mario Andrés Noriega Valencia por su apoyo en mi proceso de la maestría, por ser un excelente profesional, un ejemplo a seguir, una calidad de persona impecable y ayudarme en la revisión de los mecanismos de catálisis.

A la ingeniera Dayanna Elizabeth Campo Usuga, por su amistad, por su apoyo en la elaboración del anteproyecto y en la carrera.

Al ingeniero Jaime Eduardo Arturo Calvache por acompañarnos en el proceso de admisión para la red de semilleros de investigación Redcolsi con este trabajo, por la revisión de nuestra ponencia y por sus enseñanzas

Al ingeniero Claudio Alberto Moreno Arias por su acompañamiento y recomendaciones, por su excelente persona y disposición de ayuda.

Al Grupo de Procesos de Separación no Convencionales por recomendaciones y sugerencias.

Ángela:

A mis papás, por el gran ejemplo que me han dado en la vida... Por siempre estar pendientes de mí, por todo lo que me han enseñado (y enseñarán), y por ayudarme en todo. No hay día que me levante sin agradecer el hecho de tenerlos con vida y en mi vida, porque son el mejor regalo que he tenido.

A la vida, a Dios, al ser supremo que gobierne todo esto, gracias por permitirme llegar hasta acá después de tanto esfuerzo; gracias por permitirme compartir con mis seres queridos, porque esto no sería lo mismo sin ellos. Gracias por darme tantas oportunidades.

A la persona que me ha acompañado durante estos mil años de universidad (¡ya casi ambos lo logramos!), Santiago Orjuela Hoyos. Agradecida de haberme topado contigo en esta vida. Gracias, por el apoyo en todo, y por los ánimos para seguir en esos momentos en los que quería botar todo. Eres un ejemplo de lo que es el esfuerzo por conseguir algo. Tantas noches de estudio y madrugadas a trabajar, tanto sacrificio, yo sé que se verán recompensados, para ambos, ¡Gracias por todo! *Voy, solamente sé que voy, donde tú vayas yo iré, si es contigo siempre...*

A la empresa que me ha brindado tantas oportunidades y enseñanzas, Laboratorios Coaspharma, y a todas las personas que he podido conocer y de los que he logrado aprender muchas cosas, ya que, sin ellos, definitivamente, ni siquiera hubiera surgido la idea del proyecto... Santiago Romero, José Nicolás Sosa, Anderson Leonardo Paipa, Leidy Cruz, Paola Guerrero, Luis Torres, Vladimir Molina... Tanta gente que no alcanzaría una hoja para nombrarlos a todos.

Gracias a Eduardo Alfonso Rico por aceptar dirigir este proyecto, y por todo su apoyo durante la realización del mismo.

A mi compañero de trabajo de grado, Óscar Santiago Giraldo Collazos, por tantas cosas. Por ser una gran persona conmigo, y por todo su apoyo y conocimiento, por ser tan paciente, aplicado y apasionado con lo que hace. Por tenerme paciencia y acoplarse a mis tiempos (ups jajaja), y también por ser un gran amigo... Creo que ya todo lo sabes, Santi, estoy segura de que te espera un gran futuro, y sólo espero poder compartirlo contigo.

A la ingeniera Lisette Katherine Cárdenas, ¡por todo! De los apoyos imprescindibles durante estos años... No sé qué hubiera sido de mí sin todo tu apoyo, ayuda y conocimiento. Gracias, además, por todos los buenos momentos, porque no se encuentran 2 Kathes en el mundo y tuve la fortuna de toparme contigo.

A la ingeniera Jennifer Melisa Castañeda Vallejo, por todo el apoyo con la estructura del documento, y a la ingeniera Dayanna Campo por todo el apoyo en el anteproyecto... ¡Y a las dos por todo el apoyo durante la carrera!

A Paula Camila Cortés Arévalo, por todo el apoyo durante el proyecto, por todas las traspasadas y, además, por toda la ayuda. Fuiste pieza clave en el desarrollo de este proyecto. Admiración total hacia ella, y estoy segura de que será una excelentísima profesional, porque ya es una excelente persona.

Al ingeniero Felipe Correa, por todas sus directrices en el proyecto, y por todas las enseñanzas que deja en todos sus estudiantes para la vida profesional.
Gracias al Ingeniero Claudio Moreno, por todos los conocimientos impartidos y porque a pesar de no tener nada que ver con el proyecto, muestra esa cualidad de querer ayudar, ¡Muchas gracias!

CONTENIDO

| | pág. |
|---|------|
| INTRODUCCIÓN | 24 |
| 1. GENERALIDADES | 27 |
| 1.1 LABORATORIOS COASPHARMA | 27 |
| 1.2 CONTEXTO MUNDIAL | 28 |
| 1.3 IBUPROFENO Y 4-ISOBUTILACETOFENONA | 28 |
| 1.4 ESTÁNDARES | 29 |
| 1.5 RUTAS SINTÉTICAS | 30 |
| 1.5.1 Acilación de Friedel-Crafts (Hoescht)-HF. | 31 |
| 1.5.2 Acilación con Beta-Zeolita como catalizador. | 33 |
| 1.5.3 Benceno. | 33 |
| 1.5.4 Degradación forzada. | 34 |
| 1.6 MATERIAS PRIMAS Y CATALIZADORES | 37 |
| 1.6.1 Isobutilbenceno. | 38 |
| 1.6.2 Propiedades. | 38 |
| 1.6.3 Anhídrido Acético. | 38 |
| 1.6.4 Propiedades. | 39 |
| 1.6.5 Benceno. | 39 |
| 1.6.6 Propiedades. | 40 |
| 1.6.7 Beta-Zeolita. | 40 |
| 1.6.8 Propiedades. | 40 |
| 1.6.9 Problemas ambientales relacionados con el uso de HF en la síntesis de ibuprofeno. | 42 |
| 1.7 METODOLOGÍAS EXPERIMENTALES. | 43 |
| 1.7.1 Análisis Instrumental. | 43 |
| 1.7.2 Espectroscopía. | 43 |
| 1.7.3 Espectroscopía IR. | 44 |
| 1.7.4 Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia – HPLC. | 48 |
| 1.8 CINÉTICA QUÍMICA | 49 |
| 1.8.1 Velocidad de Reacción. | 49 |
| 1.8.2 Ley de Velocidad. | 50 |
| 1.9 CATÁLISIS | 51 |
| 1.9.1 Fenómenos que interfieren en la catálisis. | 51 |
| 1.9.2 Mecanismo de reacción. | 51 |
| 1.9.3 Desactivación del catalizador. | 55 |
| 1.10 REACTORES | 56 |
| 1.10.1 BATCH. | 56 |
| 1.10.2 PBR. | 57 |
| 1.11 NORMATIVIDAD. (INVIMA-FDA) | 57 |

| | |
|---|-----|
| 2. DIAGNÓSTICO | 59 |
| 2.1 VARIABLES INFLUYENTES EN EL PROCESO | 59 |
| 2.1.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO. | 60 |
| 2.1.2 Selección artículo, síntesis con beta zeolita e Isobutilbenceno | 69 |
| 2.1.2 Análisis selección artículo. | 70 |
| 2.2 FACTIBILIDAD TERMODINÁMICA DE LA REACCIÓN | 73 |
| 2.2.1 Análisis Termodinámico por Síntesis de Beta-Zeolita. | 73 |
| 2.3 ANÁLISIS ECONÓMICO DE LA REACCIÓN | 76 |
| 2.3.1 Selección de Materias Primas. | 76 |
| 2.4 DIAGNÓSTICO DE SELECCIÓN | 80 |
| 3. DESARROLLO EXPERIMENTAL. | 81 |
| 3.1 SELECCIÓN DE METODOLOGÍA EXPERIMENTAL | 81 |
| 3.1.1 Pre-experimentación degradaciones. | 81 |
| 3.1.2 Síntesis por Beta-Zeolita. | 81 |
| 3.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL – DEGRADACIONES | 82 |
| 3.2.1 Protocolos de laboratorio / Matriz de química verde. | 82 |
| 3.2.2 Cuantificación por HPLC. | 82 |
| 3.2.3 Resultados obtenidos de pre-experimentación. | 85 |
| 3.2.3.1 Análisis resultados obtenidos de pre-experimentación. | 87 |
| 3.2.4 Observaciones. | 88 |
| 3.2.5 Diseño de experimentos – Degradaciones Térmicas. | 88 |
| 3.2.6 Resultados obtenidos. | 89 |
| 3.2.7 Recomendación. | 91 |
| 3.2.8 Síntesis por Beta-Zeolita. | 91 |
| 3.2.9 Caracterización Beta-Zeolita. | 93 |
| 3.2.9.1 Observaciones. | 95 |
| 4. DISEÑO | 98 |
| 4.1 PARÁMETROS DE VELOCIDAD DE REACCIÓN. | 98 |
| 4.1.1 Mecanismos de adsorción. | 98 |
| 4.1.2 Determinación de ley de velocidad. | 99 |
| 4.1.3 Análisis de la Velocidad de la Reacción. | 112 |
| 4.1.3.1 Conversión en el Equilibrio. | 112 |
| 4.1.3.2 Progresión Óptima de Temperatura para la Beta Zeolita. | 113 |
| 4.1.3.3 Temperatura de saturación. | 115 |
| 4.1.4 Actividad del catalizador. | 115 |
| 4.2 PROPUESTA DE REACTORES | 118 |
| 4.2.1 Reactor Batch. | 118 |
| 4.2.2 Diseño de reactor PBR/RFL lecho fijo. | 120 |
| 4.2.2.1 Paralelo. | 124 |
| 4.2.2.2 Contracorriente. | 131 |
| 4.2.3 Resultados. | 133 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.2.4 | Proceso para síntesis de 4 isobutilacetofenona. | 144 |
| 4.2.5 | Análisis. | 145 |
| 4.3 | COMPARACIÓN DE RESULTADOS - ASPEN EXCHANGER DESIGN AND RATING. | 146 |
| 5 | EVALUACIÓN FINANCIERA | 149 |
| 5.1 | PRODUCCIÓN | 149 |
| 5.1.1 | Lotes fabricados por año. | 149 |
| 5.2 | ESTUDIO FINANCIERO | 151 |
| 5.3 | ÍNDICE DE PRECIOS AL CONSUMIDOR | 152 |
| 5.4 | INVERSIÓN INICIAL | 152 |
| 5.4.1 | Activos fijos. | 152 |
| 5.4.2 | Depreciación de activos fijos. | 153 |
| 5.4.3 | Activos diferidos. | 154 |
| 5.5 | FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO | 154 |
| 5.6 | COSTOS DE OPERACIÓN | 154 |
| 5.6.1 | Costos de materia Prima. | 154 |
| 5.6.2 | Costos de mano de obra directa. | 156 |
| 5.6.3 | Costos indirectos de operación. | 157 |
| 5.6.3.1 | Servicios Públicos. | 157 |
| 5.7 | GASTOS | 158 |
| 5.7.1 | Gastos administrativos. | 158 |
| 5.7.2 | Arriendo. | 158 |
| 5.8 | RESUMEN DE COSTOS. | 158 |
| 5.9 | PRECIO DE VENTA | 159 |
| 5.10 | INGRESOS | 159 |
| 5.11 | ESTADO DE RESULTADOS. | 160 |
| 5.12 | FLUJOS DE CAJA. | 160 |
| 5.13 | INDICADORES FINANCIEROS. | 163 |
| 5.13.1 | Tasa interna de oportunidad TIO. | 163 |
| 5.13.2 | Valor presente neto VPN. | 165 |
| 5.13.3 | Tasa interna de rentabilidad TIR. | 165 |
| 5.13.4 | Competencia en el mercado. | 166 |
| 6 | CONCLUSIONES | 167 |
| 7. | RECOMENDACIONES | 168 |
| | BIBLIOGRAFÍA | 171 |
| | ANEXOS | 176 |

LISTA DE FIGURAS

| | pág. |
|--|------|
| Figura 1. Logo de Laboratorios Coaspharma | 27 |
| Figura 2. Reacción Global de Síntesis de 4-isobutilacetofenona a partir de Isobutilbenceno | 32 |
| Figura 3. Mecanismo de Síntesis de Ácido Acético en Catálisis Ácida | 32 |
| Figura 4. Mecanismo de Acilación de Benceno | 32 |
| Figura 5. Posible mecanismo que organiza productos nuevos (1, 2, 7, 9, 10, 11, 12), conocidos (3, 4, 5, 6, 43, 67) e hipotéticos (8) de degradación de ibuprofeno. | 37 |
| Figura 6. Estructura molecular Isobutilbenceno | 38 |
| Figura 7. Estructura molecular Anhídrido Acético. | 39 |
| Figura 8. Estructura molecular Benceno | 40 |
| Figura 9. Representación de la Fórmula Estructural de una Zeolita | 40 |
| Figura 10. Diagrama de niveles parciales de energía para una molécula orgánica | 45 |
| Figura 11. Diagrama niveles de energía de un átomo o molécula. Cambios por radiación Infrarroja (IR), visible (VIS) y ultravioleta (UV). | 45 |
| Figura 12. Tipos de vibraciones moleculares | 46 |
| Figura 13. Disposición general de equipos espectrométricos. | 47 |
| Figura 14. Transferencia de masa de la partícula A a la superficie del catalizador, [Izquierda] Capa límite Gruesa. [Derecha] Capa límite Delgada. | 53 |
| Figura 15. Preparación de solución ácida y de fase móvil. | 83 |
| Figura 16. Protocolo preparación de estándares. | 84 |
| Figura 17. Protocolo de corrida cromatográfica | 85 |
| Figura 18. Procedimiento experimental para síntesis de 4 isobutilacetofenona. | 92 |
| Figura 19. Algoritmo para determinación de cinéticas. | 104 |
| Figura 20. Algoritmo para determinación de cinéticas (<i>Continuación</i>) | 105 |
| Figura 21. Diagrama de proceso para la obtención de 4Isobutilacetofenona en un reactor tubular. | 144 |
| Figura 22. Datos de entrada simulación | 147 |

LISTA DE TABLAS

| | pág. |
|--|------|
| Tabla 1. Nombres de la IUPAC de los Productos de Degradación del Ibuprofeno | 36 |
| Tabla 2. Tipos de Espectroscopía | 44 |
| Tabla 3. Variables influyentes en la síntesis. HF | 63 |
| Tabla 4. Variables influyentes en la síntesis. Beta zeolita | 65 |
| Tabla 5. Variables influyentes en la síntesis. Benceno y degradaciones. | 67 |
| Tabla 6. Matriz de selección PUGH. | 71 |
| Tabla 7. Matriz de selección de Proveedores de Isobutilbenceno | 77 |
| Tabla 8. Precios de venta del isobutilbenceno | 78 |
| Tabla 9. Matriz de selección de Proveedores de Anhídrido Acético | 78 |
| Tabla 10. Precios de venta del anhídrido acético | 78 |
| Tabla 11. Matriz de selección de Proveedores de Beta-Zeolita | 79 |
| Tabla 12. Precios de venta de beta-zeolita | 79 |
| Tabla 13. Áreas estándar 4 isobutilacetofenona. | 86 |
| Tabla 14. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones con H ₂ O ₂ :UV después de 24 horas de reacción. | 86 |
| Tabla 15. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones térmicas de materia prima después de 6 horas de degradación. | 87 |
| Tabla 16. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones térmicas de producto después de 6 horas de degradación. | 87 |
| Tabla 17. Variaciones propuestas en diseño de experimentos. | 88 |
| Tabla 18. Datos de tamaño de partícula | 97 |
| Tabla 19. Mecanismos de reacción según reactivo/Producto adsorbido | 101 |
| Tabla 20. Condiciones para los ensayos. | 103 |
| Tabla 21. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 100°C, Modelos 1,2,3,4,5,6 y 7 | 107 |
| Tabla 22. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 100°C Modelos 8,9,10,11 y 12 | 108 |
| Tabla 23. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 120°C | 108 |
| Tabla 24. Comparación de constantes a 100° y 120°C | 108 |
| Tabla 25. Energía de activación u factor de frecuencia, según modelo 5. | 109 |
| Tabla 26. Datos de 1/T VS Ln(K _i) | 110 |
| Tabla 27. Cambio de entalpía y entropía para Isobutilbenceno, 4 isobutilacetofenona y ácido acético | 111 |
| Tabla 28. Composiciones iniciales de mezcla | 112 |
| Tabla 29. Condiciones iniciales para reactor Batch. Maximización de conversión. | 118 |
| Tabla 30. Concentraciones para reactor Batch a tiempo 1500 min. Maximización de conversión. | 118 |
| Tabla 31. Condiciones iniciales para reactor Batch, para alcanzar conversión de 25%. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1, 2 y 3. | 119 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 32. Concentraciones para reactor Batch a tiempo 1500 min para alcanzar conversión del 25%. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1. | 119 |
| Tabla 33. Constantes a y b para determinar F_M por material. | 130 |
| Tabla 34. Valores del factor de longitud en diferentes longitudes | 131 |
| Tabla 35. Parámetros de diseño | 133 |
| Tabla 36. Factores de incrustación para fluidos industriales. R_f (m^2 K/W) | 133 |
| Tabla 37. Condiciones fluido de enfriamiento con Isobutilbenceno, en paralelo y contracorriente | 134 |
| Tabla 38. Condiciones fluido caliente, en paralelo y contracorriente, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento. | 134 |
| Tabla 39. Resultados obtenidos en paralelo y contracorriente, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento. | 135 |
| Tabla 40. Coeficiente Global de Transferencia de Calor y Convecciones de Tubos y Coraza. Paralelo y Contracorriente. | 137 |
| Tabla 41. Resultados Tubos y Coraza. Paralelo y Contracorriente. | 138 |
| Tabla 42. Resultados de Caídas de Presión para Tubos y Coraza por Segmentos con Isobutilbenceno y Aceite Shell Térmico Oil B | 139 |
| Tabla 43. Caídas Totales de Presión. | 140 |
| Tabla 44. Caídas de presión, potencia y costos de lado de tubos-coraza, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento. | 140 |
| Tabla 45. Comparación fracción molar 4 isobutilacetofenona, producción anual y costo fijo del equipo. | 144 |
| Tabla 46. Producción anual Ibuprofeno 2011-2019 | 150 |
| Tabla 47. Entrada anual materia prima Ibuprofeno 2011-2019 | 151 |
| Tabla 48. Costos/año en estándares de referencia de 4 isobutilacetofenona | 151 |
| Tabla 49. IPC 2020-2024 | 152 |
| Tabla 50. Activos Fijos | 153 |
| Tabla 51. Depreciación | 153 |
| Tabla 52. Activos Diferidos | 154 |
| Tabla 53. Listado de Materias Primas | 155 |
| Tabla 54. Proyección de Costos de Materia Prima por 1 g de 4-isobutilacetofenona | 155 |
| Tabla 55. Nomina Operacional | 157 |
| Tabla 56. Servicios Públicos Proyectados. | 157 |
| Tabla 57. Nómina Administrativa | 158 |
| Tabla 58. Arriendo Proyectado | 158 |
| Tabla 59. Plan de producción del Reactor PBR | 159 |
| Tabla 60. Resumen de Costos | 159 |
| Tabla 61. Ingresos proyectados | 160 |
| Tabla 62. Estado de Resultados | 161 |
| Tabla 63. Flujo de Caja | 162 |
| Tabla 64. DTF año 2020 | 164 |

LISTA DE GRAFICAS

| | pág. |
|--|------|
| Gráfica 1. Cambio de Entalpía vs Temperatura – NRTL. Síntesis Beta-Zeolita | 74 |
| Gráfica 2. Cambio de la Energía Libre de Gibbs vs Temperatura – NRTL. Síntesis Beta-Zeolita | 75 |
| Gráfica 3. Logaritmo Natural de la Constante de Equilibrio Químico Inverso de la Temperatura – NRTL Beta-Zeolita | 75 |
| Gráfica 4. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 50°C. | 90 |
| Gráfica 5. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 80°C. | 90 |
| Gráfica 6. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 105°C. | 91 |
| Gráfica 7. Espectro Infrarojo de Beta Zeolita – Referencia. | 94 |
| Gráfica 8. Espectro Infrarojo de Beta Zeolita – Muestra Zeolyst International. | 95 |
| Gráfica 9. $1/T$ VS $\ln(K_i)$ | 111 |
| Gráfica 10. Temperatura (K) VS X_{eq} | 113 |
| Gráfica 11. Velocidad de reacción VS Conversión VS Temperatura | 114 |
| Gráfica 12. Temperatura VS Fracción molar IBB a $P=1.0$ atm a composiciones de entrada. | 116 |
| Gráfica 13. Temperatura VS Fracción molar IBB a $P=1.52$ bar, a composiciones de entrada. | 117 |
| Gráfica 14. Concentración 4-isobutilacetofenona VS Tiempo. Maximización de catalizador. | 119 |
| Gráfica 15. Concentración 4-isobutilacetofenona VS Tiempo. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1, 2 y 3. | 120 |
| Gráfica 16. $T(K)$ VS $L(m)$. Reactor a contracorriente, utilizando Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento. | 142 |
| Gráfica 17. $T(K)$ VS $L(m)$. Reactor en paralelo, utilizando Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento. | 142 |
| Gráfica 18. $T(K)$ VS $L(m)$. Reactor a contracorriente, utilizando aceite térmico Shell como fluido de enfriamiento. | 143 |
| Gráfica 19. $T(K)$ VS $L(m)$. Reactor en paralelo, utilizando aceite térmico Shell como fluido de enfriamiento. | 143 |
| Gráfica 20. Flujo de Caja | 163 |

LISTA DE ANEXOS

| | pág. |
|---|-------------|
| Anexo A. Deducción de la ley de velocidad para la síntesis por beta-zeolita (adsorción de isobutilbenceno, anhídrido acético y 4-isobutilacetofenona) | 186 |
| Anexo B. Análisis termodinámico por síntesis de beta-zeolita | 188 |
| Anexo C. Protocolos de laboratorio | 189 |
| Anexo D. Degradaciones del ibuprofeno | 194 |
| Anexo E. Cromatogramas obtenidos – resultados pre-experimentación | 196 |
| Anexo F. Diseño del reactor | 200 |
| Anexo G. Datos de exportación del ibuprofeno | 209 |
| Anexo H. Información complementaria del estudio financiero | 211 |
| Anexo I. Código de vba (microsoft excel 2016) | 213 |
| Anexo J. Árbol de decisión modelos – aspen | 215 |
| Anexo K. Cotización de zeolita beta – zr catalyst co | 218 |

LISTA DE ECUACIONES

| | pág. |
|--|-------------|
| Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius | 49 |
| Ecuación 2. Balance Molar para un Reactor Batch | 49 |
| Ecuación 3. Ley de Velocidad para una reacción química con A y B como reactivos | 50 |
| Ecuación 4. Ley de Velocidad para una reacción de transformación de A a R en un catalizador I. | 50 |
| Ecuación 5. Velocidad de reacción por unidad de área de la superficie catalítica | 53 |
| Ecuación 6. Coeficiente de transferencia de masa. | 54 |
| Ecuación 7. Velocidad de transferencia de masa por convección | 55 |
| Ecuación 8. Ecuación ley de potencias | 100 |
| Ecuación 9. Velocidades relativas para la reacción. | 105 |
| Ecuación 10. Ecuación de diseño reactor intermitente, en función de concentración | 106 |
| Ecuación 11. Igualdad para llevar a cabo método numérico (Euler) | 106 |
| Ecuación 12. Ecuación para hallar C_i , mediante método de Euler. | 106 |
| Ecuación 13. Relación entre constantes de Arrhenius. | 109 |
| Ecuación 14. Constante de equilibrio en función de DH y DS | 110 |
| Ecuación 15. Expresión de ley de velocidad para síntesis de 4 isobutilacetofenona. | 111 |
| Ecuación 16. Balance de energía reactor PBR. | 124 |
| Ecuación 17. Balance de energía de fluido de enfriamiento. | 125 |
| Ecuación 18. Masa del catalizador reactor PBR | 125 |
| Ecuación 19. Densidad volumétrica | 125 |
| Ecuación 20. Cambio de la masa del catalizador respecto al cambio de la longitud | 125 |
| Ecuación 21. Ecuación Coeficiente global de Transferencia Calor | 126 |
| Ecuación 22. Ecuación de factor de limpieza | 126 |
| Ecuación 23. Caída de presión en coraza. | 127 |
| Ecuación 24. Caída de presión en tubos. | 127 |
| Ecuación 25. Ecuación de Ergun. | 128 |
| Ecuación 26. Caída de Presión para Codos en Tuberías | 128 |
| Ecuación 27. Número de cabezas de velocidad situados para pérdidas menores en el lado de las tuberías. | 128 |
| Ecuación 28. Caída de Presión en Boquillas para Tuberías y Coraza | 129 |
| Ecuación 29. Ecuación para costo de reactor. | 129 |
| Ecuación 30. Factor de Presión. | 130 |
| Ecuación 31. Factor del material | 130 |
| Ecuación 32. Factor de tamaño, para cabezal flotante | 131 |
| Ecuación 33. Factor de tamaño, para cabezal fijo | 131 |
| Ecuación 34. Balance de energía fluido enfriamiento. Contracorriente | 132 |

| | |
|---|-----|
| Ecuación 35. Factor j_H | 137 |
| Ecuación 36. Coeficiente de convección en coraza | 137 |
| Ecuación 37. Número de Nusselt, para $Re \leq 2100$ | 138 |
| Ecuación 38. Coeficiente de convección en tubos. | 138 |
| Ecuación 39. Diferencia media logarítmica | 139 |
| Ecuación 40. Potencia requerida | 141 |
| Ecuación 41. Estimación de Costos Variables | 141 |
| Ecuación 42. Fórmula de Tasa Interna de Oportunidad | 164 |
| Ecuación 43. Valor Presente Neto | 165 |
| Ecuación 44. Tasa Interna de Retorno | 165 |

GLOSARIO

ADSORCIÓN: fenómeno físico que implica la interacción y desplazamiento entre una partícula gaseosa o líquida y la superficie de un sólido¹.

CATÁLISIS: el término se emplea para aludir al aumento de velocidad de una reacción química debido a la participación de un catalizador².

CATÁLISIS HETEROGÉNEA: proceso catalítico en el cual el catalizador se encuentra en diferente fase del sistema reaccionante. En este tipo de catálisis se deben tener en cuenta diferentes aspectos del catalizador, tal como el área superficial del mismo y sus sitios activos³.

CATALIZADOR: sustancia que disminuye la velocidad de reacción, pero que al final del proceso permanece sin cambios. Generalmente es un sólido⁴.

DEGRADACIÓN: proceso donde mediante diferentes tratamientos se desestabiliza una molécula, y puede formar otra⁵.

ENERGÍA DE ACTIVACIÓN: energía para distorsionar o estirar enlaces moleculares de modo que puedan romperse para formar otros nuevos. *Barrera para la transferencia de energía cinética a potencial*⁶.

ESTÁNDARES DE REFERENCIA: sustancia de características conocidas, la cual es comparada con productos, mediante pruebas físicas y/o química, para determinar las características de los mismos⁷.

ESTÁNDAR PRIMARIO: sustancia que es ampliamente reconocida por poseer las cualidades apropiadas, dentro de un contexto especificado y cuyo contenido asignado es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química⁸.

ESTÁNDAR SECUNDARIO: sustancia cuyas características son asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia primaria⁹.

¹ FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p 650. ISBN 978-970-26-1198-1sfd

² *Íbid*, p 646

³ *Íbid*, p 647

⁴ *Íbid*, p 646

⁵ USP. VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. [Sitio WEB]. USP-Online. [Consultado: Mar 15, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-E2C6F9E8-EA71-4B72-A7BA-76ABD5E72964_4_en-US?source=

⁶ Fogler, Scott, OpCit, p 92

⁷ Resolución 003619 de 2013, p 18

⁸ *Íbid*, p 18

⁹ *Íbid*, p 18

FASE ESTACIONARIA: en cromatografía, hace referencia a la columna y el relleno de la misma. Este relleno puede ser de diferente química, dependiendo del tipo de cromatografía a usar, haciendo así que para una cromatografía en fase reversa, el relleno de la columna debe ser apolar. Los rellenos más comunes para la fase reversa son rellenos del tipo C18 (L1) y C8 (L7)¹⁰.

FASE MÓVIL: en cromatografía, hace referencia al fluido de arrastre de la muestra a través de la fase estacionaria¹¹.

HPLC: High PERFORMANCE LIQUID CROMATOGRAPHY. es una técnica que se basa en la separación de componentes, a través de una columna cromatográfica. Esta separación se da por la acción de arrastre de la muestra, mediante una fase móvil, a través de la fase estacionaria (columna)¹².

IMPUREZAS: sustancia diferente a la entidad química definida como el fármaco¹³.

PRODUCTO DE DEGRADACIÓN: toda molécula resultante del cambio químico en la molécula del fármaco¹⁴.

¹⁰ QUATTROCHI, Oscar; DE ANDRIZI, Sara y LABA, Raúl. Introducción a la HPLC, Aplicación y Práctica. 1st ed. 1992. p 92

¹¹ *Ibíd.* p 107

¹² *Ibíd.* p 10

¹³ ORTIZ LARA, Juan Carlos, *et al.* Impurezas orgánicas observadas en el proceso de manufactura de las Sustancias Activas. 2016, p 8

¹⁴ USP. VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. OpCit

RESUMEN

En el proyecto se evalúa la factibilidad técnica-financiera de la producción de 4 isobutilacetofenona para Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Para ello en primera instancia se tratan temas de generalidades en cuanto a la empresa, el ibuprofeno, el 4 isobutilacetofenona y diferentes rutas sintéticas del mismo, para dar el contexto actual de la problemática planteada.

De la misma manera, se realiza un diagnóstico en términos termodinámicos para determinar la factibilidad termodinámica de la reacción y sus costos para ser llevada a cabo en el laboratorio.

Se presenta una matriz de selección multicriterio para escoger un documento base que aporte la información necesaria para la determinación de las cinéticas de reacción.

Con los datos seleccionados se realiza la propuesta de los posibles modelos de adsorción que puede seguir la reacción, posteriormente se realiza la deducción de la ley de velocidad y los análisis preliminares del comportamiento de la reacción, donde se evalúa la reacción en un caso ideal de un reactor Batch y la determinación de la temperatura óptima de operación, entre otros.

Se realiza la propuesta del reactor tubular con intercambio de calor, basados en los modelos cinéticos determinados y se realiza el análisis financiero para determinar la viabilidad del proyecto, mediante la evaluación del Valor Presente Neto (VPN).

Adicionalmente, se realizó una pre-experimentación para la síntesis de 4 isobutilacetofenona por medio de degradaciones de ibuprofeno, con el fin de evaluar otras rutas sintéticas de la molécula.

Para la síntesis por acilación de Friedel-Crafts utilizando beta zeolita, se realizaron pruebas de identificación por espectroscopía IR al sólido además de pruebas de tamaño de partícula, por tamizado.

PALABRAS CLAVE

4 Isobutilacetofenona, Ibuprofeno, Beta zeolita, Reactor PBR, Reactor RFL, Degradación

INTRODUCCIÓN

Uno de los aspectos más importantes dentro de una cadena productiva, sea cual sea su especialidad, es el control de calidad de los productos que salen al mercado, y con más razón cuando son de consumo humano, ya que un mal manejo de los parámetros evaluados en el control de calidad puede llevar a consecuencias fatales. Es por esta razón que en todos los países existe un ente regulador que controla este tipo de aspectos. En Colombia este ente regulador es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, el cual debe velar por el cumplimiento estricto de todo lo concerniente a la calidad de medicamento y alimentos, desde la producción (BPM), pasando por el control de calidad (BPL), hasta el manejo del producto cuando será desechado.

Para lo concerniente al control de calidad de productos farmacéuticos se debe seguir la normatividad vigente, como lo es la resolución 003619 de 2013, Guía de Buenas Prácticas de Laboratorio, en donde se dictamina el seguimiento y cumplimiento de las pruebas requeridas por las monografías oficiales, entre sus puntos más relevantes. Una de estas monografías oficiales es la “United States Pharmacopeia”, USP, por sus siglas en inglés, la cual por cada molécula y cada producto determina una serie de pruebas a realizar, para garantizar que el producto a consumir es inocuo al ser humano. Tras llevarse a cabo las diferentes pruebas se puede emitir un concepto de aprobado o rechazado según los resultados de las mismas, y así, pasar el producto a la venta.

Entre las pruebas efectuadas como parámetros de control de calidad se encuentran distintas pruebas instrumentales, las cuales, para llevarse a cabo, requieren de diferentes materiales e insumos; uno de los más importantes son los estándares o patrones de referencia. Generalmente, en una prueba instrumental cuantitativa se busca comparar un estándar de referencia con una solución muestra.

Existen diferentes tipos de estándares en el mercado, como los estándares primarios y secundarios, los cuales, a pesar de tener la misma finalidad, difieren en parámetros de costos.

Como alternativa a los costos elevados de los estándares primarios, está el uso de estándares secundarios, los cuales son sustancias caracterizadas y estandarizadas contra un patrón primario, que con un debido proceso puede llegar a ser certificable.

Para pruebas más específicas, como lo son las pruebas de compuestos relacionados, los estándares de referencia suelen ser más difíciles de encontrar en el mercado, además de ser más costosos que los estándares de principios activos.

Los estándares para pruebas de compuestos relacionados pueden estar ligados a moléculas intermediarias para la síntesis de un principio activo, así como también a subproductos que se pueden generar en la síntesis.

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo¹⁵ que se encarga de inhibir la síntesis de prostaglandinas¹⁶. Es conocido por sus efectos farmacéuticos, y además por ser un medicamento de libre venta, OTC¹⁷, y estar incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS¹⁸. Por estas razones, el ibuprofeno es uno de los principios activos más consumidos a nivel mundial.

Uno de los productos intermediarios en la síntesis de Ibuprofeno es el 4 isobutilacetofenona, el cual también se solicita cuantificar según la USP debido a que la presencia del mismo en la materia prima incurre en efectos nocivos y tóxicos para la persona que lo consume, es por esto que se propone la síntesis de 4 isobutilacetofenona, con el fin de poder utilizarla como estándar secundario,

Son pocos los trabajos que se hacen entorno a la síntesis de 4-isobutilacetofenona por medio de la catálisis ácida con beta-zeolita y no hay suficiente información como para indagar y proponer un escalamiento de proceso.

¹⁵ Ibuprofeno. [En línea]. PubChem. (Sep 16,). [Consultado: Ene 25, 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>

¹⁶ Ibuprofeno. [En línea]. Vademecum. (Abr 08,). [Consultado: Ene 25, 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ibuprofeno-m01ae01>

¹⁷ INVEST IN BOGOTA. Farmacéuticos. [En línea]. Bogotá D.C . Pedro Rivera. [11, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://es.investinbogota.org/sectores-de-inversion/farmaceuticos-en-bogota>

¹⁸ Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. [Sitio WEB]. OMS. [25, febrero, 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la viabilidad técnico-financiera de la producción de 4-Isobutilacetofenona para Laboratorios Coaspharma S.A.S Bogotá – Colombia

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las materias primas y los parámetros adecuados para la síntesis del 4-isobutilacetofenona.
- Seleccionar de la revisión bibliográfica, un método para la obtención del 4-isobutilacetofenona
- Definir las especificaciones técnicas del escalamiento del proceso reactivo.
- Realizar el análisis financiero del proceso mediante el indicador Valor Presente Neto (VPN).

1. GENERALIDADES

El desarrollo de una propuesta para la síntesis del 4-isobutilacetofenona, requiere conocer previamente todo lo relacionado con el 4-isobutilacetofenona como intermediario de la producción del Ibuprofeno, incluyendo posibles rutas para la síntesis del 4-isobutilacetofenona, distintos catalizadores involucrados en el proceso y todas las variables que se ven involucradas en el proceso de fabricación, al igual que su uso como estándar en la industria farmacéutica, sus propiedades, la disponibilidad de los materiales involucrados en la síntesis y la normatividad asociada del estándar.

También se debe hacer una revisión bibliográfica para llevar a cabo la propuesta del diseño conceptual del proceso.

1.1 LABORATORIOS COASPHARMA

Laboratorios Coaspharma S.A.S es una empresa dedicada al desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos y cosméticos para uso humano y veterinario, ubicada en la calle 18ª #28ª – 43 Bogotá D.C. – Colombia.¹⁹

Figura 1. Logo de Laboratorios Coaspharma



Fuente: LABORATORIOS COASPHARMA. Quiénes Somos. [En línea] Bogotá. Coaspharma. [11, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/quienes-somos/>

1.1.1 Misión. LABORATORIOS COASPHARMA, empresa especializada en el desarrollo, fabricación y comercialización de productos farmacéuticos y cosméticos para uso humano y veterinario.²⁰

¹⁹ LABORATORIOS COASPHARMA. Quiénes Somos. [En línea] Bogotá. Coaspharma. [11, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/quienes-somos/>

²⁰ Ibíd. [26, septiembre, 2019].

1.1.2 Visión. LABORATORIOS COASPHARMA será empresa de talla mundial líder en innovación e implementación de nuevas tecnologías, que genera valor para sus aliados estratégicos, y reconocida como uno de los mejores lugares para trabajar.²¹

1.1.3 Historia de la empresa. Laboratorios Coaspharma fue fundada el 25 de junio de 2009, bajo la iniciativa de La Cooperativa de Trabajo Asociado COPHACOL y la Asociación Mutual la Esperanza ASMET SALUD EPS-S, empresas del sector solidario. La empresa cuenta con 2 plantas de producción ubicadas en la ciudad de Bogotá (Paloquemao y Ricaurte) y 6 sedes comerciales regionales, ubicadas en Bogotá, Medellín, Bucaramanga, Barranquilla, Eje Cafetero y Cali, exporta sus productos a Panamá y Belice.²²

1.2 CONTEXTO MUNDIAL

El 4-isobutilacetofenona es un compuesto no farmacéutico relacionado intermediario para la síntesis de materia prima de Ibuprofeno, es tóxico y requiere de su cuantificación en productos farmacéuticos que contengan el Ibuprofeno.

1.3 IBUPROFENO Y 4-ISOBUTILACETOFENONA

Actualmente, en Colombia, una de las moléculas más utilizadas en la industria farmacéutica y en el consumo es el Ibuprofeno; Laboratorios Coaspharma S.A.S fabrica diferentes productos con Ibuprofeno como principio activo.

En los últimos años la industria farmacéutica en Colombia, ha presentado un incremento según Invest Bogotá: “un crecimiento promedio anual entre 2014 a 2017 del, 95% para medicamentos genéricos, 5,91% para medicinas patentadas y 4,81% para productos OTC”²³, entre esos, el ibuprofeno y derivados.

Los países a los cuales Colombia más exporta Ibuprofeno como parte del arancel de Medicamentos de consumo humano en la última década son El Salvador con 29.56% y China con 18.76% de las exportaciones por Kilogramo Neto. Véase [Anexo G](#).

²¹ *Ibíd.* [26, septiembre, 2019].

²² CAMPO USUGA, Dayanna Elizabeth y CASTAÑEDA VALLEJO, Jennifer Melisa. Validación del Proceso de Fabricación para Desloratadina 0.05% Solución Oral en Laboratorios Coaspharma S.A.S. [en línea]. Tesis. Fundación Universidad de América, Bogotá D.C.: 2020. [Consultado: 13, febrero, 2020]. Disponible en : <https://repository.uamerica.edu.co/handle/20.500.11839/7799>. 34.

²³ INVEST IN BOGOTA. Farmacéuticos. [En línea]. Bogotá D.C . Pedro Rivera. [11, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://es.investinbogota.org/sectores-de-inversion/farmaceuticos-en-bogota>

Los países a los cuales Colombia más exporta Ibuprofeno no como medicamento sino como materia prima en la última década son Brasil con 59.60% y Francia con 10.30% de las exportaciones por Kilogramo Neto. Véase [Anexo G](#).

En la última década se han exportado 3681.33 kg de ibuprofeno como materia prima, con un valor FOB en pesos colombianos de 341,608,964.2, mientras que como medicamento se han exportado 1905.07 kg con un valor FOB en pesos colombianos de 517,149,506.2.

En Colombia no se produce 4-Isobutilacetofenona, pero existen muchos laboratorios farmacéuticos que requieren de este insumo para evaluar su control de calidad.

1.4 ESTÁNDARES

Para la industria farmacéutica es primordial el control de calidad de todos los productos fabricados, para así garantizar tanto sus características físicas como la dosis declarada del producto. Los controles se realizan mediante una serie de pruebas físico-químicas, en donde se incluyen pruebas de valoración y determinación de compuestos relacionados, impurezas orgánicas, entre otros.

Las pruebas químicas instrumentales, como valoraciones o análisis de compuestos relacionados, requieren del uso de estándares de referencia. Existen dos tipos de estándares: estándar primario y secundario. Un estándar primario es un estándar producido y establecido por las farmacopeas, para que las industrias puedan realizar el control de calidad de sus productos; y un estándar secundario es “una sustancia que se calibra y compara contra un estándar primario de referencia”²⁴. Esto significa que, tras realizar una prueba de valoración contra un estándar primario, además de diferentes pruebas físico-químicas, se puede utilizar dicha sustancia como un estándar secundario de referencia.

Los estándares secundarios son más económicos y de fácil adquisición con respecto a los estándares primarios: El 4-Isobutilacetofenona resulta como un insumo costoso para su análisis.²⁵

²⁴ Geneva: World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2018. 91.

²⁵ PUBCHEM. 4'-Isobutylacetophenone. [Sitio WEB]. Maryland. [17, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/93214>

La distribución del estándar primario por la USP del 4-Isobutilacetofenona “Ibuprofen Related Compound C (0.2 mL/ampule; 3 ampules) (4-isobutylacetophenone)” cuesta \$775.00 USD.²⁶

La distribución del estándar secundario por la Sigma Aldrich del 4-Isobutilacetofenona “4-Isobutylacetophenone (Ibuprofen Related Compound C) (Ibuprofen Impurity C) 500 mg” cuesta \$95.80 USD.²⁷

La distribución del estándar secundario por la TRC – Canadá del 4-Isobutilacetofenona en 500 mg cuesta \$60 USD.²⁸

Recientemente en la industria farmacéutica, con el fin de minimizar costos, se requiere del uso intensivo de estándares secundarios para uso de análisis de calidad; sin embargo, la mayoría de las empresas especializadas en esto, como Sigma Aldrich y TRC, son internacionales y el pago por la adquisición del estándar de análisis requiere cubrir gastos de envío e impuestos de importación.

1.5 RUTAS SINTÉTICAS

Al estar el ibuprofeno entre la lista de medicamentos esenciales de la OMS²⁹, se ha hecho necesario para la industria tener diferentes rutas sintéticas para la síntesis de la molécula.

En principio, se patentó el proceso Boots, el cual, por un mecanismo de reacción de seis pasos, se obtiene el ibuprofeno a partir de Isobutilbenceno.³⁰

Por las desventajas presentadas en el proceso Boots, como el tiempo de producción, la generación de subproductos, y las bajas posibilidades de regeneración del catalizador (AlCl_3)³¹ se desarrolló, por parte de la industria, el proceso Hoescht, el cual sigue un mecanismo de reacción de tres pasos, también a partir del Isobutilbenceno, pero cambia el catalizador utilizado.

²⁶ STORE, USP. Ibuprofen Related Compound C (0.2 mL/ampule; 3 ampules) (4-isobutylacetophenone). [Sitio WEB]. Estados Unidos. [17, septiembre, 2019]. Disponible en: https://store.usp.org/OA_HTML/ibeCCtpltmDspRte.jsp?item=31840

²⁷ ALDRICH SIGMA. Ibuprofen Related Compound C [Sitio WEB]. Misuri y Massachusetts. [17, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/phr1146?lang=en®ion=CO>

²⁸ TORONTO RESEARCH CHEMICALS. 4'-Isobutylacetophenone. [Sitio WEB]. Estados Unidos y Canadá. [17, septiembre, 2019]. Disponible en: <https://www.trc-canada.com/product-detail/?I780065>

²⁹ Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. [Sitio WEB]. OMS. [25, febrero, 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

³⁰ The BHC Company: Synthesis of Ibuprofen. [En línea]. EPA. [15, marzo, 2020]. Disponible en: <https://www.epa.ohio.gov/portals/41/p2/ibuprofencasestudy.pdf>. .4

³¹ RODRÍGUEZ RÍOS, et al. Op. Cit, p.6

A partir de este proceso, se empezaron a desarrollar diferentes opciones de síntesis, en donde, se han establecido diferentes condiciones para la obtención de la molécula, en miras a desarrollar un proceso más eficiente.

Entre las rutas para el proceso de producción del 4-isobutilacetofenona se encuentra la Acilación de Friedel-Crafts, con catalizadores como el HF o la Beta-Zeolita, y la síntesis a partir de solventes como el benceno. Otra opción para obtener la molécula intermediaria es la degradación forzada de la molécula de Ibuprofeno.

1.5.1 Acilación de Friedel-Crafts (Hoescht)-HF. El proceso Hoescht es la ruta sintética más común en la industria farmacéutica³², para la obtención de Ibuprofeno como principio activo, en donde mediante un mecanismo de reacción de 3 pasos se obtiene ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico (Ibuprofeno) a partir de Isobutilbenceno.

El primer paso para llevar a cabo esta serie de reacciones es una acilación de Friedel-Crafts, donde generalmente, con un catalizador ácido y un agente acilante se obtiene 4-Isobutilacetofenona.

En el segundo paso del mecanismo, se reduce la función cetona del 4-Isobutilacetofenona, mediante una hidrogenación catalítica con Nickel Raney, y así se obtiene 1-(4-Isobutilfenil) etanol.

Por último, se realiza una carbonilación del 1-(4-Isobutilfenil) etanol, con monóxido de carbono en presencia de paladio, donde finalmente se obtiene el ácido 2-(4-isobutilfenil) propanoico, comúnmente denominado como Ibuprofeno.

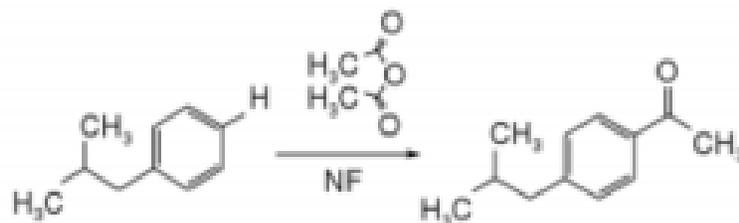
Para la primera parte de la reacción, en la cual se sintetiza el producto de interés, el catalizador ácido más común es el HF, y como agente acilante se utiliza anhídrido acético.³³

El esquema de la reacción de acilación de Friedel-Crafts se puede observar a continuación:

³² The BHC Company: Synthesis of Ibuprofen. Op. Cit, p 3

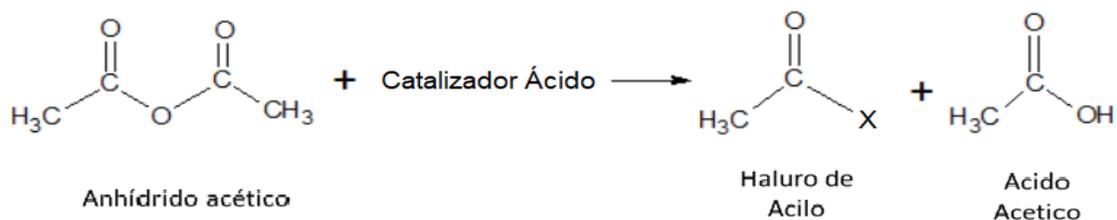
³³ PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 4'-ISOBUTYLACETOPHENONE. Inventor(es): LINDLEY, DANIEL D., *et al.* United States of America, 5,068,448. 26, noviembre. p. 5

Figura 2. Reacción Global de Síntesis de 4-isobutilacetofenona a partir de Isobutilbenceno



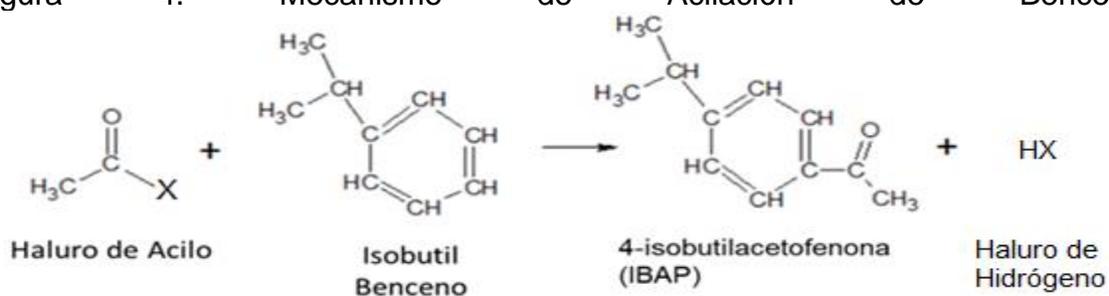
Fuente: RUBIO POLÁN, Jessica. Análisis Ambiental De Una Planta Industrial De Ibuprofeno. Universitat Politècnica de Catalunya, 2014. p 22.

Figura 3. Mecanismo de Síntesis de Ácido Acético en Catálisis Ácida



Fuente: elaboración propia

Figura 4. Mecanismo de Acilación de Benceno



Fuente: elaboración propia

Como se puede observar en la figura 3, se debe generar el haluro de acilo con la mezcla de anhídrido acético y el catalizador ácido. El haluro de acilo de la mezcla saliente reacciona con el Isobutilbenceno (Figura 4), llevando a cabo una reacción de sustitución electrofílica aromática (S_EAr)³⁴, obteniendo así el 4-isobutilacetofenona³⁵.

1.5.2 Acilación con Beta-Zeolita como catalizador. En esta ruta sintética se contempla una reacción de acilación de Friedel-Crafts, en donde se utiliza un catalizador ácido sólido, como lo son las zeolitas.

Se mezcla el Isobutilbenceno con el anhídrido acético y se presuriza a 1.5 bares. Posteriormente, se bombea la mezcla hacia un reactor PBR, en el cual se encuentra el catalizador sólido, y donde ocurre la reacción. Usualmente la reacción se lleva a cabo en compañía de un solvente que ayuda a la adsorción de los reactivos.

La polaridad del disolvente tiene un efecto significativo sobre las velocidades de reacción y sobre la selectividad a la acetilación, isomerización y desacetilación. Las velocidades de reacción se reducen considerablemente con disolventes muy polares como el sulfolano que compite con las moléculas reactivas por la difusión dentro de los microporos de zeolita y por la adsorción en los sitios ácidos.³⁶

1.5.3 Benceno. Para esta ruta sintética se inicia el mecanismo de reacción a partir de benceno para obtener el Isobutilbenceno. Este se obtiene con una reacción de Friedel-Crafts con cloruro de isobutirilo y un ácido de Lewis, generalmente, $AlCl_3$ ³⁷. Después de realizar este proceso, se debe reducir el grupo cetona, a grupo metilo (Bien sea por reducción de Wolff Kishner (hidrazina/NaOH)³⁸, o por reducción de Clemmensen $ZnHg/HCl$)³⁹.

Posterior a ello se puede seguir con el proceso Hoecsht, a partir del Isobutilbenceno obtenido.

³⁴ MORRISON, Robert T; BOYD, Robert N. Electrophilic Aromatic Substitution. En: Organic Chemistry. United States.: Prentice Hall, 2007. 528.

³⁵ CARDA, Miguel. Metodología Sintética Aplicada a la Síntesis de Fármacos. [En línea]. Wordpress. Universidad Jaime I. [Consultado: 20, marzo, 2020]. Disponible en: <https://pmcarda.files.wordpress.com/2015/02/tema4-antiinflamatorios1.pdf>

³⁶ BEZOUHANOVA, Cvetana P. Synthesis of aromatic ketones in the presence of zeolite catalysts. Applied Catalysis A General. 2002, 229 (1). ISSN 0926-860X. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(02\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(02)00021-2)

³⁷ DE LA TORRE, Daniela. Op. Cit, p6.

³⁸ CAMPS, Pelayo; VÁSQUEZ, Santiago y ESCOLANO, Carmen. QUÍMICA FARMACÉUTICA, Tomo 1. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2009. Pp. 132 p.

³⁹ RODRÍGUEZ RÍOS, Angélica Daniela, et al. Ibuprofeno. [En línea]. [Consultado: Mar 15, 2020]. Disponible en: <https://www.academia.edu/14635140/ibuprofeno>

1.5.4 Degradación forzada. Las pruebas de degradación forzada son pruebas realizadas, en principio, para validación de técnicas analíticas⁴⁰. La prueba consiste en someter una muestra de algún activo a diferentes estados de estrés, para así “recrear” una posible formación de compuestos de degradación en diferentes muestras, y con estos comprobar la selectividad y robustez de las técnicas analíticas.⁴¹

A pesar de que las pruebas de degradación forzada se tratan de desestabilizar las moléculas, bajo diferentes condiciones de estrés, se considera una ruta sintética para el 4 isobutilacetofenona, debido a que según diversas fuentes⁴²⁴³⁴⁴⁴⁵⁴⁶, uno de los productos de degradación mayoritario del ibuprofeno es el 4 isobutilacetofenona, y bajo diferentes condiciones de estrés, medio ambiente, medios de disolución, entre otros, se favorece e incrementa la concentración del mismo.

Para estas pruebas existen distintos tipos de estrés al que se somete la muestra. Entre estos se encuentran: la hidrólisis ácida, hidrólisis básica, degradación oxidativa, degradación fotocatalítica, degradación térmica y degradación por humedad.⁴⁷

Para las hidrólisis ácida y básica se somete una muestra de una concentración conocida a un reflujo en el medio correspondiente (HCl o NaOH, respectivamente), en distintos lapsos de tiempo, establecidos en los protocolos de validación internos*.

⁴⁰ USP. VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. OpCit

⁴¹ USP. <1225>VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. OpCit.

⁴² RUGGERI, Giulia, *et al.* Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: Pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Research*. 2013, pp. 1-13

⁴³ MÉNDEZ-ARRIAGA, Fabiola; ESPLUGAS, Santiago y GIMÉNEZ, Jaime. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Research*. 2010, vol. 44, nro. 2. pp. 589-595

⁴⁴ ZENG, Jinhui, *et al.* Degradation of pharmaceutical contaminant ibuprofen in aqueous solution by cylindrical wetted-wall corona discharge. *Chemical Engineering Journal*. 2015, vol. 267, pp. 282-288

⁴⁵ SZABÓ, R. K., *et al.* Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere*. 2011, vol. 84, nro. 11. pp. 1658-1663

⁴⁶ CAVIGLIOLI, Gabriele, *et al.* Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002, vol. 30, nro. 3. pp. 499-509

⁴⁷ CÁMARA, María Silvia, *et al.* Desarrollo y validación de un método analítico indicativo de estabilidad por CLAR para la evaluación de la pureza cromatográfica y la cuantificación simultánea de ibuprofeno y su compuesto relacionado

*Método Interno de Coaspharma 4-isobutilacetofenona en materias primas. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. [En línea]. 2017, 48, (4) 58-70. [Consultado 28, marzo, 2020]. e-ISSN 1870-0195. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956617007.pdf>

Para la degradación oxidativa, se somete la muestra a reflujo con una solución de peróxido de hidrógeno al 10%, durante un tiempo predeterminado.⁴⁸

En cuanto a degradación fotolítica, en la bibliografía se encuentran diferentes tipos de fotocatalisis, en donde se pueden observar tratamientos de fotólisis directos y mixtos⁴⁹, o tratamientos realizados con diferentes catalizadores, como el Dióxido de Titanio⁵⁰, Oxidocloruro de Bismuto⁵¹ o el Oxono⁵². En este tipo de degradación se debe preparar una muestra, la cual, bajo influencia de los diferentes catalizadores mencionados, se somete a exposición de luz a determinada longitud de onda, por diferentes lapsos de tiempo. Para el ibuprofeno, el rango de longitud de onda donde se presentan máximos de absorción está entre 200 y 240 nm⁵³. Para el proceso de fotólisis directa se debe realizar una solución de ibuprofeno⁵⁴ y se somete a un haz de luz por diferentes lapsos de tiempo.

Para el proceso Fenton se debe tratar 1 litro de solución acuosa de ibuprofeno con agitación permanente, entre 200-300 rpm, durante 300 min. Detener la reacción con 2 gotas de NaOH 1N. Esta reacción se inicia por adición de H₂O₂ (0.8-1 mM) para acidificar la solución stock (pH 5.0), la cual debe contener una cantidad conocida de Fe⁺². Esta muestra se debe someter a una intensidad de luz durante un tiempo establecido para dar paso a la degradación.⁵⁵

Para la realización de las degradaciones térmicas las muestras se someten a diferentes temperaturas, por lapsos de tiempo determinados. La muestra puede estar en solución o sólida⁵⁶ y el sometimiento a calor se puede realizar realizando reflujo o en estufa con el montaje adecuado para evitar evaporación⁵⁷.

⁴⁸ FARMER, Sherri, *et al.* Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets. Pharmaceutical technology. [En línea].2002. [Consultado: May 16, 2020]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/97ec/fe23ffc7230a9a9aad93e948769783088c1b.pdf>

⁴⁹ EPOLD, Irina, *et al.* Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices. 2012, pp. 3

⁵⁰ CERRATO, G., *et al.* Micro-TiO₂ coated glass surfaces safely abate drugs in surface water. *Journal of Hazardous Materials*. 2019, vol. 363, pp. 328-334

⁵¹ RAO, YongFang, *et al.* Degradation of ibuprofen by a synergistic UV/Fe(III)/Oxone process. *Chemical Engineering Journal* 283 (2016). 2015, pp. 65-75

⁵² ROBERT B, Arthur, *et al.* Photocatalytic Degradation of Ibuprofen over BiOCl Nanosheets with Identification of Intermediates. *Journal of Hazardous Materials*. 2018, pp. 1-34

⁵³ EPOLD, Irina, *et al.* Op.Cit. pp 6

⁵⁴ EPOLD, Irina, *et al.* Op. Cit pp. 7

⁵⁵ RUGGERI, Giulia, *et al.* OpCit, pp 3

⁵⁶ ASMUS, Paul A. Determination of 2-(4-1sobutylphenyl)propionic acid in bulk drug and compressed tablets by reversed-phase highperformance liquid chromatography *Journal of Chromatography*, 331. 1985, pp. 169-176

⁵⁷ FARMER, Sherri, *et al.* Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets . [En línea]. [Consultado: Mar 16, 2020]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/97ec/fe23ffc7230a9a9aad93e948769783088c1b.pdf>

Se considera trabajar a temperaturas cercanas al punto de fusión del ibuprofeno o de la solución resultante.

Caviglioli y demás realizaron una propuesta con posibles compuestos de degradación del Ibuprofeno. En la figura 5 se encuentran los posibles mecanismos para la obtención de estos compuestos de degradación y en la tabla 1 se encuentran los nombres de estos compuestos.

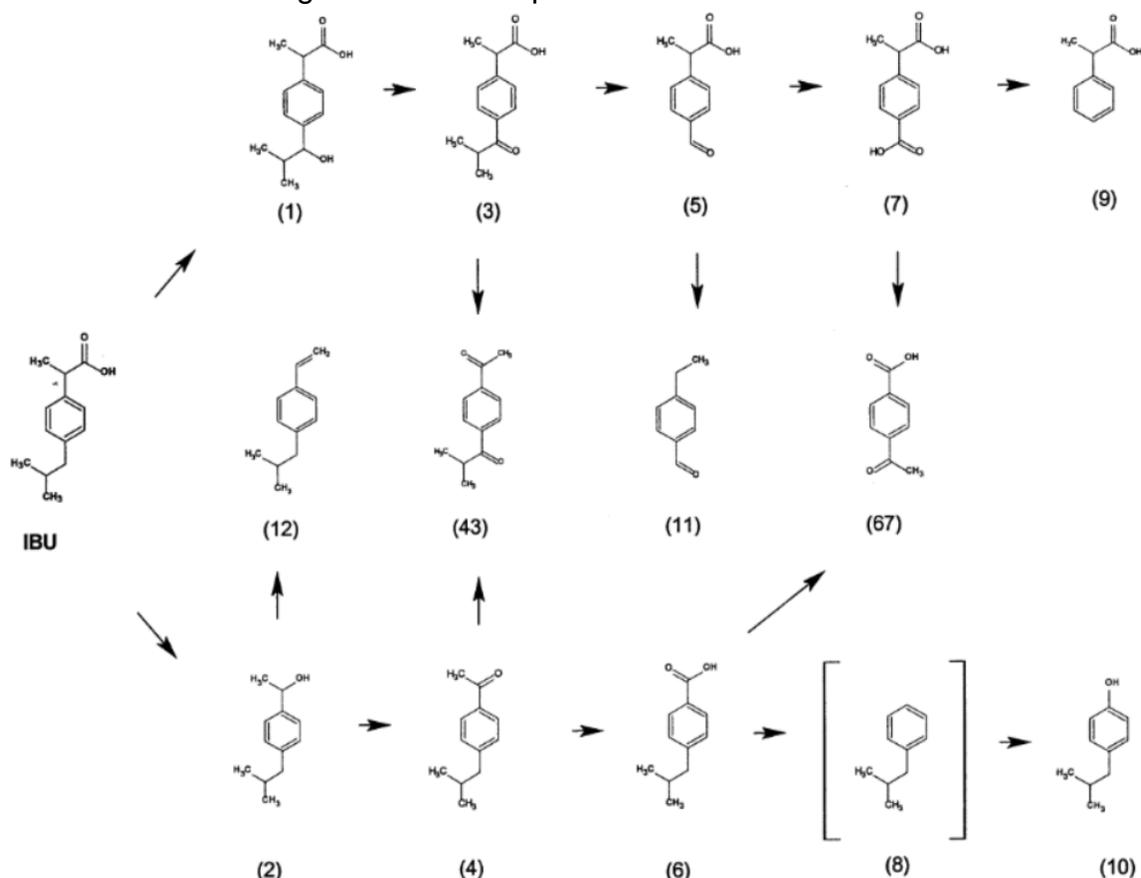
En el presente trabajo, se comparará la degradación del Ibuprofeno con respecto a la síntesis por catálisis ácida con beta-zeolita desde el punto de vista cualitativo para revisar alternativas de fabricación en el laboratorio y cómo se puede realizar un escalamiento de proceso con un catalizador.

Tabla 1. Nombres de la IUPAC de los Productos de Degradación del Ibuprofeno

| Code | IUPAC name |
|------|---|
| 1 | 2-[4-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid |
| 2 | 1-(4-Isobutylphenyl)-1-ethanol |
| 3 | 2-(4-Isobutyrylphenyl)propanoic acid |
| 4 | 1-(4-Isobutylphenyl)-1-ethanone (or 4-isobutylacetophenone) |
| 5 | 2-(4-Formylphenyl)propanoic acid |
| 6 | 4-Isobutylbenzoic acid |
| 7 | 4-(1-Carboxyethyl)benzoic acid |
| 9 | Hydratropic acid |
| 10 | 4-Isobutylphenol |
| 11 | 4-Ethylbenzaldehyde |
| 12 | 1-Isobutyl-4-vinylbenzene |
| 43 | 1-(4-Acetylphenyl)-2-methyl-1-propanone |
| 67 | 4-Acetylbenzoic acid |
| IBU | 2-(4-Isobutylphenyl) propanoic acid |
| VAL | 1-Fenil-1-pentanone (or Valerophenone) |

Fuente: CAVIGLIOLI, Gabriele, et al. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2002, vol. 30, nro. 3. pp. 499-509

Figura 5. Posible mecanismo que organiza productos nuevos (1, 2, 7, 9, 10, 11, 12), conocidos (3, 4, 5, 6, 43, 67) e hipotéticos (8) de degradación de ibuprofeno.



Fuente: CAVIGLIOLI, Gabriele, et al. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002, vol. 30, nro. 3. pp. 499-509

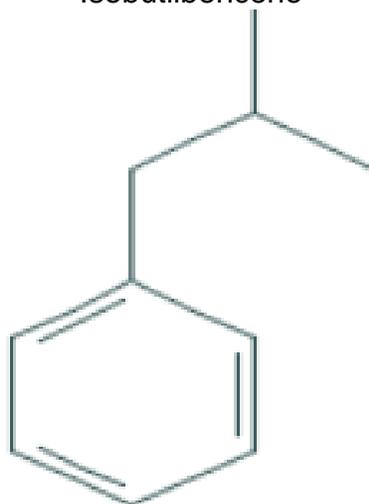
1.6 MATERIAS PRIMAS Y CATALIZADORES

Dados los procesos conocidos para la producción del 4-isobutilacetofenona, el estudio de las materias primas para las distintas rutas de síntesis es importante para conocer las condiciones de la reacción, así como las variables influyentes en el proceso. Las materias primas de este proceso son resistentes a las fuerzas de cizallamiento.⁵⁸

⁵⁸ BEZOUHANOVA, Cvetana P. Op. Cit. pp. 127-133

1.6.1 Isobutilbenceno. Es un reactivo en la síntesis por catálisis ácida del 4-isobutilacetofenona.

Figura 6. Estructura molecular
Isobutilbenceno



Fuente: Isobutylbenzene. [En línea].
PUBCHEM. [Consultado:
15/03/2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10870#section=2D-Structure>

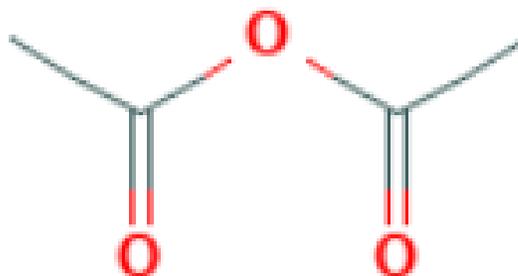
1.6.2 Propiedades. Es un líquido a temperatura ambiente, que maneja una presión de vapor de 4.2 mmHg, y una temperatura de ebullición de 170°C⁵⁹. Líquido inflamable que genera irritaciones⁶⁰.

1.6.3 Anhídrido Acético. Es un reactivo en la síntesis por catálisis ácida del 4-isobutilacetofenona.

⁵⁹ ALDRICH SIGMA. Isobutylbenzene. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/113166?lang=en®ion=CO&gclid=EAlaIQobChMI0srZv8-d6AIVUdyGCh3b1gnIEAAYASAAEgLVTD_BwE

⁶⁰ MILLIPORE MERCK, Isobutylbenzene. [En línea]. 15/03/2020. Disponible en: www.merckmillipore.com > de_DE > EUR > ShowDocument-File

Figura 7. Estructura molecular Anhídrido Acético.



Fuente: Acetic anhydride. [En línea].
PUBCHEM. [Consultado: 15/03/2020].
Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetic-anhydride-ethyl-acetate>

1.6.4 Propiedades. Es un solvente orgánico, líquido a temperatura ambiente, que maneja una presión de vapor de 10 mmHg, y una temperatura de ebullición de 138°C⁶¹. Este compuesto es utilizado generalmente utilizado como agente acilante en reacción de acilación de Friedel-Crafts⁶².

1.6.5 Benceno. Es un reactivo en un tipo de síntesis por catálisis ácida del 4-isobutilacetofenona.

⁶¹ SIGMA ALDRICH. Acetic anhydride. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/242845?lang=en®ion=CO>

⁶² HUIJUAN, Wei, *et al.* Determination of different acid sites in Beta zeolite for anisole acylation with acetic anhydride. 2013, pp. 1

Figura 8. Estructura molecular Benceno

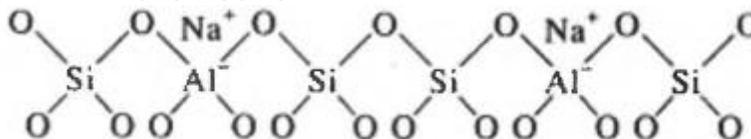


Fuente: Benzene. [En línea]. PUBCHEM. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzene#section=2D-Structure>

1.6.6 Propiedades. Es un solvente orgánico, líquido a temperatura ambiente, que maneja una presión de vapor de 166 mmHg, y una temperatura de ebullición de 80°C⁶³.

1.6.7 Beta-Zeolita. Es un el catalizador para la catálisis ácida del 4-isobutilacetofenona.

Figura 9. Representación de la Fórmula Estructural de una Zeolita



Fuente: CORTES HENAO, Luis Fernando. Zeolitas II. Departamento de Ciencias Humanas.

1.6.8 Propiedades. Tiene un punto de fusión superior a 1600°C y es insoluble en agua⁶⁴.

Es un aluminosilicato cristalino con una matriz abierta basada en una red tridimensional extensa de tetraedros dentro de los cuales se sitúan iones de Si⁺⁴ o

⁶³ SIGMA ALDRICH. Benzene. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/401765?lang=en®ion=CO>

⁶⁴ ChemicalBook. Zeolite CAS#: 1318-02-1. [En línea]. [Consultado: May 27, 2020]. Disponible en: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB6330194_EN.htm

Al³⁺ junto con oxígeno. En esta definición, el término matriz abierta se refiere a un sistema que contiene vacíos en la estructura⁶⁵

Los vacíos, de diferentes tamaños, se clasifican, según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada en: microporos, aquellos materiales (por ejemplo, zeolitas) cuyos diámetros de poro son menores que 20 angstroms; mesoporos, entre 20-500 angstroms; macroporos, mayores que 500 angstroms.⁶⁶

Cuando los iones de Al³⁺ se reemplazan por iones metálicos (sustitución isomórfica) se obtienen los metalosilicatos⁶⁷, de los que se han reportado, estudios desde hace 20 años con B³⁺, Ga³⁺, Fe³⁺, Ti⁴⁺, Zr⁴⁺, V⁴⁺⁽⁵⁺⁾ y Cr⁶⁺ y sus implicaciones en la estructura.⁶⁸

Hay varios tipos de Zeolita y existen al variar su catión nominal como su relación Si/Al, como la Zeolita Beta que se usa para la síntesis de muchos compuestos orgánicos.⁶⁹

La zeolita Beta se obtiene normalmente con relaciones Si/Al entre 5 e infinito, utilizando tetraetilamonio (TEA⁺) como templante. Los parámetros más importantes en la síntesis de Beta-TEA son la concentración del catión alcalino, el tipo de catión utilizado, la concentración del hidróxido, la cantidad del templante, la temperatura y la fuente de sílice utilizada. La síntesis con relaciones Si:Al superiores a 80 en general son bastante difíciles de alcanzar, pero recientemente se han reportado síntesis con solo sílice utilizando TEA como templante.⁷⁰

Se ha descubierto que las zeolitas, con sus propiedades selectivas de forma y buena regenerabilidad, son alternativas viables a los ácidos líquidos en numerosas reacciones en los últimos años.⁷¹

⁶⁵ SUIB, Steven L. A review of open framework structures. Annual Review Materials Science. 1996, vol. 26, pp. 135-151

⁶⁶ CARBALLO SUÁREZ, Luis María. Introducción a la catálisis heterogénea. Bogotá.: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ingeniería, 2002. ISBN 9587012070

⁶⁷ SIVASANKER, S. Where is the Metal in Metallosilicate Molecular Sieves? an Examination of some Vanadosilicates. Studies in Surface Science and Catalysis. Elsevier Science & Technology, 1998. pp. 27-38 ISBN: 9780444829207

⁶⁸ SULIKOWSKI, B.; OLEJNICZAK, Z. y CORBERAN, V. Cortes. Faujasite Catalysts Promoted with Gallium Oxide: A Physicochemical Study. The Journal of physical chemistry. 1996, vol. 100, nro. 24. pp. 10323-10330

⁶⁹ GUNNEWEGH, Eric A.; GOPIE, Saritha S. y VAN BEKKUM, Herman. MCM-41 Type Molecular Sieves as Catalysts for the Friedel-Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene. MCM-41 Type Molecular Sieves as Catalysts for the Friedel-Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene. 1996. pp. 151-158

⁷⁰ Mahiceth Quintero, et al. Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. Avances en Química. 2012, vol. 7, nro. 3. pp. 223-226

⁷¹ Mannepalli Lakshmi Kantam, et al. Friedel-Crafts acylation of aromatics and heteroaromatics by beta zeolite. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 225. 2004,

1.6.9 Problemas ambientales relacionados con el uso de HF en la síntesis de ibuprofeno. La acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos y compuestos de heterociclo aromático es una reacción ubicua en la producción de cetonas aromáticas ampliamente utilizadas como intermedias en la síntesis de productos farmacéuticos como, naproxeno, dextrometorfano, ibuprofeno y colorantes, fragancias y agroquímicos⁷²⁷³⁷⁴⁷⁵.

Los compuestos aromáticos y heterociclos aromáticos acilados se preparan convencionalmente mediante la acilación de compuestos aromáticos correspondientes con cloruros ácidos usando ácidos de Lewis como AlCl_3 , BF_3 como reactivos o ácidos próticos⁷⁶⁷⁷. Sin embargo, estos ácidos de Lewis se consumen en cantidades más que estequiométricas debido a la formación de aducto molar 1:1 con cetonas aromáticas y la posterior separación del producto por hidrólisis, que es engorrosa, genera una gran cantidad de sustancias peligrosas, corrosivas y poco amigables con el medio ambiente. desperdiciar aproximadamente más de 4 mol de Cl- por mol de la cetona producida⁷⁸. El principal inconveniente de este proceso es que el ácido de Lewis no es regenerable. De manera similar, el HF se usa comercialmente más que las cantidades estequiométricas en la acilación de isobutilbenceno para obtener 4-isobutilacetofenona, un intermedio para el ibuprofeno. El principal impedimento es el manejo de HF extremadamente tóxico y corrosivo que requiere el máximo cuidado y un costoso reactor inconel.

En vista de las restricciones medioambientales actuales, existe una gran necesidad y demanda por el reemplazo de ácidos de Lewis y HF convencionales con catalizadores de ácido sólido fácilmente reciclables y regenerables.⁷⁹

⁷² BARTLE, K. D. *Industrial Aromatic Chemistry, Raw Materials—Processes—Products*: H. G. Franck and J. W. Stadelhofer Springer-Verlag, Heidelberg, 1988, Pp. Xiv + 486, ISBN 3540 189408. *Industrial Aromatic Chemistry, Raw Materials—Processes—Products*: H. G. Franck and J. W. Stadelhofer Springer-Verlag, Heidelberg, 1988, Pp. Xiv + 486, ISBN 3540 189408. 1988. pp. 1310

⁷³ HARRINGTON, Peter J. y LODEWIJK, Eric. Twenty years of naproxen technology. *Organic Process Research & Development*. 1997, vol. 1, nro. 1. pp. 72-76

⁷⁴ HARVEY, Gillian y MÄDER, Georg. The shape-selective acylation of 2-methoxynaphthalene, catalyzed by zeolites Y, beta and ZSM-12. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1992, vol. 57, nro. 4. pp. 862-868

⁷⁵ SHELDON, Roger A. Catalysis: the key to waste minimization. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental AND Clean Technology*. 1997, vol. 68, nro. 4. pp. 381-388

⁷⁶ GUNNEWEGH, Eric A.; GOPIE, Saritha S. y VAN BEKKUM, Herman. Op cit.

⁷⁷ MILLAR, Ross W. y PHILBIN, Simon P. Clean nitrations: Novel syntheses of nitramines and nitrate esters by nitrodesilylation reactions using dinitrogen pentoxide (N_2O_5). *Tetrahedron*. 1997, vol. 53, nro. 12. pp. 4371-4386

⁷⁸ Mannepilli Lakshmi Kantam, et al. Op Cit. pp 1.

⁷⁹ PAPADAKIS, Emmanouil. *Modelling and Synthesis of Pharmaceutical Processes: Moving from Batch to Continuous*. Modelling and Synthesis of Pharmaceutical Processes: Moving from Batch to Continuous. Technical University of Denmark (DTU), 2016

1.7 METODOLOGÍAS EXPERIMENTALES

Uno de los principios básicos en el control de calidad de los productos farmacéuticos es la química analítica, la cual se hace necesaria para garantizar la calidad tanto de materias primas, como de productos terminados. Durante un proceso es de vital importancia garantizar calidad de materias primas, ya que de estas dependerá en gran medida la calidad del producto terminado.

Asimismo, esto ocurre con lo relacionado a los reactivos involucrados en una reacción. Si no se garantiza calidad en los reactivos (materias primas), y sus características fisicoquímicas influyentes, no se puede garantizar la calidad del producto final, así como las características para una operación óptima.

1.7.1 Análisis Instrumental. Para considerar la cuantificación tanto de materias primas y productos farmacéuticos, como de reactivos y productos de una reacción, así como las características fisicoquímicas de los mismos, se hace necesario el uso de métodos instrumentales adecuados, que brinden la información suficiente y confiable para garantizar la calidad final.

Generalmente, para la cuantificación de productos farmacéuticos se considera el uso de metodologías de cromatografía, debido a su alta selectividad, límites de detección y cuantificación, entre otros⁸⁰.

1.7.2 Espectroscopía. Existen diferentes tipos de espectroscopía los cuales se diferencian en el tipo de transición cuántica generada en las moléculas y en cómo se detecta la respuesta de dicha actividad molecular. Los diferentes tipos de espectroscopía se pueden observar en la tabla 2.

⁸⁰ SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. P.

Tabla 2. Tipos de Espectroscopía

| Tipo de espectroscopía | Intervalo usual de longitud de onda* | Intervalo usual de número de onda, cm ⁻¹ | Tipo de transición cuántica |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Emisión de rayos gamma | 0.005–1.4 Å | — | Nuclear |
| Absorción, emisión, fluorescencia y difracción de rayos X | 0.1–100 Å | — | Electrón interno |
| Absorción ultravioleta en el vacío | 10–180 nm | 1 × 10 ⁶ a 5 × 10 ⁴ | Electrones de enlace |
| Absorción, emisión y fluorescencia ultravioleta-visible | 180–780 nm | 5 × 10 ⁴ a 1.3 × 10 ⁴ | Electrones de enlace |
| Absorción infrarroja y dispersión Raman | 0.78–300 μm | 1.3 × 10 ⁴ a 3.3 × 10 ¹ | Rotación/vibración de moléculas |
| Absorción de microondas | 0.75–375 mm | 13–0.03 | Rotación de moléculas |
| Resonancia de giro electrónico | 3 cm | 0.33 | Espín de electrones en un campo magnético |
| Resonancia magnética nuclear | 0.6–10 m | 1.7 × 10 ⁻² a 1 × 10 ³ | Espín de núcleos en un campo magnético |

Fuente: SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. p. 135

Las técnicas espectroscópicas suelen ser muy utilizadas en diversas pruebas requeridas en la industria farmacéutica, desde pruebas cualitativas, como algunas identificaciones⁸¹ y hasta pruebas cuantitativas, como pruebas de pureza⁸²

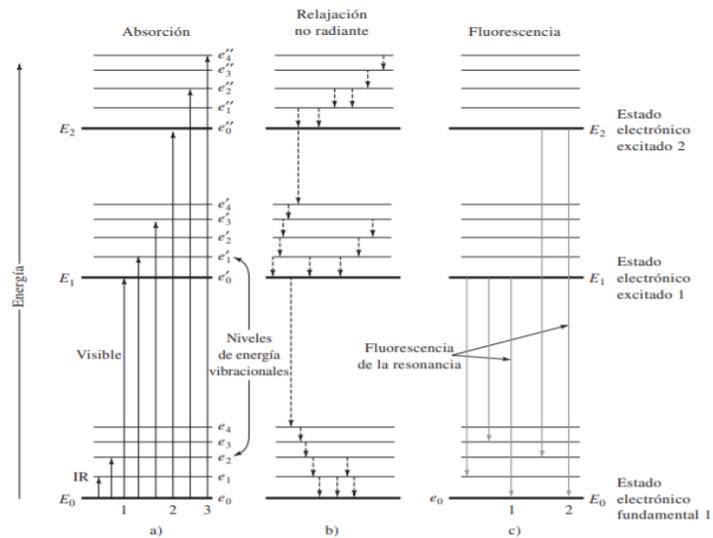
1.7.3 Espectroscopía IR. La espectroscopía infrarroja se basa en los espectros de emisión y absorción que tiene una molécula, cuando se da un cambio energético por la incidencia de alguna fuente infrarroja en la misma⁸³. Cuando se somete una molécula a fuentes infrarrojas las señales detectadas son las correspondientes a cambios vibracionales de las mismas. Estos cambios vibracionales se pueden ilustrar mejor en las siguientes figuras:

⁸¹ <197> Spectroscopic Identification Test. [En línea]. USP online online.uspnf.com. [Consultado: Abr 18, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-37232E7C-5275-4B7B-9007-9587E166E4C1_2en-US

⁸² <857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy. [En línea]. online.uspnf.com. [Consultado: Abr 18, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4C5C1937-524A-4BED-95E7-384EDE3745E0_3_en-US

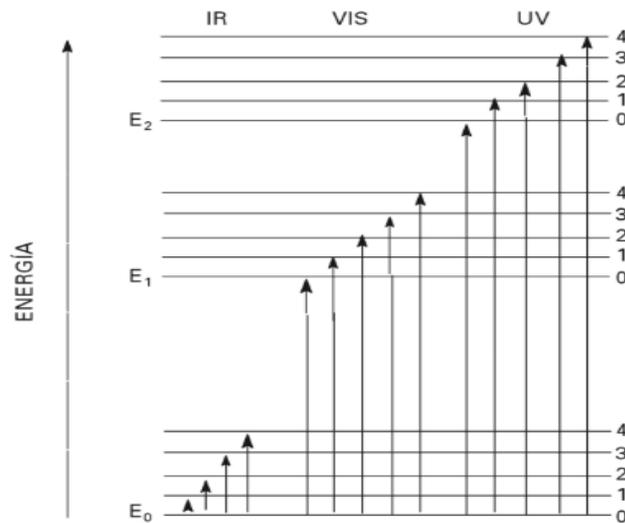
⁸³ SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. 431 p.

Figura 10. Diagrama de niveles parciales de energía para una molécula orgánica



Fuente: SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. p.154

Figura 11. Diagrama niveles de energía de un átomo o molécula. Cambios por radiación Infrarroja (IR), visible (VIS) y ultravioleta (UV).



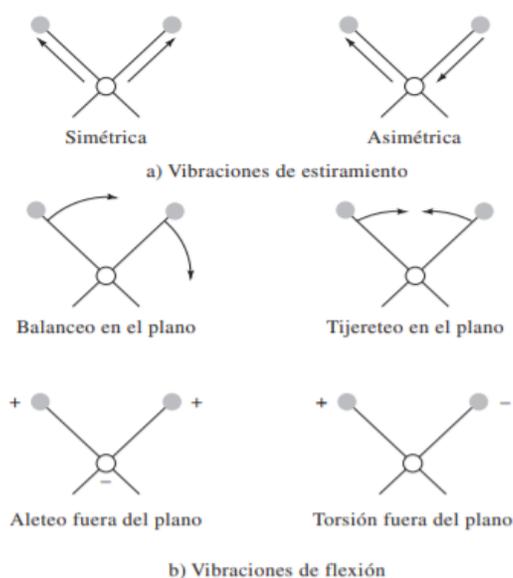
Fuente: SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. P.75

En donde se pueden observar los posibles cambios energéticos que puede tener una molécula dependiendo del tipo de energía incidente. En la parte a) de la figura 10 se pueden observar cambios vibracionales (IR) y transicionales (UV-Vis).

En la figura 11 se puede observar que al incidir una fuente infrarroja se obtienen cambios en los subniveles (vibracionales), mientras que al incidir fuentes visibles y ultravioletas se obtienen cambios en los diferentes niveles energéticos.

Dentro de los cambios vibracionales, que son los generados en la espectroscopía IR, se encuentran las vibraciones de estiramiento y de flexión, como se puede observar en la siguiente figura:

Figura 12. Tipos de vibraciones moleculares



Fuente: SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. p.433

Las vibraciones de estiramiento son las cuales tienen movimientos que afectan la distancia interatómica en los enlaces atómicos, mientras que las vibraciones de flexión afectan el ángulo entre dos enlaces⁸⁴.

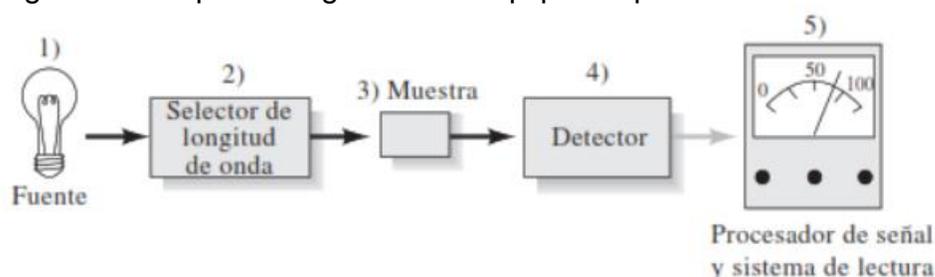
⁸⁴ SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. OpCit. 433 p.

Todo equipo espectroscópico consta de una parte óptica, en la cual las señales recibidas se traducen.

Por lo general consta de 5 partes esenciales:

- 1- Fuente estable de energía radiante
- 2- Portamuestra
- 3- Dispositivo que aísla una región restringida del espectro para efectuar las mediciones (Rendija). En el caso de la parte óptica del espectrofotómetro IR con Transformada de Fourier, no se necesita de este dispositivo sino de un modulador de frecuencia.
- 4- Detector de radiación que convierta energía en señal eléctrica. (Transductor).
- 5- Unidad procesadora de señales

Figura 13. Disposición general de equipos espectrométricos.



Fuente: SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008. p. 143

En la espectroscopía IR se genera un espectro en donde se compara el número de onda (cm^{-1}) VS La señal del equipo, la cual generalmente está dada en Transmitancia (%).

Las diferentes vibraciones moleculares generan diferentes bandas de absorción en los espectros generados, las cuales son características dependiendo del tipo de molécula, y las vibraciones emitidas por el cambio energético de sus enlaces, es por esta razón que la espectroscopía IR es ideal para identificación de moléculas.

Estas bandas de absorción son características para ciertos enlaces a ciertos números de onda, es decir, por ejemplo, cuando una molécula presenta grupos funcionales $-\text{COOCH}_3$ se generará una banda de absorción de 1380 cm^{-1} a 1365 cm^{-1} .⁸⁵

⁸⁵ ROJO, Francisco. Tablas de Espectroscopía Infrarroja. [En línea]. [Consultado: May 5, 2020]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/TablasIR_34338.pdf

1.7.4 Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia – HPLC. La cromatografía es un método de separación de mezclas, el cual se basa en diferentes principios, como lo son la polaridad, intercambio iónico, el tamaño de partícula, afinidad, entre otras⁸⁶.

En términos generales se dice que la separación ocurre por la interacción entre una fase móvil, una fase estacionaria y la solución a separar. Lo que hace que existan los diferentes tipos de cromatografía conocidos en la actualidad es la naturaleza de dichas fases y la interacción entre las mismas.

Existen dos tipos de cromatografía: Cromatografía en columna y cromatografía plana. Estas difieren por la fase estacionaria manejada. Como su nombre lo indica, la cromatografía en columna utiliza una fase estacionaria que está sujeta o empaquetada en una columna. Esta fase estacionaria puede ser de diferente naturaleza. En la cromatografía plana, se maneja una fase estacionaria adherida a una placa plana o en los poros de un papel⁸⁷. La interacción entre las fases de la cromatografía en columna se da bien sea por gravedad o por sometimiento de presión al sistema cromatográfico, mientras que en la cromatografía plana la interacción entre fase móvil y fase estacionaria se da principalmente por capilaridad. En cromatografía por columna existen diferentes tipos de fases móviles y de fases estacionarias, por ello, a grandes rasgos, se pueden clasificar como cromatografía líquida y cromatografía de gases.

A pesar de que cuando la cromatografía inició no tuvo mucho acogimiento debido a los tiempos de residencia y de corrida largos, en la actualidad, por el uso y la implementación de bombas y la instrumentación utilizada en los equipos, además de la amplia gama de detectores manejados⁸⁸, la cromatografía es uno de los métodos más utilizados para la detección y cuantificación de analitos en la industria farmacéutica.

A pesar de que cuando la cromatografía inició no tuvo mucho acogimiento debido a los tiempos de residencia y de corrida largos, en la actualidad, por el uso e implementación de bombas y la instrumentación utilizada en los equipos, además de la amplia gama de detectores manejados y la alta selectividad y robustez de las técnicas manejadas, la cromatografía es uno de los métodos más utilizados para la detección y cuantificación de analitos en la industria farmacéutica⁸⁹.

⁸⁶ QUATTROCHI, Oscar; DE ANDRIZI, Sara y LABA, OpCit. p 3

⁸⁷SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M. y HOLLER, E. James. Fundamentos de química analítica (8a. ed.). México, D.F: THOMSON, 2005. Pp 931

⁸⁸ SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. OpCit. p. 832

⁸⁹ QUATTROCHI, Oscar, *et al.* OpCit. p. 3

1.8 CINÉTICA QUÍMICA

La cinética química es una de las ramas de la fisicoquímica⁹⁰ que se encarga de determinar la velocidad a la cual se lleva a cabo una reacción química, sin dejar de lado los factores que influyen en la rapidez de la conversión del reactivo a un producto final, como lo son: temperatura, presión, concentraciones iniciales, entre otros.⁹¹ El estudio de esta rama permite además identificar el mecanismo de reacción y a su vez los posibles intermediarios presentes.

1.8.1 Velocidad de Reacción. Para que una reacción química tenga lugar, se requiere que haya un cambio en la estructura de las sustancias inicialmente involucradas a otras con diferente identidad. La velocidad de reacción se refiere al tiempo que tarda una sustancia en desaparecer fruto de la ruptura y formación de enlaces químicos en un volumen determinado. En sistemas heterogéneos, la velocidad de reacción suele expresarse en términos del peso del catalizador o área superficial del mismo.⁹²

La velocidad de reacción química es una propiedad intensiva y depende de la temperatura y de la concentración como se muestra en las ecuaciones 1 y 2:

Ecuación 1. Ecuación de Arrhenius

$$k = k_o * e^{\frac{-E_a}{R*T}}$$

Fuente: Doraiswamy y L.K. Chemical Reaction Engineering. 1st ed. Boca Raton: CRC Press Inc, 2013. 9 p.

Ecuación 2. Balance Molar para un Reactor Batch

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt}$$

Fuente: Doraiswamy y L.K. Chemical Reaction Engineering. 1st ed. Boca Raton: CRC Press Inc, 2013. 13 p.

⁹⁰ LEVINE, Ira N. Principios de fisicoquímica (6a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2014. ISBN 6071509882

⁹¹ LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Ingeniería de las reacciones químicas. Barcelona: Editorial Reverté, 2018.

⁹² BRICEÑO DUQUE, María Alejandra y CASAS LEÓN, María Fernanda. Evaluación de la Remoción de Amoxicilina Mediante el Uso de Bentonita Modificada por la Técnica de Delaminación [en línea] Fundación Universidad de América, 2020. [Consultado: 20-feb-]. p46 Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.11839/7773>

1.8.2 Ley de Velocidad. La expresión algebraica de la ley de velocidad permite describir la manera en cómo la velocidad de una reacción depende de la concentración de los reactivos. Para este trabajo, se requiere conocer la expresión de velocidad para la obtención de 4-isobutilacetofenona mediante la síntesis con beta-zeolita.

En la ecuación 3 se conoce la expresión para un modelo de potencias para reacciones químicas.

Ecuación 3. Ley de Velocidad para una reacción química con A y B como reactivos

$$-r_A = k * C_A^\alpha C_B^\beta$$

Fuente: FROMENT, Gilbert F.; BISCHOFF, Kenneth B. y DE WILDE, Juray. Chemical reactor analysis and design. 3rd ed. ed. Hoboken, N.J: Wiley, 2011. ISBN 9780470565414. 6 p.

No obstante, las reacciones que vienen catalizadas obedecen otro tipo de modelos.

Ecuación 4. Ley de Velocidad para una reacción de transformación de A a R en un catalizador I.

$$r_A = \frac{K_A k_{sr} C_t [C_A - (C_R / K)]}{1 + K_A C_A + K_R C_R}$$

Fuente: FROMENT, Gilbert F.; BISCHOFF, Kenneth B. y DE WILDE, Juray. Chemical reactor analysis and design. 3rd ed. ed. Hoboken, N.J: Wiley, 2011. ISBN 9780470565414. 74 p.

Como antes mencionado, la síntesis por medio de Beta-Zeolita requiere de una expresión catalítica, lo que hace importante entender cuál es la participación de la catálisis en este trabajo.

1.9 CATÁLISIS

La síntesis de 4-isobutilacetofenona se obtiene a través de catálisis heterogénea y Homogénea.

Catálisis Heterogénea para la degradación fotoelectrolítica del Ibuprofeno por una reacción de tipo foto-fenton, la degradación fotocatalítica del Ibuprofeno con catalizadores de óxido de titanio, oxiclورو de bismuto y oxono; y el uso de catalizadores ácidos como el cloruro de aluminio y la beta-zeolita.

Catálisis Homogénea para el uso de catalizadores ácidos como el ácido fluorhídrico o el ácido clorhídrico.

En el presente trabajo no se experimentará con catalizadores homogéneos. Es por esto que se profundizará sobre la catálisis heterogénea y los fenómenos que intervienen en esta para la síntesis del 4-isobutilacetofenona.

1.9.1 Fenómenos que interfieren en la catálisis. Según el desarrollo experimental obtenido por Carroll y Wu⁹³, el 4-isobutilacetofenona obedece al modelo de Langmuir Hinshelwood para catálisis heterogénea en el que la formación del ácido acético se libera directamente de la reacción superficial.

1.9.2 Mecanismo de reacción. Los pasos para la catálisis Heterogénea de acuerdo con el autor Scott Fogler⁹⁴ y aplicándolos hacia la producción del 4-isobutilacetofenona son:

1. La transferencia de masa controlada del, en este caso, anhídrido acético y del isobutilbenceno del seno del fluido a la superficie externa de la partícula de Beta-Zeolita como catalizador.
2. Difusión controlada del Anhídrido Acético y el Isobutilbenceno de la boca del poro de la Beta-Zeolita, a través de los poros del catalizador, hacia la vecindad inmediata de la superficie catalítica interna.
3. Adsorción del Anhídrido Acético y el Isobutilbenceno sobre la superficie del catalizador.
4. Reacción sobre la superficie de catalizador para la formación de 4-isobutilacetofenona y ácido acético.
5. Desorción del 4-isobutilacetofenona de la superficie.
6. Difusión de los productos del interior de la partícula de Beta-Zeolita a la boca del poro en la superficie externa.

⁹³ CARROLL, Matt y WU, Kyle. Technical and Economic Assessment of the Production of IBAP from IBB and Ac₂O. [En línea].Recuperado de: <https://matthewayne.com/project/ibuprofen-plant/>. (14 de Enero). [Consultado: 20 de Febrero 2020].

⁹⁴ FOGLER, Scott. OpCit. p 656. ISBN 978-970-26-1198-1sfd

7. Transferencia de masa de los productos de la superficie externa de la Beta-Zeolita al seno del fluido.

La velocidad total de reacción es igual a la velocidad del paso más lento en el mecanismo⁹⁵.

Cuando el seno del fluido circundante es elevado (régimenes de flujo transitorio o turbulento), las concentraciones en la vecindad inmediata de los sitios activos no se diferencian de aquellas del seno del fluido⁹⁶.

Con base en esto, los pasos de transporte o difusión no afectan la velocidad total de la reacción. Por otra parte, en catalizadores porosos como la Beta-Zeolita⁹⁷, la difusión en el interior de los poros del catalizador en ocasiones limita la velocidad de reacción. En tales circunstancias, la velocidad total no será afectada por las condiciones externas de flujo; aunque la difusión afecte la velocidad total de reacción.

Langmuir y Hinshelwood propusieron un proceso para determinar procesos catalíticos y heterogéneos en el que el transporte de un reactivo A, del seno del fluido a la superficie externa del catalizador, es el paso más lento de la secuencia⁹⁸. Siendo este modelo el que considera despreciable toda la resistencia a la transferencia del seno del fluido a la superficie y en la capa límite que rodea la partícula mediante una serie de condiciones en la reacción.

En lo que respecta de la transferencia de masa, el reactivo puede viajar a través de la capa límite con espesor definido hacia la superficie externa de la partícula, como se muestra en la figura 14.

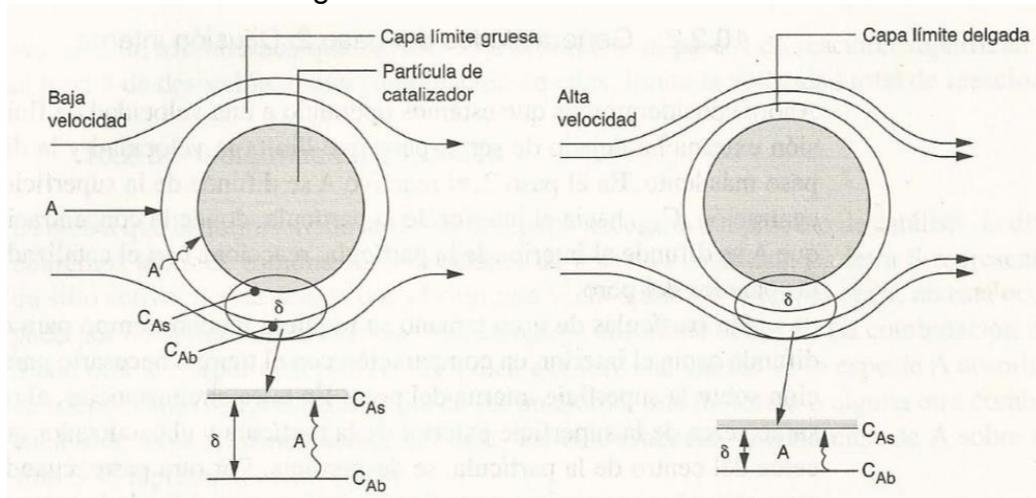
⁹⁵ *Íbid*, 658-661 p.

⁹⁶ *Íbid*. 657

⁹⁷ HIGGINS, J. B., et al. The Framework Topology of Zeolite Beta. *Zeolites*. 1988, vol. 8, nro. 6. pp. 446

⁹⁸ C. N. Hinshelwood, *The Kinetics of Chemical Change* (Oxford: Clarendon Press, 1940).

Figura 14. Transferencia de masa de la partícula A a la superficie del catalizador, [izquierda] Capa límite Gruesa. [Derecha] Capa límite Delgada.



Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. 656 p659. ISBN 9789702611981

La tasa de transferencia y, por lo tanto, la velocidad de reacción $-r'_A$ ⁹⁹ o velocidad local de reacción por unidad de área de la superficie catalítica¹⁰⁰ para este paso más lento es

Ecuación 5. Velocidad de reacción por unidad de área de la superficie catalítica

$$N_A = k_C * (C_{Ab} - C_{As})$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. 656 p659. ISBN 9789702611981

Donde el coeficiente de transferencia de masa k_c , está en función de las condiciones hidrodinámicas; es decir, la velocidad de fluido y el diámetro de partícula, ya que estos afectan el espesor de la capa límite δ .

⁹⁹ FOGLER, Scott. Obcit 656 p.

¹⁰⁰ BIRD, Robert. Fenómenos de Transporte. 2a ed. México: Limusa Wiley, 2006. 644 p. ISBN 9681863658

Ecuación 6. Coeficiente de transferencia de masa.

$$k_c = \frac{D_{AB}}{\delta}$$

FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. 656 p659. ISBN 9789702611981

El coeficiente de transferencia de masa es directamente proporcional al coeficiente de difusión D_{AB} e inversamente proporcional al espesor de la capa límite¹⁰¹.

La predicción exacta de las difusividades en sólidos es prácticamente imposible debido a un conocimiento incompleto de la teoría del estado sólido.¹⁰²

El flux molar asociado a la convección por parte del sólido se desprecia a causa de la baja proporción del reactivo en el sólido, eliminando dicha influencia en la velocidad de reacción¹⁰³. Se infiere gracias al planteamiento de Fogler ya antes mencionado que los catalizadores sólidos obedecen a la Ley de Fick.

Las consideraciones porosas de la difusión se desprecian en vista de que la frontera inicial de la reacción es apenas entre el seno del fluido y la superficie del catalizador; dejando de lado la porosidad de este, un aspecto que también se busca mitigar en la fase de difusión interna.

Asegurar flujo abundante brinda la disminución de la capa límite y, por lo tanto, ya no ofrece resistencia a la difusión elevando la velocidad de transferencia al punto de que la concentración de A sea la misma que en la superficie y, a la vez, la transferencia ya no limite la velocidad de la reacción.

En la difusión interna, el reactivo A se difunde de la superficie externa a una concentración definida hacia el interior de la partícula. A medida que A se difunde al interior de la partícula, reacciona con el catalizador depositado sobre las paredes del poro.¹⁰⁴

En partículas de gran tamaño se requiere mucho tiempo para que el reactivo A se difunda hacia el interior, en comparación con el tiempo necesario para que ocurra la reacción sobre la superficie interna del poro. Por otra parte, cuando las partículas son muy pequeñas se requiere poco tiempo para que se difunda la sustancia hacia

¹⁰¹ Íbid.

¹⁰² GEANKOPLIS, Christie John. Procesos de Transporte y Principios de Procesos de Separación. 4ta ed. México: CECSA, 2006. 457 p. ISBN 9702408563

¹⁰³ GEANKOPLIS, Christie John, Opcit. 454p.

¹⁰⁴ FOGLER, Scott. Opcit 660 p.

el interior y el exterior de la partícula. Como resultado, la difusión interna deja de limitar la velocidad de reacción¹⁰⁵.

La velocidad de reacción se puede expresar como sigue

Ecuación 7. Velocidad de transferencia de masa por convección

$$N_A = k_r * C_{A_s}$$

Fuente: BIRD, Robert. Fenómenos de Transporte. 2a ed. México: Limusa Wiley, 2006. 644 p. ISBN 9681863658

Donde C_{A_s} es la concentración en la superficie externa, en tanto que k_r es la constante de velocidad total y está en función del tamaño de partícula¹⁰⁶.

Si el tamaño de partícula disminuye, la secuencia de reacción superficial que incluye adsorción, reacción en la superficie y desorción (pasos 3, 4 Y 5) limitarán la velocidad total de reacción.

Presentado este escenario; se ha vinculado la necesidad de aproximarse al comportamiento de un reactor de mezcla perfecta garantizando esta mediante el suministro de un catalizador poroso y triturado; y mediante la adición del mezclado como unidad de proceso preliminar a la etapa de reacción. Sin embargo, como se evidenciará más adelante, esto depende de la naturaleza física de la reacción. Las reacciones que poseen tiempos de reacción elevados suelen ser reacciones gobernadas por la transferencia de masa como etapa controlante; esto requiere de información como la difusividad en condición de difusión y del coeficiente de transferencia de masa en condición de convección.

Las reacciones gobernadas por la transferencia de masa requieren de un reactor en flujo laminar con velocidades de flujo bajas en el orden de alcanzar conversiones adecuadas.¹⁰⁷

1.9.3 Desactivación del catalizador. Debido al mecanismo de reacción de adsorción y desorción sobre la superficie del catalizador, el mismo va perdiendo concentración de sitios activos¹⁰⁸, haciendo así que pierda actividad catalítica.

¹⁰⁵ SMITH, J. M. Chemical engineering kinetics (3rd edition). AIChE Journal. 1982, vol. 28, nro. 1. pp. 354

¹⁰⁶ *Ibid.* p 353

¹⁰⁷ PÉREZ NEBRED, A., et al. Modelling of homogeneously catalyzed hemicelluloses hydrolysis in a laminar-flow reactor. Chemical Engineering Science. 2019, vol. 195, pp. 758-766

¹⁰⁸ FOGLER, Scott. OpCit. p. 707

Según Lynch¹⁰⁹, el fenómeno de desactivación se clasifica en dos categorías: cinética separable y cinética no separable. En la primera, la expresión de velocidad de reacción intrínseca es independiente a la actividad, mientras que, en la segunda, se toma en cuenta la actividad del catalizador en la misma expresión de velocidad de reacción. La actividad se define como la relación entre la velocidad de reacción a un tiempo definido, respecto a la velocidad de reacción en un tiempo inicial¹¹⁰.

Para la determinación de la clasificación de la cinética de desactivación se deben realizar diferentes pruebas, de determinación de ley de velocidad en diferentes tiempos y diferentes grados de recubrimiento del catalizador.¹¹¹

1.10 REACTORES

Para la síntesis de 4 isobutilacetofenona es conocido el uso del reactor Batch en el laboratorio y el reactor PBR por la integración de un catalizador ácido heterogéneo.

1.10.1 BATCH. Este tipo de reactor se utiliza de preferencia para producciones pequeñas cuando se llevan a cabo procesos nuevos, o para productos costosos¹¹², además, es de gran utilidad a la hora de determinar cinéticas¹¹³.

A pesar de tener desventajas, como costos en la mano de obra por lote o posible variación de un lote a otro¹¹⁴, el uso de reactores Batch cobra gran importancia en la industria farmacéutica¹¹⁵, debido a los requerimientos de trazabilidad de medicamentos y los parámetros de calidad estipulados en el manual de BPM¹¹⁶.

¹⁰⁹ LYNCH, David T. y EMIG, Gerhard. On the separability of catalyst activity and kinetic behavior. *Chemical engineering science*. 1989, vol. 44, nro. 6. pp. 1275

¹¹⁰ FOGLER, Scott. OpCit. p. 708

¹¹¹ LYNCH, David T. y EMIG, Gerhard. OpCit. p. 1276

¹¹² FOGLER, Scott. OpCit. p. 10

¹¹³ LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Op. Cit., p. 75

¹¹⁴ FOGLER, Scott. OpCit. p. 11

¹¹⁵ Doraiswamy y L.K. OpCit. p. 13

¹¹⁶ Resolución 1160, 2016.

1.10.2 PBR. Este tipo de reactor se utiliza al momento de presentar catálisis heterogénea en un lecho empacado en un proceso reactivo¹¹⁷. Al ser efectuada la reacción sobre el catalizador, en la ecuación de diseño el parámetro a evaluar será, entre otros, la masa del catalizador. Dentro de este puede existir el flujo laminar y turbulento y estas condiciones de flujo condicionarán al reactor dentro de un lecho fijo o empacado.¹¹⁸ Se accede a un lecho fijo cuando el flujo en el reactor es lo suficientemente bajo como para mantener las partículas próximas a ser estáticas, y a un lecho empacado cuando el flujo en el reactor es lo suficientemente alto como para mantener las partículas suspendidas en el seno del fluido, ante el desarrollo de un perfil de velocidad constante y de tipo pistón.¹¹⁹

1.11 **NORMATIVIDAD. (INVIMA-FDA)**

En Colombia, todo laboratorio farmacéutico que fabrique y/o analice medicamentos debe cumplir con lo establecido en la Resolución 1160 de 2016 y la Resolución 003619 de 2013.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, se encarga de la ejecución de políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad de medicamentos, productos biológicos, alimentos, bebidas, cosméticos dispositivos y elementos médicos quirúrgicos.¹²⁰

La función de vigilancia del INVIMA en la industria farmacéutica se realiza mediante inspecciones, o auditorías, donde el personal capacitado de la institución vigila la calidad de los medicamentos comercializados en el país mediante los parámetros establecidos por la farmacopea vigente (The United States Pharmacopeia – USP), y mediante el cumplimiento de las resoluciones mencionadas anteriormente.

¹¹⁷ FOGLER, Scott. OpCit. p. 17

¹¹⁸ ESCOBEDO DAVID, Nicolás. Simulación por computador de un reactor de lecho fijo para hidrosulfurización [en línea] Bogotá - Uniandes, 2006, pp. 3

¹¹⁹ MARTÍN, I.; SALCEDO, R. y FONT, R. MECÁNICA DE FLUIDOS Tema5. Operaciones separación sólido-fluido. Universidad de Alicante. 2011, pp. 27-77

¹²⁰ LEY 100, 1993, art..#245.

La resolución 1160 de 2016 dicta “los manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura”¹²¹, y fue la resolución que derogó la resolución 3183 de 1995¹²². En esta se encuentran los lineamientos que debe cumplir una empresa productora de medicamentos. De esta resolución destaca la solicitud de trazabilidad de todo producto fabricado, para garantizar que se cumplan con los procedimientos establecidos, además del control de calidad a los productos. Es por esto que en la industria farmacéutica se fabrica por lotes.

La resolución 003610 de 2016 “expide el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, se establece la Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones”¹²³. En esta resolución se dan todos los lineamientos que debe seguir un laboratorio que analice medicamentos, bien sea un laboratorio perteneciente a la empresa fabricante, o a un laboratorio prestador de servicios de análisis. Dentro de los requerimientos mencionados en esta resolución se encuentra igualmente la trazabilidad de los análisis, así como el uso adecuado de equipos de análisis, reactivos, entre otros.

Los análisis de control de calidad para productos farmacéuticos son de vital importancia, debido a que los mismos garantizan la calidad del producto, y la inocuidad en cuanto a afectaciones en la salud de los consumidores.

¹²¹ Resolución 1160, 2016.

¹²² Resolución 1183, 1995. En línea

https://icbf.gov.co/cargues/avance/docs/resolucion_minsalud_r3183_95.htm

¹²³ Resolución 003619, 2013.

2. DIAGNÓSTICO

Como parte integral de un proyecto se hace necesaria la evaluación preliminar del mismo, en donde se debe incluir el estudio de diferentes parámetros decisivos a la hora de llevar a cabo un proceso.

Al estar involucrada una reacción química de síntesis, se debe determinar la factibilidad termodinámica de la misma para, de cierta manera, tener una idea de las condiciones de reacción. De la misma manera, se hace necesaria la evaluación de las variables que influyen en el proceso, para poder seguir procedimientos adecuados, y poder llevar a cabo el diseño¹²⁴.

2.1 VARIABLES INFLUYENTES EN EL PROCESO

Para la evaluación del comportamiento de una reacción y la deducción de ley de velocidad, se deben tener en cuenta diferentes aspectos referentes a la misma, como, por ejemplo, las variables que influyen en la cinética de la reacción. Para ello, Fogler propone, en primera instancia, el establecimiento de diferentes variables, las cuales al sufrir diferentes variaciones brindan información de la ley de velocidad, dando relaciones molares de alimentación y dependencias de productos sobre reactivos y catalizadores¹²⁵.

Es por esto que, basados en bibliografía consultada, como artículos y patentes referentes a la síntesis de 4-isobutilacetofenona, se realiza una recopilación de las variaciones realizadas de algunas variables y cómo se comporta la reacción ante la modificación de las mismas.

¹²⁴ SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. ed. ed. New York: Wiley, 2004.

¹²⁵ FOGLER, Scott. OpCit. 689 p.

2.1.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO. Una de las primeras patentes otorgadas para la síntesis de Ibuprofeno es la patente de registro US 5,185,469, en donde se presenta el proceso de acilación de Friedel-Crafts, con el uso de ácido fluorhídrico como el catalizador ácido. En la misma, se presentan distintas condiciones de operación, etapa de alimentación al reactor, y flujos másicos de alimentación; variables que fueron modificadas en los ejemplos planteados, las cuales pueden dar información del mecanismo de reacción y su cinética. En este caso, se puede observar en la tabla 3 las variaciones realizadas en la patente mencionada. También se puede observar que los ejemplos en los que se alimentó mayor cantidad de ácido fluorhídrico, por lo general, dieron porcentajes mayores de HF, mostrando así una dependencia al catalizador, y que en la zona de finalización de la reacción es donde se consiguen mayores porcentajes de 4 isobutilacetofenona, y además, que al finalizar la reacción, en la zona de alimentación del reactor (P1) hay una concentración cercana de agente acilante (en este caso, ácido acético), e Isobutilbenceno, por lo que se puede suponer que se alimentó un exceso de Isobutilbenceno y que este exceso aumentó la concentración final de 4 isobutilacetofenona. Para obtener resultados que ayuden a describir el comportamiento de la reacción, haría falta realizar los experimentos agregando cierta cantidad de producto, para poder evaluar el comportamiento de los productos en la reacción.

La patente con registro US 7,087,791 habla de una acilación de Friedel Crafts utilizando beta zeolita como catalizador. En esta patente se dan distintos ejemplos en donde se varían tanto composiciones de entradas de reactivos, como tiempos de reacción, además, se evalúan criterios de conversión y selectividad. Al igual que con la primera patente analizada, para tener más información acerca del comportamiento de la reacción es necesario realizar ensayos variando, además de flujos iniciales de reactivos, flujos iniciales de producto. Sin embargo, al presentarse una variación de datos lo suficientemente robusta, con los datos de dicha patente se puede realizar una deducción de la ley de velocidad.

El siguiente artículo analizado se eligió con el objetivo de tener más opciones en cuanto a la materia prima de partida.

El anhídrido acético, agente acilante más utilizado, es un reactivo controlado por el SICOQ¹²⁶ según la Resolución 0001 del 08 de enero de 2015, por ser una sustancia utilizada en la producción de estupefacientes¹²⁷. Como agente acilante

¹²⁶ Consejo Nacional de Estupefacientes-, CNE. GUÍA PARA SOLICITAR EL CERTIFICADO DE CARENCIA DE INFORMES POR TRÁFICO DE ESTUPEFACIENTES Y AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS PARA EL MANEJO DE SUSTANCIAS Y PRODUCTOS QUÍMICOS CONTROLADOS. [En línea]. <https://www.minjusticia.gov.co>. [Consultado: May 13, 2020].

Disponible en: <https://www.minjusticia.gov.co/Portals/0/CCITE/Guia%20solicitud%20de%20CCITE%202019.pdf>

¹²⁷ POLICÍA NACIONAL DE COLOMBIA DIRECCIÓN DE ANTINARCÓTICOS. BOLETÍN IV-17 SUSTANCIAS QUÍMICAS EN EL PROCESO DE

alternativo también se puede utilizar ácido acético¹²⁸, sin embargo hay poca información sobre alguna molécula que pueda sustituir el Isobutilbenceno, por ello se analiza el artículo “Fundamentos de Síntesis Orgánica -PIA Síntesis de Ibuprofeno a partir del benceno”¹²⁹. En este, como su nombre lo sugiere, se trata la síntesis partiendo de benceno como materia prima. Se sugiere el mecanismo de reacción para obtener Isobutilbenceno a partir de benceno, por medio de 3 pasos. Primero se realiza una acilación de benceno con cloruro de isobutirilo en presencia de cloruro de aluminio; posteriormente se reduce el grupo cetona por medio de una reacción de Clemmensen para obtener isobutilbenceno, y ahí seguir el respectivo proceso de acilación. A pesar de que en este artículo se presenta el mecanismo de reacción no se dan condiciones de reacción ni información relevante acerca de resultados experimentales.

Por otra parte, también se analizó bibliografía respecto a degradaciones de Ibuprofeno, debido a que, a pesar de que esta prueba se realiza generalmente cuando se hacen validaciones de técnicas analíticas, y lo que busca principalmente es desestabilizar la molécula, se ha visto que uno de los principales compuestos de degradación del ibuprofeno es el 4 isobutilacetofenona.

Según Anderson, et al. Se pueden realizar diferentes tipos de degradación al Ibuprofeno, como lo son las degradaciones térmicas, oxidativas, y fotólisis directas con diferentes fuentes de luz, como la luz solar y luz de una cabina. En el artículo se describe el procedimiento que se llevó a cabo para las diferentes degradaciones, además de las fuentes de estrés, preparación de muestras, tiempos de reacción y sus propiedades. Adicionalmente, reporta porcentaje de diferentes productos de degradación, en el cual, el producto mayoritario es el 4 isobutilacetofenona.

A pesar de que presenta estos porcentajes, solo reporta un resultado por degradación, por lo cual se hace complicada la deducción de la cinética de degradación del Ibuprofeno.

Caso similar ocurre con el artículo “Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices”¹³⁰. En este, se presentan

PRODUCCIÓN DE ESTUPEFACIENTES “HERRAMIENTAS DE CONOCIMIENTO PARA UN CONTROL EFECTIVO” . [En línea]. <https://www.policia.gov.co/>. (Nov.). [Consultado: May, 2020]. Disponible en: <https://www.policia.gov.co/>

¹²⁸ Process for acylation or alkylation of aromatic compounds in hydrogen fluoride. Inventor(es): GARZA DE LA, EDWARD, M, *et al.* US 5,185,469. Feb 9.

¹²⁹ DE LA TORRE, Daniela, *et al.* Ibuprofeno. [En línea]. [Consultado: Mar 15, 2020]. Disponible en: <https://www.academia.edu/14635140/ibuprofeno>

¹³⁰ EPOLD, Irina, *et al.* Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices. 2012, pp. 3

diferentes tipos de degradación, tanto combinación entre degradaciones mencionadas anteriormente, como procesos distintos, como el proceso Fenton.

A diferencia de Anderson, et al., el artículo de Epold, et al., no menciona ni enfatiza en ningún producto de degradación, sino que se centra únicamente en la desaparición de Ibuprofeno en las muestras. Partiendo de esto, propone una constante cinética, asumiendo que las degradaciones siguen un comportamiento de pseudo primer orden.¹³¹

¹³¹ BRICEÑO DUQUE, María Alejandra y CASAS LEÓN, OpCit p86.

Tabla 3. Variables influyentes en la síntesis. HF

| Síntesis | Artículo base/Patente | Variables manipuladas/Influyentes | | | | | Catalizado r9-15-19-22 | | |
|--------------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------------|------------------------|------------------------|------|--|
| | | Flujos máscicos. Ejemplo 3-24. | | | | | | | |
| | | Example | Product Rate lb/hr | IBB* Feed lb/hr | HF Feed lb/hr | IBB Makeup lb/hr | Temp. °C. | | |
| Acilación - Hoescht (HF) | PATENTE "PROCESS FOR ACYLATION OR ALKYLATION OF AROMATIC COMPOUND S IN HYDROGEN FLUORIDE". US 5,185,469. | 3 | 112 | 100 | 103 | 9.2 | 1 | 59.3 | |
| | | 4 | 214 | 256 | 204 | 10.4 | 1 | 58.6 | |
| | | 5 | 145 | 128 | 133 | 12.0 | 1 | 60.2 | |
| | | 6 | 133 | 262 | 117 | 16.1 | 2 | 58.3 | |
| | | 7 | 135 | 239 | 118 | 17.3 | 2 | 61.1 | |
| | | 8 | 195 | 133 | 176 | 18.4 | 1 | 60.0 | |
| | | 9 | 198 | 185 | 187 | 11.2 | 1 | 59.1 | |
| | | 10 | 197 | 106 | 184 | 12.8 | 1 | 73.7 | |
| | | 11 | 115 | 50 | 112 | 2.3 | 1 | 69.2 | |
| | | 12 | 201 | 52 | 177 | 24.3 | 1 | 73.0 | |
| | | 13 | 205 | 104 | 182 | 23.0 | 2 | 74.4 | |
| | | 14 | 126 | 48 | 114 | 12.3 | 2 | 73.2 | |
| | | 15 | 180 | 95 | 169 | 10.9 | 1 | 60.8 | |
| | | 16 | 306 | 91 | 295 | 11.0 | 1 | 54.4 | |
| | | 17 | 313 | 92 | 302 | 10.7 | 1 | 53.7 | |
| | | 18 | 301 | 87 | 286 | 15.1 | 1 | 55.6 | |
| | | 19 | 299 | 85 | 287 | 11.3 | 1 | 56.8 | |
| | | 20 | 300 | 93 | 268 | 31.9 | 2 | 63.3 | |
| | | 21 | 335 | 13 | 318 | 16.3 | 1 | 58.7 | |
| | | 22 | 342 | 20 | 329 | 13.1 | 1 | 55.2 | |
| | | 23 | 263 | 116 | 247 | 15.3 | 1 | 60.5 | |
| | | 24 | 319 | 115 | 299 | 20.5 | 1 | 60.8 | |
| | | | | *Includes recycle IBB and makeup IBB | | | | | |

Tabla 3. (Continuación)

Composiciones en diferentes partes del reactor. Ejemplo 3-24.

| Example | Reactor Middle, P2 Reactor Bottom P4 | | | | | | | | | |
|---------|--------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|--------------|--|
| | HF Feed, P1 | | Organic Fraction | | Organic Fraction | | IBB Feed, P3 | | [F] | |
| | [AcF] wt. % | [HoAc] wt. % | [IBAP] wt. % | [IBB] wt. % | [IBAP] wt. % | [IBB] wt. % | [IBAP] wt. % | [IBB] wt. % | [F] wt. % | |
| 3 | 8.5 | 9.7 | 70.6 | 19.0 | 77.6 | 7.2 | | | | |
| 4 | 4.8 | 9.8 | 71.7 | 22.3 | 83.1 | 9.9 | | | | |
| 5 | 4.8 | 3.8 | 69.3 | 16.2 | 70.2 | 7.1 | | | | |
| 6 | 11.6 | 4.3 | | | 64.5 | 18.6 | | | | |
| 7 | 15.2 | 4.3 | | | 67.0 | 19.8 | | | | |
| 8 | 15.7 | 5.1 | 68.1 | 22.9 | 76.1 | 8.2 | | | | |
| 9 | 8.8 | 10.7 | 70.2 | 22.8 | 79.9 | 13.0 | | | | |
| 10* | 14.4 | 3.8 | 63.3 | 21.2 | 83.7 | 2.0 | | | | |
| 11 | 19.4 | 15.1 | 58.7 | 38.2 | 59.2 | 25.9 | | | | |
| 12 | 15.1 | 5.7 | 60.8 | 15.5 | 65.1 | 7.0 | | | | |
| 13 | 4.7 | 5.5 | | | 63.3 | 16.3 | | | | |
| 14 | 5.4 | 13.2 | | | 63.8 | 19.8 | | | | |
| 15 | 11.7 | 10.3 | | | | | 0.0 | 76.5 | 2.9 | |
| 16 | 9.6 | 10.2 | 63.9 | 25.6 | 81.7 | 11.5 | | | | |
| 17 | 10.6 | 9.9 | | | 77.1 | 15.7 | 0.0 | 57.0 | 3.3 | |
| 18 | 4.1 | 10.5 | | | 70.2 | 25.0 | 0.05 | 65.0 | 1.4 | |
| 19 | 4.5 | 10.4 | | | 83.7 | 11.1 | | | | |
| 20 | 15.1 | 11.2 | | | 67.0 | 26.8 | | | | |
| 21 | 9.4 | 6.3 | | | | | 0.19 | 80.4 | 2.2 | |
| 22 | # | 6.1 | 78.5 | 17.0 | 88.7 | 6.4 | | | | |
| 23 | 6.8 | 10.1 | 49.6 | 44.1 | 81.5 | 11.5 | | | | |
| 24 | 9.3 | 8.4 | 61.2 | 31.1 | 75.5 | 15.3 | | | | |

*Analytical results show low accountability
Estimates to be 7 wt %

Fuente: elaboración propia, con base en PROCESS FOR ACYLATION OR ALKYLATION OF AROMATIC COMPOUNDS IN HYDROGEN FLUORIDE. US 5,185,469.

Tabla 4. Variables influyentes en la síntesis. Beta zeolita

| Síntesis | Artículo base/Patente | Variables manipuladas/Influyentes | | | Catalizador |
|----------|-----------------------|--|-----------------------|---------------------|---------------|
| | | Conversiones y selectividades, en diferentes ejemplos, y a diferentes lapsos de tiempo | | | |
| | | Ex. No. | Reaction Time [Hours] | Conversion Weight % | Selectivity % |
| | | 9 | 5 | 6 | 95 |
| | | | 10 | 7 | 98 |
| | | | 15 | 8 | 98 |
| | | | 20 | 11 | 95 |
| | | | 25 | 15 | 95 |
| | | 10 | 5 | 8 | 11 |
| | | | 10 | 9 | 97 |
| | | | 15 | 10 | 97 |
| | | | 20 | 13 | 95 |
| | | | 25 | 21 | 89 |
| | | 11 | 5 | 8 | 100 |
| | | | 10 | 9 | 89 |
| | | | 15 | 9 | 88 |
| | | | 20 | 8 | 85 |
| | | 12 | 10 | 9 | 97 |
| | | | 15 | 10 | 97 |
| | | | 20 | 13 | 95 |
| | | 13 | 10 | 34 | 89 |
| | | | 15 | 37 | 92 |
| | | | 20 | 37 | 60 |
| | | 14 | 10 | 13 | 81 |
| | | | 15 | 14 | 75 |
| | | | 20 | 17 | 72 |
| | | 15 | 10 | 34 | 89 |
| | | | 15 | 37 | 92 |

**Acilación
- Hoescht
(Beta
zeolita)**

PATENTE
"CATALYSED
ACYLATION OF
ALKYLATED
BENZENE
DERVATIVES".
US 7,087,791.

Beta zeolita

Tabla 4. (Continuación)

| | | Solventes utilizados | | | | |
|--|---|----------------------|-------------------|---------------------|---------------|-----------------|
| | | Ex. No. | Solvent | Conversion Weight % | Selectivity % | |
| Acilación - Hoescht (Beta zeolita) | PATENTE "CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERVATIVES". US 7,087,791. | 29 | Dimethylsulfolane | 20 | 82 | Beta zeolita |
| | | 30 | Benzonitrile | 6 | 100 | |
| | | 31 | Nitrobenzene | 37 | 93 | |
| | | 32 | Dichlorobenzene | 29 | 84 | |
| | | 33 | Aceticanhydride | 7 | 24 | |
| | | 34 | Cychlohexane | — | — | |
| | | 35 | Dichloroethane | — | — | |
| | | 36 | Dichloromethane | — | — | |
| | | 37 | Nitromethane | — | — | |
| | | 38 | Dimethylsulfolane | 16 | 75 | |
| | | 39 | Dichlorobenzene | 28 | 83 | |

Fuente: elaboración propia, con base en CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERVATIVES. US US 7,087,791.

Tabla 5. Variables influyentes en la síntesis. Benceno y degradaciones.

| Síntesis | Artículo base/ Patente | % IBAP obtenido | Variables influyentes | | | | | |
|---|---|---|-----------------------|---------------------|---------------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| | | | Presión (kPa) | Temperatura (°C) | Tiempo (h) | Condiciones iniciales en cada artículo | Catalizador | |
| Benceno | Artículo "Síntesis del Ibuprofeno a partir del Benceno" | --- | N/E | N/E | N/E | N/E | AICl3 Zn Beta zeolita y/o HF | |
| Fotólisis directa (con luz solar) | Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets and Determination of Specificity, Selectivity, and the Stability- Indicating Nature of the USP Ibuprofen Assay Method | 47,1-49,7 en muestras de granel; 79,9- 81,1 en muestras de estabilidades | 101.325 | 27 | 380 | Sin prueba (IBP:Agua) (L) | Luz (129000 lux) | |
| Fotólisis directa (cabina) | | 11-18 --> Con adición de 1% de acetona como "sensibilizador" | 101.325 | 35 | 380 | | 1 | Luz (7300 lux) |
| Degradación oxidativa | | 2 en muestras de granel - 1,2 en muestras de estabilidades | 101.325 | 20 | 216 | | | H ₂ O ₂ 10% |

Tabla 5. (continuación)

| | | | | | | | | |
|---------------------|---|---|---------|------|-------|---------------------------|----------|---------------------|
| Degradación térmica | | 1.43 – 4.94 en muestras de granel - en muestras de estabilidades (más pto de degradación que interfieren con 4 IBAP). | 101.325 | 80 | 244 | | T (80°C) | |
| Proceso Fenton | Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices | N/E | 101.325 | 22.1 | 5 | Sin prueba (IBP:Agua) (L) | 1 | Reativo Fenton |
| | | | | | | Agitación (R.P.M) | 200-300 | |
| Fenton (H2O2/Fe+2) | | | 101.325 | 22.1 | 6 | Sin stock(pH +- 5.0) (L) | 1 | H2O2 / Fe+2 |
| Fotólisis directa | | | 101.325 | 22.1 | 3 - 5 | Sin stock(pH +- 5.0) (L) | 1 | Luz (254 nm) |
| Fotólisis UV/H2O2 | | N/E | 101.325 | 22.1 | 3 - 5 | Sin stock(pH +- 5.0) (L) | 1 | Luz (254 nm) / H2O2 |

Fuente: elaboración propia

2.1.2 Selección artículo, síntesis con beta zeolita e Isobutilbenceno. Debido a la gran cantidad de información que se puede encontrar sobre un tema específico, además de la relevancia que pueden tomar algunas fuentes bibliográficas por su contenido, se hace necesario seguir una metodología de selección que priorice y parametrice el contenido de la información suministrada.

Es por ello que, como metodología a seguir para determinar los parámetros cinéticos de la reacción, se realizó una selección de un artículo base, mediante metodología de selección PUGH¹³², en la cual se establecen factores determinantes para los parámetros a determinar.

A cada factor se le asignó un “peso”¹³³ de acuerdo con la importancia y relevancia en la determinación de parámetros cinéticos, de la siguiente manera:

- 1- No tiene relevancia.
- 2- Es un parámetro que, a pesar de ser importante para determinar las condiciones de reacción, es común encontrarlo en artículos bibliográficos.
- 3- Son parámetros que dan información sobre la reacción.
- 4- Son parámetros que dan información relevante de variaciones para un diseño experimental, y evalúa el comportamiento de la reacción con diferentes condiciones.
- 5- Son parámetros necesarios para determinar las leyes de velocidad, o ya contiene la ley de velocidad expresada. Permite conocer qué reactivos y productos se adsorben en la reacción catalítica.

Posteriormente, a cada artículo se le dio un valor de -1, cuando no cumplía, y de 1 cuando cumplía, con cada factor. Finalmente, se multiplica el peso de cada factor con el valor asignado de acuerdo con el parámetro de cumplimiento; estos valores se suman y se obtiene un resultado. El resultado mayor será el artículo más adecuado.

¹³² CERVONE, H. Frank. Applied digital library project management. En: OCLC Systems & Services: International Digital Library Perspectives. Octubre, 2009, vol. 25, no. 4, p. 228232

¹³³ MORA MOSQUERA, Juliana. Evaluación energética de esquemas tecnológicos para el proceso de gasificación en reactores de lecho fijo utilizando Aspen Plus [en línea]Fundación Universidad de América, 2018. [Consultado: -02-28]. Disponible en: <https://repository.uamerica.edu.co/handle/20.500.11839/6724>

2.1.2 Análisis selección artículo. De la bibliografía consultada se analizaron 10 documentos, entre artículos y patentes, siguiendo la metodología descrita anteriormente, obteniendo que el documento con más información útil para la deducción de la ley de velocidad es la patente "CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791" ya que presenta varios resultados experimentales en los que se varían parámetros como concentración de entrada de reactivos, cantidad de catalizador y brinda datos de conversión en diferentes tiempos, datos con los cuales se puede calcular la concentración en dichos lapsos de tiempo. La mayor desventaja de dicha patente es la falta de datos de concentración de los productos de reacción (4 isobutilacetofenona y ácido acético), por lo cual, a la hora de realizar cálculos se deberán realizar diferentes suposiciones.

Tabla 6. Matriz de selección PUGH.

| ARTÍCULO FACTOR | PESO | PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4- ISOBUTYLACETOPHENONE DE60011870T2 | Technical and Economic Assessment of the Production of IBAP from IBB and Ac2O | Acylation of 2- Methoxynaphthalene and isobutylbenzene over Zeolite Beta | Synthesis of aromatic ketones in the presence of zeolite catalysts | FRIEDEL-CRAFTS ACYLATION OF AROMATICS AND HETEROAROMATICS BY BETA ZEOLITA |
|--|------|--|---|---|---|--|
| Materias primas | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Variación relación molar anhídrido acético:isobutilbenceno | 4 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Variación masa de catalizador | 4 | 1 | 1 | 1 | -1 | -1 |
| Conversión | 5 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1 |
| Selectividad | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Rendimiento | 3 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1 |
| Variación concentraciones iniciales de reactivos y productos | 5 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Tiempos de reacción | 3 | -1 | -1 | 1 | -1 | 1 |
| Replicas | 5 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Expresión de velocidad | 5 | -1 | 1 | -1 | -1 | -1 |
| Suma ponderado | | -21 | 5 | 1 | -29 | -7 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 10. Matriz de selección PUGH. (Continuación)

| ARTÍCULO FACTOR | PESO | CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES US 7,087,791 B2 | PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4- ISOBUTYLACETOPHENONE US 6,384,285 B1 | A PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4- ISOBUTYLACETOPHENONE EP 1 138 662 B1 | CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES EP 1 670 738 B1 - Con nitrobeneno | METHOD OF PREPARING 4- ISOBUTYL ACETOPHENONE JP2001278833A |
|--|------|--|---|---|---|--|
| Materias primas | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Variación relación molar anhídrido acético:isobutilbenceno | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | -1 |
| Variación masa de catalizador | 4 | 1 | 1 | 1 | -1 | -1 |
| Conversión | 5 | 1 | -1 | -1 | 1 | -1 |
| Selectividad | 3 | 1 | -1 | -1 | 1 | -1 |
| Rendimiento | 3 | -1 | 1 | 1 | -1 | 1 |
| Variación concentraciones iniciales de reactivos y productos | 5 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Tiempos de reacción | 3 | 1 | 1 | -1 | 1 | -1 |
| Replicas | 5 | 1 | -1 | -1 | 1 | -1 |
| Expresión de velocidad | 5 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Suma ponderado | | 13 | -7 | -13 | 5 | -29 |

Fuente: elaboración propia

2.2 FACTIBILIDAD TERMODINÁMICA DE LA REACCIÓN

Debido a la vital importancia del impacto energético en la industria, es un requerimiento metodológico el evaluar la factibilidad termodinámica de las distintas rutas de obtención, no sólo para verificar la ocurrencia de la reacción, sino que este análisis permite establecer un margen energético ya sea de liberación o de suministro.

2.2.1 Análisis Termodinámico por Síntesis de Beta-Zeolita. Como parte de la evaluación de la factibilidad termodinámica de la reacción, los cálculos de parámetros termodinámicos, como el cambio de la energía libre de Gibbs y de entalpía, son decisivos a la hora de evaluar el comportamiento de la reacción, gracias a que estos indican si la reacción es espontánea, o si es exotérmica o endotérmica¹³⁴.

Existen diferentes métodos para calcular los parámetros termodinámicos mencionados anteriormente, provisionados por el equilibrio de fases y el estudio de la termodinámica molecular. El principal inconveniente de estos métodos es que generalmente no se encuentra disponible toda la información necesaria para realizar los cálculos, especialmente para moléculas pertenecientes a la categoría de farmacéuticos y derivados, como lo es el 4 isobutilacetofenona, por lo cual, Seider¹³⁵ sugiere métodos de contribución de grupos para la estimación del cálculo de dichos parámetros. De la misma manera, se sugiere el uso de bancos de datos y de simuladores, tales como Aspen, para la obtención de estos datos de partida. Siguiendo el árbol de decisiones propuesto por Carlson¹³⁶, (Ver [ANEXO J](#)) para moléculas polares no electrolíticas, manejadas a presiones menores a 10 bares, con los parámetros de interacción disponibles, se pueden utilizar modelos como NRTL o UNICUAQ y sus distintas variaciones. NRTL estima los parámetros binarios usando coeficientes de actividad en dilución infinita, la cual es una función del parámetro "a" (parámetro de interacción binaria), que mide el "grado de no idealidad y aleatoriedad de una mezcla"¹³⁷.

¹³⁴ LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Op. Cit., p. 208.

¹³⁵ SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. OpCit. p. 45.

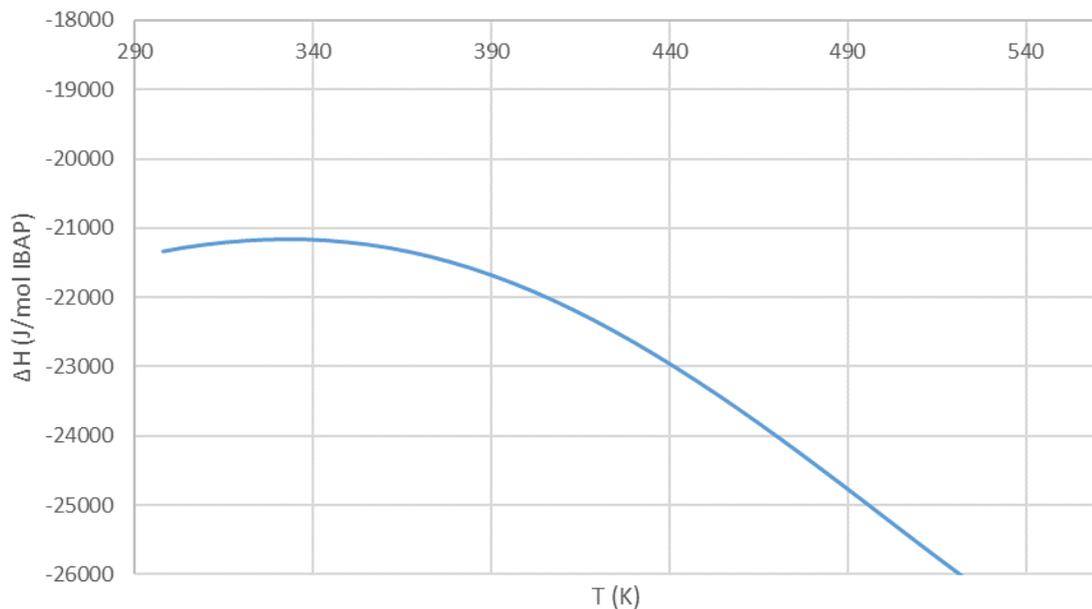
¹³⁶ CARLSON, Eric. Don't Gamble With Physical Properties For Simulations. *Chemical Engineering Progress (CEP Magazine)*. 1996, p. 36-38

¹³⁷ RENON, Henri y PRAUSNITZ, J. M. Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE journal*. 1968, vol. 14, nro. 1. p. 137

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se realiza un estudio por medio de la herramienta de análisis de mezcla en el simulador Aspen Plus, con método base de NRTL. Las composiciones de los reactivos y productos de entrada para la simulación se basaron en Carroll y Wu¹³⁸, en donde se alimenta una cantidad equimolar de Isobutilbenceno y Anhídrido Acético y se da una conversión del 12%. Tras realizar la selección del artículo en la [subsección 2.1.2](#) se establece una relación molar de nitrobenceno de 11.7 respecto al Isobutilbenceno.

Con estos datos de entrada en el análisis de mezcla se obtienen valores de ΔH respecto al tiempo, con los cuales se obtiene la gráfica 1, y valores de la constante de equilibrio y ΔS (véase [ANEXO B](#)) Teniendo dichos valores, se calcula el cambio de energía libre de Gibbs (Gráfica 2) y la constante de equilibrio. Se grafica el \ln de la constante de equilibrio VS $1/T$ (Gráfica 3).

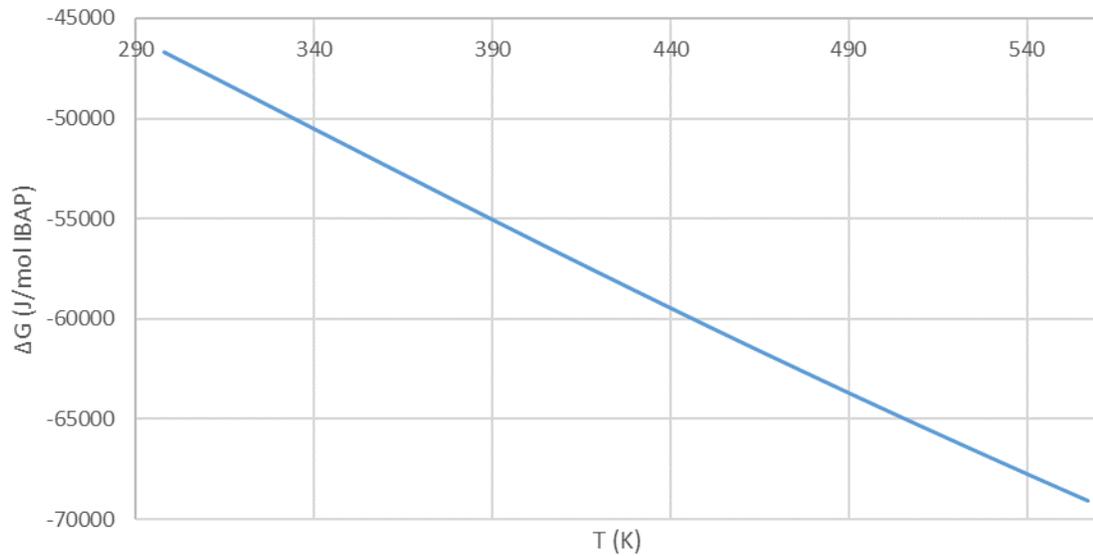
Gráfica 1. Cambio de Entalpía vs Temperatura – NRTL. Síntesis Beta-Zeolita



Fuente: Datos tomados de simulación Aspen Plus V10

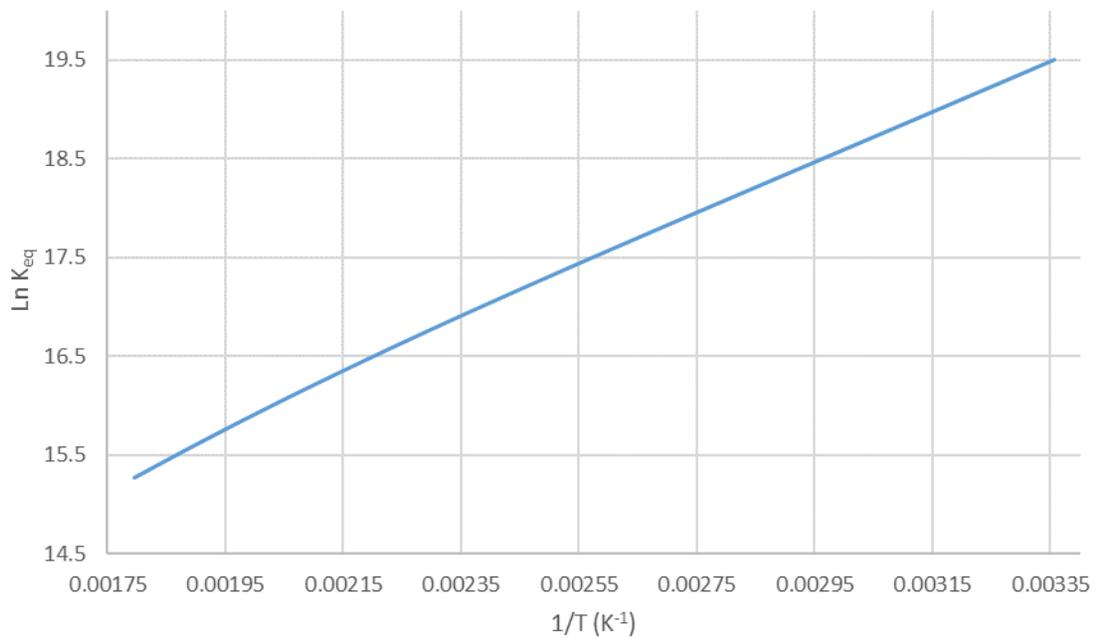
¹³⁸ CARROLL, Matt y WU, Kyle. Technical and Economic Assessment of the Production of IBAP from IBB and Ac2O. [En línea]. Recuperado de: <https://matthewayne.com/project/ibuprofen-plant/>. (14 de Enero). [Consultado: 20 de Febrero 2020].

Gráfica 2. Cambio de la Energía Libre de Gibbs vs Temperatura – NRTL. Síntesis Beta-Zeolita



Fuente: Datos tomados de simulación Aspen Plus V10

Gráfica 3. Logaritmo Natural de la Constante de Equilibrio Químico vs Inverso de la Temperatura – NRTL Beta-Zeolita



Fuente: datos tomados de simulación aspen plus v10

Se puede observar que la reacción es exotérmica ($\Delta H < 0$)¹³⁹ y es factible termodinámicamente ($\Delta G < 0$)¹⁴⁰, además, que se desplaza hacia los productos¹⁴¹.

2.3 ANÁLISIS ECONÓMICO DE LA REACCIÓN

Uno de los parámetros de mayor peso a la hora de evaluar un proyecto es todo lo referente a lo económico.

Como se mencionó en la [sección 1.4](#), los estándares de referencia de 4 isobutilacetofenona son costosos, aun así, sus materias primas no lo son.

A continuación, se presentan resultados de la metodología de selección de proveedores para evaluar cuál presenta la mejor opción en el proceso.

2.3.1 Selección de Materias Primas. De acuerdo con Holmberg (2000) en un ambiente de decisión complejo como el que rodea la gestión de una cadena de abastecimiento, las decisiones basadas sólo en los costos resultan un tanto peligrosas si no se sustentan en un análisis integral del contexto económico, en las restricciones existentes y en las prácticas comerciales dominantes u otros aspectos que alteran la cadena de producción y abastecimiento.

Turton sugiere que este tipo de metodología es común en el diseño de procesos químicos.¹⁴²

Holmberg propone la elección de distintos componentes con un porcentaje arbitrario basado en la importancia de cada factor mediante la influencia en la producción.

Para el caso de la producción del 4-isobutilacetofenona, este es sensible a que las materias primas tengan un alto grado de pureza (aquí definido como calidad), un bajo impacto ambiental y bajo costo de adquisición, escritos así en orden de importancia.

Se realizó una matriz, donde se tuvieron en cuenta tres componentes importantes: el componente de calidad, el componente de impacto ambiental y el componente de costos. En cada componente se tuvo en cuenta una calificación del 1 al 3

¹³⁹ SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C. y ABBOTT, M. M. Introducción a la termodinámica en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. p. 464

¹⁴⁰ Doraiswamy y L.K. Chemical Reaction Engineering. 1st ed. Boca Raton: CRC Press Inc, 2013. ISBN 9781439831229 p. 124.

¹⁴¹ BROWN, Theodore L.; LEMAY, H. Eugene y GARCÍA HERNÁNDEZ, Ana Elizabeth. Química, la ciencia central (12a. ed.). 9th ed. Distrito Federal: Pearson Educación, 2004. p. 582

¹⁴² TURTON, Richard, et al. Analysis, synthesis, and design of chemical processes. Fifth edition ed. Boston: Prentice Hall, 2018. ISBN 9780134177403

Donde el 1 indicaba en cada componente:

- Mayor impacto ambiental.
- Menor favorabilidad.
- Mayor precio.

La elección de una marca a otra se realizó según el que obtuviera mayor porcentaje. En caso de una eventualidad que impidiera esta compra la segunda opción sería la marca con el siguiente mayor puntaje.

2.3.1.1 Componente de Calidad. Al tenerse en cuenta que hay productos que tienen una gran sensibilidad a las impurezas, especialmente los de la industria farmacéutica, el porcentaje asignado a este componente es del 45%, siendo el factor más importante.

2.3.1.2 Componente de impacto ambiental. Actualmente se busca que los procesos químicos tengan un menor impacto ambiental, el porcentaje asignado a este componente es del 25%.

2.3.1.3 Componente de costos. Se busca que haya una buena relación entre este componente y los anteriormente mencionados, buscando los productos que económicamente tengan un precio más asequible pero que no se descuiden los otros componentes. A este se le asignó un porcentaje del 30%.

- **Isobutilbenceno**

Tabla 7. Matriz de selección de Proveedores de Isobutilbenceno

| % Ponderación | | 30% | 25% | 45% | 100% |
|---------------|---------------------------------|-------|-------------------|---------|-------|
| Cualidades | | Costo | Impacto ambiental | Calidad | Total |
| Marcas | | | | | |
| | Merck | 2 | 2 | 3 | 2.45 |
| | Santa Cruz Biotechnology | 3 | 1 | 2 | 2.05 |

Fuente: elaboración propia

Se compararon dos marcas para el isobutilbenceno, como se observa en la tabla 7, donde se obtuvo que la marca más conveniente era Merck, debido principalmente a parámetros de calidad. Como segunda opción se tuvo el reactivo de la marca Santa Cruz Biotechnology.

Tabla 8. Precios de venta del isobutilbenceno

| Marcas | COSTOS (fco x 500 mL) COP |
|--------------------------|---------------------------|
| Merck | 780000* |
| Santa Cruz Biotechnology | 650000 ^{143**} |

Fuente: elaboración propia

Es importante aclarar que el precio del Isobutilbenceno marca Merck se tuvo en cuenta por cotizaciones realizadas a través de la empresa. Para el costo del Isobutilbenceno marca Santa Cruz Biotechnology, se le sumó el costo de importación al costo del frasco por 500 mL.

- **Anhídrido Acético**

Tabla 9. Matriz de selección de Proveedores de Anhídrido Acético

| % Ponderación | 30% | 25% | 45% | 100% |
|-------------------|-------|-------------------|---------|-------|
| | Costo | Impacto ambiental | Calidad | Total |
| Cualidades | | | | |
| Marcas | | | | |
| Merck | 1 | 2 | 3 | 2.15 |
| PanReac AppliChem | 3 | 1 | 2 | 2.05 |

Fuente: elaboración propia

Se compararon dos marcas para el anhídrido acético, como se observa en la tabla 9, donde se obtuvo que la marca más conveniente era Merck, debido a parámetros de calidad.

Tabla 10. Precios de venta del anhídrido acético

| Marcas | COSTOS (fco x 1 L) COP |
|-------------------|------------------------|
| Merck | 418000 ¹⁴⁴ |
| PanReac AppliChem | 295000 ¹⁴⁵ |

Fuente: elaboración propia

*Cotización de Laboratorios Coaspharma.

¹⁴³ <https://www.scbt.com/pt/p/isobutylbenzene-538-93-2>

** A este precio se le incluyen costos de importación.

¹⁴⁴ Anhídrido Acético. [En línea]. Merck Millipore. [Consultado: Feb 10, 2020]. Disponible en: https://www.merckmillipore.com/CO/es/product/Acetic-anhydride,MDA_CHEM-100042

¹⁴⁵ Anhídrido Acético. [En línea]. Elementos Químicos. [Consultado: Feb 10, 2020]. Disponible en: <http://www.elementosquimicos.com.co/anhidrido-acetico.html>

- **Beta Zeolita**

Tabla 11. Matriz de selección de Proveedores de Beta-Zeolita

| | % Ponderación | 30% | 25% | 45% | 100% |
|------------------------------|----------------------|--------------|--------------------------|----------------|--------------|
| Marcas | Cualidades | Costo | Impacto ambiental | Calidad | Total |
| Zeolyst International | | 2 | 3 | 3 | 2.7 |
| Alfa | | 1 | 2 | 2 | 1.7 |
| Zr Catalyst | | 3 | 2 | 2 | 2.3 |

Fuente: elaboración propia

Se compararon tres marcas para la beta-zeolita, como se observa en la tabla 11, donde se obtuvo que la marca más conveniente era Zeolyst International, debido a parámetros de calidad, impacto ambiental y costo. Como segunda opción se tuvo zeolita marca Zr Catalyst.

Tabla 12. Precios de venta de beta-zeolita

| Marcas | COSTOS COP/kg |
|----------------------|--------------------------|
| Zeolyst Internationa | 1022505 ¹⁴⁶ |
| Alfa | 2276777.8 ¹⁴⁷ |
| Zr Fatalista | 681670* |

Fuente: elaboración propia

Es importante destacar que para los valores de costos de la tabla 12 se convirtió el valor de dólares a pesos colombianos, teniendo en cuenta el valor del dólar para el día de la consulta de los precios (Febrero 10 de 2020), teniendo así un valor de \$3408.35 COP / dólar.

¹⁴⁶ Beta-Zeolita. [En línea]. Zeolyst International. [Consultado: Feb 10, 2020]. Disponible en: <https://www.zeolyst.com/product-order-form.html#iframe=L2Zvcm1zL3plb2x5c3RfcXVvdGF0aW9uX2NvcHk>

¹⁴⁷ Beta-Zeolita. [En línea]. Alfa Aesar. [Consultado: Feb 10, 2020]. Disponible en: <https://www.alfa.com/es/catalog/045873/>

*Consultar [ANEXO K](#)

2.4 DIAGNÓSTICO DE SELECCIÓN

Dados los parámetros evaluados en la relevancia a la hora de determinar parámetros cinéticos se elige la patente CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US US 7,087,791 por medio de la metodología de selección PUGH descrita en la [subsección 2.1.2](#), además de la propuesta de la síntesis en el laboratorio siguiendo la metodología descrita en dicha patente. Teniendo estos datos de entrada, y al evaluar parámetros termodinámicos concernientes a la reacción, se verifica la exotermicidad de la reacción. De la misma manera, al evaluar el cambio de la energía libre de Gibbs se puede confirmar la espontaneidad de la reacción y que la misma se favorece al aumentar la temperatura.

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

Como punto de partida, en el laboratorio se realizó una experimentación de degradaciones de ibuprofeno, teniendo en cuenta la información bibliográfica consultada del tema en la [subsección 2.1.1](#), para corroborar las variables que influyen en el proceso.

Como se mencionó en el primer capítulo, realizar el desarrollo experimental para las degradaciones cumple como propósito el dejar en evidencia una posible alternativa para sintetizar 4-isobutilacetofenona en el laboratorio.

Para la síntesis por Beta-Zeolita, los resultados experimentales que se utilizarán serán los reportados por la bibliografía, del artículo seleccionado por medio de la metodología PUGH, mencionada en la, [subsección 2.1.2](#).

La síntesis por medio de la catálisis ácida con beta-zeolita y sus respectivos datos experimentales serán la referencia para el escalamiento del proceso reactivo.

3.1 SELECCIÓN DE METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Se hace necesaria la implementación de una metodología que asegure parámetros como robustez, selectividad y repetibilidad¹⁴⁸, tanto para la parte de la degradación, como para la parte de la cuantificación; es por ello que, en primera instancia, se deben realizar protocolos de las prácticas a realizar, garantizando fuentes bibliográficas ([sección 2.1](#)), así como un procedimiento seguro en el laboratorio.

3.1.1 Pre-experimentación degradaciones. Debido a que existen gran cantidad de métodos para la realización de las pruebas de degradación, se realiza una pre-experimentación, para evaluar, de manera preliminar, los porcentajes reales obtenidos del compuesto de interés y sus condiciones de reacción.

A partir de esta pre-experimentación se podrá seguir con un diseño de experimentos con la degradación que arroje concentraciones más altas de 4 isobutilacetofenona, para evaluar qué tan viable sería seguir una ruta de degradación para obtener el compuesto.

3.1.2 Síntesis por Beta-Zeolita. Para la síntesis por beta zeolita se plantean los protocolos descritos en el [ANEXO C](#), basados en la patente elegida tras la matriz de selección. En primera instancia se debe realizar una caracterización de la materia prima de partida, por lo cual se plantean pruebas básicas de control de calidad al catalizador adquirido, como lo son pruebas de identificación y prueba de tamaño de partícula.

¹⁴⁸ USP. <1225>VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. Op. Cit.

3.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL – DEGRADACIONES

Para la realización de las degradaciones térmicas y fotolíticas se replicaron, como parte de la pre-experimentación, los experimentos sugeridos por Farmer¹⁴⁹ y Epold¹⁵⁰, además de los tratamientos sugeridos en el protocolo de validación interno de la empresa, procedimientos seguidos según el [ANEXO C](#), para establecer el tipo de degradación de mayor obtención de 4 isobutilacetofenona.

Se realizó, en primera instancia, pruebas de degradaciones oxidativas, sometidas a estrés con peróxido de hidrógeno, además de pruebas de degradaciones oxidativas con estrés fotolítico, y pruebas de degradaciones térmicas.

Estas pruebas se realizaron a una materia prima y un producto terminado de Ibuprofeno 800 mg tabletas.

3.2.1 Protocolos de laboratorio / Matriz de química verde. Para llevar a cabo la experimentación de manera segura y satisfactoria se hace necesaria la implementación de protocolos que garanticen los resultados, y además que sean eficientes de los procedimientos a ejecutar. Para ello, una herramienta muy utilizada en ingeniería química para ejecutar procedimientos son los diagramas de flujo, sin embargo, Vargas¹⁵¹ propone una metodología en donde los diagramas de flujo incluyan información de seguridad de cada etapa del proceso, lo cual aporta, en primera instancia, parámetros de seguridad a la hora de llevar a cabo la experimentación. Este “modelo” está basado en los principios de la química verde, la cual busca acercar los procesos industriales con el impacto al medio ambiente, haciendo que los mismos reduzcan o eliminen el uso de sustancias peligrosas¹⁵². (Véase [ANEXO C](#))

3.2.2 Cuantificación por HPLC. Para la cuantificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), se utilizó un cromatógrafo líquido UPLC marca Waters, serie UPLC ACQUITY H-CLASS PLUS, con detector de arreglo de diodos.

Se utilizó una columna marca LiCrospher RP-SelectB 60Å (250 x 4) mm, y se siguió el protocolo interno de la empresa para la preparación de estándares, diluyente y condiciones cromatográficas.

¹⁴⁹ FARMER, Sherri, *et al.* OpCit.

¹⁵⁰ EPOLD, Irina, *et al.* Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices. 2012, pp. 3

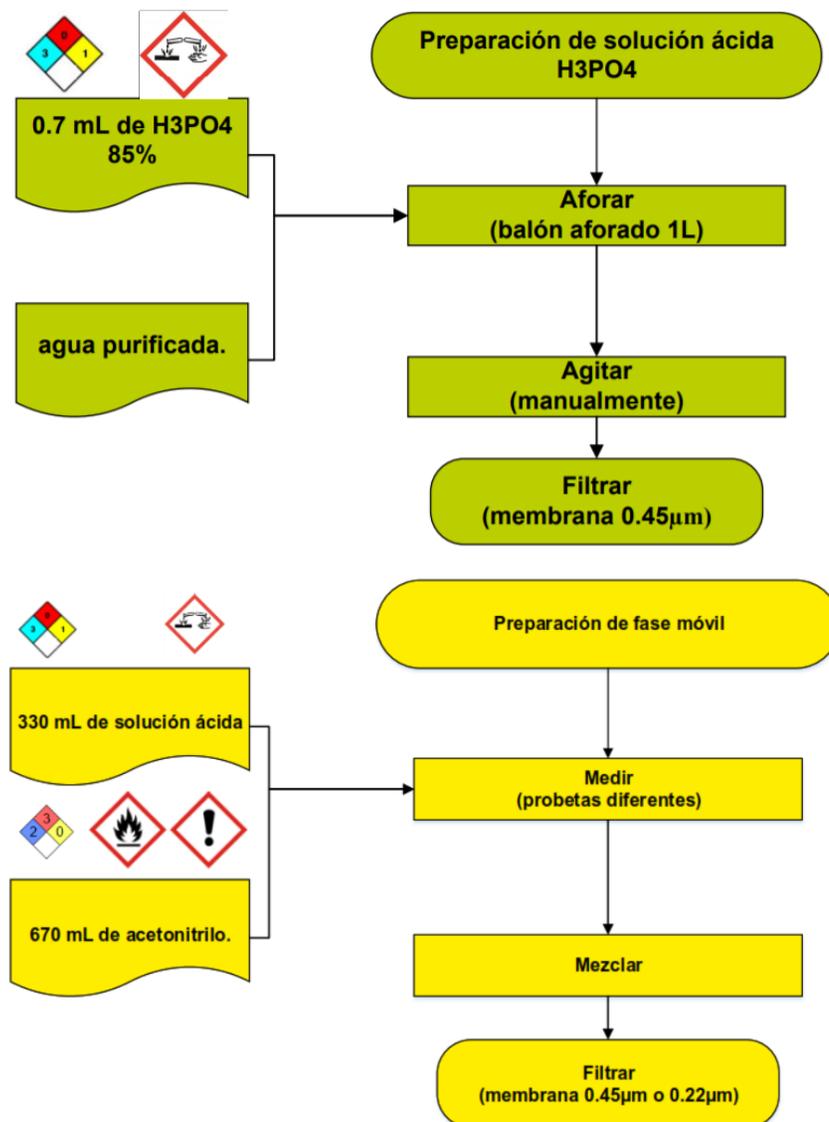
¹⁵¹ VARGAS-RODRÍGUEZ, Yolanda Marina, *et al.* El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio. *Educación química*. 2016, vol. 27, nro. 1. pp. 30-36

¹⁵² Mukesh Doble y Anil Kumar Kruthiventi. Green Chemistry and Engineering. US: Academic Press, 2007.

Todos los reactivos utilizados fueron grado reactivo. Se utilizó ácido fosfórico al 85% marca Merck EMSURE ACS,ISO,Reag. Ph Eur, acetonitrilo marca Scharlau, agua purificada tomada de un purificador de agua Milli-Q, peróxido de Hidrógeno 30% Marca PanReac ApliChem.

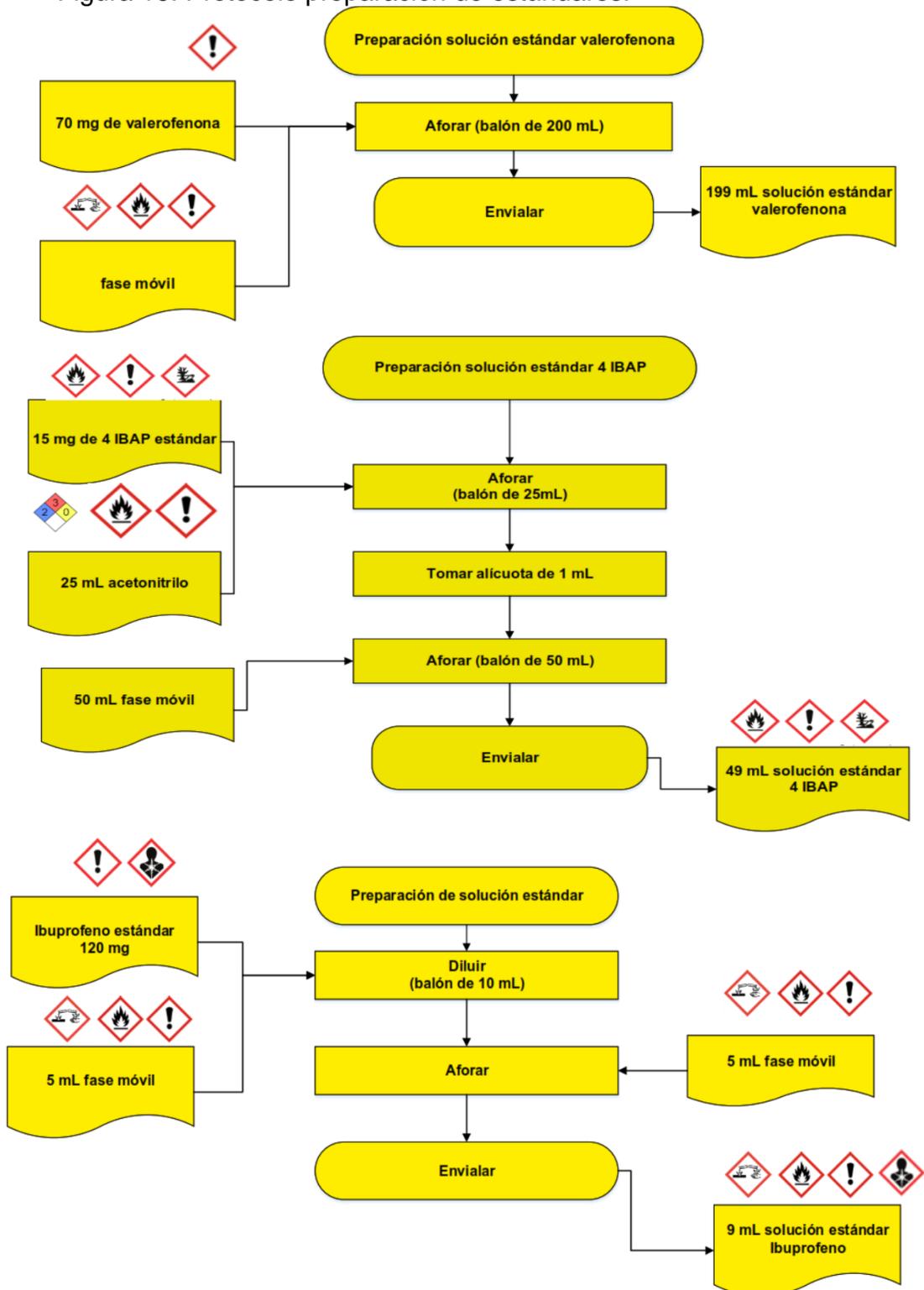
El procedimiento descrito anteriormente se ve reflejado en las figuras siguientes.

Figura 15. Preparación de solución ácida y de fase móvil.



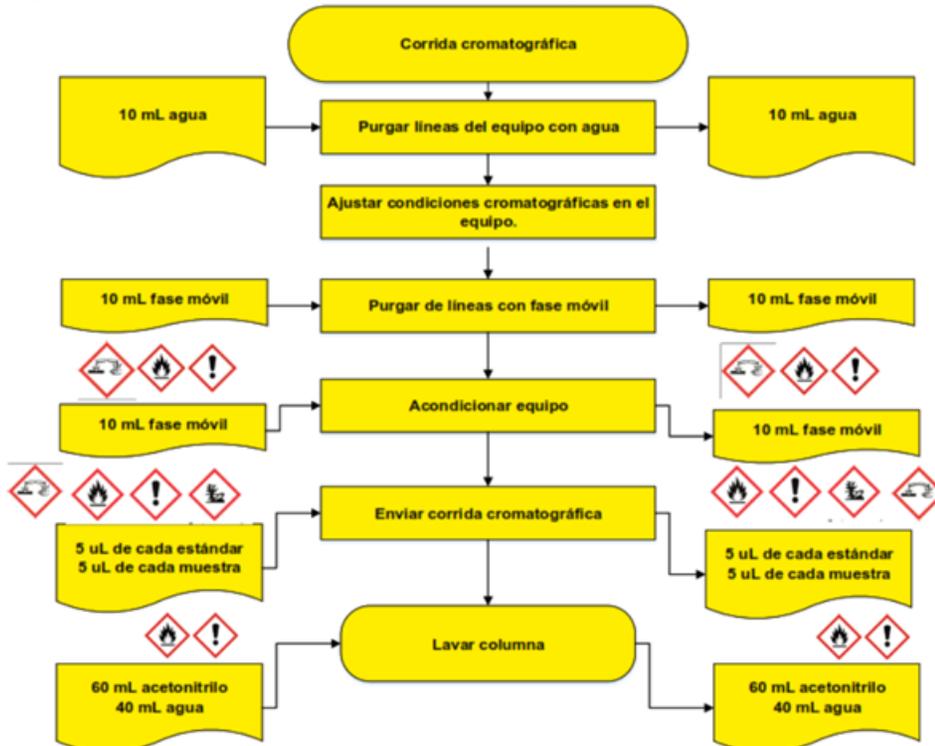
Fuente: elaboración propia.

Figura 16. Protocolo preparación de estándares.



Fuente: elaboración propia, con base en método interno LABORATORIOS COASPHARMA.

Figura 17. Protocolo de corrida cromatográfica



Fuente: elaboración propia, con base en método interno LABORATORIOS COASPHARMA.

3.2.3 Resultados obtenidos de pre-experimentación. Las muestras, tanto de materia prima como de producto terminado, para las degradaciones oxidativas con H_2O_2 y las oxidativas con estrés fotolítico (H_2O_2 :UV) se prepararon por triplicado. Para las degradaciones térmicas, a 50° y $80^\circ C$, se prepararon muestras por duplicado para cada temperatura.

En la pre-experimentación el medio de disolución fue fase móvil, compuesta por una solución ácida de H_3PO_4 y acetonitrilo, a proporción (33:67).

Tras la corrida cromatográfica se obtuvo la siguiente información:

Tabla 13. Áreas estándar 4 isobutilacetofenona.

| ÁREAS ESTÁNDARES | | Tiempo de Retención | Concentración Estándar (mg/mL) |
|-------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|
| 4 ISOBUTILACETOFENONA | 2063156.5 | 5.66 | 0.01968 |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 14. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones con H₂O₂:UV después de 24 horas de reacción.

| ÁREAS DEGRADACIONES H2O2:UV 24 horas | Tiempo de Retención | Concentración IBP Muestras (mg/mL) | Concentración 4-IBAP Muestras (%) |
|---|----------------------------|---|--|
| MATERIA PRIMA M1 | 0 | --- | 0.00000 |
| MATERIA PRIMA M2 | 0 | --- | 0.00000 |
| MATERIA PRIMA M3 | 0 | --- | 0.00000 |
| PRODUCTO M1 | 0 | --- | 0.00000 |
| PRODUCTO M2 | 10803 | 5.66 | 0.52362 |
| PRODUCTO M3 | 0 | --- | 0.00000 |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones térmicas de materia prima después de 6 horas de degradación.

| DEGRADACIONES TÉRMICAS MATERIA PRIMA | | Tiempo de Retención | Concentración IBP Muestras (mg/mL) | Concentración 4-IBAP Muestras (%) |
|---|-------|--------------------------------|---|--|
| M1 (50°C) | 11514 | 5.65 | 10.03000 | 0.55808 |
| M2 (80°C) | 13399 | 5.66 | 10.02000 | 0.64944 |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 16. Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones térmicas de producto después de 6 horas de degradación.

| DEGRADACIONES TÉRMICAS PRODUCTO | | Tiempo de Retención | Concentración IBP Muestras (mg/mL) | Concentración 4- IBAP Muestras (%) |
|--|-------|------------------------------------|---|---|
| M1 (50°C) | 56315 | 5.68 | 10.68444 | 2.72956 |
| M2 (80°C) | 60908 | 5.67 | 10.10526 | 2.95218 |

Fuente: elaboración propia

3.2.3.1 Análisis resultados obtenidos de pre-experimentación. Al realizarse las degradaciones oxidativas, se esperaba obtener un porcentaje alto de 4 isobutilacetofenona, debido a los tiempos de degradación reportados en bibliografía¹⁵³, sin embargo, como se puede observar de la tabla 14 no se detecta una concentración de compuesto, repetible y estable en las diferentes pruebas realizadas, mientras que en las pruebas de estrés térmico, en todos los casos evaluados se obtiene el compuesto de interés repetible, aunque en baja concentración.

¹⁵³ EPOLD, Irina, *et al.* Op.Cit, p. 3

El hecho de no haber obtenido 4 isobutilacetofenona en los ensayos de degradaciones oxidativas pudo deberse a diversos factores, como el hecho de que estas pruebas se realizan como alternativa al tratamiento de aguas contaminadas con esta molécula. En ese orden de ideas, estos tratamientos de oxidación y oxidación avanzada tienden a degradar la molécula parcial y totalmente¹⁵⁴. (Ver [ANEXO E](#)).

También pudo haber ocurrido que la reacción hubiese terminado en un tiempo menor al que transcurrió antes de correr en el equipo, razón por la cual en el mismo no se detectó compuesto de interés.

3.2.4 Observaciones. Es recomendable tener disponibilidad del equipo de medición en el momento en el que se inician las degradaciones, ya que las degradaciones *oxidativas ocurren de manera acelerada, razón por la cual, se debe realizar la medición de manera oportuna.*¹⁵⁵

3.2.5 Diseño de experimentos – Degradaciones Térmicas. Debido a los resultados obtenidos de la pre-experimentación se plantea un diseño de experimentos 3x3 para degradaciones térmicas, variando pH del medio, temperatura y concentración, dando un total de 27 variaciones, que se pueden observar en la siguiente tabla:

Tabla 17. Variaciones propuestas en diseño de experimentos.

| [] mg/mL | pH | T (°C) | N° |
|-----------|--------------------------|--------|----|
| 5 | Fase Móvil (pH 2.643) | 50 | 1 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 2 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 3 |
| 10 | Fase Móvil (pH 2.643) | 50 | 4 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 5 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 6 |
| 15 | Fase Móvil (pH 2.643) | 50 | 7 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 8 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 9 |
| 5 | Fase Móvil (pH 2.643) | 80 | 10 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 11 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 12 |
| 10 | Fase Móvil (pH 2.643) | 80 | 13 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 14 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 15 |

¹⁵⁴ SZABÓ, R. K., *et al.* Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere*. 2011, vol. 84, nro. 11. pp. 1658-1663

¹⁵⁵ EPOLD, Irina, *et al.* Op.Cit, p. 3

Tabla 17. (continuación)

| | | | |
|-----------|--------------------------|-----|----|
| 15 | Fase Móvil (pH 2.643) | 80 | 16 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 17 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 18 |
| 5 | Fase Móvil (pH 2.643) | 105 | 19 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 20 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 21 |
| 10 | Fase Móvil (pH 2.643) | 105 | 22 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 23 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 24 |
| 15 | Fase Móvil (pH 2.643) | 105 | 25 |
| | Solución Ácida (pH 4.00) | | 26 |
| | Agua Purificada (pH 5.8) | | 27 |

Fuente: elaboración propia.

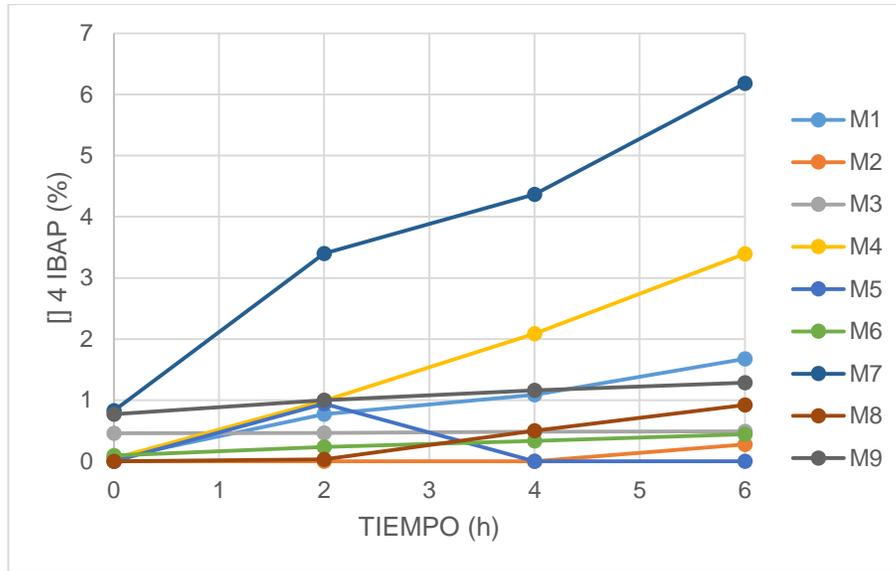
La fase móvil estuvo constituida de una solución ácida (0.7 mL de H_3PO_4 /1L de agua) al 33% y acetonitrilo al 67%, mientras que la solución ácida a pH 4.00 se constituyó de 1 litro de agua purificada ajustada a pH 4.00 con H_3PO_4 . El otro medio de disolución fue agua purificada a pH 5.8.

El medio de fase móvil se utilizó debido al seguimiento del protocolo de validación interno de la empresa. Los medios de pH 4.00 y agua purificada se utilizaron debido a que en la bibliografía analizada en la [subsección 2.1.1](#), tabla 6, se mencionan los procedimientos de degradación en matrices acuosas.

3.2.6 Resultados obtenidos. Las degradaciones se realizaron siguiendo el protocolo presente en el [ANEXO C](#), y la metodología de cuantificación fue la misma realizada para la pre-experimentación.

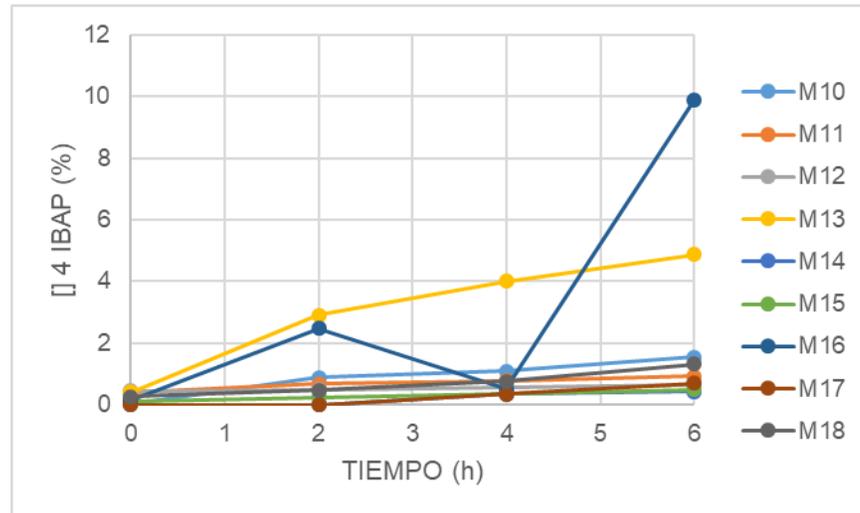
Tras realizar los 27 ensayos y determinar la concentración de 4 isobutilacetofenona por un lapso de 6 horas, en intervalos de 2 horas, se obtuvieron los resultados reflejados en las gráficas 4 a la 6.

Gráfica 4. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 50°C.



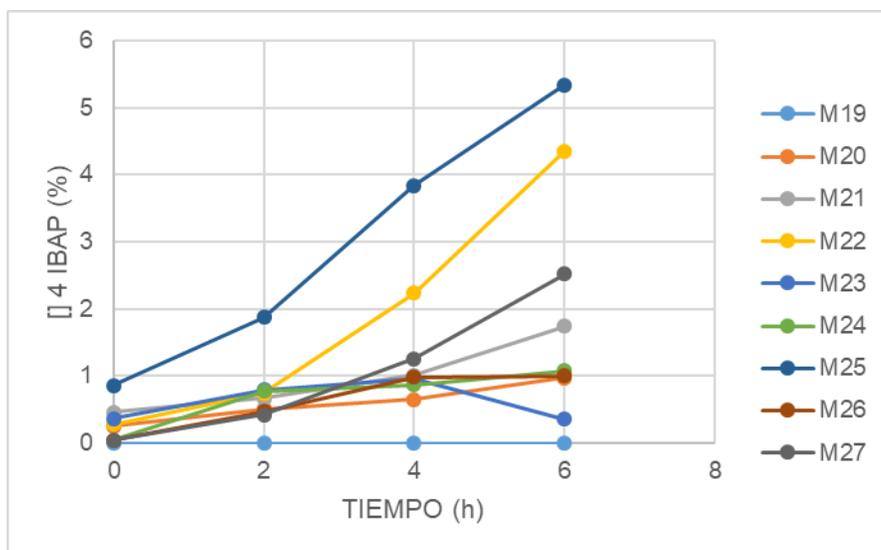
Fuente: elaboración propia.

Gráfica 5. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 80°C.



Fuente: elaboración propia

Gráfica 6. Concentración de 4 Isobutilacetofenona VS Tiempo de reacción, a 105°C.



Fuente: elaboración propia

3.2.6.1 Análisis resultados obtenidos de pre-experimentación. Según diferentes autores¹⁵⁶¹⁵⁷, el pH del medio óptimo para llevar a cabo las degradaciones está en la zona de la acidez, razón por la cual, se variaron 3 pH diferentes.

Sin embargo y como se puede observar en las gráficas, la variable influyente en el medio disolución para favorecer la obtención de 4 isobutilacetofenona, fue el acetonitrilo, esto debido a que los medios de fase móvil tenían 67% de acetonitrilo, que al ser una molécula orgánica, ayuda a la disolución del ibuprofeno, mientras que los medios acidificados de agua no disolvieron bien el ibuprofeno.

3.2.7 Recomendación. Se recomienda repetir el diseño experimental mostrado en la tabla 17, cambiando la matriz de dilución, conservando los valores de pH, pero agregando una cantidad de solvente orgánico, como acetonitrilo, además de conservar las proporciones de solución ácida (33%) y del solvente (67%)

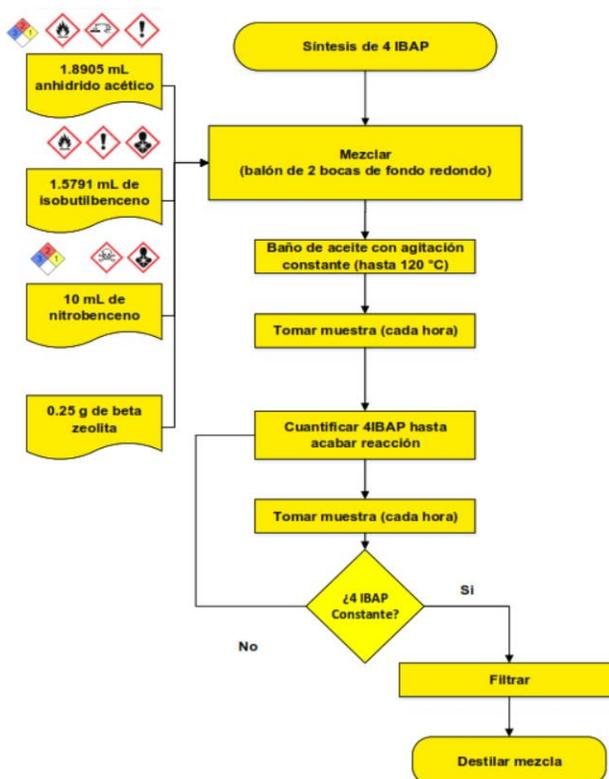
3.2.8 Síntesis por Beta-Zeolita. Como se ha mencionado, para realizar un proceso de síntesis se hace necesaria la caracterización de los reactivos de entrada para así garantizar, entre varios factores, su función en el proceso reactivo.

¹⁵⁶ EPOLD, Irina, et al. Op.Cit, p. 3

¹⁵⁷ RUGGERI, Giulia, et al. OpCit, p

Es por ello que para el catalizador adquirido para la realización de la síntesis por acilación de Friedel-Crafts, utilizando beta zeolita como catalizador, se realizan pruebas de identificación por espectroscopía IR, y de tamaño de partícula, por medio de tamizado.

Figura 18. Procedimiento experimental para síntesis de 4 isobutilacetofenona, mediante acilación de Friedel-Crafts con beta zeolita como catalizador.



Fuente: elaboración propia. Basado en CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791

3.2.9 Caracterización Beta-Zeolita. Para la realización de la síntesis de 4-isobutilacetofenona se adquiere beta-zeolita de la empresa Zeolyst International, Referencia CP814E, con un catión nominal de amonio (NH_4^+), relación molar de aluminosilicatos ($\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$) de 25, un porcentaje es peso de sodio, como Na_2O , de 0.05%, y área superficial de $680 \text{ m}^2/\text{g}$ ¹⁵⁸.

- Espectro IR. Se utilizó un espectrómetro marca Perkin-Elmer, referencia Spectrum Two FT-IR, con dispositivo uATR, para muestras sólidas y líquidas, con el que se obtuvo el espectro mostrado en la gráfica 8.

En la gráfica 7 se puede observar un espectro típico de beta zeolita con ión de tetraetilamonio y una relación molar de aluminosilicatos de 5.¹⁵⁹ En la región de 3500 cm^{-1} se observa una banda, región donde se caracterizan bandas de flexión de grupos hidróxilos, correspondiente a alcoholes o a humedad de la muestra¹⁶⁰, banda que no se evidencia en la gráfica 8, por lo que se puede decir que la beta zeolita adquirida no presenta humedad.

En la gráfica 7, la banda presentada en 1200 cm^{-1} corresponde a la vibración interna de tetraedro (tetraortosilicatos), mientras que la presente en 1095 cm^{-1} corresponde vibración interna de estiramiento asimétrico de tetraedro (tetraortosilicatos). La banda característica en 790 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento asimétrico de tetraedro (tetraortosilicatos), mientras que las bandas entre 548 y 452 cm^{-1} corresponden a vibraciones por dobles anillos de tetraedros y vibración interna de T-O.¹⁶¹

En la gráfica 8, concerniente al espectro de la beta zeolita adquirida se presentan bandas características de aluminosilicatos, reportados por Farmer y Chukanov¹⁶² donde destacan las bandas en 1115 y 1068 cm^{-1} , correspondientes a la elongación de enlaces Si-O, bandas en 799 cm^{-1} , correspondientes a la flexión de enlaces Si-O, y la banda de 468 cm^{-1} , correspondiente a la flexión del enlace Si-O¹⁶³

- Tamizado. Se realizó la determinación del tamaño de partícula de la beta zeolita, utilizando tamices estandarizados ASTM 18, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 200, 325, y 400. Además, se utilizó un agitador de tamices tamizador WS Tyler, modelo RX-29.

¹⁵⁸ Zeolyst International- Zeolita Beta. [En línea]. Zeolyst International. [Consultado: Jun 15, 2020]. Disponible en: <https://www.zeolyst.com/our-products/standard-zeolite-powders/zeolite-beta.html>

¹⁵⁹ QUINTERO, Mahiceth, *et al.* Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. Feb

¹⁶⁰ ROJO, Francisco. Tablas de Espectroscopía Infrarroja. [En línea]. <http://depa.fquim.unam.mx/>. [Consultado: May 5, 2020]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/TablasIR_34338.pdf

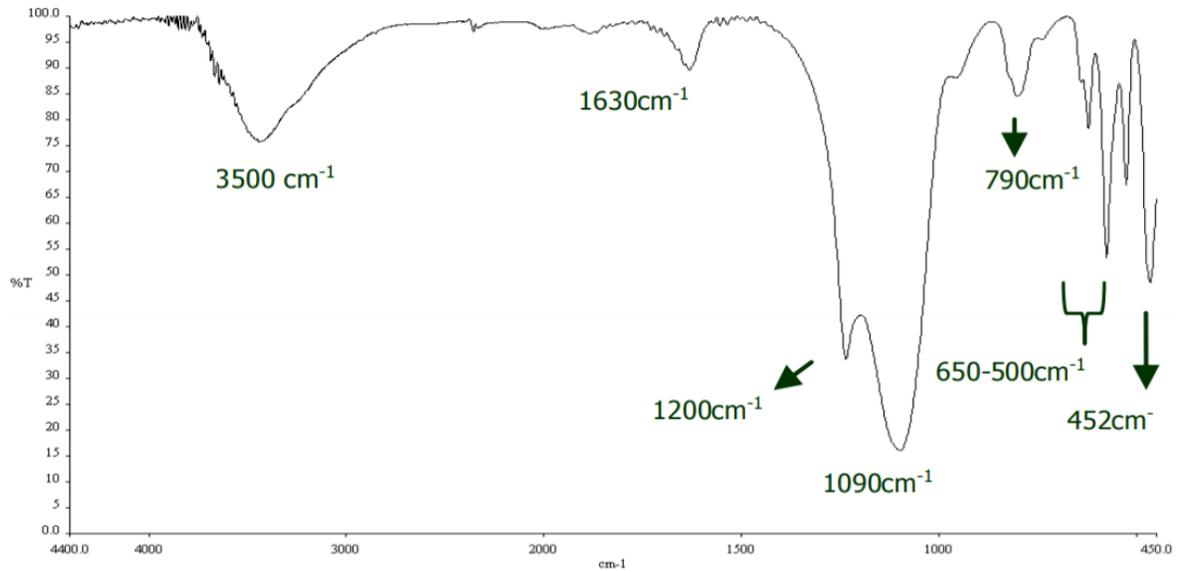
¹⁶¹ QUINTERO, Mahiceth, *et al.* OpCit. p 8.

¹⁶² CHUKANOV, N. V. Infrared spectra of mineral species. Dordrecht: Springer, 2014. p. 22

¹⁶³ MEJÍA, Julio Eduardo; BOLAÑOS, Javier Oswaldo y RODRÍGUEZ, Jorge Enrique. USO DE LA ESPECTROSCOPIA IR PARA ESTUDIAR LA TRANSFORMACIÓN TÉRMICA QUE EXPERIMENTA UNA ARCILLA CAOLINÍTICA. *Revista EIA*. 2012, nro. 18. pp. 91-103

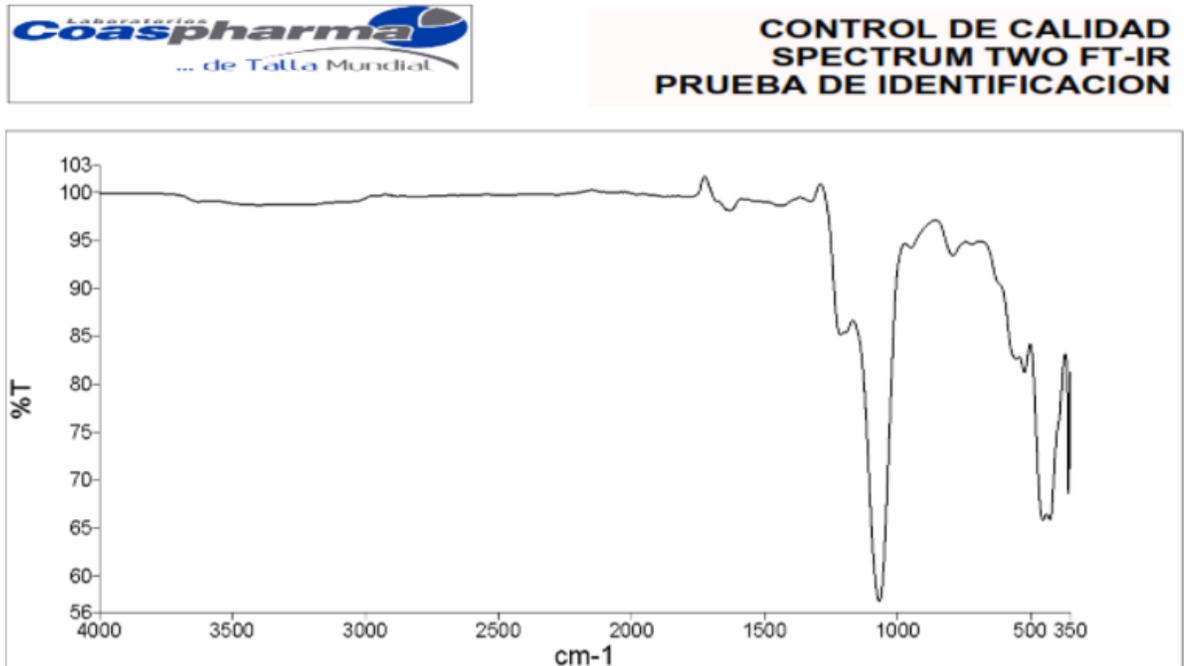
En primera instancia se pesaron todos los tamices vacíos, posterior a ello, se pesaron 2.0112 g de muestra en la tapa del tamiz 18, y se agitó el conjunto de tamices durante 4 minutos en el equipo. Transcurrido el tiempo de agitación se pesaron los tamices, obteniendo los datos consignados en la tabla 18.

Gráfica 7. Espectro Infrarojo de Beta Zeolita – Referencia.



Fuente: QUINTERO, Mahiceth, *et al.* Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. Feb 20.

Gráfica 8. Espectro Infrarrojo de Beta Zeolita – Muestra Zeolyst International.



Fuente: elaboración propia.

Se realiza el cálculo del diámetro de partícula, promediando los valores de la abertura de los tamices, además del porcentaje retenido y acumulado en cada malla¹⁶⁴.

Tras realizar el procedimiento de tamizado, se obtiene que la mayor parte retenida de la muestra se da en el tamiz 200, el cual tiene una abertura de 75 μm , obteniendo un diámetro de partícula predominante en la muestra de 112 μm .

3.2.9.1 Observaciones. Se recomienda realizar el estudio experimental para la obtención de 4 isobutilacetofenona, ilustrado en la figura 18, utilizando el proceso realizado en los ejemplos mencionados en la patente CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US US 7,087,791 junto a las condiciones de proceso allí mencionadas.

Al realizar el estudio del tamaño de partícula, se observa un mayor porcentaje retenido para la abertura de 75 μm , por lo cual se recomienda utilizar la zeolita de este tamaño para la síntesis, para así tener uniformidad en el tamaño de partícula, y mejorar el proceso catalítico de adsorción.

El tamaño de partícula de la beta zeolita es de 0.1125 mm.

¹⁶⁴ MCCABE, Warren L.; SMITH, Julian C. y HARRIOT, Peter. Operaciones unitarias en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. p. 1133

La densidad aparente utilizada para este documento es de 1022 kg/m³.¹⁶⁵

La porosidad utilizada para este documento es de 0.52¹⁶⁶

¹⁶⁵ ABES XXVII CONGRESSO INTERAMERICANO DE ENGENHARIA SANITARIA E AMBJENTAL, IT-CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE LAS ZEOLITAS NATURALES COMO MEDIO FILTRANTE. 2000.

¹⁶⁶ ABES XXVII CONGRESSO INTERAMERICANO DE ENGENHARIA SANITARIA E AMBJENTAL, IT. Ibid..

Tabla 18. Datos de tamaño de partícula

| Malla | Abertura (μm) | Abertura (in) | Diámetro de partícula (Dpi) - μm | Diámetro de partícula (Dpi) - in | Masa tamices vacíos (g) | Masa tamices después de tamizado (g) | Masa retenida (g) | %Reteni do | %Acumu lado | %Pasa |
|--------------|--|--------------------------|---|---|--|---|----------------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| 18 | 1000 | 0.0394 | | | 133.5779 | 133.5789 | 0.001 | 0.0497 | 0.0497 | 99.9503 |
| 20 | 840 | 0.0331 | 920 | 0.03625 | 93.3896 | 93.3905 | 0.0009 | 0.0448 | 0.0945 | 99.9055 |
| 30 | 600 | 0.0234 | 720 | 0.02825 | 91.1292 | 91.1302 | 0.001 | 0.0497 | 0.1442 | 99.8558 |
| 40 | 425 | 0.0165 | 512.5 | 0.01995 | 89.0009 | 89.013 | 0.0121 | 0.6017 | 0.7459 | 99.2541 |
| 60 | 250 | 0.0098 | 337.5 | 0.01315 | 85.4559 | 85.5383 | 0.0824 | 4.0977 | 4.8436 | 95.1564 |
| 80 | 180 | 0.007 | 215 | 0.0084 | 80.0647 | 80.5442 | 0.4795 | 23.845 | 28.6886 | 71.3114 |
| 100 | 150 | 0.0059 | 165 | 0.00645 | 88.6657 | 89.1284 | 0.4627 | 23.0096 | 51.6982 | 48.3018 |
| 200 | 75 | 0.0029 | 112.5 | 0.0044 | 80.7906 | 81.6781 | 0.8875 | 44.1345 | 95.8327 | 4.1673 |
| 325 | 45 | 0.0018 | 60 | 0.00235 | 80.8013 | 80.8789 | 0.0776 | 3.859 | 99.6917 | 0.3083 |
| 400 | 38 | 0.0015 | 41.5 | 0.00165 | 85.1922 | 85.1957 | 0.0035 | 0.1741 | 99.8657 | 0.1343 |
| BASE | --- | --- | | | 94.0635 | 94.0662 | 0.0027 | 0.1343 | 100 | |
| | | | | | | | 2.0109 | 100 | | |

Fuente: elaboración propia

4. DISEÑO

Siendo determinadas las condiciones necesarias para la operación del reactor mediante metodología PUGH, se procede a proponer el diseño del mismo mediante la descripción de variables y parámetros del escalamiento del proceso reactivo.

Considerando los catalizadores de zeolita como solventes sólidos, el autor Bezouhanova¹⁶⁷ recomienda los sistemas de reactores continuos en lugar de los reactores discontinuos.

4.1 PARÁMETROS DE VELOCIDAD DE REACCIÓN

Para proponer el diseño de un reactor es necesario el conocimiento de la ley de velocidad de la reacción para la formulación de la ecuación de diseño. Al ser una reacción catalizada, es necesario proponer mecanismos de adsorción para la deducción de la ley de velocidad que ajuste el comportamiento de la reacción.

4.1.1 Mecanismos de adsorción. Para la deducción de la ley de velocidad de la reacción se hace necesario tener datos experimentales de concentraciones de reactivos y productos a la entrada y en diferentes lapsos de tiempo de la reacción¹⁶⁸.

Los datos disponibles y analizados en la matriz PUGH, [subsección 2.1.1](#), el documento que más información útil presenta para la determinación de la ley de velocidad únicamente presentan variaciones en concentraciones iniciales de reactivos y de catalizador, razón por la cual no se puede establecer el comportamiento de la reacción únicamente con estos datos experimentales.

Es por ello, y teniendo en cuenta los pasos mencionados en la [sección 1.9](#), que se proponen los diferentes mecanismos que puede tomar la reacción, y se evalúan con los datos experimentales de la patente CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791, con el objetivo de determinar cuál de estas expresiones de velocidad es la que mejor ajusta con los datos experimentales de la misma.

Cabe destacar que a pesar de que los datos experimentales ajusten a un modelo, es necesario realizar pruebas espectroscópicas para confirmar el mecanismo de reacción¹⁶⁹.

¹⁶⁷ Op Cit. BEZOUHANOVA, Cvetana P. pp. 127-133

¹⁶⁸ FOGLER, Scott. OpCit. p. 688-689

¹⁶⁹ Íbid. p. 684

4.1.2 Determinación de ley de velocidad. Debido a que la reacción es una reacción heterogénea catalizada por un sólido, como lo es la beta zeolita, se proponen los posibles mecanismos de reacción, siguiendo cinéticas de Langmuir-Hinshelwood. Estos mecanismos se desarrollan tomando en consideración que tanto reactivos como productos se pueden o no adsorber en el catalizador.

En las tablas 19 se pueden observar los posibles mecanismos de la reacción con las diferentes opciones de adsorción que hay de reactivos y de productos. Debido a la falta de información de variación de concentración inicial de ácido acético y 4 isobutilacetofenona los modelos 6 y 7 y los modelos 10 y 11 de la tabla 24 se pueden expresar de la misma manera.

En la tabla 20 se pueden observar las condiciones de reacción para diferentes ejemplos realizados en el artículo base. Los ejemplos 7 y 9 fueron realizados a 100°C, mientras que los demás ejemplos ilustrados fueron realizados a 120°C. Los ejemplos que no se muestran en la tabla 20 es debido a que eran los procedimientos de preparación del catalizador, o eran procedimientos utilizando catalizadores diferentes a beta zeolita.

En la tabla 20 cada ítem hace referencia a:

- Mol Ibb: Moles de Isobutilbenceno alimentadas.
- RM (Ac₂o /Ibb): Relación molar entre anhídrido acético e Isobutilbenceno.
- T (°C): Temperatura de reacción en °C.
- Cat (g): Masa del catalizador en gramos.
- Cat (g/L): Concentración del catalizador en gramos/litro.
- IBB (mol/L): Molaridad de Isobutilbenceno en la mezcla.
- Ac₂o (mol/L): Molaridad de Anhídrido Acético en la mezcla.
- V (mL) Ibb: Volumen de Isobutilbenceno en la mezcla, en mL.
- V (mL) Ac₂o: Volumen de Anhídrido Acético en la mezcla, en mL.
- V (mL) Nitrobenceno: Volumen de Nitrobenceno en la mezcla, en mL.
- V (mL) Beta Zeolita: Volumen de Beta Zeolita en la mezcla, en mL.
- V (L): Volumen total de la mezcla en L.

Dada la dependencia de las concentraciones con el orden de reacción¹⁷⁰, para la determinación de los parámetros cinéticos primero se realizó el cálculo siguiendo ley de potencias, utilizando los ejemplos 10, 12, 13, 15, 19 y 21 de la patente seleccionada¹⁷¹, ejemplos con condiciones de reacción que se pueden observar en la tabla 20. Se escogieron esos ejemplos porque la patente varía el tipo de catalizador en su diseño experimental y, para estos ejemplos, utiliza catalizador de Beta-Zeolita

¹⁷⁰ FOGLER, Scott. OpCit. p. 82

¹⁷¹ CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791

Al realizar el cálculo para la determinación de la constante cinética, y los correspondientes órdenes de reacción α y β , de la ecuación 8, los datos experimentales llevados a cabo a 120°C no convergen para esta expresión.

Ecuación 8. Ecuación ley de potencias

$$-r'_{Global} = k' C_{Ac_2O}^{\alpha} C_{IBB}^{\beta}$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p98. ISBN 9789702611981

Esto se puede explicar teniendo en cuenta que, según Fogler, “más del 75% de todas las reacciones heterogéneas no limitadas por la difusión son limitadas por la reacción superficial”¹⁷². Por lo cual, se procede a determinar las constantes de adsorción y desorción utilizando el algoritmo propuesto por Fogler¹⁷³, en donde, primero, se proponen los modelos posibles, posteriormente se elige un tipo de reactor y se expresa el balance molar, dejándolo dependiente de la variable medida. Se procesan los datos en términos de las variables y finalmente se calcula la velocidad de reacción. El cálculo anterior se puede desarrollar mediante diferentes métodos, como el método diferencial o el método integral.

En la patente seleccionada se utilizó un reactor Batch para la determinación de la conversión.

Para la determinación de los parámetros cinéticos se siguió el procedimiento descrito en las figuras 19 y 20, en donde se realiza un proceso iterativo a partir de los datos de conversión y tiempo. Como base se toma un reactor intermitente, teniendo la ecuación de diseño expresada en la ecuación 10, la cual, para desarrollarla por un método numérico, como el método de Euler, se realizan los procesos descritos hasta la ecuación 12.

¹⁷² FOGLER, Scott. OpCit. p. 685

¹⁷³ Íbid. p. 254

Tabla 19. Mecanismos de reacción según reactivo/Producto adsorbido

| # | Compuestos de Adsorción | | | | LEY DE VELOCIDAD | # | |
|---|-------------------------|------|-------|------|---|--|---|
| | IBB | Ac2O | 4IBAP | AcOH | | | |
| 1 | Sí | Sí | Sí | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{(1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{Ac2o}C_{Ac2o} + K_{AcOH}C_{AcOH} + K_{IBAP}C_{IBAP})^2}$ | $k = k_s * K_{Ac2o} * K_{IBB} * C_t^2$ | 1 |
| 2 | Sí | Sí | Sí | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{(1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{Ac2o}C_{Ac2o} + K_{IBAP}C_{IBAP})^2}$ | $k = k_s * K_{Ac2o} * K_{IBB} * C_t^2$ | 2 |
| 3 | Sí | Sí | No | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{(1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{Ac2o}C_{Ac2o} + K_{AcOH}C_{AcOH})^2}$ | $k = k_s * K_{Ac2o} * K_{IBB} * C_t^2$ | |
| 4 | Sí | Sí | No | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{(1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{Ac2o}C_{Ac2o})^2}$ | $k = k_s * K_{Ac2o} * K_{IBB} * C_t^2$ | 4 |
| 5 | Sí | No | Sí | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{(1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{IBAP}C_{IBAP} + K_{AcOH}C_{AcOH})^2}$ | $k = k_s * K_{IBB} * C_t^2$ | 5 |
| 6 | Sí | No | Sí | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{IBAP}C_{IBAP}}$ | $k = k_s * K_{IBB} * C_t$ | 6 |
| 7 | Sí | No | No | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o}C_{IBB}}{1 + K_{IBB}C_{IBB} + K_{AcOH}C_{AcOH}}$ | $k = k_s * K_{IBB} * C_t$ | |

Fuente: elaboración propia

Tabla 19. (Continuación)

| Compuestos de Adsorción | | | | | LEY DE VELOCIDAD | # |
|-------------------------|-----|------|-------|------|---|----|
| # | IBB | Ac2O | 4IBAP | AcOH | | |
| 8 | Sí | No | No | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o} C_{IBB}}{1 + K_{IBB} C_{IBB}}$ $k = k_s * K_{IBB} * C_t$ | 8 |
| 9 | No | Sí | Sí | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o} C_{IBB}}{(1 + K_{Ac2o} C_{Ac2o} + K_{AcOH} C_{AcOH} + K_{IBAP} C_{IBAP})^2}$ $k = k_s * K_{Ac2o} * C_t^2$ | 9 |
| 10 | No | Sí | Sí | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o} C_{IBB}}{1 + K_{Ac2o} C_{Ac2o} + K_{IBAP} C_{IBAP}}$ $k = k_s * K_{Ac2o} * C_t$ | 10 |
| 11 | No | Sí | No | Sí | $r_s = k \frac{C_{Ac2o} C_{IBB}}{1 + K_{AcOH} C_{AcOH} + K_{Ac2o} C_{Ac2o}}$ $k = k_s * K_{Ac2o} * C_t$ | |
| 12 | No | Sí | No | No | $r_s = k \frac{C_{Ac2o} C_{IBB}}{1 + K_{Ac2o} C_{Ac2o}}$ $k = k_s * K_{Ac2o} * C_t$ | 12 |

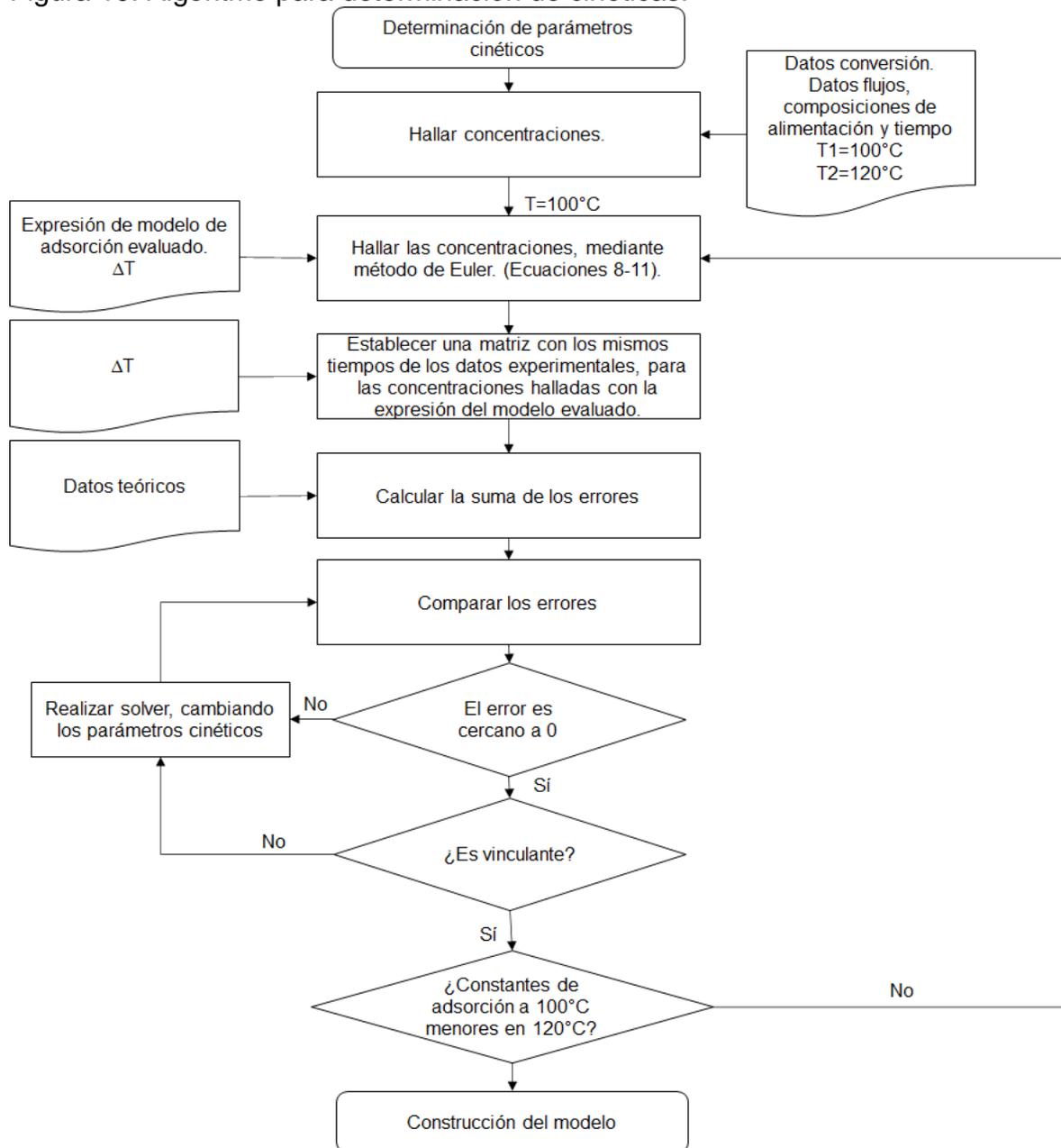
Fuente: elaboración propia

Tabla 20. Condiciones para los ensayos.

| CONDICIONES PARA LOS ENSAYOS | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Ensayo7 | Ensayo9 | Ensayo10 | Ensayo12 | Ensayo13 | Ensayo15 | Ensayo19 | Ensayo21 |
| Mol ibb | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.1 |
| RM (Ac₂O /Ibb) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Mol Ac₂O | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.2 |
| T (°C) | 100 | 100 | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 |
| Cat (g) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 5 |
| Cat (g/L) | 39.1957 | 39.1957 | 39.1957 | 39.1957 | 36.4916 | 36.4916 | 18.4065 | 36.4916 |
| Ibb (mol/L) | 0.7839 | 0.7839 | 0.7839 | 0.7839 | 0.7298 | 0.7298 | 0.7363 | 0.7298 |
| Ac₂O (mol/L) | 0.7839 | 0.7839 | 0.7839 | 0.7839 | 1.4597 | 1.4597 | 1.4725 | 1.4597 |
| V (mL) Ibb | 1.5720 | 1.5720 | 1.5720 | 1.5720 | 1.5720 | 1.5720 | 1.5720 | 15.7203 |
| V (mL) Ac₂O | 0.9453 | 0.9453 | 0.9453 | 0.9453 | 1.8906 | 1.8906 | 1.8906 | 18.9056 |
| V (mL) Nitrobenzeno | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 100 |
| V (mL) Beta Zeolita | 0.2392 | 0.2392 | 0.2392 | 0.2392 | 0.2392 | 0.2392 | 0.1196 | 2.3918 |
| V (L) | 0.0128 | 0.0128 | 0.0128 | 0.0128 | 0.0137 | 0.0137 | 0.0136 | 0.1370 |

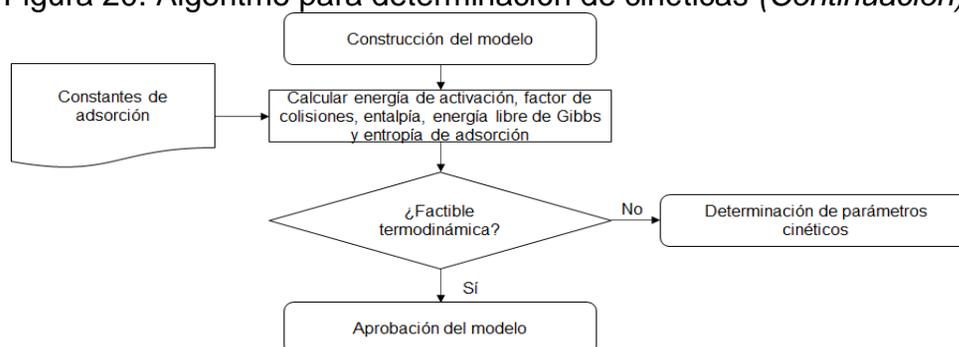
Fuente: elaboración propia, con base en CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791

Figura 19. Algoritmo para determinación de cinéticas.



Fuente: elaboración propia, con base FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p254. ISBN 9789702611981

Figura 20. Algoritmo para determinación de cinéticas (*Continuación*)



Fuente: elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p254. ISBN 9789702611981

Es importante hacer énfasis en la definición de velocidades relativas de una reacción, en donde se dicta que la velocidad de desaparición de los reactivos sobre su coeficiente estequiométrico es equivalente a la velocidad de aparición de los productos sobre su coeficiente estequiométrico¹⁷⁴. De igual forma, y teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente acerca de la reacción superficial como etapa controlante, se obtiene la expresión dictada en la ecuación 9, la cual es sustituida en las ecuaciones 10 a 12 para la determinación de la concentración de reactivos y productos en un ΔT específico por el método de Euler.

La escogencia del método de Euler está centrada al rigor de cálculo que puede utilizar un método numérico más preciso como puede ser el método de Runge Kutta cuyo trabajo computacional es mayor.¹⁷⁵

Ecuación 9. Velocidades relativas para la reacción.

$$r_s = -r'_{IBB} = -r'_{AC_2O} = r'_{4IBAP} = -r'_{ACOH}$$

Fuente: elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p331. ISBN 9789702611981

¹⁷⁴ FOGLER, Scott. OpCit. p. 331

¹⁷⁵ CHAPRA, Steven C. y CANALE, Raymond P. Métodos numéricos para ingenieros (7a. ed.). Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana, 2015. 572 p. ISBN 6071512948

Ecuación 10. Ecuación de diseño reactor intermitente, en función de concentración

$$r_s * \frac{W}{V_{total}} = \frac{dC_i}{dt}$$

Fuente: elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p12. ISBN 9789702611981

Ecuación 11. Igualdad para llevar a cabo método numérico (Euler)

$$r_s * \frac{W}{V_{total}} \approx \frac{\Delta C_i}{\Delta t} \rightarrow -r_s * \frac{W}{V_{total}} * \Delta t \approx \Delta C_i$$

Fuente: elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p12. ISBN 9789702611981

Ecuación 12. Ecuación para hallar C_i , mediante método de Euler.

$$r_s * \frac{W}{V_{total}} * \Delta t + C_{i_0} \approx C_i$$

Fuente: elaboración propia, con base en elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p12. ISBN 9789702611981

El desarrollo del método de Euler para determinar las concentraciones de reactivos y productos en ΔT específicos se llevó a cabo para las condiciones de los ejemplos evidenciados en la tabla 20. Para cada ejemplo se determinó el error entre el valor experimental y el valor teórico obtenido con el modelo de adsorción evaluado. Posteriormente se fijó una función objetivo con las sumas de los errores y se hizo uso de la herramienta de análisis de Solver de Microsoft Office Excel 2016 con el fin de minimizar este error.

Para la resolución del solver se utilizó un método evolucionario, el cual es un método de búsqueda heurístico basado en la evolución y utilizado en casos en los que la solución es extensa y no lineal¹⁷⁶. Según Himmelblau¹⁷⁷ este método consiste en

¹⁷⁶ PUENTE, E., *et al.* Aplicación de un algoritmo evolutivo para la optimización del modelado computacional de la pirólisis de materiales. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*. 2013, vol. 29, nro. 4. pp. 208-214

¹⁷⁷ EDGAR, Thomas; HIMMELBLAU, Davi y LASDON, Leon. OPTIMIZATION OF CHEMICAL PROCESSES . 2nd ed. McGraw-Hill chemical engineering series, 2001. p. 383

seleccionar un tamaño de población a evaluar, o conjunto de soluciones posibles, del cual va hallando “soluciones mejoradas” y va actualizando la población conforme encuentra dichas soluciones.

En las tablas 21 y 22 se pueden observar las constantes obtenidas a partir del procedimiento descrito anteriormente, a 100°C.

Para los datos obtenidos de cada modelo se realizó la determinación de la desviación estándar. Los modelos con desviaciones menores fueron los modelos 4, 5, 8 y 12. Según Fogler, al aumentar la temperatura del sistema las constantes de adsorción deben disminuir¹⁷⁸ y las constantes cinéticas deben aumentar¹⁷⁹ por lo cual se calcularon las constantes de estos modelos a 120°C para verificar esta tendencia, datos consignados en la tabla 23.

Como se puede observar en la tabla 23 únicamente los modelos 5, 8 y 12 cumplen con los parámetros mencionados anteriormente. Adicionalmente, se puede evidenciar que el modelo con menor desviación estándar es el 5, razones por las cuales se elige el modelo 5 y sus respectivas constantes como las apropiadas para el diseño del reactor.

Tabla 21. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 100°C, Modelos 1,2,3,4,5,6 y 7

| Modelo Parámetros | 1 | 2-3 | 4 | 5 | 6-7 |
|------------------------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|
| K_{IBB} | 3.2731E+11 | 6.1530E+10 | 2.0640E+07 | 2.0640E+07 | 8.5670E+12 |
| K_{Ac2O} | 3.7061E+11 | 4.5375E+11 | 1.2763E+05 | NO | NO |
| K_{IBAP} | 9.9274E+12 | 8.0467E+12 | NO | 5.3597E+06 | 1.5404E+12 |
| k | 4.9819E+12 | 1.0026E+12 | 7.9127E+08 | 7.9127E+08 | 5.8079E+12 |
| K_{AcOH} | 9.12991E+12 | NO | NO | 1149747.501 | NO |
| Suma de Cuadrados | 0.1529 | 0.1529 | 0.0035 | 0.0039 | 7.1086 |
| Varianza | 0.0048 | 0.0048 | 0.0001 | 0.0001 | 0.2221 |
| Desviación estándar | 0.0691 | 0.0691 | 0.0105 | 0.0111 | 0.4713 |

Fuente: elaboración propia

¹⁷⁸ SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C. y ABBOTT, M. M. Introducción a la termodinámica en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. p. 492

¹⁷⁹ EDGAR, Thomas; HIMMELBLAU, Davi y LASDON, Leon OpCit., p. 92

Tabla 22. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 100°C Modelos 8,9,10,11 y 12

| Modelo | 8 | 9 | 10-11 | 12 |
|----------------------------|------------|-------------|--------------|------------|
| Parámetros | | | | |
| K_{IBB} | 6.6152E+08 | NO | NO | NO |
| K_{Ac2O} | NO | 1.0783E+10 | 7.0154E+12 | 7.0775E+08 |
| K_{IBAP} | NO | 4.0677E+12 | 9.4694E+12 | NO |
| k | 1.6133E+03 | 2.4450E+12 | 9.0550E+08 | 1.7261E+03 |
| K_{AcOH} | NO | 7.39391E+12 | NO | NO |
| Suma de Cuadrados | 0.0037 | 0.1512 | 6.7241 | 0.0037 |
| Varianza | 0.0001 | 0.0047 | 0.2101 | 0.0001 |
| Desviación estándar | 0.0108 | 0.0687 | 0.4584 | 0.0108 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 23. Constantes de adsorción y constante de velocidad obtenidas por algoritmo evolucionario evaluadas a 120°C

| Modelo | 4 | 5 | 8 | 12 |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| Parámetros | | | | |
| K_{IBB} | 20575439.2 | 14725560.13 | 661517980.1 | NO |
| K_{Ac2O} | 127634.5627 | NO | NO | 707752630 |
| K_{IBAP} | NO | 4899788.743 | NO | NO |

Tabla 23. (Continuación)

| | | | | |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| k | 830835856.2 | 830900325.5 | 3540.620459 | 1729 |
| K_{AcOH} | NO | 689844 | NO | NO |
| Suma de Cuadrados | 0.5613 | 0.1627 | 0.1875 | 1.1658 |
| Varianza | 0.0061 | 0.0018 | 0.0020 | 0.0127 |
| Desviación estándar | 0.0781 | 0.0421 | 0.0451 | 0.1126 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 24. Comparación de constantes a 100° y 120°C

| Modelo de adsorción | Constantes | T=100°C | T=120°C | CRITERIO |
|----------------------------|-------------------|----------------|----------------|-----------------|
| 4 | K _{IBB} | 20640085.9 | 20575439.2 | Aceptable |
| | K _{Ac2O} | 127634.5627 | 127634.5627 | No aceptable |
| | K _{IBAP} | N/A | N/A | N/A |
| | k | 791271463.9 | 830835856.2 | Aceptable |

| | | | | |
|----|-------------------|--------------|--------------|-----------|
| | K _{AcOH} | N/A | N/A | N/A |
| | K _{IBB} | 20640085.9 | 14725560.13 | Aceptable |
| | K _{Ac2O} | N/A | N/A | N/A |
| 5 | K _{IBAP} | 5359685.9438 | 4899788.7431 | Aceptable |
| | k | 791271463.9 | 830900325.5 | Aceptable |
| | K _{AcOH} | 1149747.501 | 689844 | Aceptable |
| | K _{IBB} | 661517986.5 | 661517980.1 | Aceptable |
| | K _{Ac2O} | N/A | N/A | N/A |
| 8 | K _{IBAP} | N/A | N/A | N/A |
| | k | 1613.3209 | 3540.6205 | Aceptable |
| | K _{AcOH} | N/A | N/A | N/A |
| | K _{IBB} | N/A | N/A | N/A |
| | K _{Ac2O} | 707752637.3 | 707752630 | Aceptable |
| 12 | K _{IBAP} | N/A | N/A | N/A |
| | k | 1726.0787 | 1729 | Aceptable |
| | K _{AcOH} | N/A | N/A | N/A |

Fuente: elaboración propia

A partir de estas constantes y los valores de temperatura se hallan los valores de energía de activación, con la ecuación 13, y el factor de frecuencia, con la ecuación 1, obteniendo los valores de la tabla 25.

Ecuación 13. Relación entre constantes de Arrhenius.

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{k_0 * e^{\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T_1}\right)}}{k_0 * e^{\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T_2}\right)}} \rightarrow \ln \left(\frac{k_1}{k_2}\right) = \frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

Fuente: elaboración propia, con base en elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p92. ISBN 9789702611981

Tabla 25. Energía de activación u factor de frecuencia, según modelo 5.

| | |
|---|-------------|
| E₁ (J mol⁻¹ K⁻¹) | 2980.420707 |
| A₁ (gmol l⁻¹ min⁻¹) | 2067878356 |

Fuente: elaboración propia

Con los valores de las constantes de adsorción también se hallan los valores de ΔH y ΔS.

Ecuación 14. Constante de equilibrio en función de ΔH y ΔS

$$K_{eq} = e^{\frac{-\Delta H}{R} * \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R}} \rightarrow \ln(K_{eq}) = -\frac{\Delta H}{R} * \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R}$$

Fuente: BROWN, Theodore L.; LEMAY, H. Eugene y GARCÍA HERNÁNDEZ, Ana Elizabeth. Química, la ciencia central (12a. ed.). 9th ed. Distrito Federal: Pearson Educación, 2004.

Linealizando los parámetros de las constantes de adsorción y las temperaturas se obtienen los datos de la tabla 31, los cuales se ven representados en la gráfica 9.

A partir de la linealización realizada y teniendo en cuenta la aplicación de logaritmo natural en la ecuación 14 se obtiene la ecuación de línea recta con el valor de $\ln(K_{eq})$ como variable dependiente, $1/T$ como variable independiente, la pendiente de cada línea será $\frac{\Delta H}{R}$ mientras que la intersección es $\frac{\Delta S}{R}$.

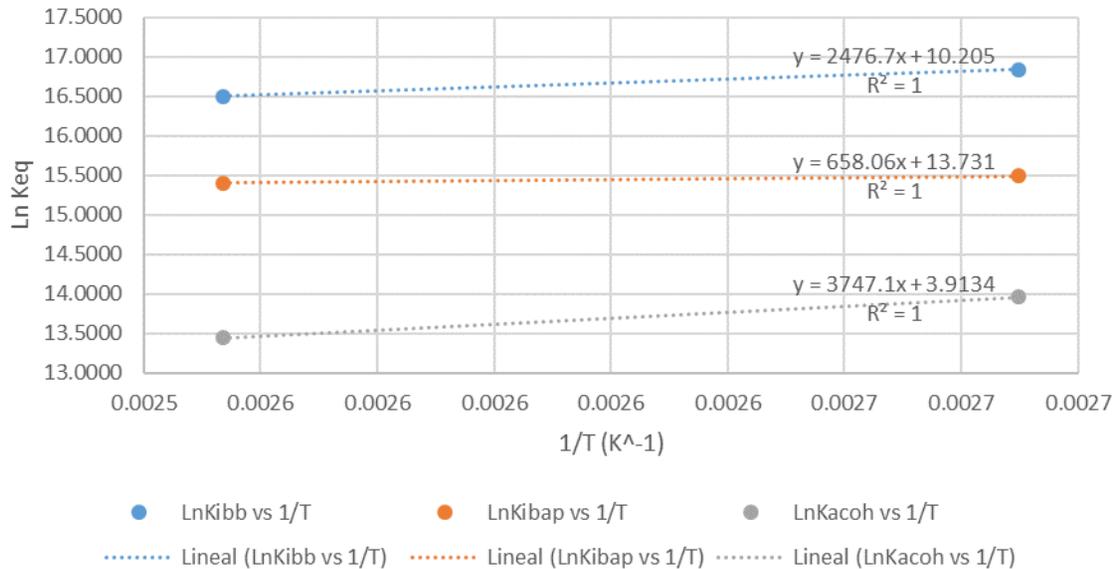
Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, los valores de ΔH y ΔS para Isobutilbenceno, 4 isobutilacetofenona y ácido acético se ven consignados en la tabla 26.

Tabla 26. Datos de $1/T$ VS $\ln(K_i)$

| T (K) | 1/T (1/K) | Ln (K_{IBB}) | Ln(K_{IBAP}) | Ln(K_{AcOH}) |
|---------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 373.15 | 0.0027 | 16.8427 | 15.4944 | 13.9551 |
| 393.15 | 0.0025 | 16.5051 | 15.4047 | 13.4442 |

Fuente: elaboración propia

Gráfica 9.1/T VS Ln(Ki)



Fuente: elaboración propia

Tabla 27. Cambio de entalpía y entropía para Isobutilbenceno, 4 isobutilacetofenona y ácido acético

| | $m \left(-\frac{\Delta H}{R}\right)$ | $B \left(\frac{\Delta S}{R}\right)$ | $DH \frac{J}{mol}$ | $DS \frac{J}{mol K}$ |
|------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Isobutilbenceno | 2476.7314 | 10.2054 | -20592.7141 | 84.8524 |
| 4 isobutilacetofenona | 658.0646 | 13.7309 | -5471.4595 | 114.1650 |
| Ácido acético | 3747.0540 | 3.9134 | -31154.7755 | 32.5376 |

Fuente: elaboración propia.

Con estos valores se realiza la construcción del modelo, para que la ley de velocidad quede dependiente de la temperatura, reemplazando en el modelo 5 (ver tabla 19) las correspondientes constantes, de acuerdo a las ecuaciones 13 y 14. Al realizar esto se obtiene la siguiente expresión:

Ecuación 15. Expresión de ley de velocidad para síntesis de 4 isobutilacetofenona.

$$r_s = \frac{\left(2067878355.85807 * e^{-\frac{358.4618}{T}}\right) C_{Ac_2O} C_{IBB}}{\left(1 + e^{2476.7314\left(\frac{1}{T}\right)+10.2054} C_{IBB} + e^{658.0646\left(\frac{1}{T}\right)+13.7309} C_{IBAP} + e^{3747.0540\left(\frac{1}{T}\right)+3.9134} C_{AcOH}\right)^2}$$

Fuente: elaboración propia

4.1.3 Análisis de la Velocidad de la Reacción. Se estudiará la conversión en el equilibrio, la progresión óptima de temperatura de la reacción y la temperatura de saturación para determinar diversas variables requeridas para el diseño y operación del reactor.

4.1.3.1 Conversión en el Equilibrio. Para esto, con las constantes de equilibrio halladas en el análisis de factibilidad termodinámica, se determinan las concentraciones de equilibrio con las concentraciones iniciales del documento base "CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERVATIVES. US 7,087,791", mediante la construcción de una función objetivo, como el error entre la constante calculada en función de las concentraciones en equilibrio y la constante calculada a partir del cambio de energía libre de Gibbs¹⁸⁰.

La concentración en equilibrio depende de la conversión en equilibrio y la concentración inicial de reactivos¹⁸¹, principalmente del Isobutilbenceno.

Tabla 28. Composiciones iniciales de mezcla

| Componente | Concentración Inicial (mol/L) | X |
|------------------------|--|----------|
| IBB | 0.7997 | 0.0730 |
| Ac₂O | 0.7997 | 0.0730 |
| 4IBAP | 0.0000 | 0.0000 |
| AcOH | 0.0000 | 0.0000 |
| SOLVENTE | 9.3601 | 0.8541 |

Fuente: elaboración propia, basado en Carroll y Wu¹⁸² y US 7,087,791¹⁸³

En el documento analizado, los ejemplos se ejecutan en un rango de temperaturas entre 80°C y 120°C (353.15K y 393.15K), temperaturas que tienen conversiones de equilibrio cercanos al 100%. En la patente a tiempo de 25 horas, no se logra sobrepasar la conversión del 40% para la mayoría de ejemplos.

En el [ANEXO I](#) se encuentra el código de programación en Visual Basic para Aplicaciones para el cálculo de la conversión en el equilibrio por medio de macros en Microsoft Office Excel 2016.

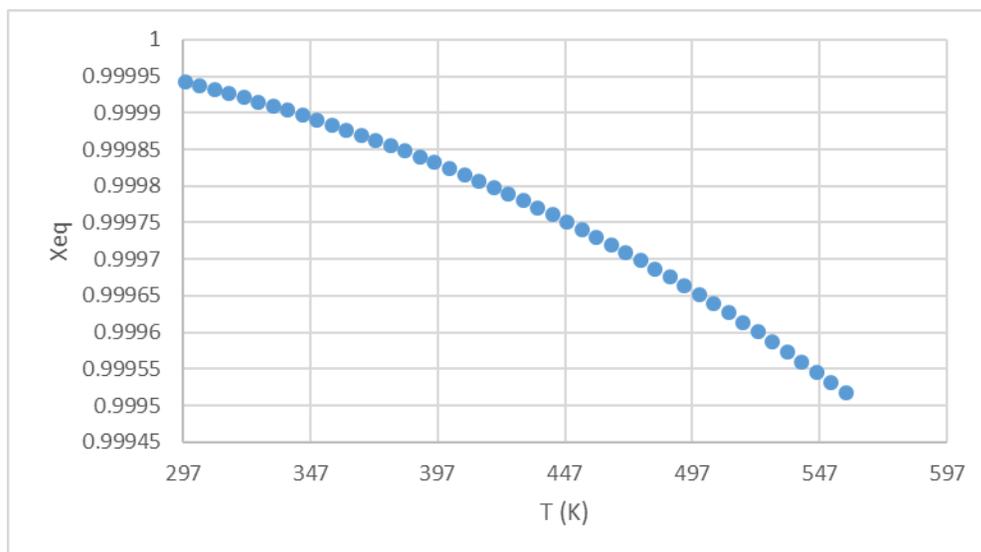
¹⁸⁰ LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Op. Cit., p. 213

¹⁸¹ LOGAN, S. R. Fundamentos de Cinética Química. 1st ed. 1996. p. 54-55

¹⁸² CARROLL, Matt y WU, OpCit. p. 2

¹⁸³ CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERVATIVES. US 7,087,791

Gráfica 10. Temperatura (K) VS X_{eq}



Fuente: elaboración propia.

4.1.3.2 Progresión Óptima de Temperatura para la Beta Zeolita. Se evalúan los efectos de la temperatura sobre la velocidad de reacción y la conversión, para determinar la temperatura de operación del reactor.

Según Levenspiel¹⁸⁴ en reacciones irreversibles la velocidad de reacción aumenta con la temperatura, razón por la cual la velocidad máxima se alcanzará a la temperatura máxima.

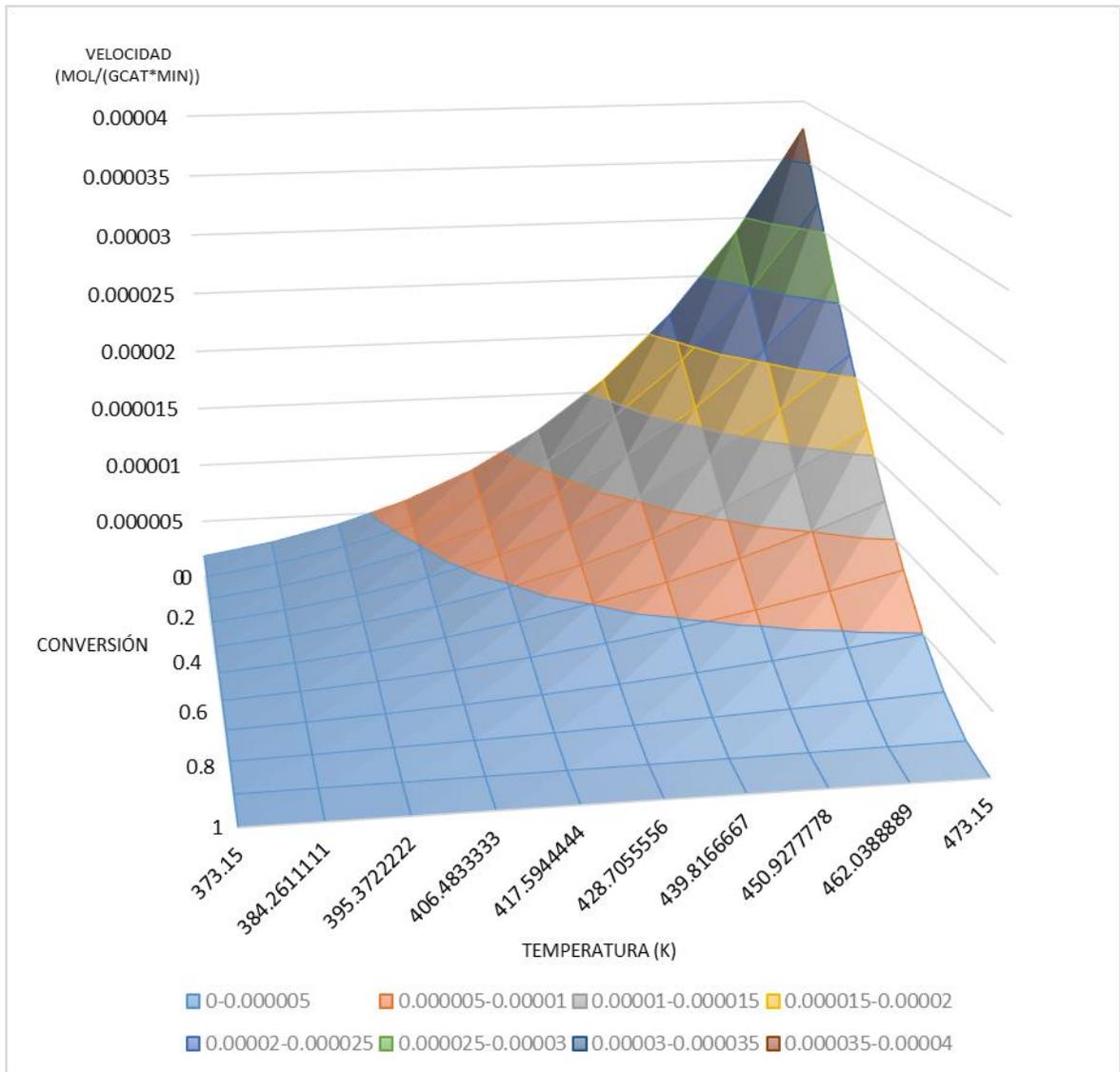
Debido a que la reacción de acilación de Friedel-Crafts de Isobutilbenceno es irreversible, y la misma ocurre en un sistema heterogéneo, sólido-líquido, el límite de temperatura se puede fijar de acuerdo a la temperatura de saturación de la mezcla, o la temperatura de desactivación del catalizador.

Como se puede observar en la gráfica 11, a mayor temperatura hay menor conversión, pero mayor velocidad de reacción.

Para mantener la mayor velocidad de reacción se busca operar a una temperatura cercana a la saturación, para evitar el cambio de fase. La presión debe ser mayor a 1.5 bar, para alcanzar una temperatura mayor sin tener dicho cambio de fase.

¹⁸⁴ LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Op. Cit., p. 219

Gráfica 11. Velocidad de reacción VS Conversión VS Temperatura



Fuente: elaboración propia

4.1.3.3 Temperatura de saturación. Existen diferentes maneras de determinar el punto de burbuja de una mezcla, como los son el equilibrio de fases¹⁸⁵ y método de Rachford Rice¹⁸⁶, sin embargo, estos métodos exigen conocer parámetros como los coeficientes de la ecuación de Antoine o diferentes parámetros binarios de los cuales no se tiene información, razón por lo cual se realiza una simulación en Aspen Plus para la determinación de temperatura de burbuja y de rocío. Asistido por la estimación de dichos parámetros por el método de contribución de grupos UNIFAC.

La temperatura de burbuja de la mezcla se determina utilizando el análisis de mezcla del simulador Aspen Plus V10, y se realiza variando la temperatura respecto a la fracción molar de Isobutilbenceno.

El análisis se efectúa a presión de 1 atm y 1.52 bar, esta última teniendo en cuenta las condiciones de operación de Carroll y Wu¹⁸⁷, obteniendo así las gráficas 12 y 13.

En la gráfica 12 se puede evidenciar que manejando el proceso a 1 atm y a composiciones de entrada de la tabla 28, la temperatura de burbuja es 425 K, mientras que para la misma composición de entrada a presión de 1.52 bar la temperatura de burbuja es 445 K, por lo cual, manejando el proceso a mayor presión se puede manejar una mayor temperatura.

4.1.4 Actividad del catalizador. Como se habló en la [subsección 1.9.3](#), la desactivación del catalizador influye en la velocidad de reacción, además de indicar el tiempo de vida del sólido.

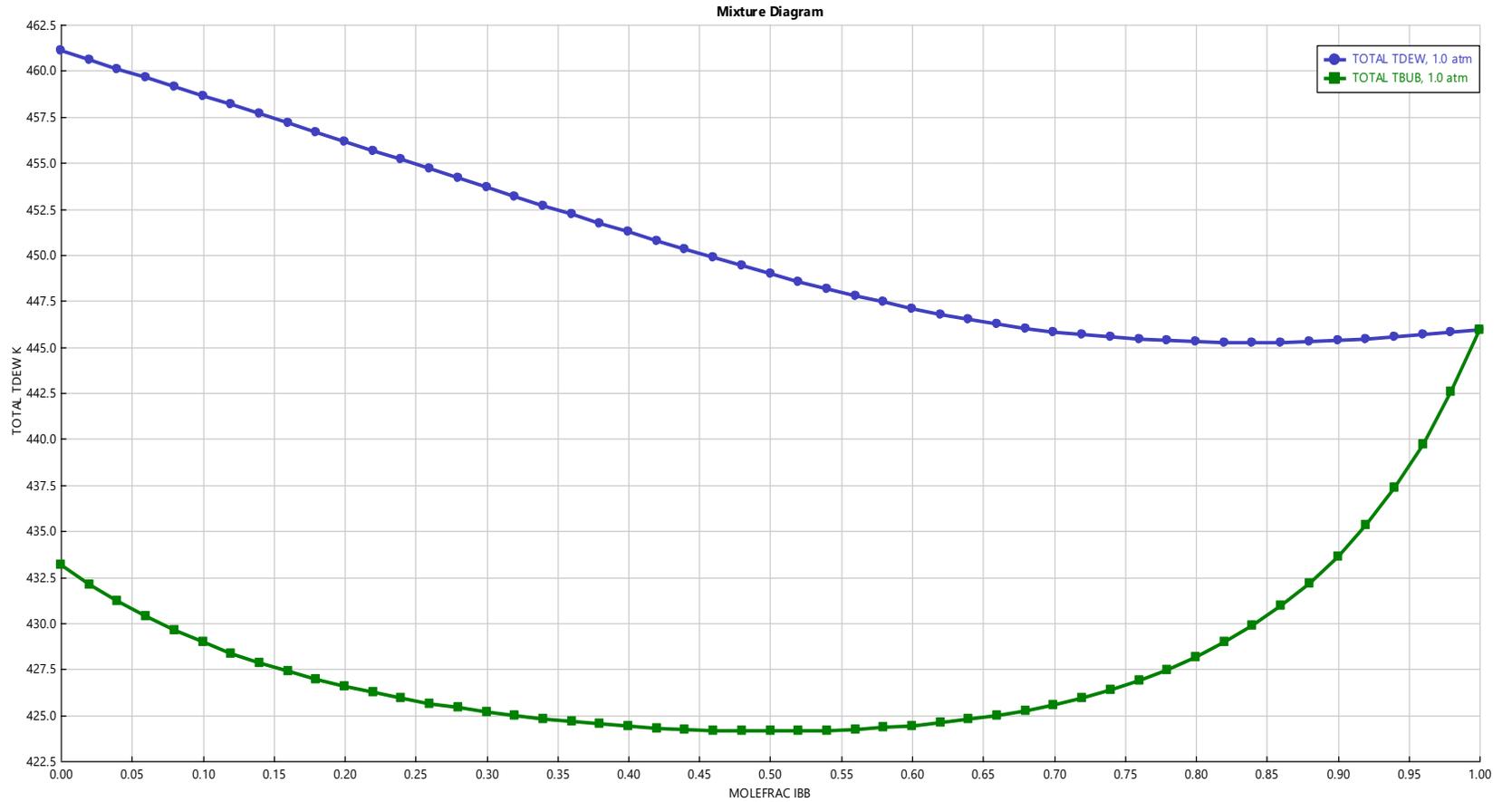
Para la determinación de la actividad del mismo se hace necesaria la evaluación de la velocidad de reacción a diferentes tiempos con cargas de catalizador en diferente estado. Sin embargo, esta información no se encuentra en bibliografía evaluada, razón por la cual se desprecian los efectos de la actividad del catalizador, y se asume con actividad constante.

¹⁸⁵ PRAUSNITZ, John M.; LICHTENTHALER, Rüdiger N. y DE AZEVEDO, Edmundo Gomes. Termodinámica molecular de los equilibrios de fases. Pearson Educación, 2000. p

¹⁸⁶ SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C. y ABBOTT, M. M. Introducción a la termodinámica en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. p. 552

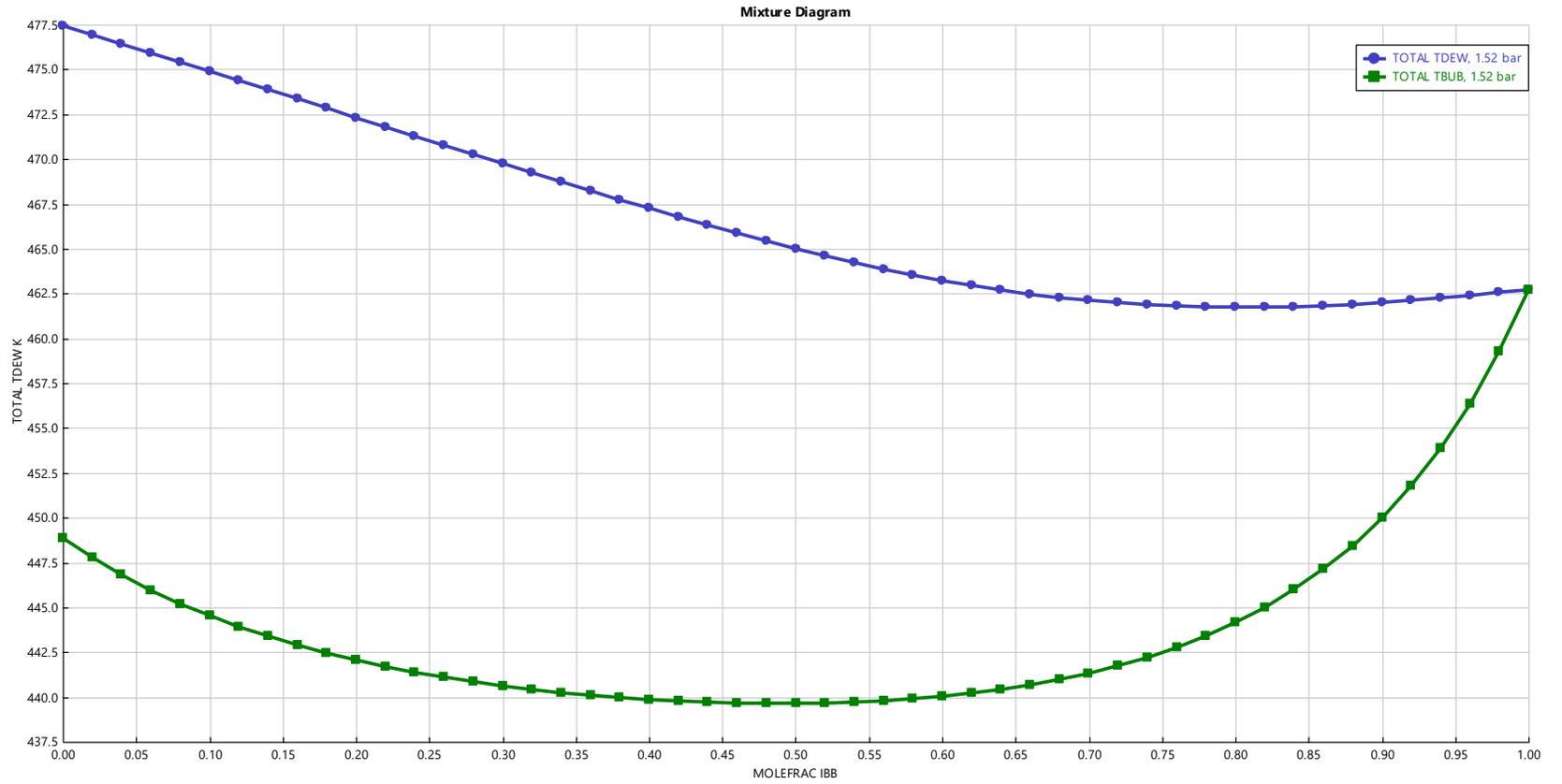
¹⁸⁷ CARROLL, Matt y WU, OpCit. p. 3.

Gráfica 12. Temperatura VS Fracción molar IBB a P=1.0 atm a composiciones de entrada.



Fuente: Simulador Aspen Plus V10.

Gráfica 13. Temperatura VS Fracción molar IBB a P=1.52 bar, a composiciones de entrada.



Fuente: Simulador Aspen Plus V10.

4.2 PROPUESTA DE REACTORES

Con el estudio previo de la reacción, se propone el diseño del Reactor Batch y del Reactor PBR despreciando el volumen de partícula del catalizador para la suposición de la mezcla perfecta y teniendo en cuenta la aditividad conservativa del volumen de los componentes. En el reactor PBR no se considera esta aditividad en la carga del catalizador para la suposición de caudal constante en las tuberías y para respetar la formulación tradicional de los balances de masa, energía y momento en los reactores diferenciales de mezcla perfecta.

4.2.1 Reactor Batch. Este se formula en condición isotérmica. Se evalúa el cálculo de las concentraciones en un reactor Batch a temperatura de 130°C según condiciones de la patente elegida¹⁸⁸ en donde, mediante un método de Euler, se determinan las concentraciones en diferentes temperaturas, esto como un análisis preliminar para observar tendencias en la reacción y realizar maximización de la conversión, variando parámetros como relación molar de los reactivos y masa del catalizador en un tiempo de operación establecido.

Tabla 29. Condiciones iniciales para reactor Batch. Maximización de conversión.

| | |
|---------------------------------|--------------------|
| Mol lbb | 56.6235 |
| RM (Ac₂O/lbb) | 1.0009 |
| RM (NBZ/IBB) | 1.0000 |
| Mol Ac₂o | 56.6737 |
| Mol NBZ | 56.6235 |
| Cat (g) | 657500.3135 |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 30. Concentraciones para reactor Batch a tiempo 1500 min. Maximización de conversión.

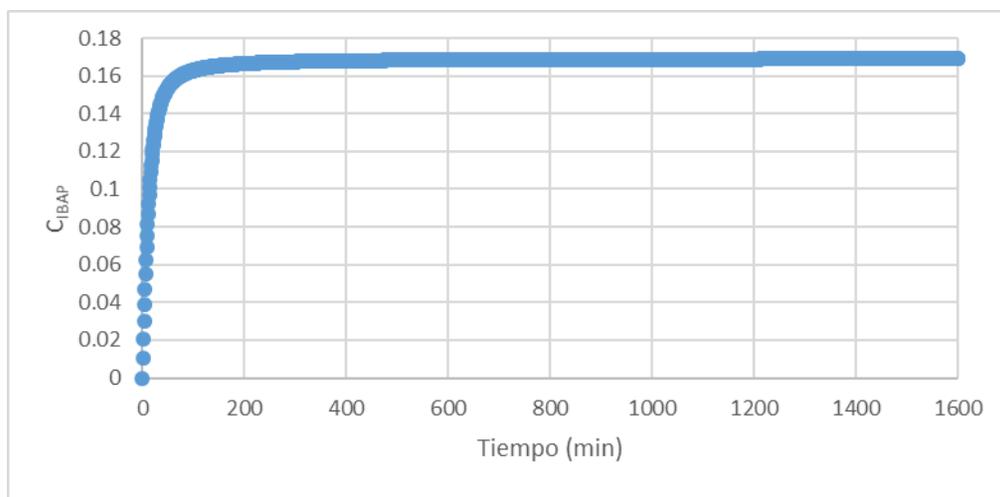
| t (min) | C_{IBB} (mol/L) | C_{Ac2O} (mol/L) | C_{IBAP} (mol/L) | C_{AcOH} (mol/L) | C_{TOTAL} | r_s (mol/(g*min)) | X_{IBAP} | Conversión |
|----------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--|-------------------------|-------------------|
| 1500 | 0.0003 | 0.0004 | 0.1690 | 0.1690 | 0.3386 | 1.108E-10 | 0.499 | 0.9985 |

Fuente: elaboración propia.

Como se puede observar en la gráfica 14, la máxima conversión se alcanza con una cantidad elevada de catalizador (consignada en tabla 29). A pesar de que alcanzaría una conversión máxima desde 200 minutos, esta cantidad de catalizador tiende a ser infinita, además de que al ser cantidad de más 94% del total del volumen del reactor no se garantiza la mezcla perfecta.

¹⁸⁸ CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERVATIVES. US 7,087,791.

Gráfica 14. Concentración 4-isobutilacetofenona VS Tiempo.
Maximización de catalizador.



Fuente: elaboración propia.

Tabla 31. Condiciones iniciales para reactor Batch, para alcanzar conversión de 25%. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1, 2 y 3.

| | | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Mol Ibb | 56.6235 | 56.6235 | 56.6235 |
| RM (Ac₂O/Ibb) | 1 | 2 | 3 |
| RM (NBZ/IBB) | 1 | 1 | 1 |
| mol Ac₂O | 56.6235 | 113.2469 | 169.8704 |
| mol NBZ | 56.6235 | 56.6235 | 56.6235 |
| Cat (g) | 120 | 120 | 120 |
| Mol Ibb | 1991.6886 | 922.4822 | 602.3503 |

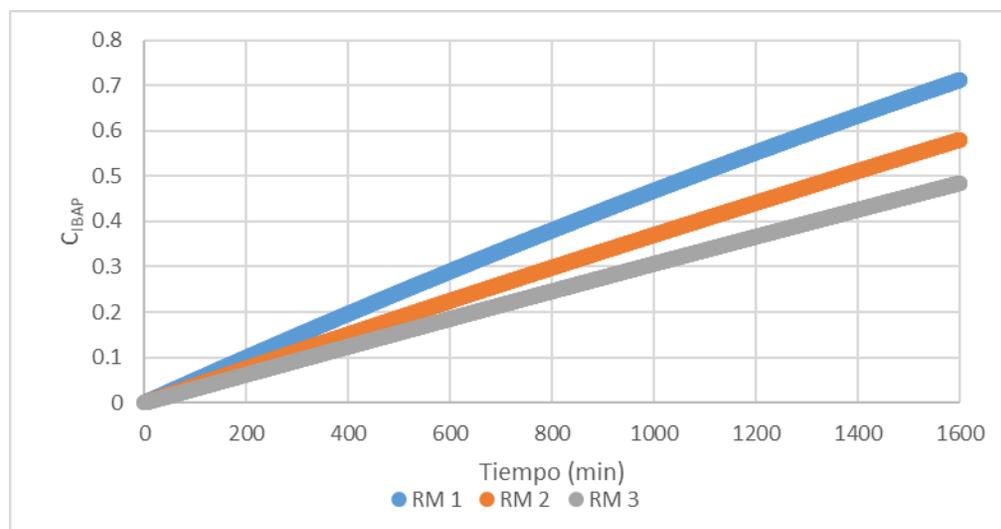
Fuente: elaboración propia.

Tabla 32. Concentraciones para reactor Batch a tiempo 1500 min para alcanzar conversión del 25%. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1.

| RM (Ac₂O/Ibb) | t (min) | C_{IBB} (mol/L) | C_{Ac₂O} (mol/L) | C_{IBAP} (mol/L) | C_{AcOH} (mol/L) | C_{total} | r_s (mol/(g*min)) | X_{IBA}_P | Conversión |
|---------------------------------|----------------|--------------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| 1 | 1500 | 2.0204 | 2.0204 | 0.6733 | 0.6733 | 5.3874 | 4.1313E-06 | 0.1250 | 0.2499 |
| 2 | 1500 | 1.6436 | 3.8331 | 0.5459 | 0.5459 | 6.5684 | 9.6424E-06 | 0.0831 | 0.2493 |
| 3 | 1500 | 1.3676 | 5.0136 | 0.4554 | 0.4554 | 7.2919 | 1.5148E-05 | 0.0624 | 0.2498 |

Fuente: elaboración propia.

Gráfica 15. Concentración 4-isobutilacetofenona VS Tiempo. RM entre anhídrido acético e Isobutilbenceno de 1, 2 y 3.



Fuente: elaboración propia.

Se fija una conversión del 25% para determinar la cantidad catalizador necesario, en un tiempo de 1500 minutos (25 horas); esta conversión y el tiempo de reacción se establecen debido a los resultados reportados en el documento elegido en la matriz de selección.

Al realizar el cálculo para la obtención del 25% de conversión variando la relación molar entre anhídrido acético e Isobutilbenceno se puede observar en la tabla 31 que se requiere de una cantidad menor de catalizador, sin embargo, al estar el anhídrido acético en exceso la fracción molar y la concentración de 4 isobutilacetofenona disminuye, aumentando así costos de separación.

4.2.2 Diseño de reactor PBR/RFL lecho fijo. Debido a que la reacción se lleva a cabo en fase líquida y sobre un catalizador sólido, como lo es la beta zeolita, se plantea el diseño de un reactor PBR de lecho fijo.¹⁸⁹

Debido al carácter exotérmico de la reacción se debe implementar un sistema de enfriamiento en el proceso reactivo para prevenir la formación de puntos calientes en el reactor. De la misma manera, se estipula un intercambiador de calor de tubos-coraza, en el cual por la coraza pasará el fluido de enfriamiento, y por los tubos, con el catalizador empacado, pasará la mezcla reactiva.

¹⁸⁹ ESCOBEDO, David Nicolás. Ibid p4

El proceso debe operar a una temperatura lo suficientemente alta para que la velocidad de reacción no sea virtualmente nula, pero tampoco disminuya la conversión, por lo que se toma la temperatura de burbuja como el límite superior de operación teniendo en cuenta que la temperatura de desactivación térmica del catalizador es lejana (3000K) a las condiciones normales de operación.

La reacción es lenta, por lo que la transferencia de masa debe estar presente. Aun así, como se mencionó en la [subsección 1.9.2](#), el estudio de la transferencia de masa requiere de datos de difusividad en el laboratorio y así mismo la estimación de los coeficientes de transferencia de masa para el fenómeno de convección, la formación de remolinos y el estudio de la difusividad de las partículas sobre el catalizador. Por la ausencia de estos, se despreciarán esos efectos en el diseño del reactor en flujo laminar fijando al número de Reynolds como uno de los parámetros del escalamiento del proceso reactivo.

Teniendo en cuenta lo mencionado en la [subsección 4.1.2](#) sobre la afectación indirecta de la transferencia de masa en la ley de velocidad para las reacciones de Langmuir-Hinshelwood como modelos de aproximación, para este diseño se puede despreciar la influencia de la transferencia de masa a pesar de encontrarse en el flujo laminar reduciendo el posible error de este sesgo al fijar una velocidad lo más baja posible antes de alcanzar el límite de erosión en tuberías con el fin de no limitar la conversión y poder utilizar exclusivamente la ley de velocidad formulada sin convección ni difusión.

Es necesario resaltar que el flujo laminar en el reactor aleja el comportamiento del pistón característico del reactor PBR, razón por la que justifica requerimientos mayores a la producción establecida por Laboratorios Coaspharma para una operación apropiada del reactor.

Se utiliza una variable de diseño de producción de 2.1 toneladas/año de 4-isobutilacetofenona porque así se establece en las necesidades de Laboratorios Coaspharma*, además, se buscará trabajar a las temperaturas más altas posibles sin que la mezcla cambie de fase, para lograr alcanzar una velocidad de reacción mayor, por lo cual se busca operar a una temperatura cercana a la temperatura de burbuja.

Al evaluar un intercambiador de calor tubos-coraza, y teniendo en cuenta el comportamiento del valor de las diferencias medias logarítmicas de temperatura (ΔT_{lm}) con flujos a contracorriente y en paralelo, se hace necesaria la evaluación y comparación de resultados para ambos casos, ya que, a pesar de que el ΔT_{lm} es el valor más influyente en cuanto a la eficiencia del intercambio de calor¹⁹⁰, en este caso se deben comparar también parámetros inherentes a la reacción que se está efectuando en el intercambiador.

Se requieren planes de producción grandes para un diseño mayoritariamente efectivo del reactor cuya capacidad de producción y de transferencia, pueda aumentar.

Se tendrá en cuenta un factor de servicio de 120 días de operación al año, para un proceso semidiscontinuo del reactor PBR, esto sugiere que estará limitado a 1/3 de su capacidad de producción para poder cumplir con los estándares de la empresa. Así mismo, se permitirá una caída de presión de 0.2 kpa como máxima para evitar inconsistencias numéricas en el lecho empacado. El software Aspen Exchanger Design and Rating también sugiere este valor de forma genérica si este llega a ser un dato desconocido.

Debido al uso de solventes orgánicos corrosivos ([sección 1.6](#)) se escoge como material acero inoxidable 304, además de un cabezal flotante, para facilitar limpieza, mantenimiento y reemplazo¹⁹¹.

Por lo mencionado anteriormente, y siguiendo lo recomendado por Serth¹⁹², se elige una configuración TEMA C-E-S, donde:

- C: Arreglo integral y cabezal removible.
- E: Un paso por la coraza.
- S: Cabezal flotante con dispositivo de respaldo.

Se fijan condiciones iniciales del intercambiador de calor de número de tubos (N_t) de 14, número de pasos en tubos (N_p) de 4, diámetro de la coraza (D_s) de 12 in y número de pasos (N_s) en coraza de 1, ya que estos datos se encuentran tabulados en diferente bibliografía¹⁹³, y con el objetivo de evaluar el resultado final cambiando estos parámetros. Se deja fijo el diámetro de partícula de 0.1125 mm resultado obtenido del mayor porcentaje de masa retenida de los tamices en la tabla 18, [subsección 3.2.9](#)

* Más detalles en el capítulo 5 – Evaluación Financiera.

¹⁹⁰ LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. Heat exchangers: selection, rating, and thermal design. CRC Press, 2012. P.43

¹⁹¹ SERTH, Robert W. y LESTINA, Thomas. Process heat transfer: principles and applications. 1st ed. ed. Burlington, Mass: Academic Press, 2007. p. 88

¹⁹² *Íbid*, p88.

¹⁹³ LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. OpCit. p. 372

Existen diferentes parámetros a tener en cuenta a la hora de evaluar un intercambiador de calor, entre las cuales se encuentran:

- Corte de baffle aproximadamente del 20% respecto al diámetro de la coraza¹⁹⁴.
- El espaciado del baffle debe estar entre el 40% y 60% del diámetro de la coraza¹⁹⁵.
- El diseño estándar tiene 1, 2 o 4 pasos en tubos (N_t)¹⁹⁶.
- Evitar pasos impares, ya que se generan problemas mecánicos y térmicos en la fabricación y operación¹⁹⁷.
- Diámetros de tubos pequeños, aumentan los coeficientes de transferencia de calor y puede terminar en un reactor más pequeño¹⁹⁸.
- Relación entre diámetro de coraza y longitud del tubo entre 1/5 y 1/15¹⁹⁹.
- Arreglos en las tuberías de 90° para tener caídas de presión menores
- Arreglo cuadrado para facilitar limpieza mecánica en la coraza
- El pitch (tono entre tubos) se debe elegir de tal manera que la relación del mismo respecto al diámetro interno esté entre 1.25 y 1.5²⁰⁰.

La corriente del fluido de enfriamiento está pensada como corriente de proceso y no de servicio. Se elige Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento ya que este no presenta carácter corrosivo que erosione la tubería, además, su punto de ebullición está por encima de la temperatura a manejar, sin embargo, también se evaluará otro fluido de enfriamiento, como aceite. El aceite elegido para realizar la comparación es el aceite térmico marca Shell²⁰¹, el cual es un aceite para tratamientos térmicos, con un punto de ebullición por encima de la temperatura de operación.

Se establece una relación molar para Nitrobenceno de 2.75 a isobutilbenceno para aumentar el régimen de la mezcla sin comprometer la facilidad de separación del 4-isobutilacetofenona.

El diseño requiere de dar solución a 7 ecuaciones diferenciales (4 balances de masa, 2 balances de energía y 1 balance de momento). De nuevo, se requiere de la resolución diferencial de estos balances.

¹⁹⁴ SERTH, Robert W. y LESTINA, Thomas. 2007. p. 199

¹⁹⁵ LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. OpCit. p.371

¹⁹⁶ *Íbid*, p 49

¹⁹⁷ KERN, Donald. Procesos de Transferencia de Calor. 1st ed. McGraw Hill Book Company, Inc., 1998. p. 218

¹⁹⁸ LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. OpCit. p.366

¹⁹⁹ *Íbid*. p. 366

²⁰⁰ LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. OpCit. p.371

²⁰¹ Shell Térmico Oil B. Aceite para transferencia térmica. . [En línea]. <http://www.petrofueguina.com.ar>. (Abr.). [Consultado: Jun, 2020]. Disponible en: <http://www.petrofueguina.com.ar/catalogos/lubricantes/TermicoB.pdf>

4.2.2.1 Paralelo. Para dar la resolución al reactor en paralelo es importante destacar las expresiones del balance de energía para hallar la temperatura del fluido en diferentes lapsos del tiempo, seguida por la ecuación 16.

Ecuación 16. Balance de energía reactor
PBR.

$$\frac{dT}{dW} = \frac{\frac{Ua}{\rho_{ap}}(T_a - T) + \sum_j [(-r'_{i,j}) * (-\Delta H_{r_j})]}{\sum_i F_i C_{p_i}}$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p497. ISBN 9789702611981

Donde:

- a = Relación superficie/volumen para un cilindro liso con tapas abiertas (tuberías) (m^{-1})
- ρ_{ap} = Densidad Aparente del Catalizador (kg/m^3)
- T_a = Temperatura del fluido de refrigeración en la sección diferencial (K).
- T = Temperatura de la mezcla reactiva en la sección diferencial (K).
- $-r'_{i,j}$ = Velocidad de desaparición del reactivo límite i perteneciente al sistema de reacción j ($kmol/(kgCatalizador \cdot h)$)
- $-\Delta H_{r_j}$ = Negativo de la entalpía de la reacción a la temperatura de la sección diferencial. ($kJ/kmol$)
- C_{p_i} = Capacidad calorífica a presión constante para los componentes i ($kJ/(kmol \cdot K)$)
- F_i = Flujo molar de los componentes i ($kmol/h$)
- U = Coeficiente global de transferencia de calor con presencia de incrustaciones en los medios de intercambio térmico ($W/(m^2 \cdot K)$)

En este punto es importante aclarar que el coeficiente global de transferencia de calor, la velocidad de reacción, el cambio en la energía de la reacción y el calor específico se evalúa a las condiciones de T del intervalo dW definido.

La solución se hace mediante la suposición de capacidad calorífica independiente de la composición de la mezcla, librando la necesidad de una regla de mezclado para cada punto y haciendo que esta sólo dependa de la temperatura mediante un ajuste de datos obtenidos por el software Aspen Plus v10.

De la misma manera, siguiendo la expresión de la ecuación 17 se evalúa la temperatura de salida del fluido de enfriamiento.

Ecuación 17. Balance de energía de fluido de enfriamiento.

$$\frac{dT_a}{dW} = \frac{Ua}{\rho_{ap}} \frac{(T - T_a)}{m_{iq} C_{p,iq}}$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p497. ISBN 9789702611981

Para m_{iq} como flujo másico del fluido de enfriamiento en (kg/s) y $C_{p,iq}$ como la capacidad calorífica a presión constante del fluido de enfriamiento en (kJ/(kg*K)).

Adicional al cambio del catalizador, ΔW , también se evalúa un cambio en la longitud del tubo, ΔZ . Estos dos se relacionan por medio de la siguiente expresión:

Ecuación 18. Masa del catalizador reactor PBR

$$W = (1 - \phi) A_c Z \times \rho_c$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p179. ISBN 9789702611981

En donde la densidad del sólido ρ_c (kg/m³) se puede expresar con la ecuación 19, A_c es la sección transversal de las tuberías, Z es la longitud del reactor en (m) y ϕ es la porosidad del sólido.

Ecuación 19. Densidad volumétrica

$$\rho_{ap} = \rho_c (1 - \phi)$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p179. ISBN 9789702611981

Dando así la expresión sugerida en la ecuación 20 para la resolución por el método de Euler:

Ecuación 20. Cambio de la masa del catalizador respecto al cambio de la longitud

$$\Delta W = A_c \times \Delta Z \times \rho_{ap}$$

Fuente: elaboración propia, con base en FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p179. ISBN 9789702611981

Se plantea la caída de presión según la ecuación de Ergun y se compara con la caída de presión calculada para el interior de los tubos en un intercambiador de calor en caso de haber ausencia de un lecho.

El calor se calcula con el calor específico promedio de la mezcla en el cambio de temperatura evaluada.

Tanto las propiedades del fluido de enfriamiento, como los de la mezcla reactiva, como la densidad, viscosidad dinámica, número de Prandtl y conductividad térmica, se calculan a la temperatura evaluada en cada punto.

Los cálculos inherentes a la coraza y a los tubos del intercambiador de calor, como factor j_H , coeficiente de convección, h_o , número de Nusselt, y coeficiente de convección h_i , se calculan para cada intervalo de temperatura. El coeficiente global de transferencia de calor se calcula según la expresión de la ecuación 21.

Ecuación 21. Ecuación Coeficiente global de Transferencia Calor

$$U_D = \left[\frac{D_o}{h_i D_i} + \frac{D_o \ln \left(\frac{D_o}{D_i} \right)}{2k} + \frac{1}{h_o} + \frac{R_{D_i} D_o}{D_i} + R_{D_o} \right]^{-1}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 94

Donde:

- D_o =Diámetro externo en (m)
- D_i =Diámetro interno en (m).
- h_i =Coeficiente de convección en (W/(m²*K))
- k =conductividad térmica en (W/(m*K))
- R_{D_i} y R_{D_o} =Factor de incrustación de fluidos en (m² K) / W

Se calcula el factor de limpieza con la ecuación 22, donde U_f es el coeficiente global de transferencia de calor teniendo en cuenta los factores de incrustación y U_c es el coeficiente global de transferencia limpio, es decir sin los factores de incrustación en el término.

Ecuación 22. Ecuación de factor de limpieza

$$CF = \frac{U_f}{U_c}$$

Fuente: LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. Heat exchangers: selection, rating, and thermal design. p256.CRC Press, 2012.

De igual modo, para el cálculo de las caídas de presión (en kpa) se siguen las ecuaciones 23, 24 y 25

Ecuación 23. Caída de presión en coraza.

$$\Delta P_f = \frac{f_s G_s^2 d_s (N_b + 1)}{2000 D_e s_s \theta_s} * \left(\frac{1}{1000} \right)$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 232

Donde:

- f_s = Factor de Fricción en la coraza (adimensional)
- G_s = Flux másico de la coraza. (kg/(m²*s))
- d_s = Diámetro interno de la coraza (m)
- N_b = Número de deflectores
- D_e = Diámetro equivalente de flujo (m)
- s_s = gravedad específica del fluido por la coraza (adimensional)
- θ_s = Factor de corrección de viscosidad que relaciona la viscosidad del fluido μ_s respecto a la viscosidad del fluido en la pared μ_{w_s} de la coraza $\left(\frac{\mu_s}{\mu_{w_s}} \right)^{0.14}$

Ecuación 24. Caída de presión en tubos.

$$\Delta P_f = \frac{f_t N_p Z G_t^2}{2000 D_t s_t \theta_t} * \left(\frac{1}{1000} \right)$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 233

Donde:

- N_p = Número de pasos por tuberías.
- G_t = Flux másico de las tuberías. (kg/(m²*s))
- s_t = Gravedad específica de la mezcla reactiva al final del reactor. (adimensional)
- D_t = Diámetro interno de los tubos (m)
- θ_t = Factor de corrección de viscosidad que relaciona la viscosidad del fluido μ_t respecto a la viscosidad del fluido en la pared μ_{w_t} de la tubería en flujo laminar $\left(\frac{\mu_t}{\mu_{w_t}} \right)^{0.25}$

Ecuación 25. Ecuación de Ergun.

$$\frac{dP}{dW} = \frac{G_t}{(1 - \phi) * A_c * \rho_c * \rho * D_p} \left(\frac{1 - \phi}{\phi^3} \right) \left[\frac{150(1 - \phi)\mu_t}{D_p} + 1.75G_t \right] * \left(\frac{1}{1000} \right)$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p177. ISBN 9789702611981

Se comparan las caídas de presión calculadas con la ecuación 24, respecto a las calculadas con la ecuación 25, debido a que la ecuación de Ergun toma en cuenta el lecho empacado en los tubos.

Dónde:

- D_p = Diámetro de Partícula del Catalizador (0.0001125 m)
- ρ = Densidad del fluido empacado (kg/m³)

También se estima el cálculo de las caídas de presión por aditamentos, en este caso los codos de las tuberías exclusivamente debido a que sólo hay un paso en la coraza, las caídas de presión por las boquillas para los tubos y la coraza, y estos se suman para determinar la caída de presión total en ambas secciones.

La estimación de las caídas de presión por aditamentos y por las boquillas se evidencia en la ecuación 26 y 28. Las caídas de presión para las boquillas de la coraza se estiman de la misma forma para los tubos.

Ecuación 26. Caída de Presión para Codos en Tuberías

$$\Delta P_r = 5.0 \times 10^{-4} * \alpha_r * \frac{G_t^2}{S_t}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922 p. 232

Ecuación 27. Número de cabezas de velocidad situados para pérdidas menores en el lado de las tuberías.

$$\alpha_r = 3.25 * N_p - 1.5$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 190

Donde:

- α_r = Número de cabezas de velocidad en tuberías que se estiman mediante la ecuación 27 para flujo laminar.

Ecuación 28. Caída de Presión en Boquillas para Tuberías y Coraza

$$\Delta P_n = 1.5 \times 10^{-3} * N_s * \frac{G_n^2}{S_n}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 233

Donde:

- s_n = Gravedad específica del fluido de tubos o de coraza al final del reactor
- N_s = Número de corazas conectadas en serie ($N_s = 1$)
- G_n = Flux másico del fluido de tubos o de coraza (G_s o G_t).

Finalmente, con los datos obtenidos se determina el costo fijo del equipo, según el procedimiento propuesto por Seider²⁰², en donde, para estimar el costo del equipo, primero se deben determinar coeficientes dependientes de diferentes parámetros, como presión, longitud, material, y área.

Ecuación 29. Ecuación para costo de reactor.

$$C_{PC} = F_p * F_M * F_L * C_B$$

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p523. Ed New York: Wiley, 2004.

Donde:

- C_{PC} = Costo de compra.
- F_p = Factor de presión.
- F_M = Factor del material.
- F_L = Factor de longitud.
- C_B = Factor de tamaño.

Los anteriores factores se calculan siguiendo las siguientes expresiones:

²⁰² SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. OpCit. p. 523

Ecuación 30. Factor de Presión.

$$F_p = 0.9803 + 0.018 \left(\frac{P}{100} \right) + 0.0017 \left(\frac{P}{100} \right)^2$$

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p524. Ed New York: Wiley, 2004.

Donde P hace referencia a la presión en PSI.

Ecuación 31. Factor del material

$$F_M = a + \left(\frac{A}{100} \right)^b$$

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p523. Ed New York: Wiley, 2004.

Tabla 33. Constantes a y b para determinar F_M por material.

| Materials of Construction Shell/Tube | a in Eq. (16.44) | b in Eq. (16.44) |
|---|------------------|------------------|
| Carbon steel/carbon steel | 0.00 | 0.00 |
| Carbon steel/brass | 1.08 | 0.05 |
| Carbon steel/stainless steel | 1.75 | 0.13 |
| Carbon steel/Monel | 2.1 | 0.13 |
| Carbon steel/titanium | 5.2 | 0.16 |
| Carbon steel/Cr-Mo steel | 1.55 | 0.05 |
| Cr-Mo steel/Cr-Mo steel | 1.70 | 0.07 |
| Stainless steel/stainless steel | 2.70 | 0.07 |
| Monel/Monel | 3.3 | 0.08 |
| Titanium/titanium | 9.6 | 0.06 |

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p524. Ed New York: Wiley, 2004.

Donde a y b son constantes específicas para cada material (tabla 33) y A hace referencia al área del intercambiador en ft².

Tabla 34. Valores del factor de longitud en diferentes longitudes

| Tube length (ft) | F_L |
|------------------|-------|
| 8 | 1.25 |
| 12 | 1.12 |
| 16 | 1.05 |
| 20 | 1.00 |

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p523. Ed New York: Wiley, 2004.

Se extrapola el valor de longitud del intercambiador para hallar el F_L con los valores de la tabla 34.

Ecuación 32. Factor de tamaño, para cabezal flotante

$$C_B = \exp\{11.667 - 0.8709[\ln(A)] + 0.09005[\ln(A)]^2\}$$

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p523. Ed New York: Wiley, 2004.

Ecuación 33. Factor de tamaño, para cabezal fijo

$$C_B = \exp\{11.0545 - 0.9228[\ln(A)] + 0.09861[\ln(A)]^2\}$$

Fuente: SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. p523. Ed New York: Wiley, 2004.

En las ecuaciones 31, 32 y 33, la A hace referencia al área del intercambiador en ft^2 .

4.2.2.2 Contracorriente. Para el cálculo del intercambiador a contracorriente se realizan los cálculos de la misma manera que en paralelo a excepción del balance de energía del fluido de enfriamiento, el cual únicamente cambia respecto al paralelo en el orden de las temperaturas, de la siguiente manera:

Ecuación 34. Balance de energía fluido enfriamiento.
Contracorriente

$$\frac{dT_a}{dW} = \frac{\frac{Ua}{\rho_{ap}} (T_a - T)}{\dot{m}_{iq} C_{p,iq}}$$

Fuente: FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. p179. ISBN 9789702611981

En este caso la resolución no requiere de problemas de condición inicial, sino de frontera, por lo que, como se mencionó al principio de esta sección, se mantuvo una diferencia de temperaturas que mantuvieran el factor de corrección de la diferencia logarítmica de temperaturas constante. El valor inicial de T_a se sitúa al final del reactor con longitud Z (m).

4.2.3 Resultados. Se exponen los resultados de la operación del reactor.

Tabla 35. Parámetros de diseño

| INTERCAMBIADOR TUBO-CORAZA | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------|--------|------|--------|--------------|-----------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| TUBOS-10 BWG | L | 1.2192 | m | 4.0000 | ft | Costo Eléctrico | COP/kWh | 646.101 | jul-20 | |
| | do | 1 | in | 0.2183 | Ds/L | # Pasos de tubo | Npt | 4 | - | |
| | | 0.0254 | m | 0.0667 | 0.2 | # TUBOS | Nt | 20 | - | |
| | di | 0.9331 | in | | | | CORAZA | Ds | 10.4803 | in |
| 0.0237 | | m | Ds | | | | | 0.2662 | m | |
| Pt | 1.5 | in | 1.5 | Pt/do | Ds | 10.4803 | | in | | |
| | 0.0381 | m | 1.25 | 1.5 | Condicionada | 0.2662 | | m | | |
| ARREGLO | C | 0.5 | in | | | | # Pasos de Coraza | Npc | 1 | - |
| | | 0.0127 | m | | | | FACTORES DE INCRUSTACIÓN | Rfo | 0.000176 | m ² K/W |
| | B | 4.9213 | in | 0.5 | B | Rfi | 0.000352 | m ² K/W | | |
| | | 0.1250 | m | 0.4 | 0.6 | Conductividad | K | 16.5 | W/m ² k | |

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 35 se pueden observar los parámetros de diseño del reactor, en donde se observa el cumplimiento de las heurísticas mencionadas en la [subsección 4.2.2](#) del presente trabajo, para alcanzar el plan de producción establecido por Laboratorios Coaspharma S.A.S. Los factores de incrustación se tomaron por la sugerencia de Kakac, datos ilustrados en la tabla 36, por la cual el factor de incrustación concerniente al fluido de enfriamiento (Rf_o) se tomó como 0.000176 m² K/W, y el factor de incrustación concerniente a la mezcla reactiva (Rf_i) se tomó como 0.000352 m² K/W.

Tabla 36. Factores de incrustación para fluidos industriales. Rf (m² K/W)

| <i>Liquids</i> | |
|--|----------|
| Molten heat transfer salts | 0.000088 |
| Refrigerant liquids | 0.000176 |
| Hydraulic fluid | 0.000176 |
| Industrial organic heat transfer media | 0.000352 |
| Ammonia liquid | 0.000176 |
| Ammonia liquid (oil bearing) | 0.000528 |
| Calcium chloride solutions | 0.000528 |
| Sodium chloride solutions | 0.000528 |
| CO ₂ liquid | 0.000176 |
| Chlorine liquid | 0.000352 |
| Methanol solutions | 0.000352 |
| Ethanol solutions | 0.000352 |
| Ethylene glycol solutions | 0.000352 |

Fuente: LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. Heat exchangers: selection, rating, and thermal design. p251.CRC Press, 2012.

Tabla 37. Condiciones fluido de enfriamiento con Isobutilbenceno, en paralelo y contracorriente

| | | PARALELO | CONTRA-CORRIENTE | |
|--|------------|----------|------------------|----------------|
| FLUJO ENFRIAMIENTO - Isobutilbenceno | | | | |
| PROPIEDAD | | VALOR | VALOR | UNIDADES |
| Flujo Másico | \dot{m} | 0.0016 | 0.0016 | kg/s |
| Temperatura Entrada | T_{cin} | 120 | 153.4772 | °C |
| Temperatura Salida | T_{cout} | 127.9884 | 156.8933 | °C |
| Temperatura Promedio | T_{bc} | 10.9545 | 155.1759 | °C |
| CÁLCULOS (FLUÍDO ENFRIAMIENTO)-Isobutilbenceno | | | | |
| Área | A_s | 0.0111 | 0.0111 | m^2 |
| Velocidad másica | G_s | 0.1443 | 0.1443 | $Kg / s * m^2$ |
| Diámetro equivalente | D_e | 0.0474 | 0.0474 | m |
| Reynolds | Re | 20.462 | 27.4624 | LAMINAR |
| | f_1 | 0.0295 | 0.0226 | |
| | f_2 | 0.0066 | 0.0049 | |
| Factor de fricción | f | 2.0569 | 1.5650 | |

Fuente: elaboración propia

Tabla 38. Condiciones fluido caliente, en paralelo y contracorriente, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento.

| | | PARALELO | CONTRACORRIENTE | |
|---------------------------------------|------------|----------|-----------------|----------------|
| FLUJO CALIENTE (MEZCLA) | | | | |
| PROPIEDAD | | VALOR | VALOR | UNIDADES |
| Flujo másico | \dot{m} | 0.0016 | 0.0016 | kg/s |
| Temperatura Entrada | T_{hin} | 165 | 165 | °C |
| Temperatura Salida | T_{hout} | 131.6197 | 158.3664 | °C |
| Temperatura Promedio | T_{bh} | 421.1293 | 434.8206 | K |
| CÁLCULOS (FLUIDO CALIENTE) - Mezcla | | | | |
| Área | A_t | 0.0004 | 0.0004 | m^2 |
| | A_{ct} | 0.0022 | 0.0022 | m^2 |
| Velocidad másica | G_t | 0.7254 | 0.7254 | $Kg / s * m^2$ |
| Velocidad en tubos | V_t | 0.0027 | 0.0027 | m/s |
| Reynolds | Re | 50.1585 | 50.2354 | LAMINAR |
| Factor de fricción de tuberías | f | 0.3190 | 0.3185 | - |

Fuente: elaboración propia

El flujo másico del fluido caliente se establece por el plan de producción establecido por Laboratorios Coaspharma, de 2.1 ton/año. El flujo másico del fluido de enfriamiento se establece con el propósito de mitigar la generación de un punto caliente a través del reactor, y también evitar el comportamiento isotérmico, el cual es inconsistente desde el punto de vista de la transferencia de calor. Hay que tener presente que para los arreglos en paralelo la conversión puede disminuir sustancialmente ante un descenso súbito de temperatura.

Tabla 39. Resultados obtenidos en paralelo y contracorriente, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento.

| | PARALELO | | CONTRACORRIENTE | |
|--|--------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | Inicio (w=0) | Final (w=2.7484, z=1.2192) | Inicio (w=0) | Final (w=2.7484, z=1.2192) |
| W (kg) | 0 | 2.7484 | 0 | 2.7484 |
| F_{IBB} (kmol h⁻¹) | 0.002 | 0.0011 | 0.002 | 0.0007 |
| F_{Ac2O} (kmol h⁻¹) | 0.002 | 0.0011 | 0.002 | 0.0007 |
| F_{4IBAP} (kmol h⁻¹) | 0 | 0.0009 | 0 | 0.0013 |
| F_{AcOH} (kmol h⁻¹) | 0 | 0.0009 | 0 | 0.0013 |
| F_{NBZ} (kmol h⁻¹) | 0.0055 | 0.0055 | 0.0055 | 0.0055 |
| X_{IBB} | 0.2104 | 0.1121 | 0.2104 | 0.0763 |
| X_{Ac2O} | 0.2104 | 0.1121 | 0.2104 | 0.0763 |
| X_{4IBAP} | 0 | 0.0983 | 0 | 0.1341 |
| X_{AcOH} | 0 | 0.0983 | 0 | 0.1341 |
| X_{NBZ} | 0.5792 | 0.5792 | 0.5792 | 0.5792 |
| P (kPa) | 200 | 193.5183 | 300 | 299.9588 |
| C_{IBB} (mol/L) | 6753.447 | 3599.1325 | 6753.4467 | 2448.3522 |
| C_{Ac2O} (mol/L) | 6753.447 | 3599.1325 | 6753.4467 | 2448.3522 |
| C_{4IBAP} (mol/L) | 0 | 3154.3143 | 0 | 4305.0945 |
| C_{AcOH} (mol/L) | 0 | 3154.3143 | 0 | 4305.0945 |
| C_{NBZ} (mol/L) | 18588.4 | 18588.4003 | 18588.4003 | 18588.4003 |
| T (K) | 438.15 | 404.7697 | 438.15 | 431.5164 |
| ΔH (kJ/kmol) | -22887.8 | -21976.927 | -22887.8002 | -22684.356 |
| C_{pmix} (kJ/kmolK) | 247.4821 | 231.2869 | 247.4821 | 244.0728 |
| k | 9.12E+08 | 852935509 | 912467644 | 901063554 |
| K_{IBB} | 7710444 | 12289426.5 | 7710443.838 | 8410435.58 |
| K_{IBAP} | 4125893 | 4669918.66 | 4125893.36 | 4222262.55 |
| K_{AcOH} | 259201 | 524719.483 | 259200.9714 | 295618.924 |
| -r_{ibb} (kmol/kgCat*h) | 0.0009 | 0.0002 | 0.0009 | 0.0002 |
| Ta0 (K) | 393.15 | 401.1384 | 426.6272 | 430.0433 |
| Z (m) | 0 | 1.2192 | 0 | 1.2192 |

Tabla 39. (continuación)

| | | | | |
|-----|---|--------|---|--------|
| x | 0 | 0.4671 | 0 | 0.4671 |
|-----|---|--------|---|--------|

Fuente: elaboración propia.

Donde:

- W (kg): hace referencia a la masa del catalizador en kg
- F_{IBB} (kmol h^{-1}): Flujo molar de Isobutilbenceno F_{IBB} en kmol h^{-1}
- F_{Ac_2O} (kmol h^{-1}): Flujo molar Anhídrido Acético en kmol h^{-1}
- F_{4IBAP} (kmol h^{-1}): Flujo molar 4 isobutilacetofenona en kmol h^{-1}
- F_{AcOH} (kmol h^{-1}): Flujo molar Ácido Acético en kmol h^{-1}
- F_{NBZ} (kmol h^{-1}): Flujo molar Nitrobenceno en kmol h^{-1}
- X_{IBB} : Fracción molar Isobutilbenceno
- X_{Ac_2O} : Fracción molar Anhídrido Acético
- X_{4IBAP} : Fracción molar 4 isobutilacetofenona
- X_{AcOH} : Fracción molar Ácido Acético
- X_{NBZ} : Fracción molar Nitrobenceno
- P (kPa): Presión en kPa
- C_{IBB} (mol/L): Concentración Isobutilbenceno
- C_{Ac_2O} (mol/L): Concentración Anhídrido Acético
- C_{4IBAP} (mol/L): Concentración 4 isobutilacetofenona
- C_{AcOH} (mol/L): Concentración Ácido Acético
- C_{NBZ} (mol/L): Concentración nitrobenceno
- T (K): Temperatura (K)
- ΔH (kJ/kmol): Cambio de entropía
- C_{pmix} (kJ/kmolK): Calor específico de la mezcla
- k : Constante cinética
- K_{IBB} : Constante adsorción Isobutilbenceno
- K_{4IBAP} : Constante de adsorción 4 Isobutilacetofenona
- K_{AcOH} : Constante de adsorción Ácido Acético
- $-r_{lbb}$ (kmol/kgCat*h): Velocidad de reacción
- T_{a0} (K): Temperatura inicial de fluido de enfriamiento en kelvin
- Z (m): Longitud del reactor en metros
- X : Conversión

Tabla 40. Coeficiente Global de Transferencia de Calor y Convecciones de Tubos y Coraza. Paralelo y Contracorriente.

| | PARALELO | CONTRACORRIENTE | |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------|---------|
| CORAZA | j_H | 1.3389 | 1.4883 |
| | h_o (W/m ² *K) | 5.5062 | 5.4875 |
| TUBOS | Nu | 1.7695 | 1.833 |
| | h_i (W/m ² *K) | 9.9724 | 10.1346 |
| COEF. GLOBAL | U_{fo} (W/m ² *K) | 3.452 | 3.4652 |
| COEF. GLOBAL (CLEAN) | U_{cl} (W/m ² *k) | 3.4586 | 3.4718 |
| FACTOR DE LIMPIEZA | CF | 0.9981 | 0.9981 |
| DEFLECTORES | Nb | 9 | 9 |

Fuente: elaboración propia.

Donde:

- j_H : factor que involucra el espaciado entre los baffles (B), el diámetro de la coraza (D_s), y el número de Reybold (Re). Este factor se utiliza para determinar el coeficiente de convección en la coraza, factor calculado según la expresión:

Ecuación 35. Factor j_H

$$j_H = 0.5 \left(1 + \frac{B}{D_s} \right) (0.08Re^{0.6821} + 0.7Re^{0.1772})$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 110

- h_o (W/m²*K): coeficiente de convección en coraza, calculado según ecuación 36, en donde se tiene en cuenta la conductividad térmica (k), el diámetro equivalente (D_e), el número de Prandtl en la coraza (Pr_s), y la relación entre la viscosidad del fluido que va por la coraza (μ_s) a la temperatura del fluido, y la viscosidad del fluido en la pared (μ_w) a la temperatura de la pared

Ecuación 36. Coeficiente de convección en coraza

$$h_o = j_H \frac{k}{D_e} Pr_s^{\frac{1}{3}} \left(\frac{\mu_s}{\mu_w} \right)^{0.14}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 110

- Nu: Número de x la viscosidad del fluido que va por los tubos (μ_s) a la temperatura del fluido, y la viscosidad del fluido en la pared (μ_w) a la temperatura de la pared. Calculado según la siguiente expresión:

Ecuación 37. Número de Nusselt, para $Re \leq 2100$

$$Nu = 1.86 \left[\frac{Re Pr D_i}{L} \right]^{\frac{1}{3}} \left(\frac{\mu}{\mu_w} \right)^{0.14}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G.
Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G.
Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic
Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 54

- h_i ($W/m^2 \cdot K$): coeficiente de convección en tubos. Calculado con la relación entre el número de Nusselt (Nu), la conductividad térmica del fluido (k), y el diámetro interno del tubo (D_i)

Ecuación 38. Coeficiente de convección en tubos.

$$h_i = \frac{Nu * k}{d_i}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G.
Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G.
Lestina ed. Amsterdam:
Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN
9780123977922. p. 103

Tabla 41. Resultados Tubos y Coraza. Paralelo y Contracorriente.

| | PARALELO | CONTRACORRIENTE |
|-------------------------------------|----------|-----------------|
| ΔT_1 (°C) | 45 | 8.1067 |
| ΔT_2 (°C) | 3.6313 | 4.8892 |
| ΔT_{im} | 16.4353 | 6.3629 |
| R | 4.1786 | 1.9418 |
| P | 0.1775 | 0.2965 |
| αRP | 0.3139 | 0.6031 |
| S | 0.1775 | 0.2965 |
| F | 0.8911 | 0.8970 |
| Aof (m²) | 2.0887 | 1.0903 |
| Qh (W) | 21.1191 | 4.3123 |

Fuente: elaboración propia.

Donde:

- ΔT_1 (°C) y ΔT_2 (°C): Cambio de temperaturas en los extremos del intercambiador
- ΔT_{lm} : Diferencia media logarítmica. Relaciona ΔT_1 y ΔT_2 .

Ecuación 39. Diferencia media logarítmica

$$\Delta T_{lm} = \frac{\Delta T_1 - \Delta T_2}{\ln \frac{\Delta T_1}{\Delta T_2}}$$

Fuente: SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G.
Process heat transfer. 2nd ed. Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922. p. 57

- R, P, α RP, S y F: son factores para corrección del ΔT_{lm} , en donde se relacionan las temperaturas de entrada y salida del fluido de enfriamiento (T_a =temperatura de entrada coraza; T_b =temperatura de salida coraza), y las temperaturas de entrada y salida de mezcla reactiva (t_a =temperatura de entrada tubos; T_b =temperatura de salida tubos).

Tabla 42. Resultados de Caídas de Presión para Tubos y Coraza por Segmentos con Isobutilbenceno y Aceite Shell Térmico Oil B

| Sección | CORAZA | | TUBE | | | TUBE (ERGUN) | | | |
|---------------|---------|-------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------|--|----------------------------|------------------------------|
| | Arreglo | ΔP Coraza (kpa) | ΔP Boquillas (kpa) | ΔP tubos (kpa) | ΔP Boquillas (kpa) | ΔP Aditamentos (kpa) | ΔP tubos (Ecuación de Ergun) (kpa) | ΔP Boquillas (kpa) | ΔP Aditamentos (kpa) |
| PBR (C) - IBB | | 1.2440 E-06 | 4.2572 E-08 | 5.0335 E-05 | 8.3292 E-07 | 3.1929E-06 | 4.1189 E-02 | 8.3292 E-07 | 3.1929E-06 |
| PBR (P) - IBB | | 1.5551 E-06 | 4.0912 E-08 | 5.3423 E-05 | 8.0736 E-07 | 3.0949E-06 | 6.4817 | 8.0736 E-07 | 3.0949E-06 |
| PBR (C) | | 1.0060 E-05 | 4.0249 E-08 | 5.0307 E-05 | 8.3205 E-07 | 3.1895E-06 | 4.1407 E-02 | 8.3205 E-07 | 3.1895E-06 |
| PBR (P) | | 2.2341 E-05 | 3.9221 E-08 | 5.3482 E-05 | 8.0951 E-07 | 3.1031E-06 | 6.3104 | 8.0951 E-07 | 3.1031E-06 |

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 42 se evidencian los resultados de las caídas de presión para las boquillas de los tubos y coraza, pérdidas menores por codos para los tubos y la caída de presión mayor por el trabajo de flujo para ambas secciones con isobutilbenceno (IBB) y aceite térmico Shell Oil-B²⁰³ (sin referencia) a contracorriente (C) y paralelo (P).

La aditividad de las caídas de presión se encuentra consignada en la tabla 43.

Tabla 43. Caídas Totales de Presión.

| Sección Arreglo | TOTAL | | |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| | ΔP coraza Total (kpa) | ΔP tubo Total (kpa) | ΔP tubo Total (Ecuación de Ergun) (Kpa) |
| PBR (C) - IBB | 1.2866E-06 | 5.4361E-05 | 4.1193E-02 |
| PBR (P) - IBB | 1.5960E-06 | 5.7325E-05 | 6.4817 |
| PBR (C) | 1.0101E-05 | 5.4329E-05 | 4.1411E-02 |
| PBR (P) | 2.2380E-05 | 5.7395E-05 | 6.3104 |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 44. Caídas de presión, potencia y costos de lado de tubos-coraza, con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento.

| | PARALELO | CONTRACORRIENTE |
|--|----------------|-----------------|
| ΔP shell (kPa) | 1.59598E-06 | 1.28659E-06 |
| ΔP tubo (kPa) | 5.73253E-05 | 5.43608E-05 |
| ΔP tubos (Ecuación de Ergun) (kPa) | 6.48172748 | 0.04119303 |
| \dot{W} shell (kW) | 4.1838E-12 | 3.5097E-12 |
| \dot{W} tubos (Método Kern) (kW) | 1.1728.E-10 | 1.14737E-10 |
| \dot{W} tubos (Ecuación de Ergun) | 1.3261.E-05 | 8.69442E-08 |
| COSTOS (COP) | Coraza (COP/y) | 7.7851.E-06 |
| | Tubos (COP/y) | 0.0002 |
| | Total (COP/y) | 0.000226017 |
| | | 6.53066E-06 |
| | | 0.0002135 |
| | | 0.000220029 |

²⁰³ Shell Térmico Oil B. Aceite para transferencia térmica - PDF Descargar libre. [En línea]. [Consultado: Jul 17, 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/25068061-Shell-termico-oil-b-aceite-para-transferencia-termica.html>

Tabla 44. (continuación)

| | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------------------|
| COSTOS (Ergun) (COP) | Tubos (Ergun) (COP/y) | 24.6753 | 0.16178327 |
| | Total (Ergun) (COP/y) | 24.67532091 | 0.1617898 |

Fuente: elaboración propia.

Donde:

- ΔP shell (kPa), ΔP tubo (kPa) y ΔP tubo (Ecuación de Ergun) (kPa): Caídas de presión calculadas para tubos y coraza, con las ecuaciones 23, 24 y 25.
- \dot{W}_{shell} (kW), \dot{W}_{tubos} (kW) y \dot{W}_{tubos} (Ecuación de Ergun): Potencias calculadas según la ecuación 40, con las caídas de presión.
- Costos Variables: Costos según las potencias obtenidas, teniendo en cuenta el costo de kWh para julio de 2020 consignado en la tabla 35. Este se obtuvo mediante el tarifario de uso industrial del grupo Enel-Codensa – Colombia.²⁰⁴

Ecuación 40. Potencia requerida

$$W_p = \frac{1}{\eta_p} * \frac{\dot{m}}{\rho} * \Delta P$$

Fuente: LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. Heat exchangers: selection, rating, and thermal design. P135.CRC Press, 2012. Donde η_p es la eficiencia isentrópica de las bombas que, para términos prácticos, se manejará el valor de 0.8 por defecto.

Ecuación 41. Estimación de Costos Variables

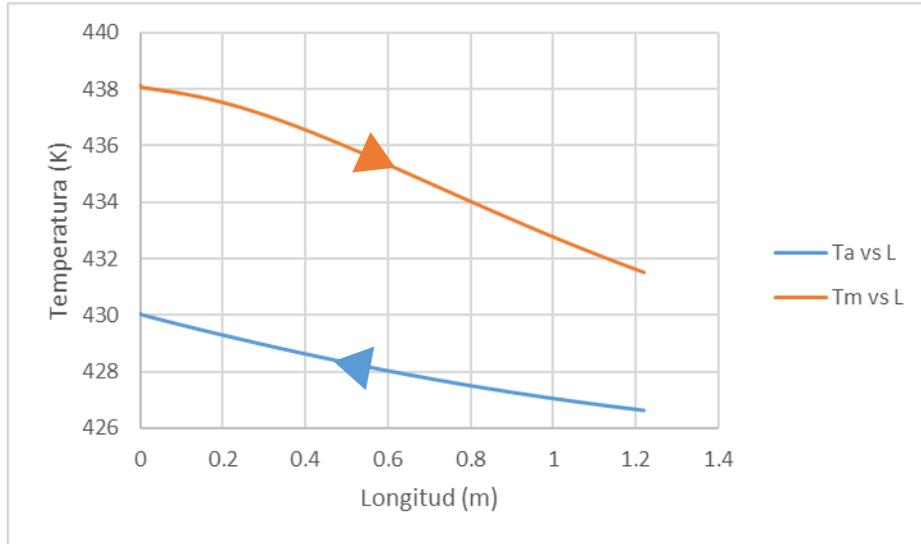
$$C_v = 646.101 \frac{COP}{kW * h} * W_p * \frac{24h}{1 día} * \frac{120 días}{1 año}$$

Fuente: elaboración propia.

Las velocidades de flujo bajas son causantes de las caídas de presión bajas y, por ende, el requerimiento de una potencia menor. Esto hace que los costos variables para el funcionamiento directo del reactor sean bajos y, por lo tanto, se despreciarán para el estudio financiero teniendo en cuenta sólo los costos fijos.

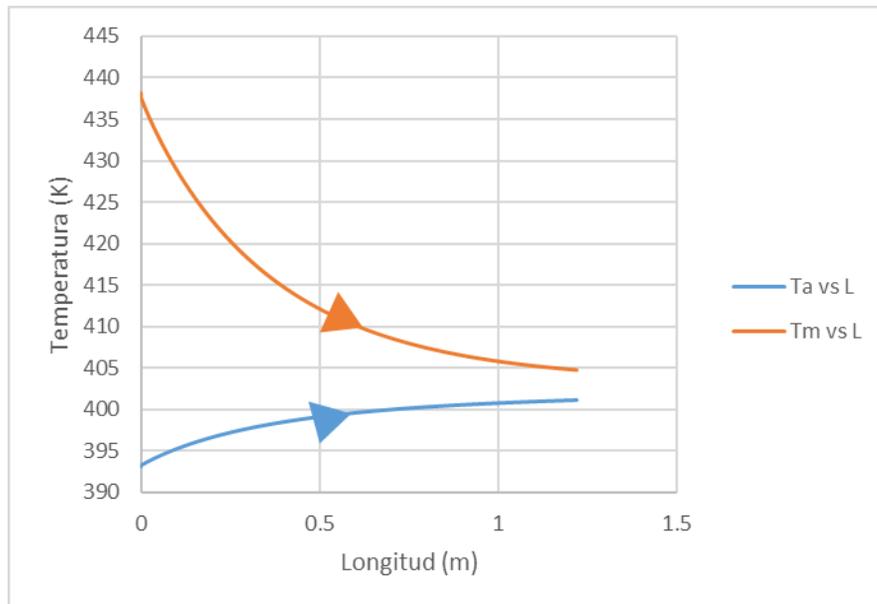
²⁰⁴ Tarifas de energía | Enel-Codensa. [En línea]. [Consultado: Aug 14, 2020]. Disponible en: <https://www.enel.com.co/content/enel-co/es/megamenu/personas/tarifas-energia-enel-codensa.html>

Gráfica 16. T(K) VS L(m). Reactor a contracorriente, utilizando Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento.



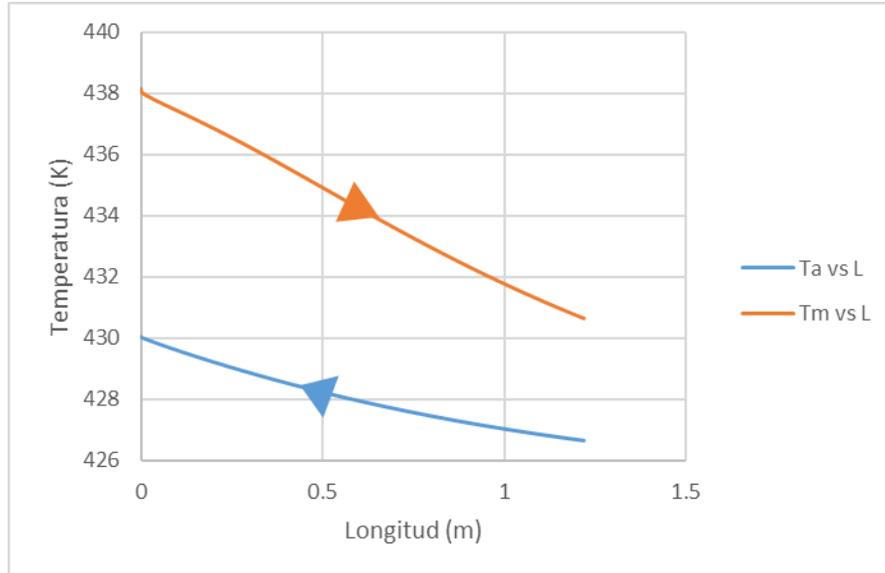
Fuente: elaboración propia.

Gráfica 17. T(K) VS L(m). Reactor en paralelo, utilizando Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento.



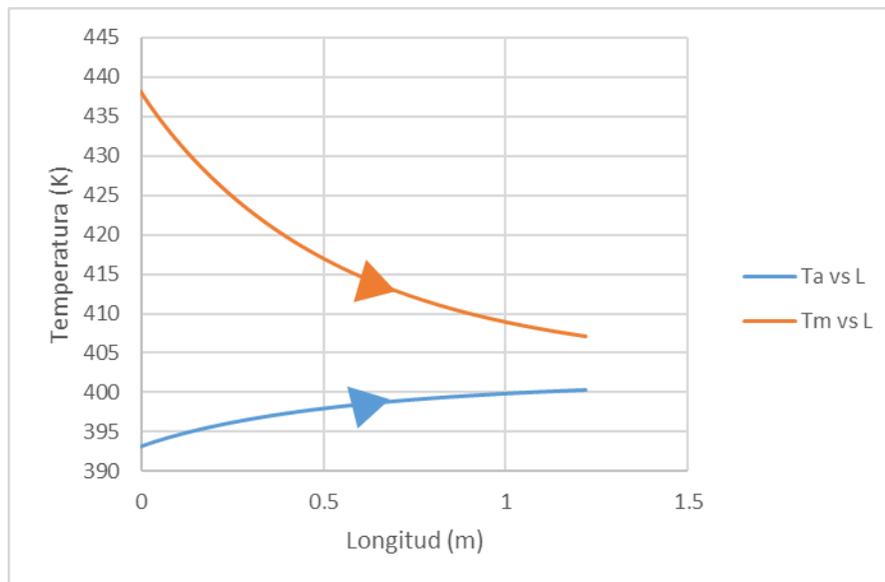
Fuente: elaboración propia.

Gráfica 18. T(K) VS L(m). Reactor a contracorriente, utilizando aceite térmico Shell como fluido de enfriamiento.



Fuente: elaboración propia.

Gráfica 19. T(K) VS L(m). Reactor en paralelo, utilizando aceite térmico Shell como fluido de enfriamiento.



Fuente: elaboración propia.

El perfil de conversión del Isobutilbenceno se encuentra en el [ANEXO F](#) para la configuración en paralelo, así como demás resultados de las configuraciones usando el Aceite Shell térmico Oil-B junto a demás datos del Reactor.

Los perfiles de conversión son muy similares en los distintos arreglos.

Tabla 45. Comparación fracción molar 4 isobutilacetofenona, producción anual y costo fijo del equipo.

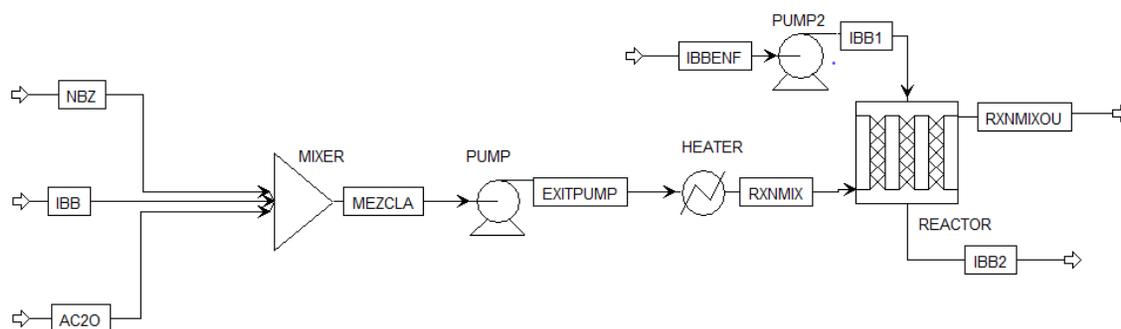
| | COMPARACIÓN | | | |
|--|----------------|------------------|---------------------|------------------|
| | CON ACEITE | | CON ISOBUTILBENCENO | |
| | PARALELO | CONTRA-CORRIENTE | PARALELO | CONTRA-CORRIENTE |
| X4IBAP | 0.1054 | 0.1329 | 0.0983 | 0.1341 |
| IBAP (ton/y) | 2.5482 | 3.2107 | 2.3752 | 3.2417 |
| COSTO FIJO CON CABEZAL FLOTANTE | \$ 367,005,526 | \$ 294,631,461 | \$ 240,480,168 | \$ 309,688,305 |

Fuente: elaboración propia

Los costos se calculan según las ecuaciones 29 a 33, como un análisis económico preliminar.

4.2.4 Proceso para síntesis de 4 isobutilacetofenona. En la Figura 21. Se formula el diagrama de proceso para la obtención de 4-isobutilacetofenona. Se implementa la unidad de proceso de mezclado que logra la condición de mezcla perfecta previa como un supuesto del diseño al igual que la corriente de integración para el enfriamiento en el proceso reactivo.

Figura 21. Diagrama de proceso para la obtención de 4Isobutilacetofenona en un reactor tubular.



Fuente: elaboración propia.

En la figura 21 se puede observar el proceso reactivo donde:

- NBZ: Flujo de nitrobenzeno.
- IBB: Flujo de Isobutilbenzeno.
- Ac2O: Flujo de anhídrido acético.
- Mixer: Mezcla de Isobutilbenzeno, anhídrido acético y nitrobenzeno a temperatura ambiente.
- Mezcla: Mezcla de los 3 componente
- Pump: Bomba.
- Exitpump: Mezcla presurizada.
- Heater: Intercambiador para aumentar temperatura.
- RXNMIX: Mezcla presurizada a temperatura de 165°C.
- IBBENF: Flujo de entrada de fluido de enfriamiento.
- IBB1: Flujo de fluido de enfriamiento a 120°C.
- IBB2: Flujo de fluido de enfriamiento a 128°C.
- RXNMIXOU: Mezcla resultante de reactor, a 131.6°C

4.2.5 Análisis. Se realizó la evaluación de intercambiador en paralelo y en contracorriente con diferentes fluidos de enfriamiento (Aceite Térmico Shell Oil-B²⁰⁵ e Isobutilbenzeno). Tras realizar los cálculos del reactor con flujos a contracorriente y en paralelo, y con los diferentes fluidos de enfriamiento, mencionados anteriormente, además de los costos de cada intercambiador con cabezal fijo y cabezal flotante, se puede observar que, a pesar de que los diseños de mayor conversión son los intercambiadores a contra-corriente, estos mismos son los equipos más costosos.

Como se puede observar en las gráficas 16 a 19 el aceite propuesto (aceite Shell térmico Oil B) al tener una viscosidad mayor a la del Isobutilbenzeno hace que la temperatura de salida del fluido caliente (mezcla reactiva) sea mayor que la alcanzada con el Isobutilbenzeno; la transferencia de calor es mejor en paralelo con Isobutilbenzeno como fluido de enfriamiento.

De la misma manera, al presentar dependencia del número de Reynolds con la viscosidad dinámica de los fluidos, se puede observar un mayor número Reynolds en el caso del aceite, lo que hace que el comportamiento de la transferencia de calor siga el patrón de las gráficas 18 y 19.

Como se puede observar en las gráficas 16 a 19 en los flujos en paralelo las temperaturas de salida están más cercanas entre sí en el caso del Isobutilbenzeno que en el caso del aceite térmico, lo que hace que el intercambio de calor entre los dos fluidos sea más eficiente en esta configuración.

²⁰⁵ Shell Térmico Oil B. Aceite para transferencia térmica - PDF Descargar libre. [En línea]. [Consultado: Jul 17, 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/25068061-Shell-termico-oil-b-aceite-para-transferencia-termica.html>

Como se puede observar en la tabla 45, el reactor que presenta mayor concentración de 4 isobutilacetofenona es el que se encuentra configurado en contra-corriente con Isobutilbenceno como fluido de enfriamiento

En la tabla 41 se puede observar que, para que se mantenga un valor máximo del factor de corrección del ΔT_{lm} , la configuración en paralelo el fluido ingresa a una temperatura menor que en contracorriente, lo que hace que el intercambio de calor en esta configuración de menor, con un ΔT_{lm} menor posible, un mayor grado de conversión y una menor área de intercambio de calor, sin embargo, esta configuración es la más costosa a comparación de las otras.

4.3 COMPARACIÓN DE RESULTADOS - ASPEN EXCHANGER DESIGN AND RATING

Se comparan los resultados obtenidos anteriormente con los resultados de una simulación realizada en el módulo de Aspen Exchanger Design and Rating v10, con los datos de partida de la figura 22. en donde se obtuvieron los resultados descritos en el [ANEXO F](#) así como se adjuntan los planos de diseño del reactor.

Figura 22. Datos de entrada simulación

| | Hotside | ColdSide |
|--------------------------------------|-----------------------------|----------|
| Calculation mode | Design (Sizing) | |
| Process Conditions | | |
| Mass flow rate | kg/s 0.0016 | 0.001 |
| Inlet pressure | bar 2 | 1 |
| Outlet pressure | bar 1.88 | 0.89 |
| Pressure at liquid surface in column | bar | |
| Inlet Temperature | °C 165 | 120 |
| Outlet Temperature | °C 130 | |
| Inlet vapor mass fraction | 0 | 0 |
| Outlet vapor mass fraction | 0 | 0 |
| Heat exchanged | W 19 | |
| Process Input | | |
| Allowable pressure drop | bar 0.2 | 0.2 |
| Fouling resistance | m ² -K/W 0.00035 | 0.00018 |
| Calculated Results | | |
| Pressure drop | bar | |

Fuente: elaboración propia, con base en programa Aspen Exchanger Design and Rating v10

Los datos de entrada para la simulación están en configuración a co-corriente, como el intercambiador más económico de escogencia.

Los resultados no difieren mucho de los cálculos iterativos a las especificaciones establecidas como datos de partida y dentro de los estándares de la TEMA para el diseño de intercambiadores de calor.

La caída de presión sugerida por el software es de 0.2 bar (como caída de presión máxima permitida) similar a las calculadas por Ergun y el propuesto por Serth.

La temperatura de salida del fluido de refrigeración calculada es de 127.17 °C, mientras que en el software es de 129.01 °C.

La temperatura de salida del fluido caliente calculada es de 133.97 °C, mientras que en el software es de 131.77°C

Una posible explicación a la diferencia de estos resultados es que el software no tiene especificado un módulo para la programación de fluidos reactivos en el intercambiador y por lo tanto no tiene en cuenta la influencia térmica de la reacción.

Otra posible explicación a la diferencia de estos resultados es que el software no tiene la forma de especificar un perfil de composición variable dependiente de la naturaleza física de la reacción estableciendo la suposición de que sus propiedades son variables de la temperatura y no de la mezcla.

5. EVALUACIÓN FINANCIERA

Como parte de un proyecto se hace necesaria la evaluación financiera del mismo, para evaluar qué tan viable es económicamente.

5.1 PRODUCCIÓN

Se hace necesario el estudio de la producción de productos terminados con ibuprofeno como principio activo, debido a que del mismo se desprenderá la necesidad de producción del 4 isobutilacetofenona, para luego realizar el estudio financiero del proyecto.

5.1.1 Lotes fabricados por año. La viabilidad del proyecto se da también teniendo en cuenta la frecuencia de fabricación de productos con Ibuprofeno como principio activo en la empresa, además de la cantidad de lotes ingresados de materia prima de Ibuprofeno, debido a que, según la Farmacopea de Estados Unidos, a los productos y materiales mencionados anteriormente se les debe realizar análisis de límite de compuesto relacionado C²⁰⁶ y análisis de impurezas orgánicas²⁰⁷²⁰⁸, los cuales necesitan el estándar de referencia de 4 isobutilacetofenona.

El requerimiento de estos análisis inició en el año 2011²⁰⁹, por lo cual, se realiza una compilación de la cantidad aproximada de lotes fabricados por año, además del número de entradas de materia prima de Ibuprofeno, que se pueden observar en las tablas 46 y 47.

El estándar primario USP viene en presentación por 3 ampollas de 0.2 mL cada una. Teniendo en cuenta posibles pérdidas de estándar a la hora de pesar el mismo, además de su almacenamiento (refrigeración)²¹⁰, cada unidad (3 ampollas) sirve aproximadamente para 20 análisis (pesados independientemente).

²⁰⁶ Ibuprofen. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-3AE829EE-D54E-424A-A752-A5B601B6987E_4_en-US?source=Search%20Results&highlight=IBUPROFEN

²⁰⁷ Ibuprofen Oral Suspension. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-1031FAFB-4C02-4B6A-94A7-2C71DAAD55BC_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=ibuprofen

²⁰⁸ Ibuprofen Tablets. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-B108D32E-F28B-41A3-84C7-62D1C4F37646_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=ibuprofen%20tablets

²⁰⁹ USP 34-NF. Farmacopea de los Estados Unidos

²¹⁰ IBUPROFEN RELATED COMPOUND C [En línea]. USP Store. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1335541-R06930.pdf>

El estándar secundario SIGMA viene en presentación por 500 mg. Teniendo en cuenta posibles pérdidas de estándar a la hora de pesar el mismo, además de su almacenamiento (refrigeración)²¹¹, cada unidad sirve aproximadamente para 25 análisis (pesados independientemente).

En la tabla 48 se puede observar los costos que ha tenido la empresa desde el año 2011 en la adquisición de los estándares de referencia de 4 isobutilacetofenona, en donde se incluyen estándar primario USP y estándar secundario SIGMA.

Tabla 46. Producción anual Ibuprofeno 2011-2019

| PRODUCTO | AÑO | LOTES POR AÑO | | | | | | | | |
|--|-----|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
| IBUPROFENO 400 mg TABLETAS | | 5 | 6 | 6 | 24 | 13 | 19 | 11 | 17 | 3 |
| IBUPROFENO 600 mg TABLETAS | | 2 | 4 | 3 | 5 | 5 | 7 | 10 | 13 | 12 |
| IBUPROFENO 800 mg TABLETAS | | 28 | 55 | 77 | 71 | 51 | 79 | 61 | 2 | 1 |
| IBUPROFENO 400 mg CAPSULAS BLANDAS | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 | 3 |
| IBUPROFENO 200 mg, CAFEINA 30 mg CAPSULAS BLANDAS. | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 | 5 |
| IBUPROFENO 800 mg TABLETAS RECUBIERTAS | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 | 9 |
| IBUPROFENO 800 mg TABLETAS RECUBIERTAS (KAPREDOL MARKPHARMA) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| IBUPROFENO 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| IBUPROFENO 100mg/5mL SUSPENSION ORAL | | 9 | 9 | 9 | 10 | 9 | 9 | 9 | 5 | 10 |
| IBUPROFENO 800 mg TABLETAS (MEMPHIS) | | 0 | 0 | 1 | 8 | 2 | 3 | 4 | 2 | 6 |
| IBUPROFENO 2%. SUSPENSION (MEMPHIS) | | 0 | 3 | 4 | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| TOTAL LOTES/AÑO | | 44 | 77 | 100 | 122 | 80 | 118 | 106 | 62 | 64 |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA

²¹¹ IBUPROFEN RELATED COMPOUND C [En línea]. SIGMA, Catalogue. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en:

Tabla 47. Entrada anual materia prima Ibuprofeno 2011-2019

| LOTES POR AÑO | | | | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| AÑO | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| PRODUCTO | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| IBUPROFENO | 10 | 16 | 27 | 14 | 10 | 23 | 21 | 1 | 5 |
| IBUPROFENO COMPRESIÓN DIRECTA | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | 3 | 8 | 6 | 5 |
| TOTAL LOTES/AÑO | 12 | 17 | 32 | 15 | 12 | 26 | 29 | 7 | 10 |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA

Tabla 48. Costos/año en estándares de referencia de 4 isobutilacetofenona

| AÑO | STD USP | | STD SIGMA | | TOTAL AÑO |
|------|----------|---------------------------|-----------|---------------------------|--------------|
| | UNIDADES | PRECIO (\$ Colombiano) | UNIDADES | PRECIO (\$ Colombiano) | |
| 2010 | -- | -- | -- | -- | -- |
| 2011 | 1 | \$ 791,000 | -- | -- | \$ 791,000 |
| 2012 | 2 | \$ 3,239,974 | -- | -- | \$ 3,239,974 |
| 2013 | -- | -- | -- | -- | -- |
| 2014 | 1 | \$ 2,080,000 | -- | -- | \$ 2,080,000 |
| 2015 | 1 | \$ 2,322,676 | -- | -- | \$ 2,322,676 |
| 2016 | 1 | \$ 2,390,200 | -- | -- | \$ 2,390,200 |
| 2017 | 1 | \$ 2,506,446 | 1 | \$ 520,000 | \$ 3,026,446 |
| 2018 | 1 | \$ 2,482,000 | 2 | \$ 769,040 | \$ 3,251,040 |
| 2019 | 1 | \$ 3,702,566 | 4 | \$ 1,570,800 | \$ 5,273,366 |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA

Estos costos vienen integrados dentro de la producción de otros productos de Laboratorios Coaspharma, por lo que se fijará el 50% de la producción del reactor para uso de Laboratorios Coaspharma según necesidades y el 50% restante destinado a ventas.

5.2 ESTUDIO FINANCIERO

Por medio de este estudio se comprobará si el diseño de un reactor para la síntesis de 4-isobutilacetofenona en Laboratorios Coaspharma S.A.S. en Bogotá D.C., es viable, por lo tanto, se va a sistematizar toda la información financiera recopilada a través de los estudios realizados anteriormente para determinar tal propósito.

Se ignorará el impuesto por exportación debido a que este varía por la cantidad vendida a algún cliente en el exterior, dato que requiere de un estudio de mercado. Primero se tomará como referencia el Índice de Precios al Consumidor (IPC) para realizar proyecciones de costos por adquisición de materias primas, teniendo en cuenta el porcentaje del IVA (19%), también se presentará la influencia de la depreciación de los equipos a través del tiempo utilizando una depreciación en línea recta. Además, se determinará la Tasa Interna de Oportunidad (TIO) considerando que, para este, la base será el IPC, el DTF y la tasa interna del inversionista (23% como inversores que autofinancian el proyecto), y con ayuda de estas se hallan los indicadores de Valor Presente Neto (VPN) y la Tasa interna de retorno (TIR).

5.3 ÍNDICE DE PRECIOS AL CONSUMIDOR

El índice de precios al consumidor es una herramienta estadística que refleja las variaciones que tienen los bienes y servicios, resume las variaciones de los precios de la canasta familiar; cuantifica la inflación ya que mide los cambios en los precios y ayuda a medir el incremento en el consumo.²¹²

Tabla 49. IPC 2020-2024

| Año | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| IPC % | 3.15% | 3.00% | 3.00% | 2.95% | 3.00% |

Fuente: Grupo Bancolombia. Tabla Macroeconomicos

Proyectados. [En línea]. [Consultado: 15/07/2020].

Disponible

en: <https://www.grupobancolombia.com/wps/portal/empresas/capital-inteligente/investigaciones-economicas/publicaciones/tablas-macroeconomicos-proyectados>

5.4 INVERSIÓN INICIAL

Por medio de la inversión inicial se indicará la cantidad de dinero que se necesita para la adquisición del reactor, bombas, entre otros, para esto se tiene en cuenta los activos fijos, activos diferidos y capital de trabajo.

5.4.1 Activos fijos. Los activos fijos son todos los bienes tangibles con los cuales contará Laboratorios Coaspharma en este proyecto, estos son indispensables para poder lograr la labor del reactor.

²¹² Índice de Precios al Consumo (IPC) - Definición, qué es y concepto. [En línea]. Economipedia. (-12-15T17:52:18+00:00). [Consultado: Jul 15, 2020]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/ipc-indice-precios-al-consumo.html>

5.4.2 Depreciación de activos fijos. Por medio de esta se mide el desgaste en los activos gracias a que su uso para generar ingresos causa deterioro en las maquinas. En la Tabla 51 está la depreciación para el reactor y las bombas siguiendo un modelo de depreciación en línea recta.

Tabla 50. Activos Fijos

| Inversión Total | Valor |
|--|----------------|
| Costo del Reactor | \$ 240,480,168 |
| 2 Bombas cuaternarias UPLC | \$ 8,267,600 |
| Adecuaciones necesarias | \$ 650,000 |
| Carga del Catalizador | \$ 29,873,355 |
| Puesta en marcha de los equipos | \$ 1,500,000 |
| Total | \$ 280,771,123 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 51. Depreciación

| Inversiones | Costo (COP) | V. U. (años) | Dep. Lin. | Valor en libros | |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|-----------------|---------------|
| | | | | Año 5 | Año 10 |
| Costo del Reactor | \$240,480,168* | 15 | \$ 16,032,011 | \$ 160,320,112 | \$ 80,160,056 |
| 2 Bombas cuaternarias UPLC | \$ 8,267,600 ²¹³ | 5 | \$ 1,653,520 | \$ - | |
| Total Depreciación por año | | | \$ 17,685,531 | | |

Fuente: elaboración propia

*Determinación del costo fijo del reactor.

²¹³ Unidad de bomba Agilent 1100 1200 Asamblea G1311-60001 para G1311 o G1312. [En línea]. eBay. [Consultado: Jul 13, 2020]. Disponible en: <https://www.ebay.es/itm/Agilent-1100-1200-Pump-Drive-Assembly-G1311-60001-for-G1311-or-G1312-/272282520476>

5.4.3 Activos diferidos. Estos hacen referencia a la adecuación y decoración pertinente al local, así como las capacitaciones, el mercadeo, los cargos de constitución y la seguridad industrial del lugar y los colaboradores. Este es un dato suministrado por los estados financieros de Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Tabla 52. Activos Diferidos

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| Diversos | \$296,471 | \$924,099 | \$960,139 | \$997,584 | \$1,036,490 |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S.

5.5 FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

El dinero para financiar el proyecto será brindado por Laboratorios Coaspharma S.A.

5.6 COSTOS DE OPERACIÓN

Estos pueden ser costos de producción o de operación y hacen referencia a todos aquellos gastos en los que tiene que incurrir la empresa para mantener su línea de producción, los costos deben ser mantenidos siempre tan bajos como sea posible sin alterar la calidad del producto y son necesarios para la producción y elaboración del producto.²¹⁴

5.6.1 Costos de materia Prima. Los costos de la materia prima se obtuvieron a partir de la matriz de selección de proveedores de la [subsección 2.3.1](#) y se pronosticaron hasta el año 2024 con ayuda del IPC.

La materia prima para la producción de 4-isobutilacetofenona en Laboratorios Coaspharma son elementos que tienen durabilidad a través del tiempo, por ende, se espera comprar cada elemento a tiempo según el comportamiento de la demanda; en la tabla 53 se encuentra el listado de las materias primas con su respectivo precio y el porcentaje másico requerido para el plan de producción establecido en el diseño del reactor PBR; en la tabla 54 se encuentra la proyección de costos para la producción de 1 g de 4-isobutilacetofenona.

²¹⁴ FAO. COSTOS DE PRODUCCION. [En línea]. [Consultado: Jul 15, 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/v8490s/v8490s06.htm>

Tabla 53. Listado de Materias Primas

| Listado de Materias Primas | | | |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|--|
| Materia Prima | Precio por gr | Porcentaje | Precio por Gramo de Materias Primas |
| Isobutylbenzene | \$ 1,835.3 | 23% | \$ 428 |
| Acetic anhydride | \$ 236.1 | 17.756% | \$ 42 |
| Nitrobenceno | \$ 410.0 | 58.899% | \$ 241 |
| | Total | 1 | \$ 712 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 54. Proyección de Costos de Materia Prima por 1 g de 4-isobutilacetofenona

| Proyección de costos de materia prima por 1 g de IBAP | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| IPC | 3.15% | 3.00% | 3.00% | 2.95% | 3.00% |
| Año | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| Isobutilbenceno | \$ 428 | \$ 441 | \$ 455 | \$ 468 | \$ 482 |
| Anhídrido Acético | \$ 42 | \$ 43 | \$ 44 | \$ 46 | \$ 47 |
| Nitrobenceno | \$ 241 | \$ 249 | \$ 256 | \$ 264 | \$ 272 |
| Costo/g Total | \$ 712 | \$ 733 | \$ 755 | \$ 777 | \$ 800 |
| Total | \$ 4,100,273 | \$ 4,223,281 | \$ 4,349,980 | \$ 4,478,304 | \$ 4,610,414 |
| Costo/g producto | \$ 3,708 | \$ 3,820 | \$ 3,934 | \$ 4,050 | \$ 4,170 |
| Costo/ g 4-Ibap | \$ 2,766 | \$ 2,849 | \$ 2,934 | \$ 3,021 | \$ 3,110 |
| Costo/ g Ácido Acético | \$ 942 | \$ 971 | \$ 1,000 | \$ 1,029 | \$ 1,060 |
| Costo / L Ácido Acético | \$ 989,495 | \$ 1,019,180 | \$ 1,049,755 | \$ 1,080,723 | \$ 1,112,605 |
| Costo Empaque Ibap /1mL 4-Ibap* | \$ 1,000 | \$ 1,030 | \$ 1,061 | \$ 1,092 | \$ 1,125 |

Tabla 54. (Continuación)

| Costo Caneca /30 L Ácido Acético²¹⁵ | \$ | \$ | \$ | \$ | \$ |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 55,000 | 56,650 | 58,350 | 60,071 | 61,873 |

Fuente: elaboración propia

La venta del Ácido Acético como co-producto de la síntesis de 4-isobutilacetofenona no es viable debido a que este tiene un costo de producción mayor para este proceso comparado con el precio de venta del mismo en el mercado, es por esto que, en tales cantidades se destinará el ácido acético para uso propio de Laboratorios Coaspharma.

Para el plan de producción establecido, se producirán 770.71 L de Ácido Acético derivados del proceso y se almacenarán en 26 canecas de tapa zuncho con capacidad de 30 L.

5.6.2 Costos de mano de obra directa. En este se describe el costo del personal que hace parte del proceso productivo del 4-isobutilacetofenona, es decir, el operario que estará ejerciendo labores de supervisión y mantenimiento durante el tiempo de operación del reactor (120 días). En la Tabla 55 se encuentra proyectada la nómina operacional desde el 2020 hasta el 2024. Nómina proyectada con el SMLV de 950,687 pesos colombianos.²¹⁶

*Información suministrada por Laboratorios Coaspharma

²¹⁵ Caneca Plástica De 30 Litros Tapa Zuncho Nueva - 3 Unidades - \$ 165.000. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://articulo.mercadolibre.com.co/MCO-566153538-caneca-plastica-de-30-litros-tapa-zuncho-nueva-3-unidades- JM>

²¹⁶ Mintrabajo. Salario mínimo para 2020 será de \$877.802. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: https://www.mintrabajo.gov.co/prensa/mintrabajo-es-noticia/2019/-/asset_publisher/5xJ9xhWdt7lp/content/salario-m-c3-adnimo-para-2020-ser-c3-a1-de-877.802

Tabla 55 Nomina Operacional

| Costos Mano de obra directa | 1 operario | | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| IPC | 3.15% | 3.00% | 3.00% | 2.95% | 3.00% |
| Año | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| Sueldos | \$ 1,083,510 | \$ 1,116,015 | \$ 1,149,496 | \$ 1,183,406 | \$ 1,218,908 |
| Seguridad Social | | | | | |
| Pension (12%) | \$ 117,679 | \$ 121,209 | \$ 124,845 | \$ 128,528 | \$ 132,384 |
| ARL 4.3% | \$ 42,168 | \$ 43,433 | \$ 44,736 | \$ 46,056 | \$ 47,438 |
| Presaciones sociales | | | | | |
| Prima 8,33% | \$ 90,256 | \$ 92,964 | \$ 95,753 | \$ 98,578 | \$ 101,535 |
| Cesantias 8,33% | \$ 90,256 | \$ 92,964 | \$ 95,753 | \$ 98,578 | \$ 101,535 |
| Interes de cesantias 1% | \$ 903 | \$ 930 | \$ 958 | \$ 986 | \$ 1,015 |
| Vacaciones 4,17% | \$ 45,182 | \$ 46,538 | \$ 47,934 | \$ 49,348 | \$ 50,828 |
| Parafiscales | | | | | |
| caja de compensacion 4% | \$ 130,021 | \$ 133,922 | \$ 137,939 | \$ 142,009 | \$ 146,269 |
| Total 1 operario mes | \$ 1,599,976 | \$ 1,647,975 | \$ 1,697,415 | \$ 1,747,488 | \$ 1,799,913 |
| Total 1 operario año | \$ 6,399,904 | \$ 6,591,901 | \$ 6,789,658 | \$ 6,989,953 | \$ 7,199,652 |

Fuente: elaboración propia

5.6.3 Costos indirectos de operación. Estos costos son necesarios para el funcionamiento del reactor, la empresa incurre en una serie de costos para ofertar el 4-isobutilacetofenona, para esto se van a considerar los servicios que se pagan anualmente y el arriendo que se paga anualmente, se tendrá en cuenta que estos servicios también incurren en la producción de otros 330 productos²¹⁷ de Laboratorios Coaspharma, por lo que se dividirá la cuenta de los servicios y del arriendo entre estos 330 productos.

5.6.3.1 Servicios Públicos. Se utilizó el valor de los servicios registrados de agua, energía y gas para el año 2019 de las dos plantas de Laboratorios Coaspharma. El aumento de estos años se hizo con ayuda del IPC. En la tabla 56., se encuentran los costos que se tienen ya asignados al área de producción

Tabla 56. Servicios Públicos Proyectados.

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Servicios | \$1,475,505 | \$1,519,770 | \$1,565,363 | \$1,611,541 | \$1,659,887 |

Fuente: elaboración propia

Se debe tener cuidado de no hacer mal uso de los recursos y seguir el plan ambiental para no afectar al medio ambiente por el agotamiento de los recursos

²¹⁷ Productos. [En línea]. Laboratorios Coaspharma. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/tienda/>

5.7 GASTOS

Un gasto es una partida que disminuye el beneficio de la empresa o, en su defecto, aumenta la deuda o pérdida²¹⁸

5.7.1 Gastos administrativos. Son todos los gastos en los que se incurre por el área administrativa como lo son los salarios, el arriendo y los servicios destinados a esta área. Este es un dato suministrado por los estados financieros de Laboratorios Coaspharma S.A.S.

Tabla 57. Nómina Administrativa

| | 2020 | 2021 | | |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| Nómina Administrativa | \$20,041,357,000 | \$20,822,969,923 | | |
| | 2022 | 2023 | 2024 | |
| Nómina Administrativa | \$21,635,065,750 | \$22,478,833,314 | \$23,355,507,814 | |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S

5.7.2 Arriendo. Este es el gasto que se paga por el uso del local que se utiliza en la operación de Laboratorios Coaspharma.

Tabla 58. Arriendo Proyectado

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Arriendo | \$3,030,303 | \$3,121,212 | \$3,214,848 | \$3,309,687 | \$3,408,977 |

Fuente: elaboración propia, con base en LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S

5.8 RESUMEN DE COSTOS

Después de identificar los costos y gastos en los que incurrirá el laboratorio, estos se añaden al valor de cada una de las materias primas y empaques. Se proyectó la demanda con la inflación debido a que este producto no es un elemento que entra en la categoría de elementos de la canasta familiar. No se tomó en cuenta toda la demanda que se proyectó, se espera gracias a la trazabilidad financiera destinar un 50% de la demanda para uso propio de Laboratorios Coaspharma (integración para la producción de productos posteriores y uso para valoración de principios activos) y llegar a vender el 33% del restante a otros laboratorios, siendo este el escenario pesimista con espera de tener ingresos para un proyecto factible.

En la tabla 59 se proyecta el plan de producción y en la tabla 60 está el resumen de costos.

²¹⁸ Reviso. ¿Qué es un Gasto? | Términos contables. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.reviso.com/es/que-es-un-gasto/>

Tabla 59. Plan de producción del Reactor PBR

| Inflación | 3.90% | 3.90% | 3.90% | 3.90% | 3.90% |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Año | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| Cantidad g IBAP | 2375175 | 2467807 | 2564051 | 2664049 | 2767947 |
| Cantidad g IBAP a Vender (50%) | 1187587 | 1233903 | 1282026 | 1332025 | 1383974 |
| Escenario pesimista (33% se vende) | 391904 | 407188 | 423068 | 439568 | 456711 |

Fuente: elaboración propia

Tabla 60. Resumen de Costos

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Costos Materia prima | \$1,475,880,718 | \$1,579,443,268 | \$1,690,272,802 | \$1,808,001,148 | \$1,934,178,741 |
| Costos mano de obra | \$6,399,904 | \$6,591,901 | \$6,789,658 | \$6,989,953 | \$7,199,652 |
| Costos indirectos | \$4,802,279 | \$22,260,325 | \$22,961,402 | \$23,675,249 | \$24,421,419 |
| IVA Compras (19%) | \$280,417,336 | \$300,094,221 | \$321,151,832 | \$343,520,218 | \$367,493,961 |
| Total demanda | \$1,767,500,237 | \$1,908,389,715 | \$2,041,175,695 | \$2,182,186,568 | \$2,333,293,773 |
| Total/g lbap | \$4,510 | \$4,687 | \$4,825 | \$4,964 | \$5,109 |

Fuente: elaboración propia

5.9 PRECIO DE VENTA

Es el precio con el cual se ofertará el producto a los clientes. Este se estimó bajo la suposición de que una etapa de purificación posterior viene integrada al reactor entregando valores exactos del plan de producción, siendo competente en el mercado.

Para el año 2020, el precio de venta es de \$65675 pesos colombianos por gramo de 4-isobutilacetofenona con un margen de contribución estimado de 1356% base del costo total por gramo de 4-isobutilacetofenona.

5.10 INGRESOS

Los ingresos para la compañía se estiman con la demanda proyectada y usada para realizar la evaluación financiera de la demanda meta esperando que se

incremente y se capten muchos más clientes mientras se ejerce la actividad, en la tabla 61 se evidencian los ingresos.

Tabla 61. Ingresos proyectados

| | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Precio de venta | \$ 65,675 | \$ 67,845 | \$ 69,867 | \$ 71,916 | \$ 74,034 |
| IVA Ventas (19%) | \$ 12,478 | \$ 12,890 | \$ 13,275 | \$ 13,664 | \$ 14,066 |
| Ingreso Neto | \$ 53,196 | \$ 54,954 | \$ 56,592 | \$ 58,252 | \$ 59,968 |
| Ingresos | \$ | \$ | \$ | \$ | \$ |
| | 63,175,355,670 | 67,808,131,285 | 72,552,893,162 | 77,592,521,047 | 82,993,555,197 |

Fuente: elaboración propia

5.11 ESTADO DE RESULTADOS

Tiene como fin evaluar la compañía y evaluar qué utilidades está obteniendo la empresa, este se caracteriza por ser un reporte de carácter financiero que toma como base un periodo determinado para mostrar de manera detallada cuáles fueron los ingresos que obtuvo una empresa.²¹⁹

Para el año 2020 se evidencia una utilidad de \$ 19,062,489,606 para el primer año, con un margen bruto de 91% y una utilidad operacional de -4.7%, como se evidencia en la Tabla 62

5.12 FLUJOS DE CAJA

Los flujos de caja son las variaciones de entradas y salidas de dinero que tiene una empresa que afectan a un proyecto de inversión, el flujo de caja es la acumulación neta.²²⁰, como se evidencia en la Tabla 63

²¹⁹ ALEX, Mayra y CORAL, Barrero. ¿Qué es un estado de resultados y cómo hacerlo? [En línea]. Siigo. (-12-05T20:21:37+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.siigo.com/glosario-financiero/que-es-un-estado-de-resultados/>

²²⁰ Flujo de caja - Definición, qué es y concepto. [En línea]. Economipedia. (-04-28T18:10:13+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/flujo-de-caja.html>

Tabla 62. Estado de Resultados

| Inflación | 3.90% | 3.90% | 3.90% | 3.90% | 3.90% |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ESTADO DE RESULTADOS | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
| Ingresos operacionales | \$ 20,847,867,371 | \$ 22,509,674,873 | \$ 24,075,900,688 | \$ 25,739,140,057 | \$ 27,521,466,816 |
| - Costo de operación | \$ 1,762,889,956 | \$ 1,586,232,926 | \$ 1,697,262,755 | \$ 1,815,200,800 | \$ 1,934,178,741 |
| - Costo No Operacional | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 |
| - Costo indirecto | \$ 4,802,279 | \$ 22,260,325 | \$ 22,961,402 | \$ 23,675,249 | \$ 24,421,419 |
| = Utilidad bruta | \$ 19,062,489,606 | \$ 20,883,496,090 | \$ 22,337,990,999 | \$ 23,882,578,477 | \$ 25,545,181,124 |
| (%) Margen bruto | 0.9144 | 0.9278 | 0.9278 | 0.9279 | 0.9282 |
| - Gastos de administración | \$ 20,041,357,000 | \$ 20,822,969,923 | \$ 21,635,065,750 | \$ 22,478,833,314 | \$ 23,355,507,814 |
| = Utilidad operacional | -\$ 978,867,394 | \$ 60,526,167 | \$ 702,925,249 | \$ 1,403,745,163 | \$ 2,189,673,311 |
| (%) Margen Operativo | -0.0470 | 0.0027 | 0.0292 | 0.0545 | 0.0796 |
| = Utilidad antes de impuestos | -\$ 978,867,394 | \$ 60,526,167 | \$ 702,925,249 | \$ 1,403,745,163 | \$ 2,189,673,311 |
| - Renta (33%) | -\$ 323,026,240 | \$ 19,973,635 | \$ 231,965,332 | \$ 463,235,904 | \$ 722,592,192 |
| = Utilidad neta | -\$ 655,841,154 | \$ 40,552,532 | \$ 470,959,917 | \$ 940,509,259 | \$ 1,467,081,118 |

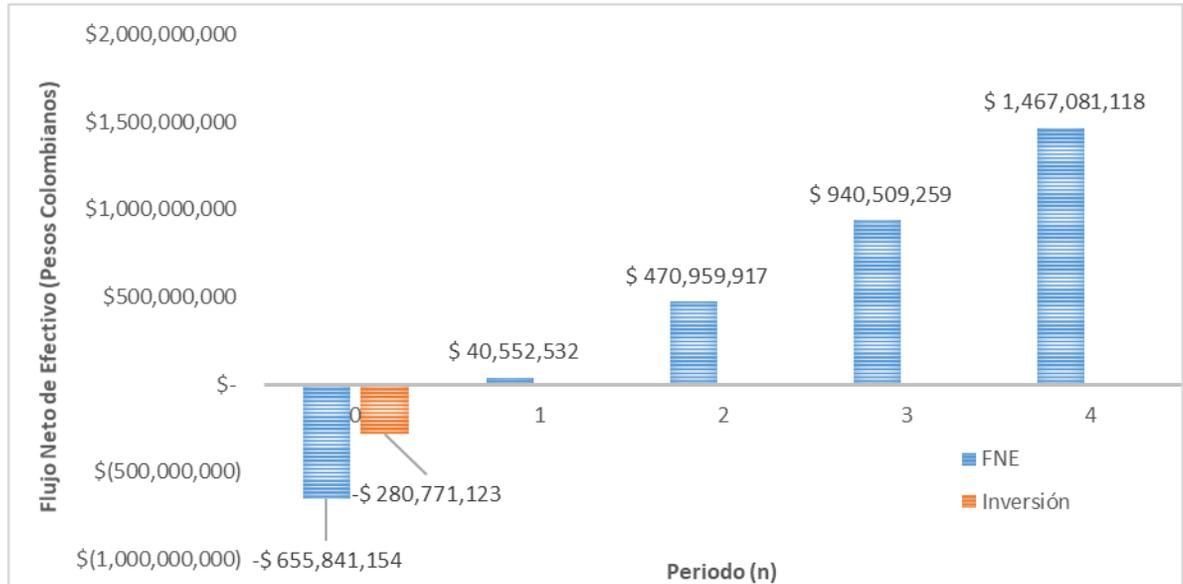
Fuente: elaboración propia

Tabla 63. Flujo de Caja

| Flujo de caja | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Ingresos | | \$ 20,847,867,371 | \$ 22,509,674,873 | \$ 24,075,900,688 | \$ 25,739,140,057 | \$ 27,521,466,816 |
| Costos operación | | \$ 1,767,692,234 | \$ 1,608,493,251 | \$ 1,720,224,158 | \$ 1,838,876,049 | \$ 1,958,600,161 |
| Gastos administrativos | | \$ 20,041,357,000 | \$ 20,822,969,923 | \$ 21,635,065,750 | \$ 22,478,833,314 | \$ 23,355,507,814 |
| Costos No Operacionales | | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 | \$ 17,685,531 |
| Utilidad antes de impuestos | | -\$ 978,867,394 | \$ 60,526,167 | \$ 702,925,249 | \$ 1,403,745,163 | \$ 2,189,673,311 |
| Renta (33%) | | -\$ 323,026,240 | \$ 19,973,635 | \$ 231,965,332 | \$ 463,235,904 | \$ 722,592,192 |
| Utilidad después de impuestos | | -\$ 655,841,154 | \$ 40,552,532 | \$ 470,959,917 | \$ 940,509,259 | \$ 1,467,081,118 |
| saldo del periodo | | -\$ 655,841,154 | \$ 40,552,532 | \$ 470,959,917 | \$ 940,509,259 | \$ 1,467,081,118 |
| Inversión | -\$ 280,771, 123 | -\$ 655,841,154 | \$ 40,552,532 | \$ 470,959,917 | \$ 940,509,259 | \$ 1,467,081,118 |
| | | -\$ 280,771,123 | | | | |

Fuente: elaboración propia.

Gráfica 20. Flujo de Caja



Fuente: elaboración propia

Se evidencia en la gráfica 20 que, desde el primer año, ya hay ganancias en el proyecto, un posible indicador de que es viable.

La barra roja indica el costo de inversión en activos fijos para el periodo $n = 0$ (presente). Se evidencia que, en ese periodo, la utilidad neta es negativa.

En el [ANEXO H](#), se encuentra el Flujo de Caja para el escenario Optimista.

5.13 INDICADORES FINANCIEROS

Con ayuda de los indicadores financieros se determinó la viabilidad del proyecto. Se procedió a hallar el valor presente neto VPN y la tasa interna de retorno TIR para evaluar si el reactor es o no es rentable.

5.13.1 Tasa interna de oportunidad TIO. La TIO es la inversión mínima que se está dispuesta a ganar en una empresa al iniciar un proyecto²²¹. Esta depende del IPC, el DTF y la tasa de inversión esperada por Laboratorios Coaspharma (23%) En la tabla 64 está registrado el DTF diario para el año 2020 cuyo promedio sirve para determinar el TIO, y por medio de la Ecuación 42 se muestra cómo se halla esta tasa interna de Oportunidad.

²²¹ APUNTES DEL PROFE K DUSSAN sobre Gerencia Financiera: 3. ¿QUÉ ES LA TASA TÉCNICA DE PROYECCIÓN Y LA TASA INTERNA DE OPORTUNIDAD? [en línea]. [Fecha de consulta: Jul 16, 2020]. Disponible en: <http://karlosdussan.blogspot.com/2011/12/que-es-la-tasa-interna-de-oportunidad.html>

Ecuación 42. Fórmula de Tasa Interna de Oportunidad

$$TIO = (\text{Promedio DTF} + 1) * (IPC + 1) * (1 + \text{tasa esperada por inversionistas}) - 1$$

Fuente: SEPULVEDA CASTAÑEDA, Angie Vanessa. Estudio de factibilidad para la creación de un restaurante con especialidad en carne de búfalo y ventas al detal en la ciudad de Bogotá D.C [en línea] Fundación Universidad de América, 2019.

Tabla 64. DTF año 2020

| Fecha | DTF |
|-------------------|-------|
| 8/05/2020 | 4.53% |
| 7/05/2020 | 4.53% |
| 6/05/2020 | 4.53% |
| 5/05/2020 | 4.53% |
| 4/05/2020 | 4.53% |
| 2/05/2020 | 4.66% |
| 1/05/2020 | 4.66% |
| 30/04/2020 | 4.66% |
| 29/04/2020 | 4.66% |
| 28/04/2020 | 4.66% |
| 27/04/2020 | 4.66% |
| 25/04/2020 | 4.52% |
| 24/04/2020 | 4.52% |
| 23/04/2020 | 4.52% |
| 22/04/2020 | 4.52% |
| 21/04/2020 | 4.52% |
| 20/04/2020 | 4.52% |
| 18/04/2020 | 4.43% |
| 17/04/2020 | 4.43% |
| 16/04/2020 | 4.43% |
| 15/04/2020 | 4.43% |
| 14/04/2020 | 4.43% |
| 13/04/2020 | 4.43% |
| 11/04/2020 | 4.42% |
| 10/04/2020 | 4.42% |

Fuente: DolarWeb. DTF, Deposito a Termino Fijo en Colombia 4.53 %. [En línea]. <https://dolar.wilkinsonpc.com.co/dtf.html>. [Consultado: Jul 16, 2020].

El resto de la tabla 64 se encuentra en el [ANEXO H.](#)

Con un DTF promedio de 4.504704%, IPC de 3.15% y la tasa de inversión esperada por Laboratorios Coaspharma mencionada anteriormente, el TIO es del 32.59%

5.13.2 Valor presente neto VPN. Se usa para evaluar un proyecto a largo plazo con el fin de maximizar la inversión. Cuando su resultado es positivo la inversión se incrementará considerablemente; si su resultado es 0, la empresa recuperará la inversión de forma exacta; y si su resultado es menor a 0, la inversión en la empresa será una pérdida.²²² Se calcula con la expresión:

Ecuación 43. Valor Presente Neto

$$VPN = -A + \sum_{i=1}^n \frac{FNE}{(1 + TIO)^n}$$

Fuente: RAMÍREZ, Iván. ¿Qué es una conexión VPN, para qué sirve y qué ventajas tiene? [En línea]. Xataka. (-05-15T17:01:36+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.xataka.com/basics/que-es-una-conexion-vpn-para-que-sirve-y-que-ventajas-tiene>

Con A como la inversión a tiempo presente, n como el tiempo en años, FNE como el flujo neto de efectivo en el periodo “n” y TIO como la Tasa Interna de Oportunidad, el VPN del proyecto es 112,035,453 pesos colombianos, mayor a 0 e indica que el proyecto es viable.

5.13.3 Tasa interna de rentabilidad TIR. Esta es la tasa de interés que genera un proyecto, el porcentaje de pérdida o beneficio que tendrá el proyecto; y su mayor característica es que se complementa con el valor presente neto debido a que la TIR está definida a un VPN igual a 0, es decir, es la tasa de interés que recupera la inversión del proyecto.²²³ Cuando la TIR es mayor que la TIO, el proyecto es viable.

Ecuación 44. Tasa Interna de Retorno

$$VPN = 0 = -A + \sum_{i=1}^n \frac{FNE}{(1 + TIR)^n}$$

Fuente: elaboración propia, basada en RAMÍREZ, Iván. ¿Qué es una conexión VPN, para qué sirve y qué ventajas tiene? [En línea]. Xataka. (-05-15T17:01:36+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.xataka.com/basics/que-es-una-conexion-vpn-para-que-sirve-y-que-ventajas-tiene>

²²² RAMÍREZ, Iván. ¿Qué es una conexión VPN, para qué sirve y qué ventajas tiene? [En línea]. Xataka. (-05-15T17:01:36+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.xataka.com/basics/que-es-una-conexion-vpn-para-que-sirve-y-que-ventajas-tiene>

²²³ Administración Financiera Víctor López UMG: TIR, VPN, TIO Y WACC [en línea]. [Fecha de consulta: Jul 16, 2020]. Disponible en: <http://admonfinanzasumg.blogspot.com/p/tir-vpn-tio-y.html>

Bajo la asistencia de las funciones financieras del programa Microsoft Office Excel 2016, la TIR da 38%, mayor que la TIO de 32.59% e indica que el proyecto es viable.

5.13.4 Competencia en el mercado. El precio de venta en el proyecto es menor al precio de venta de los estándares primario y secundario. Lo que lo hace competente en el mercado y asequible para los posibles clientes objetivos.

6 CONCLUSIONES

- De acuerdo con la bibliografía consultada y teniendo en cuenta los efectos sobre el medio ambiente, se selecciona la beta zeolita como el catalizador adecuado para el proceso de acilación de Friedel-Crafts, por su bajo impacto ambiental y el costo de adquisición. Las condiciones de operación para la síntesis de 4 isobutilacetofenona son de 1.52 bares de presión y temperaturas en el rango de 100°C a 170°C
- Mediante metodología PUGH se seleccionó la patente CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. US 7,087,791, como artículo base, debido que el mismo era el que contaba con mayor información respecto a variables relevantes a la hora de realizar la deducción de los parámetros de la ley de velocidad inherentes a la reacción, y a su vez sobre el procedimiento de síntesis de 4-isobutilacetofenona cuyo método consiste en la acilación de Friedel-Crafts de Isobutilbenceno, con anhídrido acético, como agente acilante, beta zeolita como catalizador ácido y nitrobenceno como material inerte.
- Como parámetros del escalamiento del proceso reactivo se identificó una conversión del aproximadamente 50% de Isobutilbenceno, 13.742 Kg de beta Zeolita, Una Longitud de 1.2191 m de Reactor, un área superficial de 0.7266 m² y un número de Reynolds de 50.24 para las tuberías y de 2.11 para la coraza. El material inerte (nitrobenceno) cumple la función de remover el oxígeno presente en la unidad catalítica para prevenir riesgos por combustión y a su vez para absorber el calor de la reacción, este tiene una relación molar de 2.75 a Isobutilbenceno con el que se logra una fracción molar de 10% para 4 isobutilacetofenona. El material inerte y el anhídrido acético ambos adicionalmente cumplen la función de aumentar la velocidad másica de la mezcla reactiva.
- Se realizó el análisis financiero respectivo del proceso mediante el indicador Valor Presente neto (VPN) con un valor de 112,035,453 pesos colombianos a un plan de producción del 33% de lo esperado en ventas, siendo este un proyecto factible económicamente.

7. RECOMENDACIONES

- Se debe tener disponibilidad del equipo de cromatografía en el momento en el que se empiezan a realizar las degradaciones.
- En el diseño experimental propuesto en la tabla 17, se debe cambiar los medios de disolución de agua y solución ácida pH 4 por mezclas de los mismos con acetonitrilo para así asegurar la disolución del ibuprofeno.
- Realizar la experimentación por beta zeolita mediante el seguimiento de un diseño experimental en el que se modifique como variables independientes, a la temperatura, la agitación en el reactor, la relación molar de los reactivos y productos para isobutilbenceno y la masa del catalizador.
- Acompañar del estudio cinético el uso de técnicas espectroscópicas para la validación de la formulación del mecanismo de reacción
- Utilizar catalizadores modificados con cationes de tierras raras para indagar más sobre la formación de agentes secundarios de la reacción y así poder formular diseños orientados a la maximización de la selectividad de la reacción.
- Variar el uso de solventes que desfavorezcan a la posición para' con el fin de estudiar el comportamiento de la reacción
- Hacer un seguimiento de la concentración de residuos para estudiar la participación de reacciones secundarias y mejorar la precisión de la ley de velocidad encontrando actores físicos que influyen en esta como la desactivación y el envenenamiento del catalizador.
- Hacer un estudio por Distribución de Tiempos de residencia para el conocimiento de la dinámica de la reacción en flujo laminar y así abordar puntos muertos en el reactor diferencial.
- Plantear un proceso Batch catalítico para planes de producción pequeños con la recuperación y reintegración del catalizador al proceso.
- Experimentar con escenarios de baja turbulencia y diámetros de partícula grandes para investigar sobre la influencia de la transferencia de masa en la velocidad de la reacción y así mismo en el diseño de los reactores.

- El 4-isobutilacetofenona no es el único precursor común de muchos medicamentos y es poco lo que se reporta en investigación de este compuesto, por lo que hay una gran oportunidad en investigación sobre compuestos relacionados y la industria de químicos finos.
- Pensar las corrientes de refrigeración como corrientes íntegras del proceso debido a que así se encuentra información sobre las resistencias térmicas por transferencia de calor gracias al fouling para solventes orgánicos y aceites. Así mismo es más económico que pensar en servicios auxiliares.
- Para planes de producción mayores, se puede intensificar el proceso con facilidad gracias a la irreversibilidad de la reacción.
- El diseño de intercambiadores de calor compactos también puede ser una opción para la fabricación del 4-isobutilacetofenona en caso de necesitar procesos continuos y no por lotes, pero a baja producción.
- Un alto número de Reynolds asegura el comportamiento tradicional del reactor y mejora las condiciones térmicas de este, pero para planes de producción pequeños, disminuye la conversión en el reactor.
- Es de vital importancia profundizar en el impacto ambiental que hay en el método tradicional de síntesis de 4-isobutilacetofenona y realizar más estudios comparados con la implementación de la Beta-Zeolita como alternativa verde.
- Determinar datos de coeficientes de difusividad y de transferencia de masa convectiva para modelamientos más robustos.
- Mayores flujos requieren mayores presiones y, por lo tanto, mayores diámetros de partícula en el lecho para tener resultados consistentes. Esto puede representar un problema si lo que se busca es controlar la transferencia de masa.
- Un lecho fijo dificulta la posibilidad de recuperar el catalizador y obliga a hacer un mantenimiento manual del reactor por lo que puede representar un riesgo.

- Hacer estudios preliminares en el diseño para determinar escenarios donde pueda formarse puntos calientes y así evadirlos como estrategia de prevención de riesgos visto desde la seguridad industrial.
- Estudiar la participación de los fenómenos de transporte en flujo axial y flujo radial.
- Integrar aletas en las tuberías puede brindar la opción de compactar el reactor.
- Estudiar los equilibrios de fases, para poder hacer cálculos sin parámetros faltantes con resultados más precisos por parte de los simuladores en ingeniería.
- Para una mayor capacidad de producción, variar la relación molar del anhídrido acético y del nitrobenzeno permite lograr con facilidad la turbulencia y el comportamiento de pistón en el reactor multi-tubular. Esto demandará un reactor más grande con un mayor número de tubos para mantener caídas de presión consistentes.
- Asistir el diseño por programación utilizando software de uso libre con una potencia de cómputo mayor con un equipo con capacidad de procesamiento necesario para resultados más precisos que puedan modelar adecuadamente el comportamiento del reactor.

BIBLIOGRAFÍA

<197> Spectroscopic Identification Test. [En línea]. USP online online.uspnf.com. [Consultado: Abr 18, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-37232E7C-5275-4B7B-9007-9587E166E4C1_2en-US

Acetic anhydride. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetic-anhydride-ethyl-acetate>

Administración Financiera Victor López UMG: TIR, VPN, TIO Y WACC [en línea]. c [Fecha de consulta: Jul 16, 2020]. Disponible en: <http://admonfinanzasumg.blogspot.com/p/tir-vpn-tio-y.html>

ALEX, Mayra y CORAL, ra Barrero. ¿Qué es un estado de resultados y cómo hacerlo? [En línea]. Siigo. (-12-05T20:21:37+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.siigo.com/glosario-financiero/que-es-un-estado-de-resultados/>

APUNTES DEL PROFE K DUSSAN sobre Gerencia Financiera: 3. ¿QUÉ ES LA TASA TÉCNICA DE PROYECCIÓN Y LA TASA INTERNA DE OPORTUNIDAD?[en línea]. d [Fecha de consulta: Jul 16, 2020]. Disponible en: <http://karlosdussan.blogspot.com/2011/12/que-es-la-tasa-interna-de-oportunidad.html>

ASMUS, Paul A. Determination of 2-(4-1sobutylphenyl) propionic acid in bulk drug and compressed tablets by reversed-phase highperformance liquid chromatography *Journal of Chromatography*, 331. 1985, pp. 169-176

制备酰化催化剂的方法. Inventor(es): B. YILMAZ, *et al.* China, CN103748038B. pp. 31.

BARTLE, K. D. Industrial Aromatic Chemistry, Raw Materials—Processes—Products: H. G. Franck and J. W. Stadelhofer Springer-Verlag, Heidelberg, 1988, Pp. Xiv + 486, ISBN 3540 189408. Industrial Aromatic Chemistry, Raw Materials—Processes—Products: H. G. Franck and J. W. Stadelhofer Springer-Verlag, Heidelberg, 1988, Pp. Xiv + 486, ISBN 3540 189408. 1988. pp. 1310

Benzene. [En línea]. PUBCHEM. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzene#section=2D-Structure>

BEZOUHANOVA, Cvetana P. Synthesis of aromatic ketones in the presence of zeolite catalysts. *Applied Catalysis A, General*. 2002, vol. 229, nro. 1. pp. 127-133

The BHC Company Synthesis of Ibuprofen A Greener Synthesis of Ibuprofen Which Creates Less Waste and Fewer Byproducts. [En

línea]. <https://www.epa.gov/greenchemistry>. [Consultado: 15/03/20]. Disponible en: <https://www.epa.gov/>

The BHC Company: Synthesis of Ibuprofen. [En línea]. EPA. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://www.epa.ohio.gov/portals/41/p2/ibuprofencasestudy.pdf>

The BHC Company: Synthesis of Ibuprofen. [En línea]. [Consultado: 1/04/2020]. Disponible en: <https://www.epa.ohio.gov/portals/41/p2/ibuprofencasestudy.pdf>

BIRD, Robert. Fenómenos de Transporte. 2a ed. México: Limusa Wiley, 2006. 644 p. ISBN 9681863658

BRICEÑO DUQUE, María Alejandra y CASAS LEÓN, María Fernanda. Evaluación de la Remoción de Amoxicilina Mediante el Uso de Bentonita Modificada por la Técnica de Delaminación [en línea] Fundación Universidad de América, 2020. [Consultado: 20-feb-]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.11839/7773>

BROWN, Theodore L.; LEMAY, H. Eugene y GARCÍA HERNÁNDEZ, Ana Elizabeth. Química, la ciencia central (12a. ed.). 9th ed. Distrito Federal: Pearson Educación, 2004.

C. CORY, Wendy; HARRIS, Corbyn y MARTINEZ, Sabrina. Accelerated degradation of ibuprofen in tablets. 2010,

CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. Inventor(es): JASRA, RAKSH V.; TYAGI, BEENA y BADHEKA, YOGIRAJ, Mansukhlal. EP1670738B1. 21/06/. pp. 5.

CÁMARA, M., *et al.* Desarrollo y validación de un método analítico indicativo de estabilidad por CLAR para la evaluación de la pureza cromatográfica y la cuantificación simultánea de ibuprofeno y su compuesto relacionado 4-isobutilacetofenona en materias primas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2017, vol. 48, pp. 58-70

CÁMARA, María Silvia, *et al.* Desarrollo y validación de un método analítico indicativo de estabilidad por CLAR para la evaluación de la pureza cromatográfica y la cuantificación simultánea de ibuprofeno y su compuesto relacionado 4-isobutilacetofenona en materias primas. [En línea]. Redalyc. [Consultado: 16/05/20]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956617007.pdf>

CAMPO USUGA, Dayanna Elizabeth y CASTAÑEDA VALLEJO, Jennifer Melissa. VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN PARA DESLORATADINA 0,05% SOLUCION ORAL EN LABORATORIOS COASPHARMA S.A.S. [en línea] Fundación Universidad de América, 2020. 34 p.

CAMPS, Pelayo; VÁSQUEZ, Santiago y ESCOLANO, Carmen. QUÍMICA FARMACÉUTICA, Tomo 1. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2009. 132 p.

Caneca Plástica De 30 Litros Tapa Zuncho Nueva - 3 Unidades - \$ 165.000. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://articulo.mercadolibre.com.co/MCO-566153538-caneca-plastica-de-30-litros-tapa-zuncho-nueva-3-unidades- JM>

CARBALLO SUÁREZ, Luis María. Introducción a la catálisis heterogénea. Bogotá.: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ingeniería, 2002. ISBN 9587012070

CARDA, Miguel. Metodología Sintética Aplicada a la Síntesis de Fármacos. [En línea]. Wordpress. [Consultado: 20/03/20]. Disponible en: <https://pmcarda.files.wordpress.com/2015/02/tema4-antiinflamatorios1.pdf>

CARLSON, Eric. Don't Gamble With Physical Properties For Simulations. *Chemical Engineering Progress (CEP Magazine)*. 1996a, pp. 36-38

CARROLL, Matt y WU, Kyle. Technical and Economic Assessment of the Production of IBAP from IBB and Ac₂O. [En línea]. <https://matthewayne.com/project/ibuprofen-plant/>. (14 de Enero). [Consultado: 20 de Febrero 2020].

CAVIGLIOLI, Gabriele, *et al.* Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2002,

CAVIGLIOLI, Gabriele, *et al.* Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2002a, vol. 30, nro. 3. pp. 499-509

CERRATO, G., *et al.* Micro-TiO₂ coated glass surfaces safely abate drugs in surface water. *Journal of Hazardous Materials*. 2019a, vol. 363, pp. 328-334

CHAPRA, Steven C. y CANALE, Raymond P. Métodos numéricos para ingenieros (7a. ed.). Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana, 2015. 572 p. ISBN 6071512948

ChemicalBook. Zeolite CAS#: 1318-02-1. [En línea]. [Consultado: May 27, 2020]. Disponible en: https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB6330194_EN.htm

CHUKANOV, N. V. Infrared spectra of mineral species. Dordrecht: Springer, 2014.

Cientific Fischer. 4'-Isobutylacetophenone, 97%, Acros Organics. [En línea]. <https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=AC448820500&productDescription=4+-ISOBUTYLACETOPHENONE%2C+50GR&vendorId=VN00032119&countryCode=US&language=en>. [Consultado: 24/09/019].

Consejo Nacional de Estupefacientes-, CNE. GUÍA PARA SOLICITAR EL CERTIFICADO DE CARENCIA DE INFORMES POR TRÁFICO DE ESTUPEFACIENTES Y AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS PARA EL MANEJO DE SUSTANCIAS Y PRODUCTOS QUÍMICOS CONTROLADOS. [En línea]. <https://www.minjusticia.gov.co>. [Consultado: May 13, 2020]. Disponible en: <https://www.minjusticia.gov.co/Portals/0/CCITE/Guia%20solicitud%20de%20CCITE%202019.pdf>

CORTES HENAO, Luis Fernando. Zeolitas II. *Departamento de Ciencias Humanas*.

Criba. CATÁLISIS HETEROGENEA. [En línea]. [Consultado: 30/09/2019]. Disponible en: <http://www.criba.edu.ar/cinetica/reactores/Capitulo%2010.pdf>

DE LA TORRE, Daniela. Síntesis Del Ibuprofeno a Partir Del Benceno. Síntesis Del Ibuprofeno a Partir Del Benceno. Universidad Autónoma de Nuevo León:

Digemid. Estándares de Sustancias Controladas. [En línea]. [Consultado: 30/09/2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos Farmaceuticos/Diccionarios/D Est Sustancias Controladas.pdf>

DolarWeb. DTF, Deposito a Termino Fijo en Colombia 4.53 %. [En línea]. <https://dolar.wilkinsonpc.com.co/df.html>. [Consultado: Jul 16, 2020].

Doraiswamy y L.K. Chemical Reaction Engineering. 1st ed. Boca Raton: CRC Press Inc, 2013a. ISBN 9781439831229

DOUGLAS M., Douglas. Conceptual Design of Chemical Processes. 1st ed. University of Massachusetts: McGraw Hill, 1988. ISBN 0070177627

EDGAR, Thomas; HIMMELBLAU, Davi y LASDON, Leon. OPTIMIZATION OF CHEMICAL PROCESSES. 2nd ed. McGraw-Hill chemical engineering series, 2001. 383 p.

EDGAR, Thomas; HIMMELBLAU, David y LASDON, Leon. Optimization of Chemical Processes. 2nd ed. McGraw-Hill Higher Education, 2001. 383 p.

Process for Producing Ibuprofen. Inventor(es): ELANGO, VARADARAJ y ET AL. US, EP0284310B1. 11/09/91. pp. 4.

EPOLD, Irina, *et al.* Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices. 2012, pp. 3

ESCOBEDO DAVID, Nicolás. Simulación por computador de un reactor de lecho fijo para hidrodesulfurización [en línea]Bogotá - Uniandes, 2006.

FAO. COSTOS DE PRODUCCION. [En línea]. [Consultado: Jul 15, 2020]. Disponible en: <http://www.fao.org/3/v8490s/v8490s06.htm>

FARMER, Sherri, *et al.* Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets . [En línea]. [Consultado: May 16, 2020]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/97ec/fe23ffc7230a9a9aad93e948769783088c1b.pdf>

Flujo de caja - Definición, qué es y concepto. [En línea]. Economipedia. (-04-28T18:10:13+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/flujo-de-caja.html>

FOGLER Scott. Elementos de ingeniería de las reacciones químicas. 4a ed. Naucalpan de Juárez, Estado de México: Prentice Hall, 2008. 13 p. ISBN 0130473944

FOGLER, Scott. Elementos de Ingeniería de las Reacciones Químicas. México, S.A. de C.V.: Prentice Hall, 2006. 656 p. ISBN 978-970-26-1198-1

Process for acylation or alkylation of aromatic compounds in hydrogen fluoride. Inventor(es): GARZA DE LA, EDWARD, M, *et al.* US 5,185,469. Feb 9,.

GEANKOPLIS, Christie John. Procesos de Transporte y Principios de Procesos de Separación. 4ta ed. México: CECSA, 2006. 457 p. ISBN 9702408563

Geneva: World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO., 2018. pp. 91.

Gobierno de Caldas. [En línea]. [Consultado: Jul 15, 2020]. Disponible en: <https://caldas.gov.co>

Grupo Bancolombia. Tabla Macroeconómica Proyectada. [En línea]. [Consultado: 15/07/2020]. Disponible en: <https://www.grupobancolombia.com/wps/portal/empresas/capital-inteligente/investigaciones-economicas/publicaciones/tablas-macroeconomicos-proyectados>

GUNNEWEGH, Eric A.; GOPIE, Saritha S. y VAN BEKKUM, Herman. MCM-41 Type Molecular Sieves as Catalysts for the Friedel-Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene. MCM-41 Type Molecular Sieves as Catalysts for the Friedel-Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene. 1996. pp. 151-158

HARRINGTON, Peter J. y LODEWIJK, Eric. Twenty years of naproxen technology. *Organic Process Research & Development*. 1997, vol. 1, nro. 1. pp. 72-76

HARVEY, Gillian y MÄDER, Georg. The shape-selective acylation of 2-methoxynaphthalene, catalyzed by zeolites Y, beta and ZSM-12. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 1992, vol. 57, nro. 4. pp. 862-868

HIGGINS, J. B., *et al.* The framework topology of zeolite beta. *Zeolites*. 1988, vol. 8, nro. 6. pp. 446-452

Huijuan Wei, *et al.* Determination of different acid sites in Beta zeolite for anisole acylation with acetic anhydride. 2013, pp. 1

Ibuprofen. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-3AE829EE-D54E-424A-A752-A5B601B6987E_4_en-US?source=Search%20Results&highlight=IBUPROFEN

Ibuprofen Oral Suspension. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-1031FAFB-4C02-4B6A-94A7-2C71DAAD55BC_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=ibuprofen

IBUPROFEN RELATED COMPOUND C [En línea]. Store USP. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1335541-R06930.pdf>

Ibuprofen Tablets. [En línea]. USP-online. [Consultado: 20/04/20]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-B108D32E-F28B-41A3-84C7-62D1C4F37646_1_en-US?source=Search%20Results&highlight=ibuprofen%20tablets

Ibuprofeno. [En línea]. PubChem. (Sep 16,). [Consultado: Ene 25, 2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>

Ibuprofeno. [En línea]. Vademecum. (Abr 08,). [Consultado: Ene 25, 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ibuprofeno-m01ae01>

Índice de Precios al Consumo (IPC) - Definición, qué es y concepto. [En línea]. Economipedia. (-12-15T17:52:18+00:00). [Consultado: Jul 15, 2020]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/ipc-indice-precios-al-consumo.html>

INVEST IN BOGOTA. Farmacéuticos. Bogotá. Pedro Rivera. [En línea]. [Consultado: 11/09/2019]. Disponible en: <https://es.investinbogota.org/sectores-de-inversion/farmaceuticos-en-bogota>

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Compendio de normas para trabajos escritos. NTC-1486-6166. Bogotá D.C. El instituto, 2018 ISBN 9789588585673 153 p.

Irina Epold, Niina Dulova, Yelena Veressinina, Marina Trapido. Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton Treatment and other Related Processes for Degradation of Ibuprofen and Sulfamethoxazole in Different Aqueous Matrices. *Science & Technology Network, Inc.* 2012, vol. 15, nro. 2.

Isobutylbenzene. [En línea]. 15/03/2020. Disponible en: www.merckmillipore.com › de_DE › EUR › ShowDocument-File

Isobutylbenzene. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/113166?lang=en®ion=CO&gclid=EAlaQobChMI0srZv8-d6AIVUdyGCh3b1gnIEAAYASAAEqLVT_D_BwE

Isobutylbenzene. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10870#section=2D-Structure>

KERN, Donald. Procesos de Transferencia de Calor. 1st ed. McGraw Hill Book Company, Inc., 1998. 218 p.

LEVENSPIEL, Octave y TOJO BARREIRO, Gabriel. Ingeniería de las reacciones químicas. 3ª ed. México: Editorial Limusa S.A. de C.V Grupo Noriega Editores, 2004.

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 4'-ISOBUTYLACETOPHENONE. Inventor(es): LINDLEY, DANIEL D., *et al.* United States of America, 5,068,448. Nov 26, pp. 5.

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF 4'-ISOBUTYLACETOPHENONE. Inventor(es): DANIEL D. LINDLEY, PORTLAND, TEX., *et al.* 5, 068,448. Nov. 26.

Los líos de los laboratorios que eran de los hermanos Rodríguez Orejuela. [En línea]. BLU Radio. (-02-05T14:09:51-05:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.bluradio.com/economia/los-lios-de-los-laboratorios-que-eran-de-los-hermanos-rodriguez-orejuela-240771-ie435>

Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS. [En línea]. OMS. (08/). [Consultado: 25/02/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

LIU, Hongtan; PRAMUANJAROENKIJ, Anchasa y KAKAC, Sadik. Heat exchangers: selection, rating, and thermal design. CRC Press, 2012.

LOGAN, S. R. Fundamentos de Cinética Química. 1st ed. 1996a. 54-55 p.

LYNCH, David T. y EMIG, Gerhard. On the separability of catalyst activity and kinetic behavior. *Chemical engineering science*. 1989a, vol. 44, nro. 6. pp. 1275-1280

Mahiceth Quintero, *et al.* Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. *Avances en Química*. 2012, vol. 7, nro. 3. pp. 223-226

Mannepalli Lakshmi Kantam, *et al.* Friedel–Crafts acylation of aromatics and heteroaromatics by beta zeolite. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 225. 2004,

ABES XXVII CONGRESSO INTERAMERICANO DE ENGENHARIA SANITARIA E AMBIENTAL, IT-(); CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LAS ZEOLITAS NATURALES COMO MEDIO FILTRANTE. 2000.

MARTÍN, I.; SALCEDO, R. y FONT, R. MECÁNICA DE FLUIDOS Tema5. Operaciones separación sólido-fluido. *Universidad de Alicante*. 2011, pp. 15-27

MCCABE, Warren L.; SMITH, Julián C. y HARRIOT, Peter. Operaciones unitarias en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. 1133 p.

MCCOMBIE, Trevor Frank. The fine organic chemicals industry. London: Edward Arnold, 1971.

MEDINA ARCE, Enrique. UNIDAD 1A INTRODUCCIÓN A LA ESTRATEGIA DE DISEÑO. [En línea]. [Consultado: 2/10/2019]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/procesosesiqie/modulos-del-curso/modulos-del-curso-1/unidad-1?authuser=0>

MEJÍA, Julio Eduardo; BOLAÑOS, Javier Oswaldo y RODRÍGUEZ, Jorge Enrique. USO DE LA ESPECTROSCOPIA IR PARA ESTUDIAR LA TRANSFORMACIÓN TÉRMICA QUE EXPERIMENTA UNA ARCILLA CAOLINÍTICA. *Revista EIA*. 2012, nro. 18. pp. 91-103

MÉNDEZ-ARRIAGA, Fabiola; ESPLUGAS, Santiago y GIMÉNEZ, Jaime. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Research*. 2010a, vol. 44, nro. 2. pp. 589-595

MÉNDEZ-ARRIAGA, Fabiola; ESPLUGAS, Santiago y GIMÉNEZ, Jaime. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. *Water Research*. 2010b, vol. 44, nro. 2. pp. 589-595

MILLAR, Ross W. y PHILBIN, Simon P. Clean nitrations: Novel syntheses of nitramines and nitrate esters by nitrodesilylation reactions using dinitrogen pentoxide (N₂O₅). *Tetrahedron*. 1997, vol. 53, nro. 12. pp. 4371-4386

Mintrabajo. Salario mínimo para 2020 será de \$877.802. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: https://www.mintrabajo.gov.co/prensa/mintrabajo-es-noticia/2019/-/asset_publisher/5xJ9xhWdt7lp/content/salario-m-c3-adnimo-para-2020-ser-c3-a1-de-877.802

MORA MOSQUERA, Juliana. Evaluación energética de esquemas tecnológicos para el proceso de gasificación en reactores de lecho fijo utilizando Aspen Plus [en línea]Fundación Universidad de América, 2018. [Consultado: -02-28]. Disponible en: <https://repository.uamerica.edu.co/handle/20.500.11839/6724>

Mukesh Doble y Anil Kumar Kruthiventi. *Green Chemistry and Engineering*. US: Academic Press, 2007.

Ley 100 de 1993. 1993.

OHTANI, B. Chapter 10 - Photocatalysis by Inorganic Solid Materials: Revisiting its Definition, Concepts, and Experimental Procedures. En: ELDIK, Rudi van y STOCHEL, Grażyna, eds. *Academic Press*, 2011. pp. 395-430

OMS. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. [En línea]. [Consultado: 31/03/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

ORTIZ L., Juan Carlos, *et al.* Impurezas orgánicas observadas en el proceso de manufactura de las Sustancias Activas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2016, pp. 9

P. Andy, J. Garcia-Martinez, G. Lee, H. Gonzalez, C. W. Jones, and M. E. Davis. Acylation of 2-Methoxynaphthalene and Isobutylbenzene over Zeolite Beta. 2000,

P. Andy, *et al.* Acylation of 2-Methoxynaphthalene and Isobutylbenzene over Zeolite Beta. *Ideal*. 2000, nro. 192. pp. 222-223

PAPADAKIS, Emmanouil. Modelling and Synthesis of Pharmaceutical Processes: Moving from Batch to Continuous. Modelling and Synthesis of Pharmaceutical Processes: Moving from Batch to Continuous. Technical University of Denmark (DTU), 2016.

PÉREZ NEBREDA, A., *et al.* Modelling of homogeneously catalyzed hemicelluloses hydrolysis in a laminar-flow reactor. *Chemical Engineering Science*. 2019, vol. 195, pp. 758-766

Phenomenex. ¿QUÉ ES LA HPLC Y CÓMO FUNCIONA? [En línea]. [Consultado: 30/09/2019]. Disponible en: <https://phenomenex.blog/2017/12/18/que-es-la-hplc/>

POLICÍA NACIONAL DE COLOMBIA DIRECCIÓN DE ANTINARCÓTICOS. BOLETÍN IV-17 SUSTANCIAS QUÍMICAS EN EL PROCESO DE PRODUCCIÓN DE ESTUPEFACIENTES “HERRAMIENTAS DE CONOCIMIENTO PARA UN CONTROL EFECTIVO”. [En línea]. <https://www.policia.gov.co/>. (Nov.). [Consultado: May, 2020]. Disponible en: <https://www.policia.gov.co/>

PRAUSNITZ, John M.; LICHTENTHALER, Rüdiger N. y DE AZEVEDO, Edmundo Gomes. Termodinámica molecular de los equilibrios de fases. Pearson Educación, 2000.

Productos. [En línea]. Laboratorios Coaspharma. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/tienda/>

PUBCHEM. 4'-Isobutylacetophenone. [En línea]. [Consultado: 17/09/2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/93214>

PUENTE, E., *et al.* Aplicación de un algoritmo evolutivo para la optimización del modelado computacional de la pirólisis de materiales. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*. 2013, vol. 29, nro. 4. pp. 208-214

QUATTROCHI, Oscar; DE ANDRIZI, Sara y LABA, Raul. Introducción a la HPLC, Aplicación y Práctica. 1st ed. 1992.

Quiénes Somos. [En línea]. Laboratorios Coaspharma. [Consultado: Sep 11, 2019]. Disponible en: <https://coaspharma.com.co/quienes-somos/>

QUINTERO, Mahiceth, *et al.* Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. Feb 20,.

QUINTERO, Mahiceth, *et al.* Síntesis y caracterización de la zeolita Beta. Feb 20,.

CATALYSED ACYLATION OF ALKYLATED BENZENE DERIVATIVES. Inventor(es): RAKSH VIR JASRA; BEENA TYAGI y YOGIRAJ MANSUKHLAL BADHEKA. US007087791B2. 02/10/. pp. 5-8.

RAMÍREZ, Iván. ¿Qué es una conexión VPN, para qué sirve y qué ventajas tiene? [En línea]. Xataka. (-05-15T17:01:36+00:00). [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible

en: <https://www.xataka.com/basics/que-es-una-conexion-vpn-para-que-sirve-y-que-ventajas-tiene>

RAO, YongFang, *et al.* Degradation of ibuprofen by a synergistic UV/Fe(III)/Oxone process. *Chemical Engineering Journal* 283 (2016). 2015, pp. 65-75

RENON, Henri y PRAUSNITZ, J. M. Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. *AIChE Journal*. 1968, vol. 14, nro. 1. pp. 135-144

Reviso. ¿Qué es un Gasto? | Términos contables. [En línea]. [Consultado: Jul 16, 2020]. Disponible en: <https://www.reviso.com/es/que-es-un-gasto/>

ROBERT B, Arthur, *et al.* Photocatalytic Degradation of Ibuprofen over BiOCl Nanosheets with Identification of Intermediates. *Journal of Hazardous Materials*. 2018,

ROJO, Francisco. Tablas de Espectroscopía Infrarroja. [En línea]. <http://depa.fquim.unam.mx/>. [Consultado: May 5, 2020]. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/TablasIR_34338.pdf

RUBIO POLÁN, Jessica. Análisis Ambiental De Una Planta Industrial De Ibuprofeno. Análisis Ambiental De Una Planta Industrial De Ibuprofeno. Universitat Politècnica de Catalunya, 2014.

RUGGERI, Giulia, *et al.* Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: Pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Research*. 2013a, vol. 47, nro. 16. pp. 6109-6121

RUGGERI, Giulia, *et al.* Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: Pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Research*. 2013b, pp. 1-13

SEBASTIÁN CUESTA, H. y LORENA MENESES, O. Infrared spectroscopy characterization of The intermediate products in ibuprofen synthetic path. 2015,

SEIDER, Warren D.; SEADER, Junior D. y LEWIN, Daniel R. Product and process design principles. 2. ed., Wiley internat. Ed New York: Wiley, 2004.

SEPULVEDA CASTAÑEDA, Angie Vanessa. Estudio de factibilidad para la creación de un restaurante con especialidad en carne de búfalo y ventas al detal en la ciudad de Bogotá D.C [en línea] Fundación Universidad de América, 2019.

SERTH, R. W. y LESTINA, Thomas G. Process heat transfer. 2nd ed., Thomas G. Lestina ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2014. ISBN 9780123977922

SERTH, Robert W. y LESTINA, Thomas. Process heat transfer: principles and applications. 1st ed. ed. Burlington, Mass: Academic Press, 2007.

SHELDON, Roger A. Catalysis: the key to waste minimization. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental AND Clean Technology*. 1997, vol. 68, nro. 4. pp. 381-388

Shell Térmico Oil B. Aceite para transferencia térmica - PDF Descargar libre. [En línea]. [Consultado: Jul 17, 2020]. Disponible en: <https://docplayer.es/25068061-Shell-termico-oil-b-aceite-para-transferencia-termica.html>

SIGMA ALDRICH. Acetic anhydride. [En línea]. [Consultado: 15/03/2020]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/242845?lang=en®ion=CO>

Sigma Aldrich. Ibuprofen Related Compound C. [En línea]. [Consultado: 17/09/2019]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/phr1146?lang=en®ion=C>

SIVASANKER, S. Where is the Metal in Metallosilicate Molecular Sieves an Examination of some Vanadosilicates. Where is the Metal in Metallosilicate Molecular Sieves an Examination of some Vanadosilicates. *Studies in Surface Science and Catalysis*. Elsevier Science & Technology, 1998. pp. 27-38 ISBN: 9780444829207

SKOOG, Douglas A.; HOLLER, F. James y CROUCH, Stanley R. Principios de análisis instrumental. 6e. Mexico, México: Cengage Learning Editores S.A. de C.V, 2008a. 135 p.

SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M. y HOLLER, E. James. Fundamentos de química analítica (9a. ed.). México, D.F: CENGAGE Learning, 2015.

SMITH, J. M. Chemical engineering kinetics (3rd edition). *AIChE Journal*. 1982, vol. 28, nro. 1. pp. 354

SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C. y ABBOTT, M. M. Introducción a la termodinámica en ingeniería química (7a. ed.). México, D.F: McGraw-Hill Interamericana, 2007. 510 p.

SOGORB SÁNCHEZ, Miguel Ángel y VILANOVA GISBERT, Eugenio. Técnicas analíticas de contaminantes químicos. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2004a. 75 p.

STORE, USP. Ibuprofen Related Compound C (0.2 mL/ampule; 3 ampules) (4-isobutylacetophenone). [En línea]. [Consultado: 17/09/2019]. Disponible en: https://store.usp.org/OA_HTML/ibeCCTpltmDspRte.jsp?item=31840

SUIB, Steven L. A review of open framework structures. *Annual Review Materials Science*. 1996, vol. 26, pp. 135-151

SULIKOWSKI, B.; OLEJNICZAK, Z. y CORBERAN, V. Cortes. Faujasite Catalysts Promoted with Gallium Oxide: A Physicochemical Study. *The Journal of physical chemistry*. 996, vol. 100, nro. 24. pp. 10323-10330

SZABÓ, R. K., *et al.* Phototransformation of ibuprofen and ketoprofen in aqueous solutions. *Chemosphere*. 2011a, vol. 84, nro. 11. pp. 1658-1663

Tarifas de energía | Enel-Codensa. [En línea]. [Consultado: Aug 14, 2020]. Disponible en: <https://www.enel.com.co/content/enel-co/es/megamenu/personas/tarifas-energia-enel-codensa.html>

TORRE, Daniela De la. Ibuprofeno. [En línea]. [Consultado: Mar 15, 2020]. Disponible en: <https://www.academia.edu/14635140/ibuprofeno>

<857> Ultraviolet-Visible Spectroscopy. [En línea]. online.uspnf.com. [Consultado: Abr 18, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-4C5C1937-524A-4BED-95E7-384EDE3745E0_3_en-US

Unidad de bomba Agilent 1100 1200 Asamblea G1311-60001 para G1311 o G1312. [En línea]. eBay. [Consultado: Jul 13, 2020]. Disponible en: <https://www.ebay.es/itm/Agilent-1100-1200-Pump-Drive-Assembly-G1311-60001-for-G1311-or-G1312-/272282520476>

United States Pharmacopeia. First Supplement to USP 43–NF 38. [En línea]. [Consultado: 1/04/2020]. Disponible en: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-commentary/usp-43-nf-38-1s-commentary-rev-20200205.pdf?_ga=2.171967331.1360908653.1585802829-1776232889.1583967887&_gac=1.126035327.1583967905.CjwKCAjwmKLzBRBeEiwACCVihhcBMYnF6-TfKZ04hXjAnAK9yiH9Kdz7z7sMDATYyd5e QkJnOAn4RoC zEQAvD BwE

United States Pharmacopeia. Ibuprofen Related Compound C (0.2 mL/ampule; 3 ampules) (4-isobutylacetophenone). [En línea]. [Consultado: 9/04/2020]. Disponible en: https://store.usp.org/OA_HTML/ibeCCTpltmDspRte.jsp?item=31840

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION PREPARED BY THE COUNCIL OF EXPERTS AND ITS EXPERT COMMITTEES. The United States

Pharmacopeia – National Formulary. USP 41 – NF 36. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville. Baltimore: United Book Press, Inc, pp. 2109.

USP. VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES. [En línea]. USP-Online. [Consultado: Mar 15, 2020]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-E2C6F9E8-EA71-4B72-A7BA-76ABD5E72964_4_en-US?source=

VANOY VILLAMIL, Michael Nicolás. Deshidratación catalítica de D-xilosa con sólidos ácidos para la producción de furfural [en línea] Universidad Nacional del Litoral, 2015.

VARGAS-RODRÍGUEZ, Yolanda Marina, *et al.* El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio. *Educación química*. 2016, vol. 27, nro. 1. pp. 30-36

VÁZQUEZ R., Alma y CERVANTES R., Patricia. Impurezas Orgánicas en Medicamentos. [En línea]. [Consultado: 30/09/2019]. Disponible en: https://www.farmacopea.org.mx/cursos/feum_usp17/SesionVII-2.pdf

ZENG, Jinhui, *et al.* Degradation of pharmaceutical contaminant ibuprofen in aqueous solution by cylindrical wetted-wall corona discharge. *Chemical Engineering Journal*. 2015a, vol. 267, pp. 282-288

Zeolyst Internationa- Zeolita Beta. [En línea]. Zeolyst International. [Consultado: Jun 15, 2020]. Disponible en: <https://www.zeolyst.com/our-products/standard-zeolite-powders/zeolite-beta.html>

ANEXOS

ANEXO A

DEDUCCIÓN DE LA LEY DE VELOCIDAD PARA LA SÍNTESIS POR BETA-ZEOLITA (ADSORCIÓN DE ISOBUTILBENCENO, ANHÍDRIDO ACÉTICO Y 4-ISOBUTILACETOFENONA)

$[IBB]$ = Concentración de Isobutilbenceno

$[Ac_2O]$ = Concentración de Anhídrido Acético

$[IBAP]$ = Concentración de 4-Isobutilacetofenona

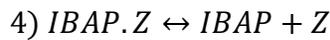
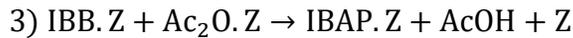
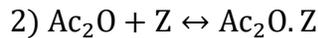
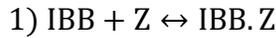
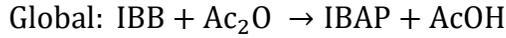
$[IBB.Z]$ = Concentración de complejo Isobutilbenceno-Sitio Activo

$[Ac_2O.Z]$ = Concentración de complejo Anhídrido Acético – Sitio Activo

$[IBAP.Z]$ = Concentración de complejo 4-Isobutilacetofenona – Sitio Activo

C_v = Concentración de Sitios Activos de Catalizador Disponibles

C_t = Concentración de Sitios Activos de Catalizador Totales (Concentración de Catalizador)



$$1) K_{IBB} = \frac{[IBB.Z]}{[IBB] * C_v}$$

$$2) K_{Ac_2O} = \frac{[Ac_2O.Z]}{[Ac_2O] * C_v}$$

$$3) r_s = k_s * [IBB.Z] * [Ac_2O.Z]$$

$$4) K_{IBAP} = \frac{[IBAP.Z]}{[IBAP] * C_v}$$

$$1) K_{IBB} * [IBB] * C_v = [IBB.Z]$$

$$2) K_{Ac_2O} * [Ac_2O] * C_v = [Ac_2O.Z]$$

$$4) K_{IBAP} * [IBAP] * C_v = [IBAP.Z]$$

1) 2) 4) in 5)

$$C_t = C_v + K_{IBB} * [IBB] * C_v + K_{Ac_2O} * [Ac_2O] * C_v + K_{IBAP} * [IBAP] * C_v$$

$$C_t = C_v * (1 + K_{IBB} * [IBB] + K_{Ac_2O} * [Ac_2O] + K_{IBAP} * [IBAP])$$

$$6) \frac{C_t}{1 + K_{IBB} * [IBB] + K_{Ac_2O} * [Ac_2O] + K_{IBAP} * [IBAP]} = C_v$$

1) 2) in 3)

$$r_s = k_s * K_{IBB} * [IBB] * C_v * K_{Ac_2O} * [Ac_2O] * C_v$$

$$7) r_s = k_s * K_{IBB} * [IBB] * K_{Ac_2O} * [Ac_2O] * C_v^2$$

6) in 7)

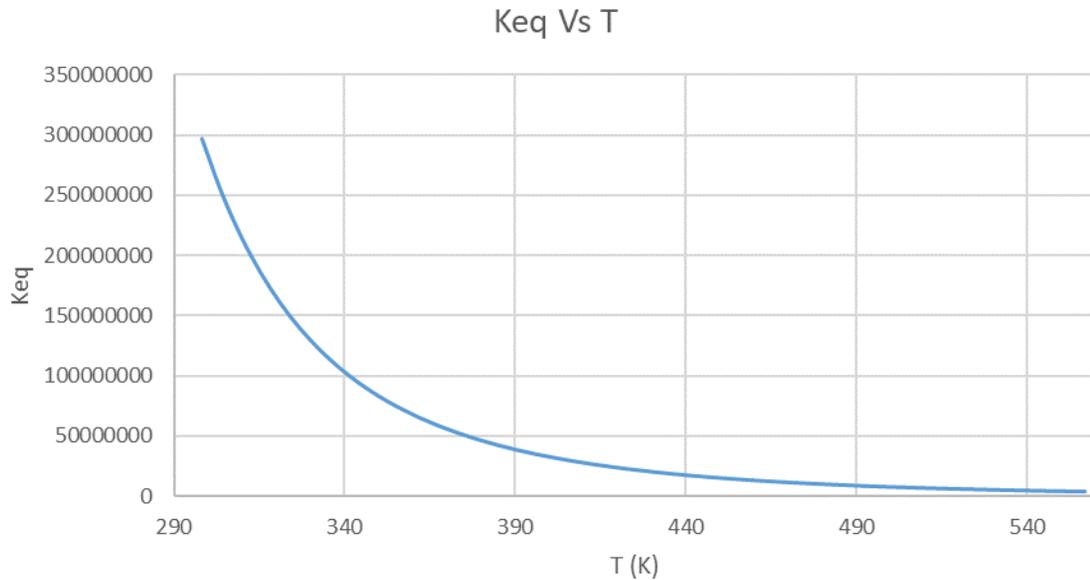
$$r_s = \frac{k_s * K_{IBB} * [IBB] * K_{Ac_2O} * C_t^2}{(1 + K_{IBB} * [IBB] + K_{Ac_2O} * [Ac_2O] + K_{IBAP} * [IBAP])^2}$$

Los modelos propuestos de Langmuir Hinshelwood contemplan las posibles combinaciones en las que ocurre adsorción de los reactivos y productos.

ANEXO B

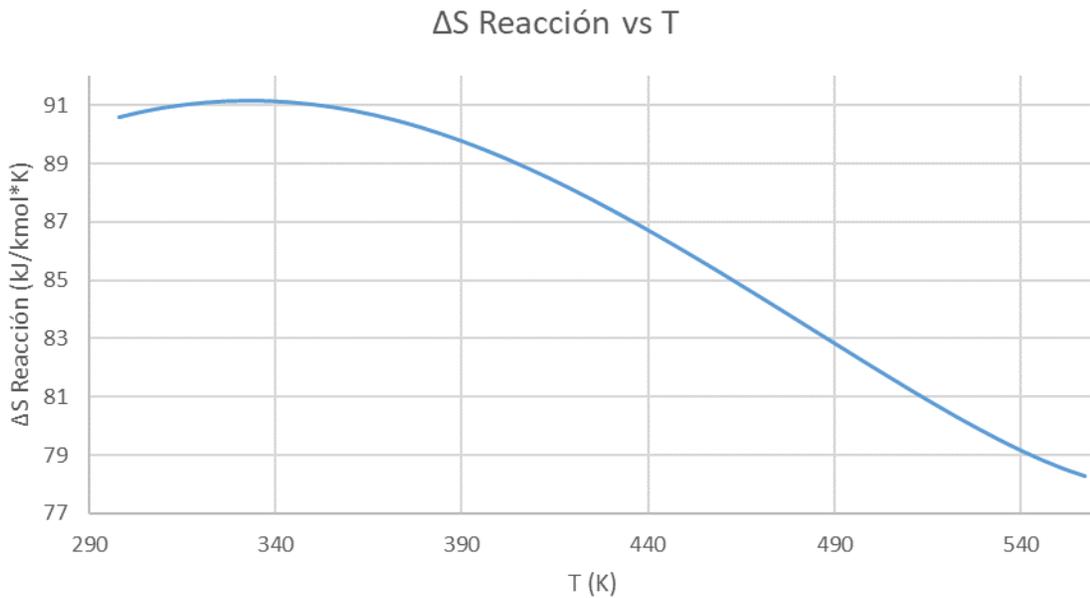
ANÁLISIS TERMODINÁMICO POR SÍNTESIS DE BETA-ZEOLITA

Constante de Equilibrio Químico vs Temperatura – NRTL Beta-Zeolita



Fuente: Datos tomados de simulación Aspen Plus V10

Cambio de Entropía vs Temperatura - NRTL Beta-Zeolita

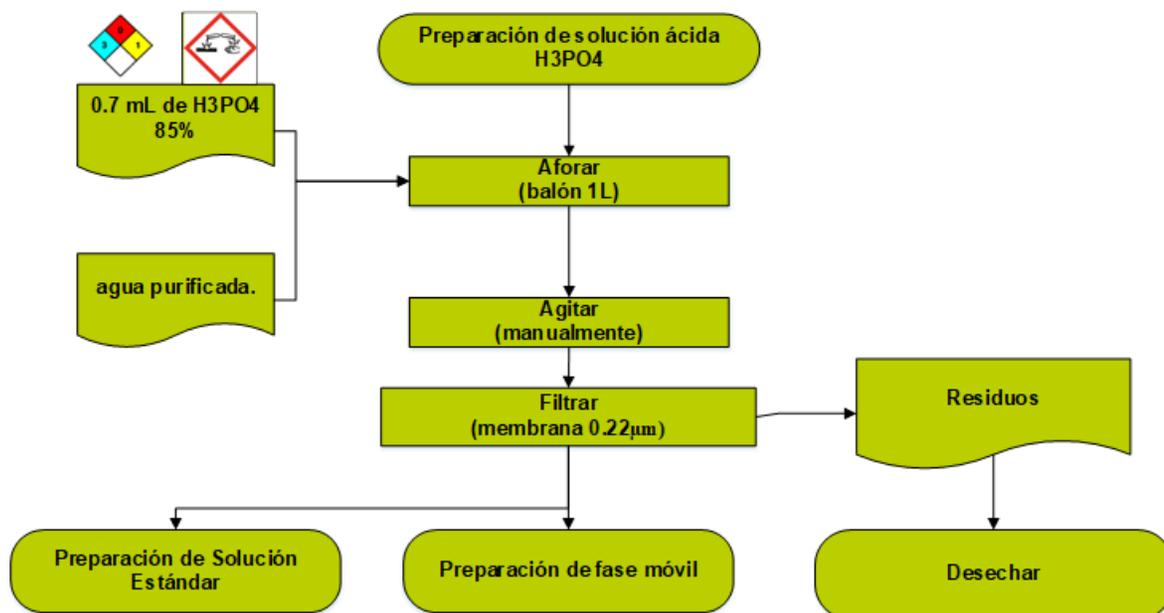


Fuente: Datos tomados de simulación Aspen Plus V10

ANEXO C

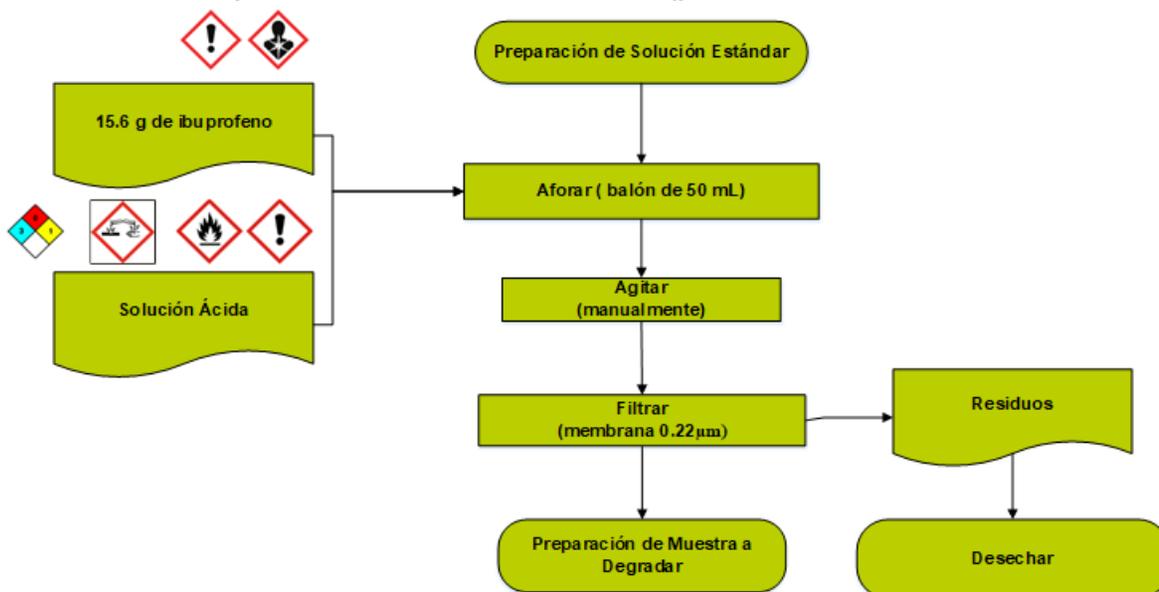
PROTOCOLOS DE LABORATORIO

Protocolo de preparación de solución ácida



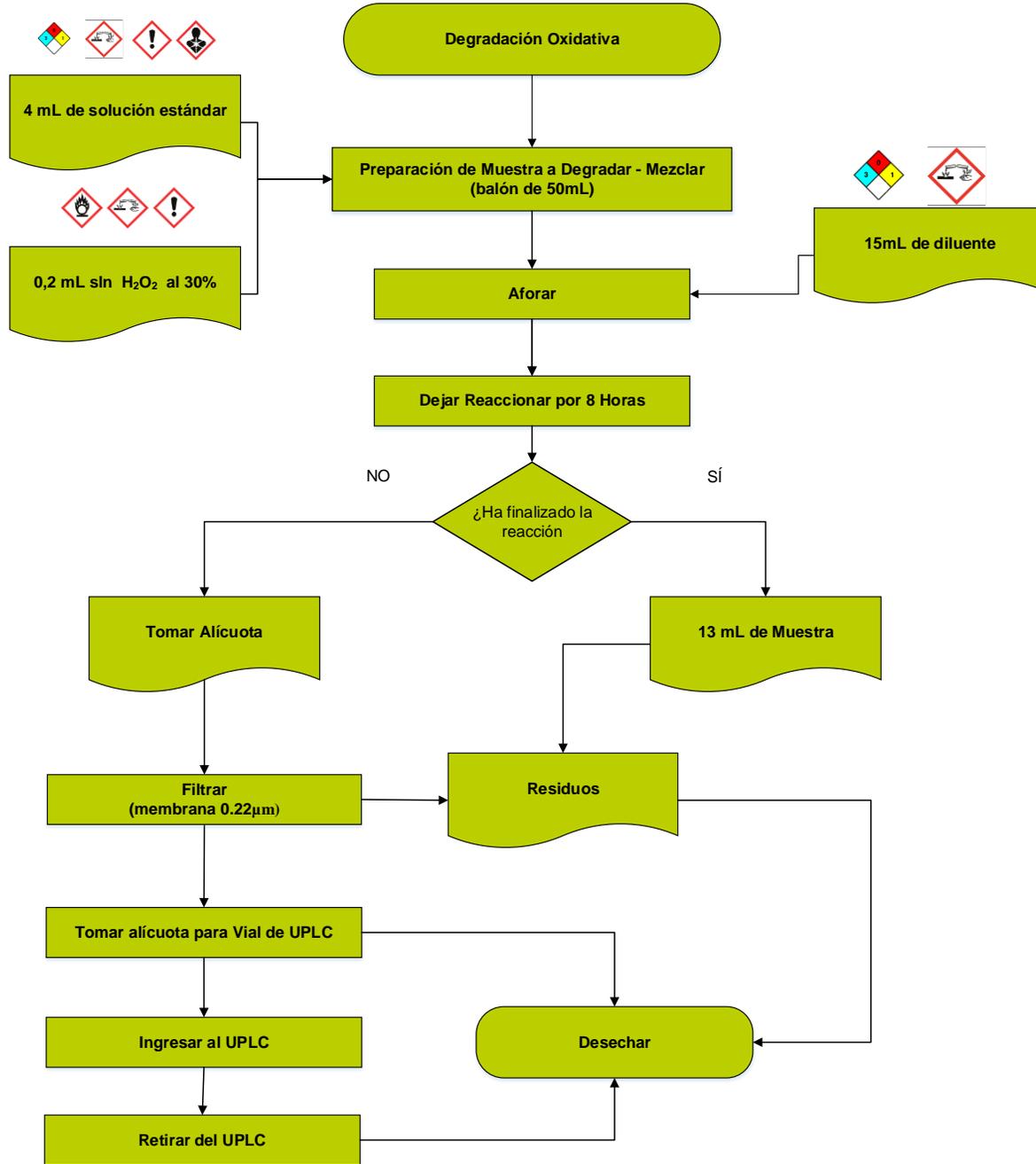
Fuente elaboración propia

Protocolo de Preparación de Solución Estándar..



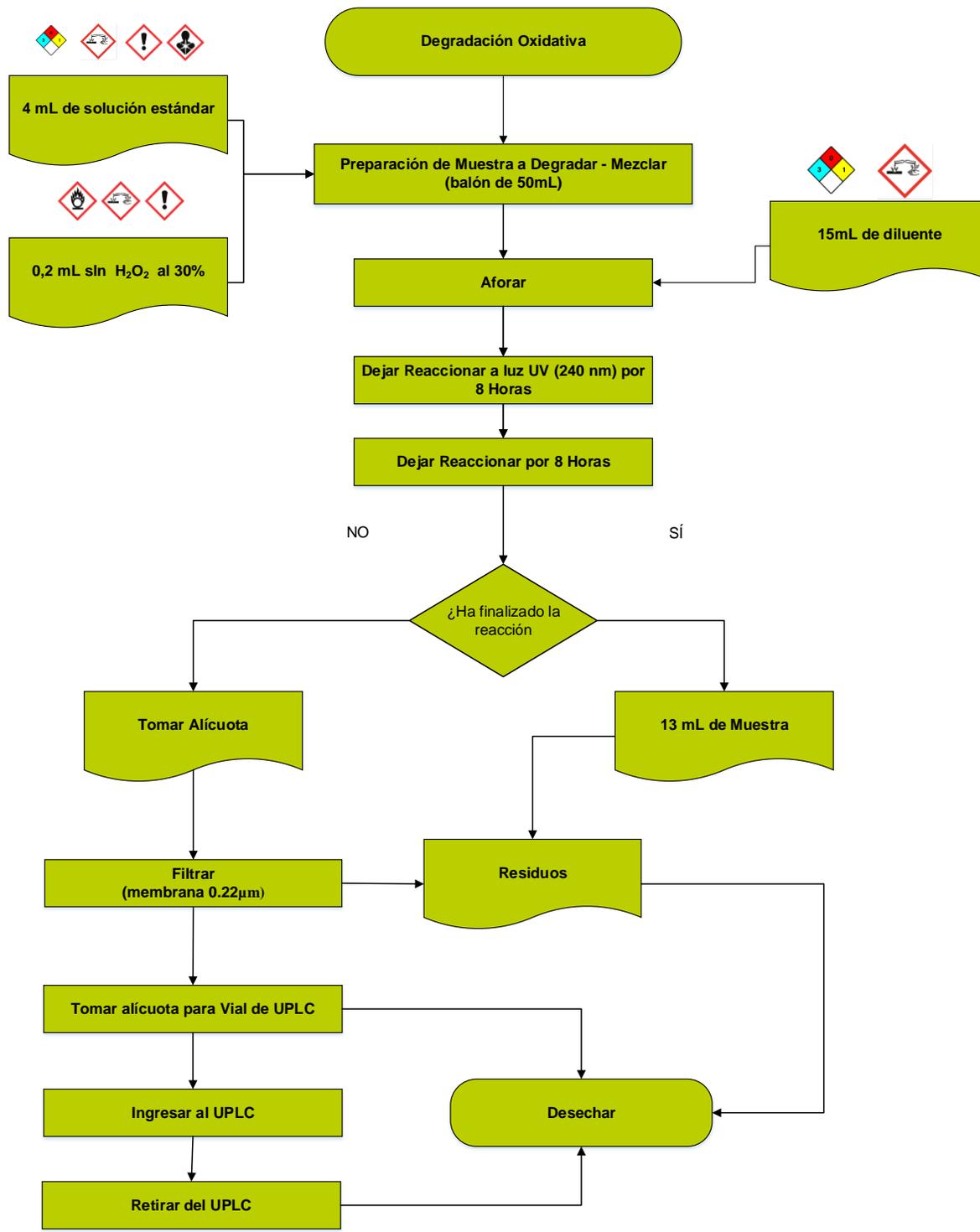
Fuente elaboración propia

Procedimiento para la Degradación Oxidativa



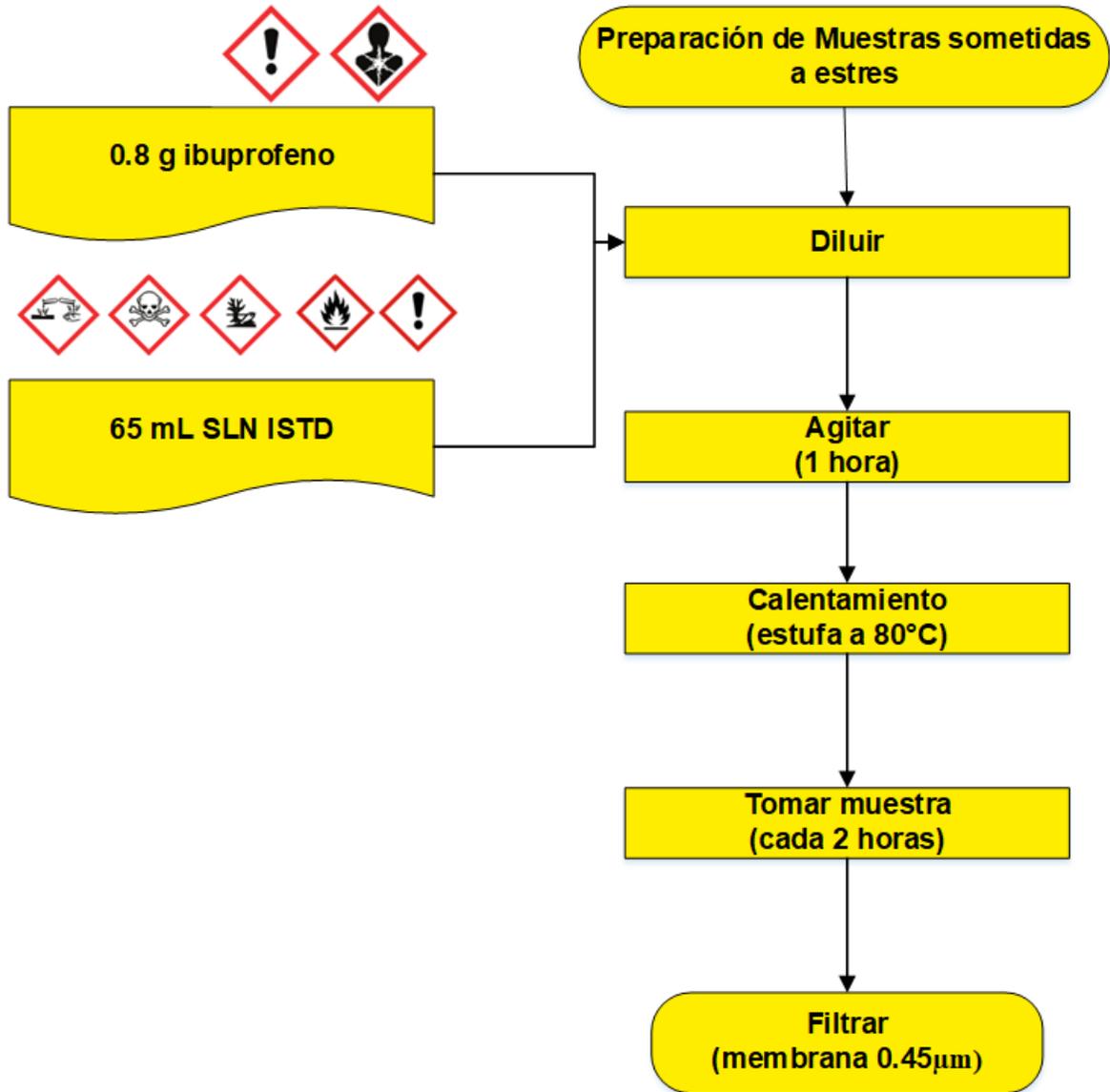
Fuente elaboración propia

Degradación Oxidativa asistida con Estrés Fotolítico



Fuente elaboración propia

Protocolo de Degradación Térmica



Fuente elaboración propia

Matriz de Principios de Química Verde para Protocolos de Laboratorio

| Nombre de Protocolo | Código | Tipo | Tomado de | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | P10 | P11 | P12 | P TOTALES | Experimentos | Color | |
|--|---|-------------|---|-------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----------|--------------|-------|--|
| PROCESO DEGRADACIÓN FOTOCATALÍTICA UV: H2O2 | PT-PDG-0001 | Artículo | Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 18 | | |
| Foto-Fenton | PT-PDG-0002 | Artículo | Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 24 | | |
| Cuantificación 4-IBAP por HPLC | PT-PDG-0003 | Artículo | Application of Ozonation, UV Photolysis, Fenton | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 | 18 | | |
| Síntesis a Partir de Isobutilbeneno y Beta-Zeolita (nitrógeno) | PT-PDG-0006 | Patente | US 6,394,285 B1 Process for the preparation of 4- | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 96 | | |
| Cuantificación 4-IBAP por HPLC. Coaspharma | Preparación solución ácida | PT-PDG-0008 | Técnica validada | Coaspharma S.A.S. | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 9 | 60 | |
| | Preparación fase móvil | | | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 60 | |
| | Preparación estándar valerofenona | | | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 60 | |
| | Preparación estándar 4 isobutiacetofenona | | | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 60 | |
| | Preparación estándar ibuprofeno | | | | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 8 | 60 | |
| | Preparación muestra | | | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 60 | |
| | Corrida cromatográfica | | | | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 60 | |

Fuente elaboración propia

ANEXO D

DEGRADACIONES DEL IBUPROFENO

Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones oxidativas con H₂O₂

| ÁREAS DEGRADACIONES H ₂ O ₂ | | Tiempo de Retención | Concentración IBP Muestras (mg/mL) | Concentración 4-IBAP Muestras (%) |
|---|---|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| MATERIA PRIMA M1 | 0 | --- | 0.04960 | 0.00000 |
| MATERIA PRIMA M2 | 0 | --- | 0.04896 | 0.00000 |
| MATERIA PRIMA M3 | 0 | --- | 0.05056 | 0.00000 |
| PRODUCTO M1 | 0 | --- | 0.05035 | 0.00000 |
| PRODUCTO M2 | 0 | --- | 0.05177 | 0.00000 |
| PRODUCTO M3 | 0 | --- | 0.04949 | 0.00000 |

Fuente: elaboración propia.

Concentraciones 4-Isobutilacetofenona obtenidas por degradaciones con H₂O₂:UV después de 4 horas de reacción

| ÁREAS DEGRADACIONES H ₂ O ₂ :UV 4 horas | | Tiempo de Retención | Concentración IBP Muestras (mg/mL) | Concentración 4-IBAP Muestras (%) |
|---|---|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| MATERIA PRIMA M1 | 0 | --- | 0.04960 | 0.00000 |
| MATERIA PRIMA M2 | 0 | --- | 0.04896 | 0.00000 |

(continuación)

| | | | | |
|---------------------|---|-----|---------|---------|
| MATERIA PRIMA M3 | 0 | --- | 0.05056 | 0.00000 |
| PRODUCT O M1 | 0 | --- | 0.05035 | 0.00000 |
| PRODUCT O M2 | 0 | --- | 0.05177 | 0.00000 |
| PRODUCT O M3 | 0 | --- | 0.04949 | 0.00000 |

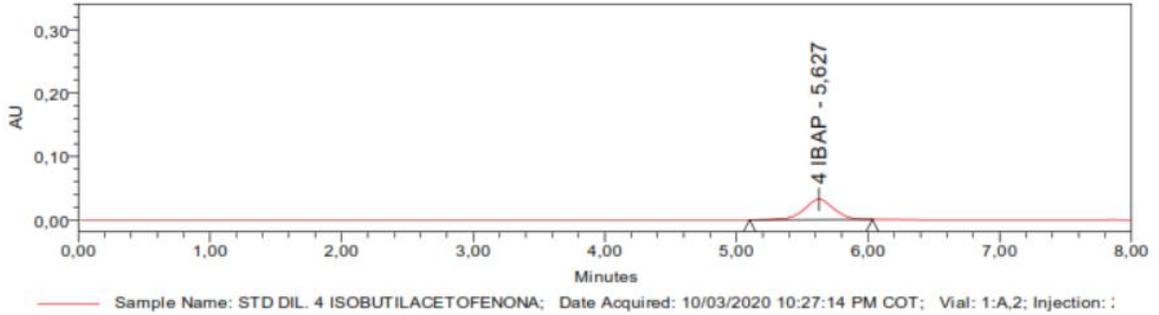
Fuente: elaboración propia.

ANEXO E

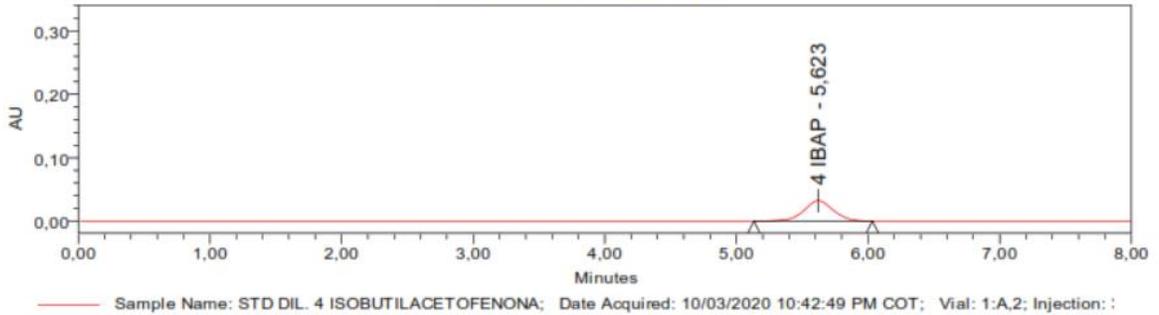
CROMATOGRAMAS OBTENIDOS – RESULTADOS PRE-EXPERIMENTACIÓN

- Cromatogramas estándar diluido 4 Isobutilacetofenona

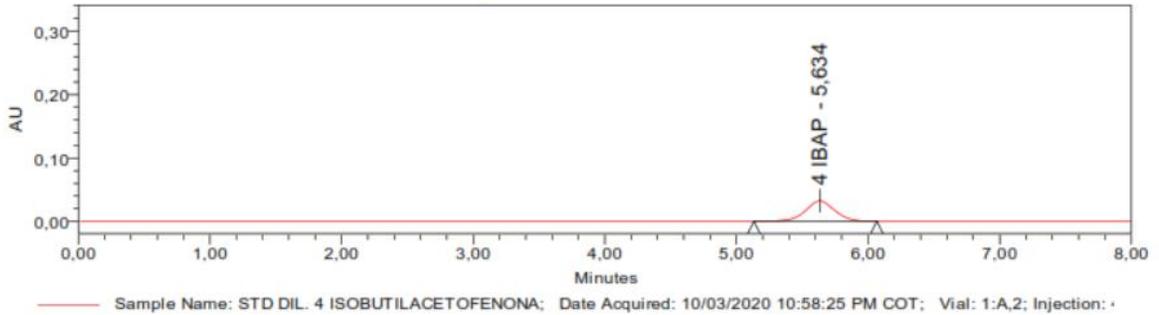
Longitud de onda: 254 nm



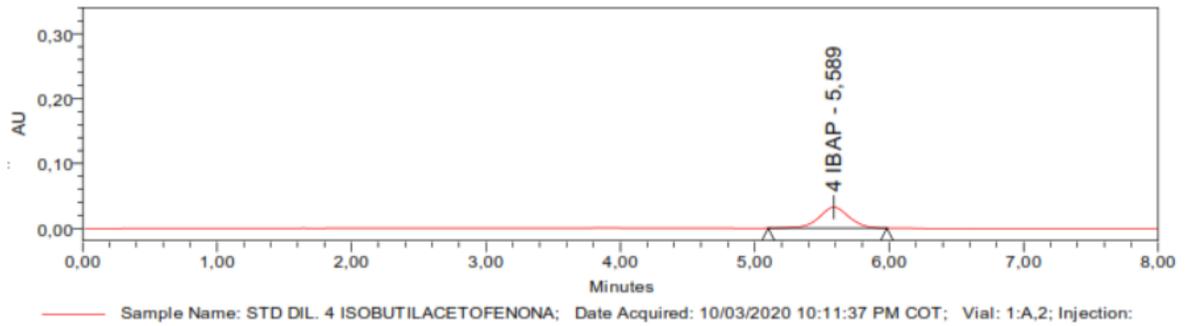
Longitud de onda: 254 nm



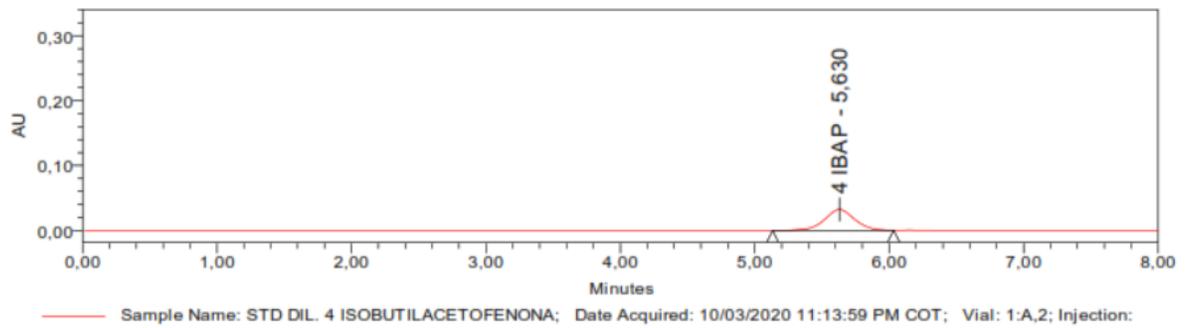
Longitud de onda: 254 nm



Longitud de onda: 254 nm

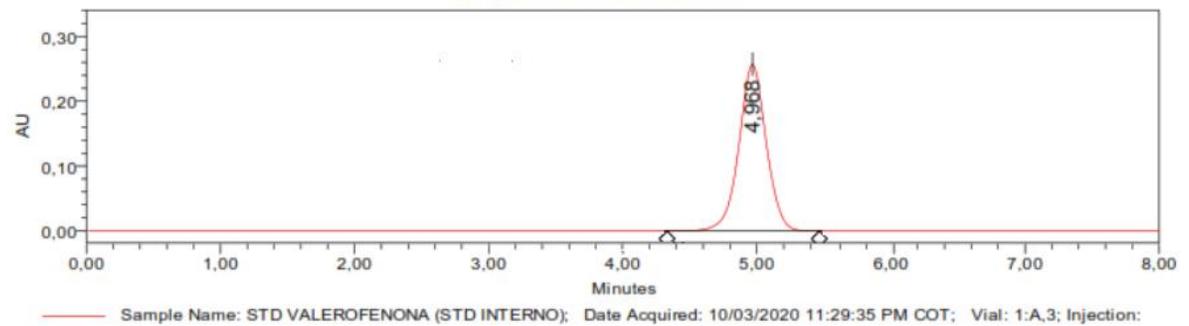


Longitud de onda: 254 nm

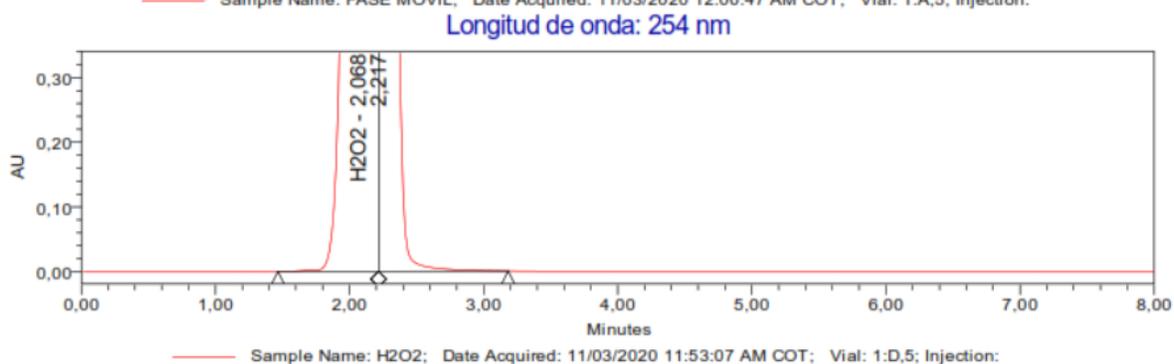
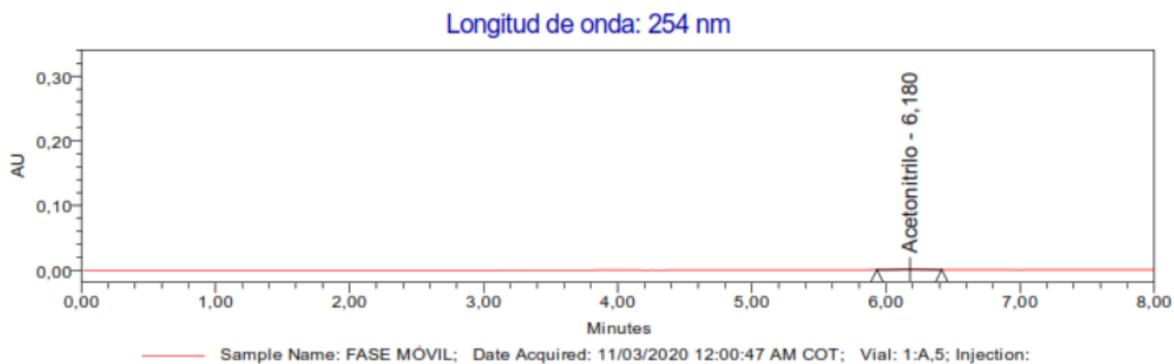


- Cromatograma estándar concentrado Valerofenona

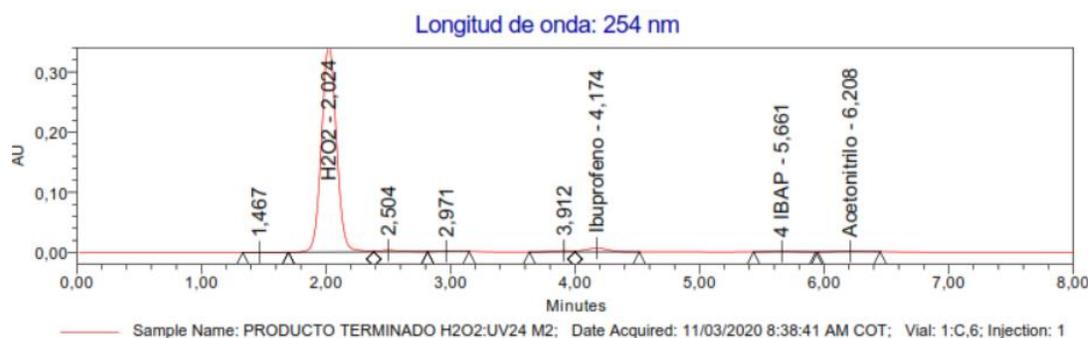
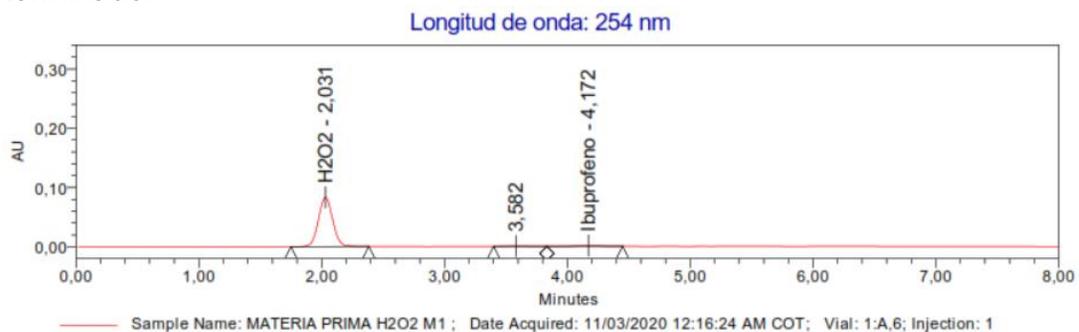
Longitud de onda: 254 nm



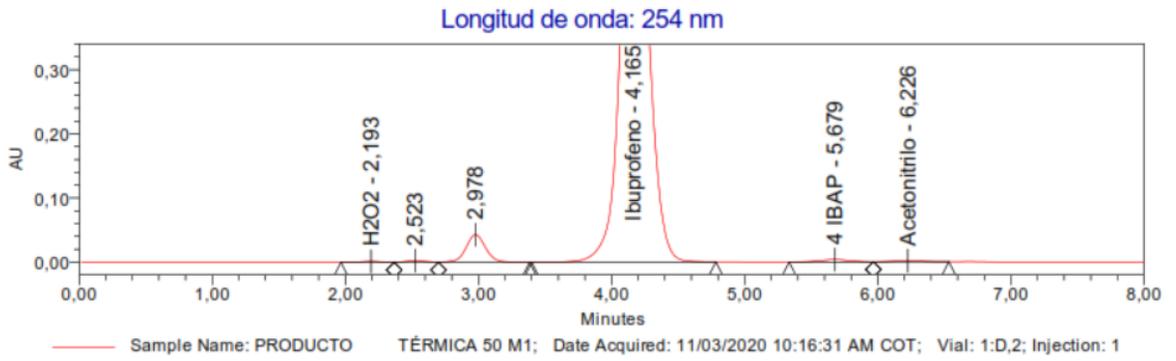
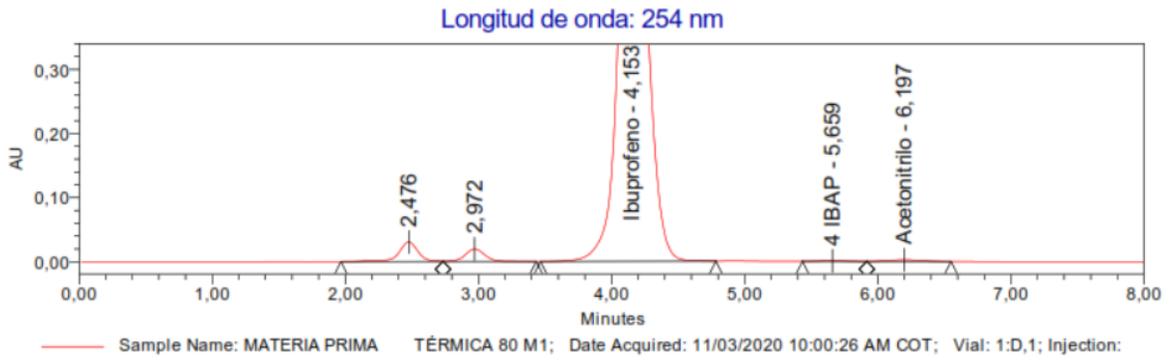
- Cromatogramas solventes (Acetonitrilo – H₂O₂)



- Cromatogramas muestra degradación oxidativa materia prima/producto terminado.



- Cromatogramas muestras degradaciones térmicas



ANEXO F

DISEÑO DEL REACTOR

Aspen Exchanger Design and Rating Shell & Tube V10

File: D:\Google Drive\4 isobutilacetofenona\...\Intercambiador.EDR
12/07/2020 at 10:06:10 p. m.

Printed:

Overall Performance

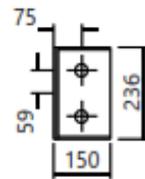
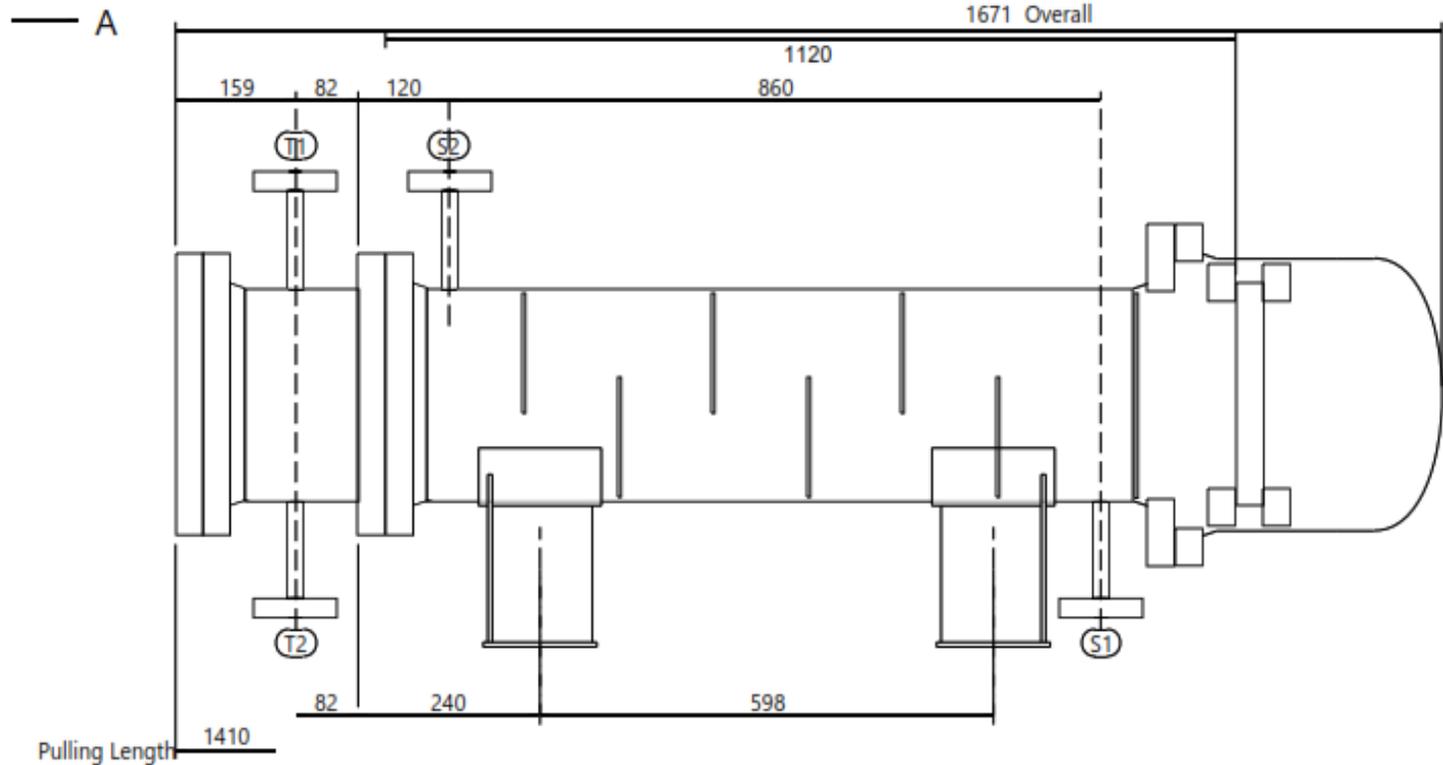
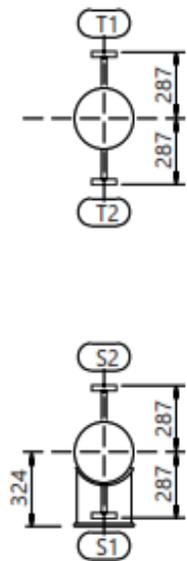
| Design (Sizing) | | Shell Side | | Tube Side | |
|--|----------|------------|---------|------------|--------------------------------|
| Total mass flow rate | kg/s | 0.0016 | | 0.0009 | |
| Vapor mass flow rate (In/Out) | kg/s | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Liquid mass flow rate | kg/s | 0.0016 | 0.0016 | 0.0009 | 0.0009 |
| Vapor mass fraction | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Temperatures | °C | 120 | 129.01 | 165 | 131.77 |
| Bubble / Dew point | °C | / | / | / | / |
| Operating Pressures | bar | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Film coefficient | W/(m²·K) | 13.8 | | 56.3 | |
| Fouling resistance | m²·K/W | 0.00018 | | 0.0004 | |
| Velocity (highest) | m/s | 0 | | 0 | |
| Pressure drop (allow./calc.) | bar | 0.2 | / | 0 | /0 |
| Total heat exchanged | W | 19 | | Unt | CES 4 pass 1 ser 1 par |
| Overall clean coeff. (plain/finned) | W/(m²·K) | 11.1 | / | Shell size | 0.266 - 1.2 m Hor |
| Overall dirty coeff. (plain/finned) | W/(m²·K) | 11 | / | Tubes | Plain |
| Effective area (plain/finned) | m² | 1.6 | / | Insert | None |
| Effective MTD | °C | 18.64 | | No. | 20 OD 1 Tks 0.065 in |
| Actual/Required area ratio (dirty/clean) | | 17.08 | / 17.19 | Pattern | 90 Pitch 1.5 in |
| Vibration problem (HTFS) | | No | | Baffles | Single segmental Cut(%d) 42.84 |
| RhoV2 problem | | No | | Total cost | 14695 Dollar(US) |

Heat Transfer Resistance

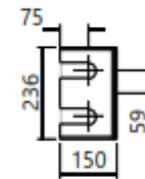
Shell side / Fouling / Wall / Fouling / Tube side

Shell Side Tube Side

Views on arrow A

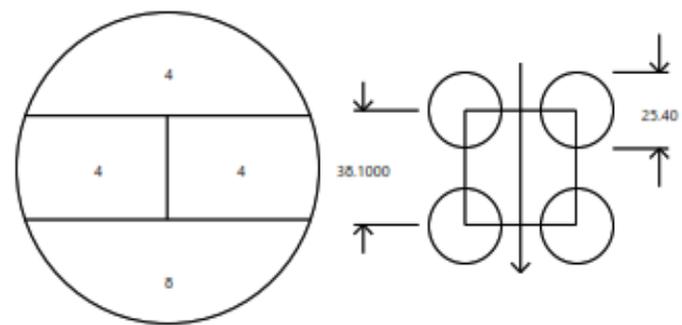
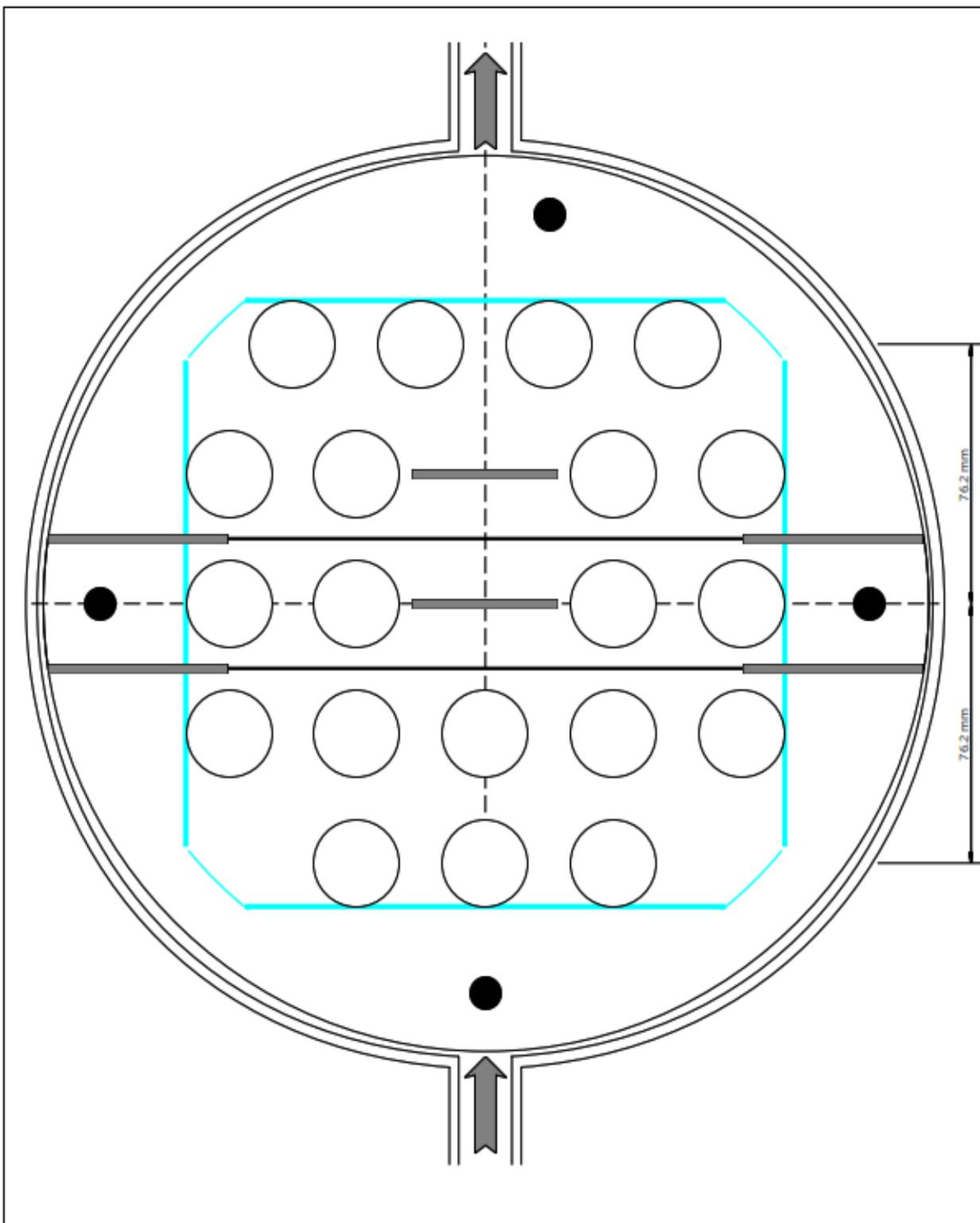


2 Bolts Fixed



2 Bolts Sliding

| Nozzle Data | | | | | Design Data | | Units | Shell | Channel | Notes: | Company: | | | | | | | |
|-------------|-------|--------|----------|-------|---------------------|----------------|--------|-------|---------|--------|--------------------------------------|-----------------|------|------|-------|------------------|-------------------|------|
| Ref | OD | Wall | Standard | Notes | Design Pressure | bar | 3 | 5 | | | Location: | | | | | | | |
| S1 | 21 mm | 2.8 mm | Slip on | | Design Temperature | °C | 200 | 200 | | | Service of Unit: | Our Reference: | | | | | | |
| S2 | 21 mm | 2.8 mm | Slip on | | Full Vacuum | | | | | | Item No.: | Your Reference: | | | | | | |
| T1 | 21 mm | 2.8 mm | Slip on | | Corrosion Allowance | mm | 0 | 0 | | | Date: | Rev No.: | | | | | | |
| T2 | 21 mm | 2.8 mm | Slip on | | Test Pressure | bar | | | | | | Job No.: | | | | | | |
| | | | | | Number of Passes | | 1 | 4 | | | Laboratorios Coaspharma S.A.S | | | | | | | |
| | | | | | Radiography | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | PWHT | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | Internal Volume | m ³ | 0.0712 | 0.025 | | | | | | | | | | |
| | | | | | Weight Summary | | | | Scale: | | ASME Section VIII Div. 1 | Setting Plan | | | | | | |
| | | | | | Empty | Flooded | Bundle | | Rev: | Date: | Description | | Dwg. | Chk. | Appd. | TEMA Type: CES | Dwg No.: | Rev: |
| | | | | | 241 kg | 330 kg | 73 kg | | | | | | | | | Size: 206 - 1200 | Intercambiactor 1 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | TEMA Class: R | | |



| | | |
|--|----|------------------|
| Shell inside diameter | mm | 266.2428 |
| Front head inside diameter | mm | 266.2428 |
| Outer tube limit | mm | 228.1428 |
| Tube number (calcs.) | | 20 |
| Tube number (layout) | | 20 |
| Tube length | mm | 1200 |
| Tube O.D. | mm | 25.4 |
| Tube pitch | mm | 38.1 |
| Tube pattern | | 90 |
| Tube passes | | 4 |
| Tie rod number | | 4 |
| Tie rod diameter | mm | 9.55 |
| Sealing strips (pairs) | | 3 |
| Baffle type | | Single segmental |
| Centre to outer baffle cut | mm | 19.05 |
| Centre to inner baffle cut | | |
| Impingement protection | | None |
| Shell Side Inlet Nozzle Inside Diameter | mm | 15.7988 |
| Shell Side Outlet Nozzle Inside Diameter | mm | 15.7988 |

| | | | | | | | |
|--------|-------|-------------|------|------|-------|--|-------------------|
| Notes: | | | | | | Company: | |
| | | | | | | Location: | |
| | | | | | | Service of Unit: | |
| | | | | | | Our Reference: | |
| | | | | | | Your Reference: | |
| | | | | | | Date: | |
| | | | | | | Rev No.: | |
| | | | | | | Job No.: | |
| | | | | | | Laboratorios Coaspharma S.A.S | |
| Scale: | | | | | | | |
| Rev: | Date: | Description | Dwg. | Chk. | Appd. | ASME Code Sec VII Div 1 | Tube Layout |
| | | | | | | TEMA Type CES | |
| | | | | | | Size: 200 - 1200 | Dwg No.: |
| | | | | | | TEMA Class B - ordinary service | Intercambiactor 2 |

Aspen Exchanger Design and Rating Shell & Tube V10

File: D:\Google Drive\4 isobutilacetofenona\...\Interambiactor.EDR
12/07/2020 at 10:06:33 p. m.

Printed:

Resistance Distribution

| Overall Coefficient / Resistance Summary | | | Clean | Dirty | Max Dirty |
|--|-----------------------|---------------------|---------|---------|-----------|
| Area required (tube OD base) | m ² | | 0.1 | 0.1 | 1.6 |
| Area ratio: actual/required | | | 17.19 | 17.08 | 1 |
| Overall coefficient | W/(m ² -K) | | 11.1 | 11 | 0.6 |
| Overall resistance | m ² -K/W | | 0.09021 | 0.09079 | 1.55068 |
| Shell side fouling | m ² -K/W | | 0 | 0.00018 | 0.45146 |
| Tube side fouling | | | 0 | 0.0004 | 1.00901 |
| Resistance Distribution | W/(m ² -K) | m ² -K/W | % | % | % |
| Shell side film | 13.8 | 0.07235 | 80.2 | 79.68 | 4.67 |
| Shell side fouling | 5555.6 | 0.00018 | | 0.2 | 29.11 |
| Tube wall | 9585.6 | 0.0001 | 0.12 | 0.11 | 0.01 |
| Tube side fouling * | 2485.7 | 0.0004 | | 0.44 | 65.07 |
| Tube side film * | 56.3 | 0.01776 | 19.69 | 19.56 | 1.15 |

* Based on outside surface - Area ratio: Ao/Ai = 1.15

Aspen Exchanger Design and Rating Shell & Tube V10

File: D:\Google Drive\4 isobutylacetofenona\...\Intercambiador.EDR
 p. m.
 TEMA Sheet

Printed: 12/07/2020 at 10:07:07

Heat Exchanger Specification Sheet

| | | | | | | | | | | |
|----|----------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Company: | | | | | | | | | |
| 2 | Location: | | | | | | | | | |
| 3 | Service of Unit: | | | | | Our Reference: | | | | |
| 4 | Item No.: | | | | | Your Reference: | | | | |
| 5 | Date: | Rev No.: | Job No.: | | | | | | | |
| 6 | Size: | 0.266 - 1.2 | m | Type: | CES Horizontal | Connected in: | 1 parallel | 1 series | | |
| 7 | Surf/unit(eff.) | 1.6 | m ² | Shells/unit | 1 | Surf/shell(eff.) | 1.6 | m ² | | |
| 8 | PERFORMANCE OF ONE UNIT | | | | | | | | | |
| 9 | Fluid allocation | | | Shell Side | | | Tube Side | | | |
| 10 | Fluid name | | | | | | | | | |
| 11 | Fluid quantity, Total | | | kg/s | | | 0.0016 | | 0.0009 | |
| 12 | Vapor (In/Out) | | | kg/s | | | 0 | | 0 | |
| 13 | Liquid | | | kg/s | | | 0.0016 | | 0.0009 | |
| 14 | Noncondensable | | | kg/s | | | 0 | | 0 | |
| 15 | | | | | | | | | | |
| 16 | Temperature (In/Out) | | | °C | | | 120 | | 129.01 | |
| 17 | Bubble / Dew point | | | °C | | | / | | / | |
| 18 | Density Vapor/Liquid | | | kg/m ³ | | | / 772.45 | | / 764.59 | |
| 19 | Viscosity | | | mPa-s | | | / 0.3341 | | / 0.3093 | |
| 20 | Molecular wt, Vap | | | | | | | | | |
| 21 | Molecular wt, NC | | | | | | | | | |
| 22 | Specific heat | | | kJ/(kg-K) | | | / 2.086 | | / 2.132 | |
| 23 | Thermal conductivity | | | W/(m-K) | | | / 0.1029 | | / 0.1012 | |
| 24 | Latent heat | | | kJ/kg | | | | | | |
| 25 | Pressure (abs) | | | bar | | | 1 | | 1 | |
| 26 | Velocity (Mean/Max) | | | m/s | | | 0 / 0 | | 0 / 0 | |
| 27 | Pressure drop, allow./calc. | | | bar | | | 0.2 | | 0 | |
| 28 | Fouling resistance (min) | | | m ² -K/W | | | 0.00018 | | 0.00035 0.0004 Ao based | |
| 29 | Heat exchanged | | | W | | | 19 | | MTD (corrected) 18.64 °C | |
| 30 | Transfer rate, Service | | | Dirty | | | 0.6 | | 11 Clean 11.1 W/(m ² -K) | |
| 31 | CONSTRUCTION OF ONE SHELL | | | | | Sketch | | | | |
| 32 | | | | Shell Side | | | Tube Side | | | |
| 33 | Design/Vacuum/test pressure | | | bar | | | 3 / / | | 5 / / | |
| 34 | Design temperature | | | °C | | | 200 | | 200 | |
| 35 | Number passes per shell | | | | | | 1 | | 4 | |
| 36 | Corrosion allowance | | | m | | | 0 | | 0 | |
| 37 | Connections | | | In | | | m 1 0.0127 / - | | 1 0.0127 / - | |
| 38 | Size/Rating | | | Out | | | 1 0.0127 / - | | 1 0.0127 / - | |
| 39 | Nominal | | | Intermediate | | | / - | | / - | |
| 40 | Tube #: | 20 | OD:0.0254 | Tks. Average | 0.0017 | m | Length: | 1200 | mm | Pitch: 1.5 in Tube pattern:90 |
| 41 | Tube type: | Plain | Insert: | None | Fin#: | #/m | Material: | SS 304 | | |
| 42 | Shell | SS 304 | ID | 266.24 | OD | 273.05 | mm | Shell cover | SS 304 | |
| 43 | Channel or bonnet | SS 304 | | | | | Channel cover | SS 304 | | |
| 44 | Tubesheet-stationary | SS 304 | | | | | Tubesheet-floating | SS 304 | | |
| 45 | Floating head cover | SS 304 | | | | | Impingement protection | None | | |
| 46 | Baffle-cross | SS 304 | Type | Single segmental | Cut(%d) | 42.84 | HorizSpacing: c/c | 125 | mm | |
| 47 | Baffle-long | - | Seal Type | | | | | Inlet | 0.1827 m | |
| 48 | Supports-tube | U-bend | Type | 0 | | | | | | |
| 49 | Bypass seal | | | | | Tube-tubesheet joint | Expanded only (2 grooves)(App.A 'r') | | | |
| 50 | Expansion joint | - | Type | None | | | | | | |
| 51 | RhoV2-Inlet nozzle | 0 | Bundle entrance | 0 | | Bundle exit | 0 | | kg/(m-s ²) | |
| 52 | Gaskets - Shell side | Flat Metal Jacket Fibe | | | Tube side | | | Flat Metal Jacket Fibe | | |
| 53 | Floating head | Flat Metal Jacket Fibe | | | | | | | | |
| 54 | Code requirements | ASME Code Sec VIII Div 1 | | | | TEMA class | R - refinery service | | | |
| 55 | Weight/Shell | 241.3 | Filled with water | 330.3 | Bundle | 73.1 | kg | | | |
| 56 | Remarks | | | | | | | | | |
| 57 | | | | | | | | | | |

Aspen Exchanger Design and Rating Shell & Tube V10

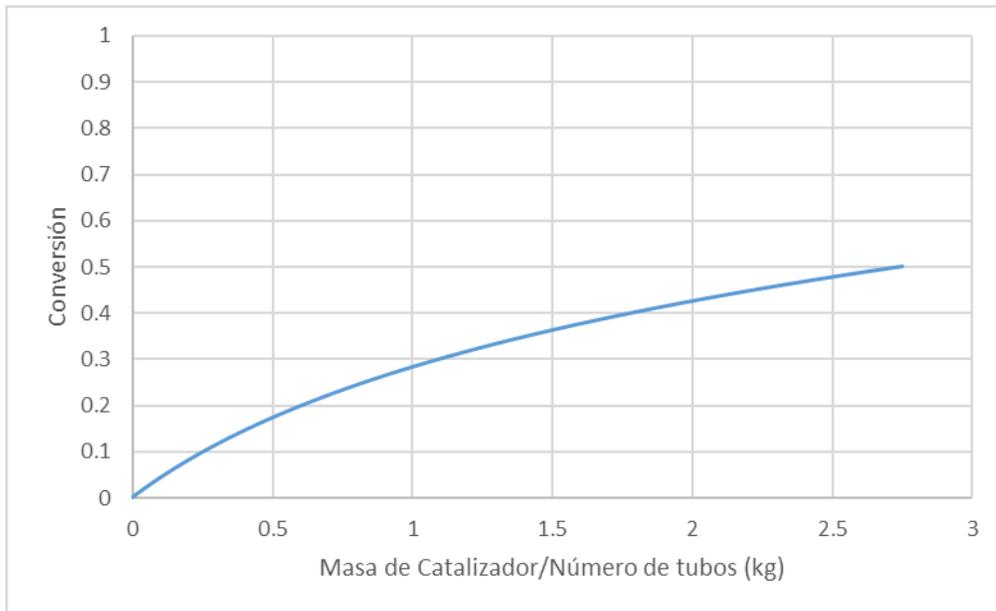
File: D:\Google Drive\4 isobutilacetofenona\...\Inter cambiactor.EDR

Printed:

12/07/2020 at 10:06:51 p. m. Shell by Shell Conditions

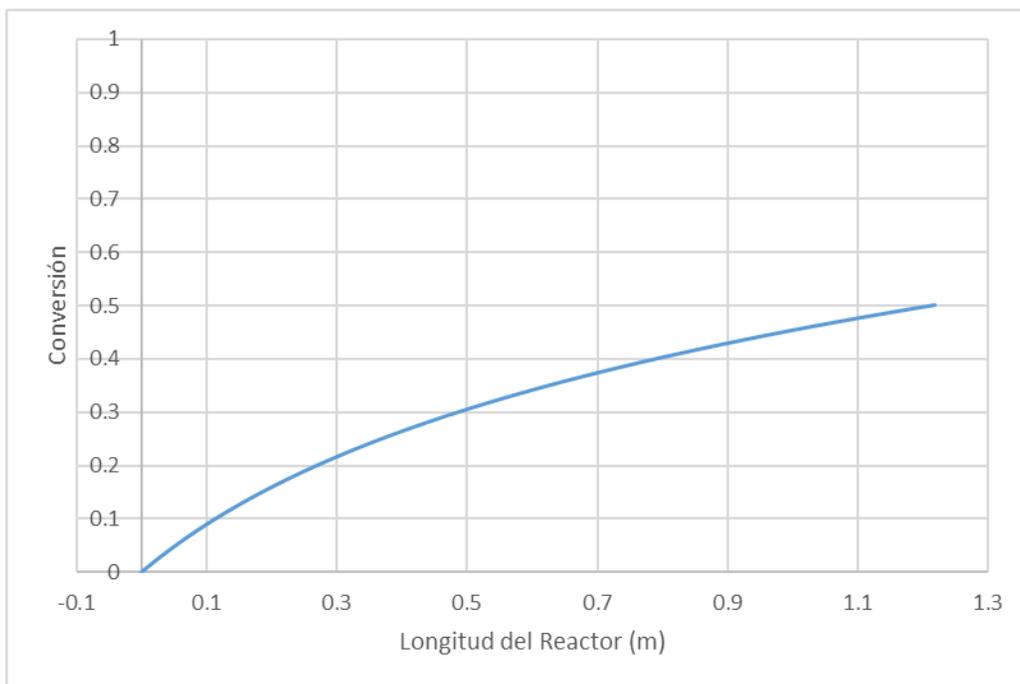
| | | Shell 1 |
|--------------------------------|-----|---------|
| Shell heat load | W | 19 |
| Shell inlet temperature | C | 120 |
| Shell outlet temperature | C | 129.0 |
| Tube inlet temperature | C | 165 |
| Tube outlet temperature | C | 131.7 |
| Shell inlet vapor fraction | | 0 |
| Shell outlet vapor fraction | | 0 |
| Tube inlet vapor fraction | | 0 |
| Tube outlet vapor fraction | | 0 |
| Shell inlet pressure | bar | 1 |
| Shell outlet pressure | bar | 1 |
| Tube inlet pressure | bar | 2 |
| Tube outlet pressure | bar | 2 |
| Shell pressure drop | bar | 0 |
| Tube pressure drop | bar | 0 |
| Mean shell metal temperature | C | 124.9 |
| Mean tube metal temperature | C | 141.6 |
| Minimum tube metal temperature | C | 131.2 |
| Maximum tube metal temperature | C | 158 |

Conversión vs Masa del catalizador / Número de tubos (kg) en el Reactor



Fuente elaboración propia

Conversión vs Longitud del Reactor (m)



Fuente: elaboración propia.

Condiciones fluido de enfriamiento y fluido caliente utilizando aceite térmico Shell como fluido enfriamiento, en paralelo y contracorriente

| FLUJO FRÍO (ACEITE) | | | | |
|--|------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| PROPIEDAD | | PARALELO | CONTRACORRIENTE | UNIDADES |
| Flujo másico | \dot{m} | 0.0016 | 0.0016 | kg/s |
| Temperatura Entrada | T_{cin} | 120.0000 | 153.4950 | °C |
| Temperatura Salida | T_{cout} | 127.1739 | 156.8933 | °C |
| Temperatura Promedio | T_{bc} | 10.9545 | 155.1849 | °C |
| CÁLCULOS (FLUIDO FRÍO) - aceite | | | | |
| Área | A_s | 0.0111 | 0.0111 | m^2 |
| Velocidad másica | G_s | 0.1443 | 0.1443 | $Kg / s * m^2$ |
| Diámetro equivalente | D_e | 0.0474 | 0.0474 | m |
| Número de Reynolds | Re | 2.1060 | 3.9009 | LAMINAR |
| | f_1 | 0.3883 | 0.1757 | |
| | f_2 | 0.1311 | 0.0513 | |
| Factor de fricción | f | 31.3555 | 13.4270 | |
| FLUIDO CALIENTE (MEZCLA) | | | | |
| PROPIEDAD | | PARALELO | CONTRA-CORRIENTE | UNIDADES |
| Flujo másico | \dot{m} | 0.0016 | 0.0016 | kg/s |
| Temperatura Entrada | T_{hin} | 165 | 165 | °C |
| Temperatura Salida | T_{hout} | 133.9760 | 157.4932 | °C |
| Temperatura Promedio | T_{bh} | 422.3532 | 434.3804 | K |
| CÁLCULOS (FLUIDO CALIENTE) - Mezcla | | | | |
| Área | A_t | 4.4115.E-04 | 4.4115.E-04 | m^2 |
| | A_{ct} | 2.2058.E-03 | 2.2058.E-03 | m^2 |
| Velocidad másica | G_t | 0.7254 | 0.7254 | $Kg / s * m^2$ |
| Velocidad por tubos | V_t | 2.6901.E-03 | 2.6901.E-03 | m/s |
| Número de Reynold | Re | 50.2376 | 50.2306 | LAMINAR |

(Continuación)

| | | | | |
|--|---|--------|--------|---|
| Factor de fricción por tuberías | f | 0.3185 | 0.3185 | - |
|--|---|--------|--------|---|

Fuente: elaboración propia.

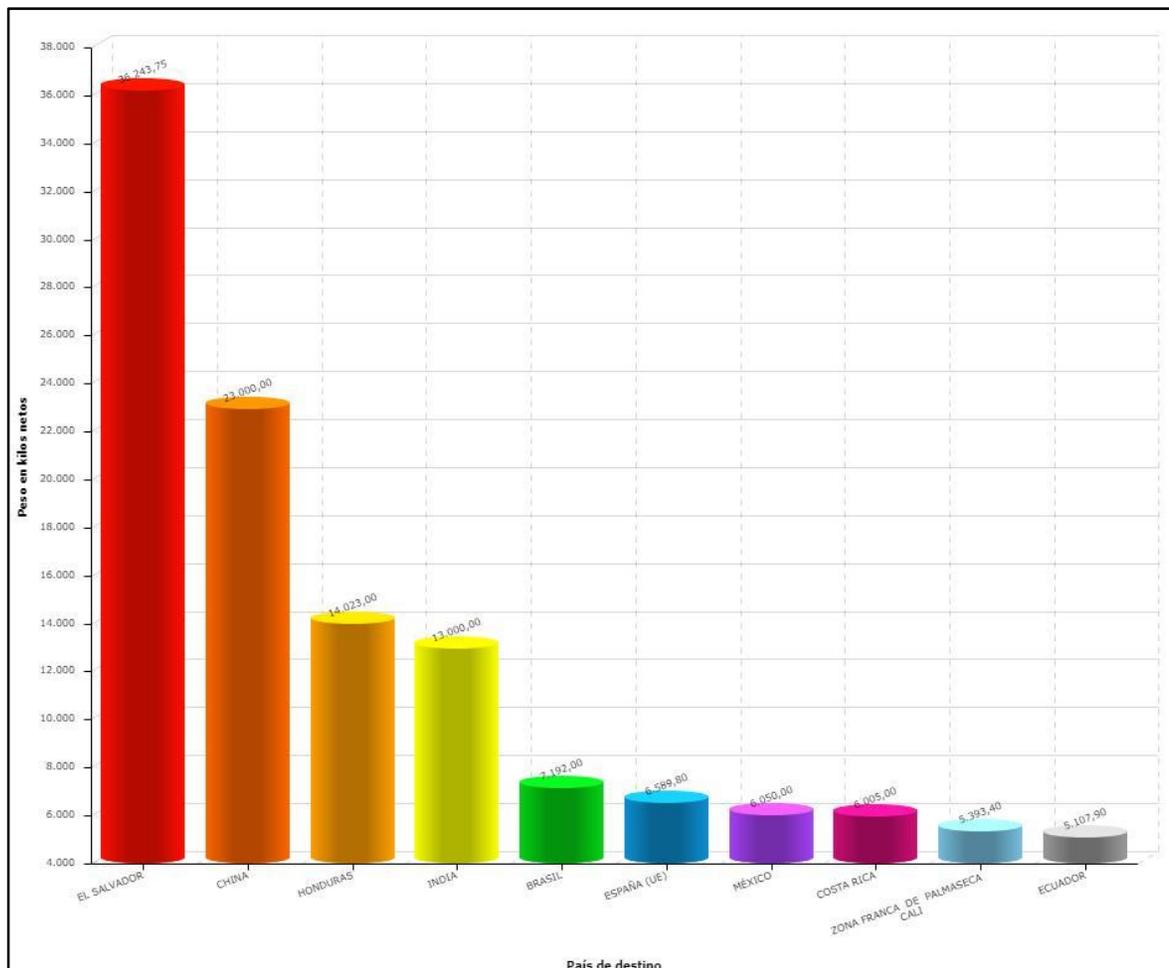
Fracciones molares al inicio y a la salida del reactor utilizando aceite Shell como líquido refrigerante.

| | PARALELO | | CONTRACORRIENTE | |
|---------------|--------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | Inicio (w=0) | Final (w=2.7484, z=1.2192) | Inicio (w=0) | Final (w=2.7484, z=1.2192) |
| w (kg) | 0.0000 | 2.7484 | 0.0000 | 2.7484 |
| XIBB | 0.2104 | 0.1050 | 0.2104 | 0.0776 |
| XAc2O | 0.2104 | 0.1050 | 0.2104 | 0.0776 |
| X4IBAP | 0.0000 | 0.1054 | 0.0000 | 0.1329 |
| XAcOH | 0.0000 | 0.1054 | 0.0000 | 0.1329 |
| XNBZ | 0.5792 | 0.5792 | 0.5792 | 0.5792 |

ANEXO G

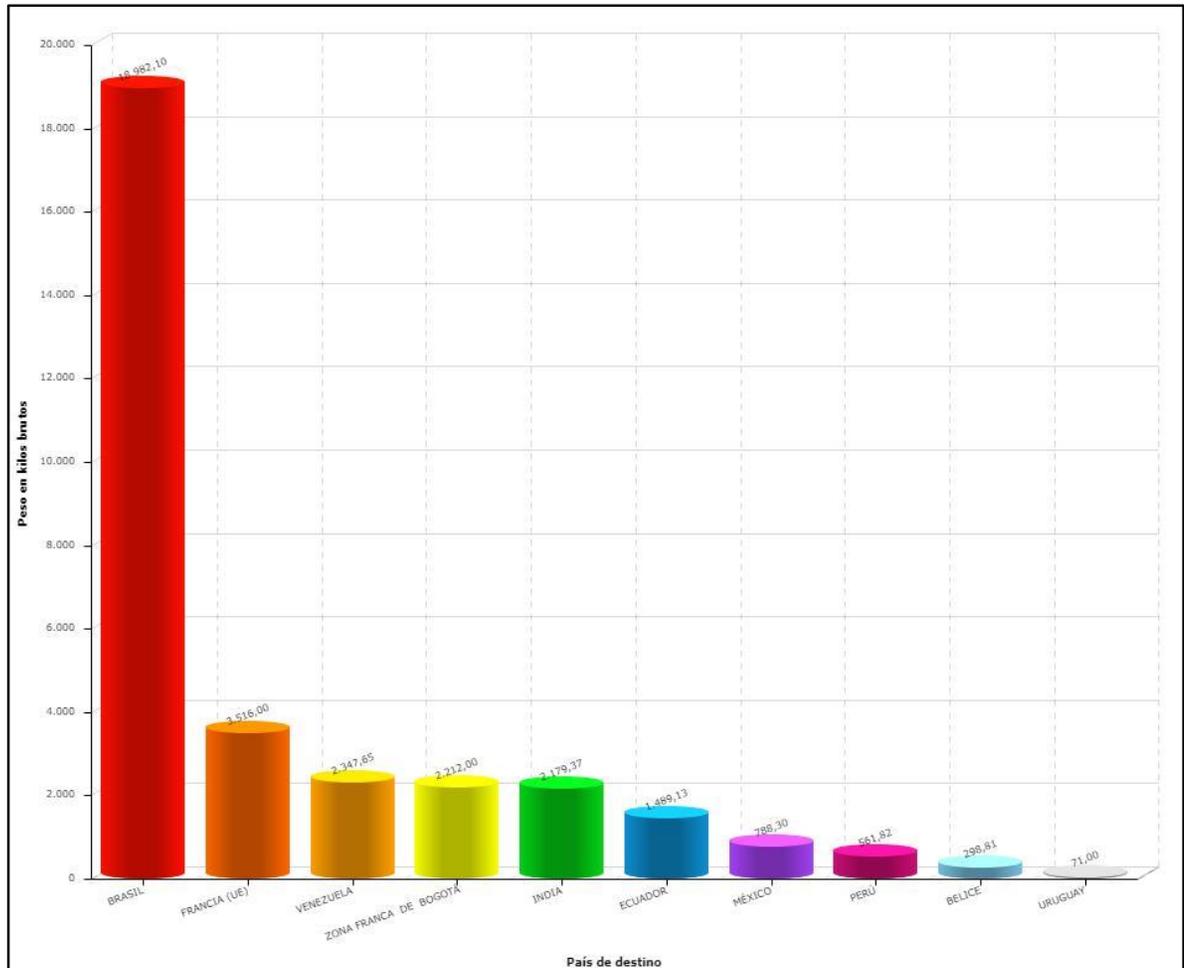
DATOS DE EXPORTACIÓN DEL IBUPROFENO

Datos de Exportación del Ibuprofeno y de Medicamentos de Consumo Humano Similares al Ibuprofeno de 2009-2019 Peso en Kilos Netos Vs País de Destino



Fuente: Dirección De Impuestos Y Aduana De Colombia DIAN. Datos de Exportación del Ibuprofeno y de Medicamentos de Consumo Humano Similares al Ibuprofeno de 2009-2019. [En línea]. [Consultado: 19/09/019]. Disponible en: <https://www.legiscomex.com/ranking-de-importaciones-y-exportaciones-0>

Datos de Exportación del Ibuprofeno como parte del arancel de ácidos monocarboxílicos aromáticos, sus anhídridos, halogenuros, peróxidos, peroxiácidos y derivados de 2009-2019 Peso en Kilos Netos Vs País de Destino.



Fuente: Dirección de Impuestos y Aduana de Colombia. Datos de Exportación del Ibuprofeno como parte del arancel de ácidos monocarboxílicos aromáticos, sus anhídridos, halogenuros, peróxidos, peroxiácidos y derivados de 2009-2019 [En línea]. [Consultado: 19/09/2019]. Disponible en: <https://www.legiscomex.com/ranking-de-importaciones-y-exportaciones-0>

ANEXO H

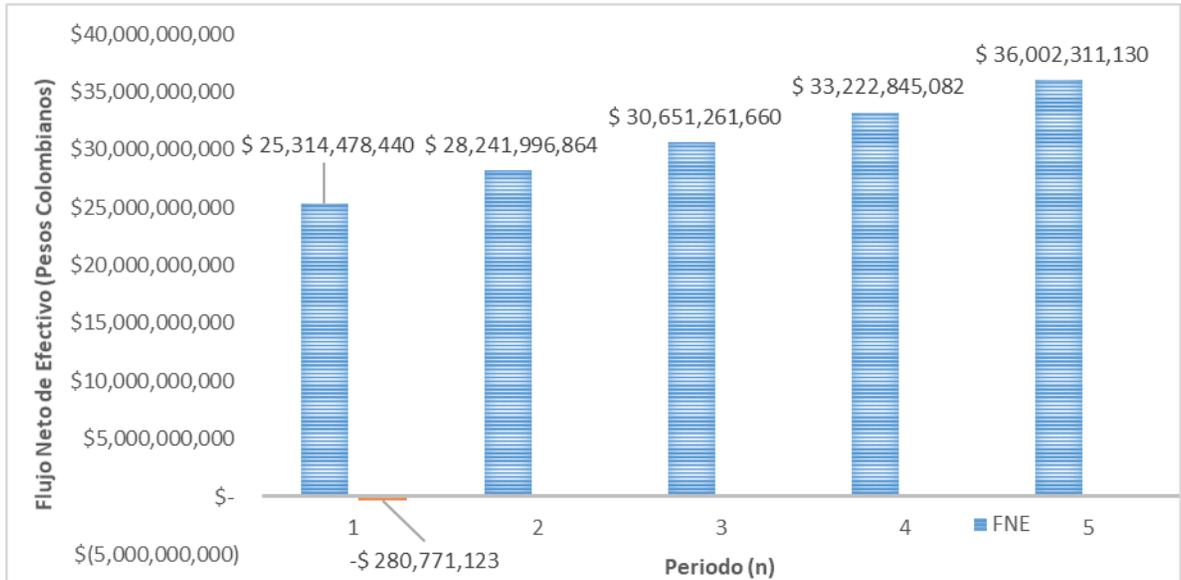
INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA DEL ESTUDIO FINANCIERO

DTF año 2020 (Abril - Enero)

| Fecha | DTF | Fecha | DTF | Fecha | DTF |
|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| 9/04/2020 | 4.42% | 10/03/2020 | 4.56% | 4/02/2020 | 4.58% |
| 8/04/2020 | 4.42% | 9/03/2020 | 4.56% | 3/02/2020 | 4.58% |
| 7/04/2020 | 4.42% | 6/03/2020 | 4.43% | 31/01/2020 | 4.62% |
| 6/04/2020 | 4.42% | 5/03/2020 | 4.43% | 30/01/2020 | 4.62% |
| 4/04/2020 | 4.59% | 4/03/2020 | 4.43% | 29/01/2020 | 4.62% |
| 3/04/2020 | 4.59% | 3/03/2020 | 4.43% | 28/01/2020 | 4.62% |
| 2/04/2020 | 4.59% | 2/03/2020 | 4.43% | 27/01/2020 | 4.62% |
| 1/04/2020 | 4.59% | 28/02/2020 | 4.45% | 24/01/2020 | 4.43% |
| 31/03/2020 | 4.59% | 27/02/2020 | 4.45% | 23/01/2020 | 4.43% |
| 30/03/2020 | 4.59% | 26/02/2020 | 4.45% | 22/01/2020 | 4.43% |
| 28/03/2020 | 4.50% | 25/02/2020 | 4.45% | 21/01/2020 | 4.43% |
| 27/03/2020 | 4.50% | 24/02/2020 | 4.45% | 20/01/2020 | 4.43% |
| 26/03/2020 | 4.50% | 21/02/2020 | 4.49% | 17/01/2020 | 4.50% |
| 25/03/2020 | 4.50% | 20/02/2020 | 4.49% | 16/01/2020 | 4.50% |
| 24/03/2020 | 4.50% | 19/02/2020 | 4.49% | 15/01/2020 | 4.50% |
| 23/03/2020 | 4.50% | 18/02/2020 | 4.49% | 14/01/2020 | 4.50% |
| 21/03/2020 | 4.46% | 17/02/2020 | 4.49% | 13/01/2020 | 4.50% |
| 20/03/2020 | 4.46% | 14/02/2020 | 4.43% | 10/01/2020 | 4.49% |
| 19/03/2020 | 4.46% | 13/02/2020 | 4.43% | 9/01/2020 | 4.49% |
| 18/03/2020 | 4.46% | 12/02/2020 | 4.43% | 8/01/2020 | 4.49% |
| 17/03/2020 | 4.46% | 11/02/2020 | 4.43% | 7/01/2020 | 4.49% |
| 16/03/2020 | 4.46% | 10/02/2020 | 4.43% | 6/01/2020 | 4.49% |
| 14/03/2020 | 4.56% | 7/02/2020 | 4.58% | 3/01/2020 | 4.48% |
| 13/03/2020 | 4.56% | 6/02/2020 | 4.58% | 2/01/2020 | 4.48% |
| 12/03/2020 | 4.56% | 5/02/2020 | 4.58% | 1/01/2020 | 4.48% |
| 11/03/2020 | 4.56% | | | | |

Fuente DolarWeb. DTF, Deposito a Termino Fijo en Colombia 4.53 %.
[En línea]. <https://dolar.wilkinsonpc.com.co/dtf.html>.
[Consultado: Jul 16, 2020].

Flujo de Caja (Escenario Optimista)



Fuente elaboración propia

Con un margen de contribución de 1632% para el mismo valor de precio de venta y tasa de interés de oportunidad (33.59%), el VPN es de 67,561,557,421 pesos colombianos y la TIR es de 9028%

ANEXO I

CÓDIGO DE VBA (MICROSOFT EXCEL 2016)

```
Sub Xeq()  
,  
' Xeq Macro  
,  
' Acceso directo: CTRL+ñ  
,  
'VARIABLE NUMERO DE CELDA ANTERIOR(n)  
'VARIABLE NUMERO DE COLOUMNA OBJETIVO (c)  
'VARIABLE NUMERO DE CELDA (d)  
'VARIABLE NUMERO DE COLOUMNA OBJETIVO SIGUIENTE (f)  
  
n = 3  
c = 3  
d = 4  
f = 9  
  
    SolverOk SetCell:=Cells(n, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(n, c),  
Engine:=1 _  
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"  
    SolverDelete CellRef:=Cells(n, c), Relation:=3, FormulaText:="0"  
    SolverAdd CellRef:=Cells(n, c), Relation:=3, FormulaText:="0"  
    SolverOk SetCell:=Cells(n, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(n, c),  
Engine:=1 _  
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"  
    SolverDelete CellRef:=Cells(n, c), Relation:=1, FormulaText:="0.999999"  
    SolverAdd CellRef:=Cells(n, c), Relation:=1, FormulaText:="0.999999"  
    SolverOk SetCell:=Cells(n, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(n, c),  
Engine:=1 _  
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"  
    SolverOk SetCell:=Cells(n, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(n, c),  
Engine:=1 _  
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"  
    SolverSolve  
  
Do  
  
    SolverOk SetCell:=Cells(d, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(d, c),  
Engine:=1 _  
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"
```

```

SolverDelete CellRef:=Cells(n, c), Relation:=3, FormulaText:="0"
SolverAdd CellRef:=Cells(d, c), Relation:=3, FormulaText:="0"
SolverOk SetCell:=Cells(d, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(d, c),
Engine:=1 _
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"
SolverDelete CellRef:=Cells(n, c), Relation:=1, FormulaText:="0.999999"
SolverAdd CellRef:=Cells(d, c), Relation:=1, FormulaText:="0.999999"
SolverOk SetCell:=Cells(d, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(d, c),
Engine:=1 _
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"
SolverOk SetCell:=Cells(d, f), MaxMinVal:=3, ValueOf:=0, ByChange:=Cells(d, c),
Engine:=1 _
    , EngineDesc:="GRG Nonlinear"
SolverSolve

n = n + 1
d = d + 1

Loop Until d = 49

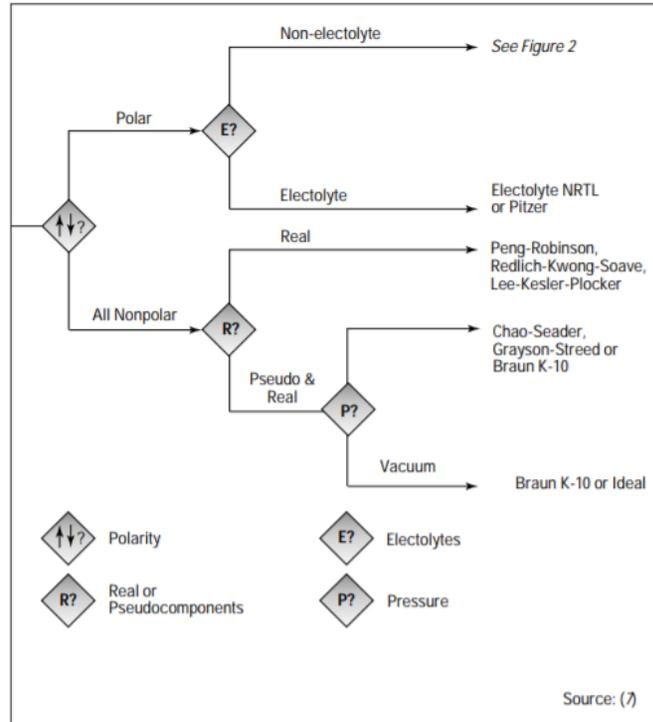
End Sub

```

ANEXO J

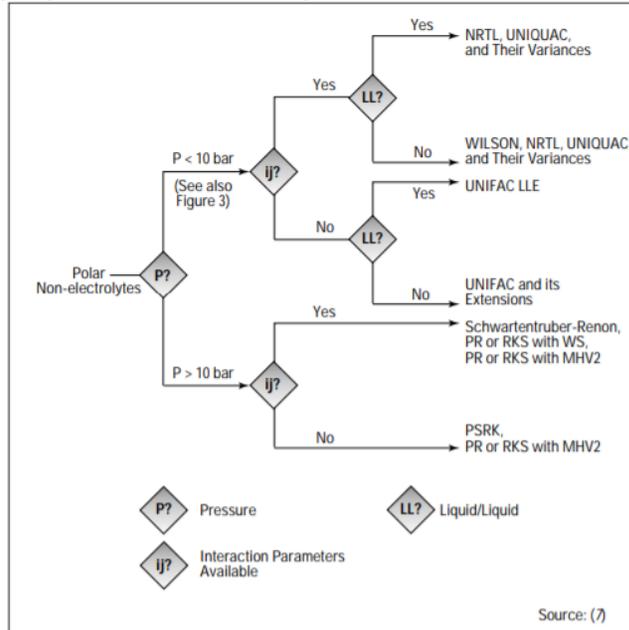
ÁRBOL DE DECISIÓN MODELOS – ASPEN

Árbol de decisión para escoger métodos de propiedades físicas



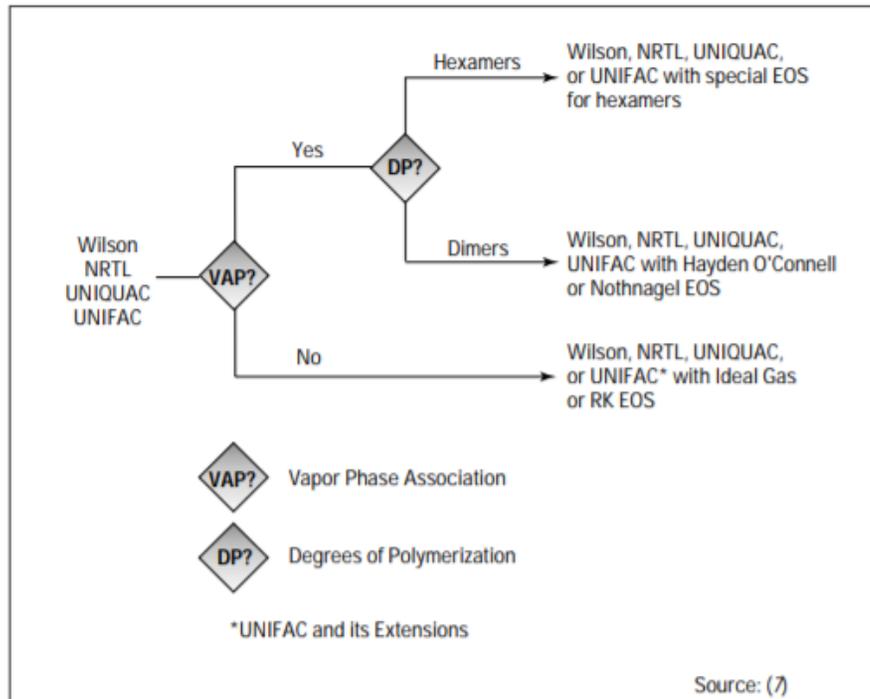
Fuente: CARLSON, Eric. Don't Gamble With Physical Properties For Simulations. [En línea]. (Oct.). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/2fd4/2d66fb3a658a01d7bcd4c025a72c6f5e88.pdf>

Árbol de decisión para escoger métodos de propiedades físicas - polaridad



Fuente: CARLSON, Eric. Don't Gamble With Physical Properties For Simulations. [En línea]. (Oct.). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/2fd4/2d66fb3a658a01d7bcd4c025a72c6f5e88.pdf>

Árbol de decisión para escoger métodos de propiedades físicas
– Fase



Fuente: CARLSON, Eric. Don't Gamble With Physical Properties For Simulations. [En línea]. (Oct.). Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/2fd4/2d66fb3a658a01d7bcd4c025a72c6f5e88.pdf>

ANEXO K

COTIZACIÓN DE ZEOLITA BETA – ZR CATALYST CO

8/8/2020

Correo de Fundación Universidad de America - Reply zeolite beta



OSCAR SANTIAGO GIRALDO COLLAZOS

<oscar.giraldo@estudiantes.uamerica.edu.co>

Reply zeolite beta

1 mensaje

ZR CATALYST CO. , LTD <info@zr-cat.com>

25

de marzo de 2020, 21:53

Para: "oscar.giraldo" <oscar.giraldo@estudiantes.uamerica.edu.co>

Dear Santiago Giraldo,

So glad to receive your inquiry about zeolite beta. This is Amanda of ZR CATALYST CO., LTD from china.

The price is related to the quantity purchased. If it is a sample of several kilograms in the laboratory, it is 200 USD / KG, including the product fee and DHL courier fee. Your reply will be my greatly appreciated.

Best Regards



ZR CATALYST CO.,LTD

Amanda Manager

Web: www.zr-catalyst.com

Phone: +86041188255625

Email: info@zr-cat.com

Adress:Dalian city Liaoning province China

<https://mail.google.com/mail/u/1?ik=4931951269&view=pt&search=all&permthid=thread-f%3A1662193465019966098&simpl=msg-f%3A16621934650...> 1/1