UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS, FÍSICAS Y QUÍMICAS

ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

MODALIDAD: PROYECTO TÉCNICO

TEMA:

"ESTUDIO PARA EL DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y FOTOESTABILIDAD Y OTROS FACTORES AMBIENTALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA EMPRESA DAN QUÍMICA"

AUTORA:

MACÍAS ZAMBRANO ROSA KATHERINE

TUTOR: DR. SEGUNDO GARCÍA MUENTES

PORTOVIEJO, 2015

DEDICATORIA

El siguiente trabajo de titulación se lo dedico a:

- A DIOS por haberme dado la vida y rodearme siempre de personas que suman a mi vida y me enriquecen como persona.
- A mis padres, Juan y Zoila que siempre me apoyaron sin dejar que decaiga ante ninguna adversidad y quienes son ejemplo de lucha y perseverancia constante.
- A mis hermanos que siempre estuvieron dándome la mano en momentos difíciles, a mis sobrinos quienes me ven como un ejemplo a seguir.
- A Héctor Del Valle, novio y amigo quien me apoyó y alentó constantemente haciendo lo difícil no tan difícil y lo imposible en posible. Esperando que sea el primero de muchos triunfos juntos.
- A mis verdaderos y leales amigos que me dejo este largo camino y que de alguna u otra manera contribuyeron para que llegue a la meta.

AGRADECIMIENTO

Infinito agradecimiento a la Facultad de Ciencias Matemáticas, Físicas y Químicas de la Universidad Técnica de Manabí, que nos dio la oportunidad de cumplir nuestras metas y objetivos de realizarnos como profesionales y de manera especial a las Carreras de Ingeniería Química.

A los catedráticos por sus sabias enseñanzas que nos impartieron cada día a todos ellos muchas gracias que por siempre perduraran sus recuerdos en nuestros corazones.

Un agradecimiento muy especial a mi Tutor: Dr. Segundo García y revisor el Ing. Iván Cisneros por guiarme y apoyarme con su valiosa experiencia en la elaboración de este trabajo.

A mis amigos que siempre nos brindaron su apoyo cuando realmente lo necesitamos.

Gracias a todos ellos por su aporte afectivo, por brindarnos sus conocimientos y sabiduría y por forjar en nosotros personas útiles a la sociedad.

Gracias alma mater.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

CERTIFICACIÓN

Yo, Doctor Segundo García Muentes, catedrático de la Facultad de Ciencias Matemáticas, Físicas y Químicas de la Universidad Técnica de Manabí, para los fines legales

CERTIFICO

Que el trabajo de titulación: **"ESTUDIO PARA EL DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y FOTOESTABILIDAD Y OTROS FACTORES AMBIENTALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA EMPRESA DAN QUÍMICA",** fue desarrollado bajo mi tutoría y control por la señorita **MACÍAS ZAMBRANO ROSA KATHERINE,** previo a la obtención del Título de **Ingeniera Química**, cumpliendo con todos los requisitos del nuevo Reglamento de la Unidad de Titulación Especial de la Universidad, alcanzado mediante el esfuerzo, dedicación y perseverancia demostrado por la autora de este trabajo.

Dr. Segundo García Muentes
TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

CERTIFICACIÓN DEL REVISOR

Portoviejo, 23 de Noviembre del 2015

Informe del Trabajo de Titulación

Luego de haber revisado el Trabajo de Titulación, en la modalidad de Proyecto Técnico y que lleva por tema: **"ESTUDIO PARA EL DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y FOTOESTABILIDAD Y OTROS FACTORES AMBIENTALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA EMPRESA DAN QUÍMICA"** desarrollado por la Srta. Macías Zambrano Rosa Katherine CC. 131254702-7, previo a la obtención del Título de **Ingeniera Química**, bajo la tutoría y control del Dr. Segundo García Muentes y cumpliendo con todos los requisitos del nuevo **REGLAMENTO DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN ESPECIAL DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MANABÍ** aprobado por el Honorable Consejo Universitario, el 09 de Junio del 2015, cumplo con informar que en la ejecución del mencionado Trabajo de Titulación, su autora:

1) Han respetado los derechos de autor correspondiente al tener menos del 10% de similitud con otros documentos existentes en el repositorio

2) Han aplicado correctamente el manual de estilos de la Universidad Andina Simón Bolívar del Ecuador

3) Las conclusiones guardan estrecha relación con los objetivos planteados

4) El trabajo posee suficiente argumentación técnico — científica, evidenciada en el contenido bibliográfico consultado y

5) Mantiene rigor científico en las diferentes etapas de su desarrollo.

Sin más que informar suscribo este documento no vinculante para los fines legales pertinentes.

Ing. Iván Cisneros Pérez
REVISOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

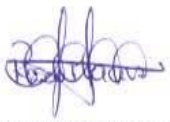
DECLARACIÓN SOBRE DERECHOS DE AUTOR

DECLARACIÓN SOBRE DERECHOS DE AUTOR

La Autora, **ROSA KATHERINE MACÍAS ZAMBRANO**, egresada de la Facultad de Ciencias Matemáticas, Físicas y Químicas de la Universidad Técnica de Manabi

DECLARA QUE:

Las ideas expuestas en el presente trabajo titulado: **"ESTUDIO PARA EL DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y FOTOESTABILIDAD Y OTROS FACTORES AMBIENTALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA EMPRESA DAN QUÍMICA"**, son absoluta responsabilidad de la autora..



ROSA MACÍAS ZAMBRANO
AUTORA DE TRABAJO DE TITULACIÓN

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA……..II

AGRADECIMIENTO III

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR IV

CERTIFICACIÓN DEL REVISOR ……V

DECLARACIÓN SOBRE LOS DERECHOS DE AUTOR VI

ÍNDICE DE CONTENIDO..... VII

ÍNDICE DE FIGURAS XII

ÍNDICE DE TABLAS..... XIV

GLOSARIO DE SIGLAS XV

RESUMEN XVI

SUMMARY..... XVII

1. TEMA 18

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 19

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMATICA……..……..……..……..19

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA……...……..……..19

2.3. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA……..…….20

2.3.1. DELIMITACIÓN ESPACIAL……...……20

2.3.2. DELIMITACIÓN TEMPORAL……...…….……20

3. REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DESARROLLO DEL MARCO TEÓRICO……..…..21

3.1.ANTECEDENTES……...……..…….21

3.2.JUSTIFICACIÓN……...……..……22

3.3.GALÉNICA……..……...……..…….23

3.4. DEFINICIÓN DE PREFORMULACIÓN……...……...……..……..23

3.5. GENERALIDADES DE LA PREFORMULACIÓN ……..……..……..24

3.6.CONDICIONES QUE SE DEBEN TOMAR EN CUENTA DURANTE UNA PREFORMULACIÓN…….……27

3.7. DEGRADACIÓN DE SUSTANCIAS……...……...….28

3.8. CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS……...….28

3.8.1. INCOMPATIBILIDAD ENTRE COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN……...…..28

3.8.2. CONDICIONES AMBIENTALES……28
3.8.3. FACTORES AMBIENTALES…… 28
3.9. MECANISMOS DE DEGRADACIÓN DE FÁRMACOS……30
3.9.1. HIDRÓLISIS……30
3.9.2. OXIDACIÓN……30
3.9.3. DESCOMPOSICIÓN FOTOQUÍMICA……31
3.9.4. POLIMERIZACIÓN……32
3.9.5. DESCARBOXILACIÓN……32
3.9.6. RACEMIZACIÓN……33
3.9.7. DESCOMPOSICIÓN ENZIMÁTICA……33
3.10. TIPOS DE ESTABILIDAD QUÍMICA……33
3.10.1. QUÍMICA……33
3.10.2. FÍSICA……33
3.10.3. BIOFARMACÉUTICA……33
3.10.4. BIOLÓGICA……33
3.11. ASPECTOS CINÉTICOS……34
3.11.1. TIEMPO DE VIDA……35
3.11.2. PERÍODO DE VALIDEZ……35
3.12. TIPOS DE ESTUDIOS SEGÚN ICH ……35
3.12.1. ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA……35
3.12.1.1 FOTOESTABILIDAD……36
3.12.2. ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN……37
3.12.2.1 ESTABILIDAD ACELERADA……38
3.12.2.2 PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA……38
3.12.2.3 PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA……38
3.12.3 ESTUDIOS DE ESTRÉS……39
3.12.3.1 ESTABIBLIDAD……40
3.12.3.2 ESTABILIDAD EN TIEMPO REAL (LARGO PLAZO)……41
3.12.3.3 DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD……42
3.13 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO A NOM 073 ……43
3.14. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD FORMAL SEGÚN LA FDA……45
3.15. ESTABILIDAD EN ALIMENTOS……46
3.16. ADITIVOS……49

3.17. AUTOMATIZACIÓN..……..……..52
3.17.1. BREVE HISTORIA DEL CONTROL AUTOMÁTICO DE PROCESOS…….……..52
3.17.2. GENERALIDADES DEL CONTROL AUTOMATICO DE PROCESOS……...53
3.17.3. RAZONES PRINCIPALES PARA EL CONTROL DE PROCESO……...…56
3.17.4. BASES NECESARIAS PARA EL CONTROL DE PROCESO …….……..…57
3.17.5. CONCEPTO DE SISTEMA……...……...……....57
3.17.6. VARIABLES……...57
3.17.7. SISTEMA CONTROLADO……..…….....58
3.17.8. MÉTODOS O FORMAS DE CONTROL……...……..…59
3.17.9. ELEMENTOS DEL CONTROL DE PROCESOS……...66
3.17.10. INSTRUMENTOS DE CONTROL DE PROCESOS……..68
3.17.11 INTRUMENTOS DE MEDICION EN CONTROL DE PROCESOS …….....……72
3.17.12 CARACTERÍSTICAS GENERALES Y SELECCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN……..…75
3.17.13. ANÁLISIS DE ALGUNOS CIRCUITOS COMUNES…….……..76
3.18. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO……..……...……...78
3.18.1. ANTECEDENTES……...78
3.18.2. MECANISMO DE ACCIÓN……...……79
3.18.3. CONTRAINDICACIONES…….....…….…….....80
3.1.8.4. EFECTOS ADVERSOS……..……...……81
3.19. CABINAS CLIMATIZADAS…….....83
3.19.1. VARIABLES A CONTROLAR EN LA CÁMARA CLIMATIZADA…….....85
3.19.1.1 TEMPERATURA…….……..85
3.19.1.2. HUMEDAD RELATIVA……..……85
3.19.1.3. LUZ...……...……..86
3.19.1.4 TIEMPO...……...……..86
4. VISUALIZACIÓN DEL ALCANCE DEL ESTUDIO 87
5 ELABORACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES..... 88
5.1. HIPÓTESIS…….....88
5.2. VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN…….88
5.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE……..……88
5.2.2. VARIABLE DEPENDIENTE……..……..88
5.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES……88

6. DESARROLLO DEL DISEÑO DE INVESTIGACIÓN 90

6.1.OBJETIVOS……...……....90

6.1.1 OBJETIVO GENERAL……..……...……...……...90

6.1.2.OBJETIVOS ESPECIFICO……...……..……...90

6.2. CAMPO DE ACCIÓN……...……...90

6.3. TÉCNICAS……...91

6.4. MÉTODOS……...91

7. DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE MUESTRA……..……92

8. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS…….……93

8.1. CONCEPCIÓN DEL DISEÑO DE LA CABINA CLIMATIZADA……...……..…93

8.2. REQUERIMIENTOS DE LA EMPRESA……93

8.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LA CABINA CLIMATIZADA……..94

8.2.2. CARACTERÍSTICAS DEL CUARTO……..95

8.3. ESTIMACIONES PARA EL DISEÑO DE LA CABINA CLIMATIZADA……..……...97

8.3.1. DISEÑO DE LA PARCELA PARA ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA (FOTOESTABILIDAD)…….……..…...97

8.3.1.1. FUENTES DE LUZ…….……...……...……97

8.3.2. DISEÑO DE LA PARCELA PARA ESTUDIOS CONFIRMATORIOS (ESTABILIDAD ACELERADA) ……..…..98

8.3.2.1. FUENTE DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA……...……...98

8.3.3. DISEÑO DE LA PARCELA PARA PRUEBAS DE ESTRÉS (ESTABILIDAD A LARGO PLAZO O A TIEMPO REAL…….……..…..99

8.3.3.1. FUENTE DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA……...……99

8.4 CÁLCULOS……..……..…100

8.4.1. CÁLCULOS DE LAS DIMENSIONES DE LA CABINA……..101

8.4.2. PARCELA PARA ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA (FOTOESTABILIDAD)...108

8.4.3. PARCELA PARA ESTUDIOS CONFIRMATORIOS……...……..……..120

8.4.4. PARCELA PARA PRUEBAS DE ESTRÉS (ESTABILIDAD A TIEMPO REAL)……..127

8.5. SISTEMA ELÉCTRICO DE LA CABINA…….……...……134

8.6. SISTEMA DE AUTOMATIZACIÓN DE LA CABINA……134

9. ANÁLISIS DE LOS DATOS……..…….……141

9.1. VERIFICACIÓN DE LOS OBJETIVOS……...…141

9.1.1. INVESTIGACIÓN DE CONCEPTOS SOBRE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD, FOTOESTABILIDAD Y ESTABILIDAD ACELERADA A QUE SON SOMETIDOS LAS SUSTANCIAS EN LA INDUSTRIA……141

9.1.2. DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE SOMETIMIENTO DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN CUANTO A PROCESOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD, FOTOESTABILIDAD Y ESTABILIDAD ACELERADA……143

9.1.3. DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA CON 3 PARCELAS Y CON LOS DIFERENTES ELEMENTOS DE CONTROL, PARA PROCURAR MANTENER CONDICIONES DE TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA Y LUMINOSIDAD DISTINTAS PARA CADA SECCIÓN……145

10.ELABORACIÓN DEL REPORTE DE RESULTADOS……148

10.1. DISCUSIÓN……148

10.2. CONCLUSIONES……149

10.3. RECOMENDACIONES……150

11. PRESUPUESTO……151

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES……152

13. BIBLIOGRAFÍA……153

14. ANEXOS……156

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Hidrólisis de principios activos 30
Figura 2: Oxidación del ácido ascórbico 31
Figura 3: Descomposición fotoquímica de principios activos 32
Figura 4: Descarboxilación de principios activos 33
Figura 5: Proceso independiente de la concentración 34
Figura 6: Temperaturas y humedades relativas de referencia de las distintas zonas climáticas 51
Figura 7: Ejemplo del control de nivel de líquido caudal en la antigüedad 52
Figura 8: Control de nivel en lazo abierto y lazo cerrado 55
Figura 9: Ventajas y desventajas del feedforward y feedback 56
Figura 10: Control de 2 posiciones 60
Figura 11: Curvas de las variables en el control de 2 posiciones 61
Figura 12: Sistema del control proporcional 62
Figura 13: Respuesta en lazo abierto de los modos de control proporcional más integral ante un cambio de carga producido en escalón 63
Figura 14: Derivada de una variación a velocidad constante 64
Figura 15: Derivada correspondiente a una variación a velocidad variable para un coeficiente de derivación determinado 65
Figura 16: Partes básicas de un sistema de control en un diagrama de bloque 66
Figura 17: Incorporación de la parte de medición, la acción del controlador y del elemento de control sobre el proceso 67
Figura 18: Requerimientos de la empresa – Dimensiones aproximadas de la cabina climatizada 95
Figura 19: Requerimientos de la empresa – Ubicación y dimensiones del cuarto de estabilidad 96
Figura 20: Esquema de la configuración del aislante de la pared exterior 104
Figura 21: Esquema de la configuración del aislante de entre la parcela estabilidad acelerada y normal 105
Figura 22: Dimensiones de la bolsa de polietileno 107
Figura 23: Dimensiones del cartón corrugado 107
Figura 24: Dimensiones de las rejillas 107

Figura 25: Esquema de la parcela de fotoestabilidad– Número y dimensiones de rejillas 109
Figura 26: Dimensiones de la puerta en la parcela de fotoestabilidad 110
Figura 27: Esquema de la parcela de estabilidad acelerada– Número y dimensiones de rejillas..... 121
Figura 28: Dimensiones de puerta interior en parcela de estabilidad acelerada..... 121
Figura 29: Esquema de la parcela de estabilidad a tiempo real – Número y dimensiones de rejillas..... 128
Figura 30: Dimensiones de puerta interior en parcela de estabilidad a tiempo real.... 128

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Programa para la caracterización de una preformulación de un activo 24
Tabla 2: Requerimientos a cumplir en la preformulación 27
Tabla 3: CASO GENERAL- Condiciones de almacenamiento 42
Tabla 4: Casos especiales de almacenamiento-Fármacos que necesitan almacenarse en frigorífico 43
Tabla 5**:** Casos especiales de almacenamiento-Fármacos que necesita congelador para almacenaje 43
Tabla 6: Estabilidad y tipo de estudio para medicamentos 44
Tabla 7: Clasificación de sensores y transductores en grupos que representan el tipo de conversión de la energía que es usada 70
Tabla 8: Operacionalización de la variable independiente 88
Tabla 9: Operacionalización de la variable dependiente 89
Tabla 10: Clasificación de aceros inoxidables 100
Tabla 11*:* Las dimensiones reales externas de la cabina serán las siguientes 101
Tabla 12: Dimensiones reales de las parcelas tomando en cuenta los espesores del aislante 106
Tabla 13: Especificaciones técnicas de la lámpara blanca fría 111
Tabla 14: Información general de la lámpara blanca fría 112
Tabla 15: Conceptos, generalidades y aplicaciones de los ensayos estudiados 142
Tabla 16: Condiciones ambientales de sometimiento del ácido acetilsalicílico en los diferentes ensayos 144
Tabla 17: Especificaciones de la cabina climatizada 146
Tabla 18: Requerimientos de instrumentos de control 147

GLOSARIO DE SIGLAS

ICH: International **C**onference on **H**armonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano)

HPLC: High-performance liquid chromatography (Cromatografía líquida de alta eficacia).

NOM 073: Norma oficial mexicana 073 - Estabilidad de fármacos y medicamentos.

FDA: Food and Drug Administration (Agencia de medicamentos y alimentos).

HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Points (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos).

FAO/ OMS: Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura).

CCAH: Coordinación de Ayuda y Asistencia Humanitaria

IDA: Ingesta diaria admisible.

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Reglamento europeo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas).

AAS: Ácido acetilsalicílico

COX: Ciclooxigenasa

AINES: Anti inflamatorios no esteroides

TXA: Tromboxanos

ANVISA: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

EMA: European Medicines Agency (Agencia europea de medicinas)

RESUMEN

Los productos terminados, materias prima e insumos de las diferentes industrias, necesitan de diferentes estudios para poder determinar que estos están aptos para el consumo y uso humano, en el caso de los productos terminados y que estén aptos para la fabricación de nuevos productos como es el caso de las materias primas e insumos.

En la industria farmacéutica, los ensayos de degradación forzada, ensayos confirmatorios, y pruebas de estrés, se los realiza con mucha frecuencia y prolijidad, debido a que estos ensayos determinan la vida útil del principio activo del medicamento, así como el tiempo que dicho medicamento puede estar almacenado en estantería.

El presente estudio se lo ha realizado con la finalidad de dejar las bases y cálculos necesarios para el diseño de una cabina climatizada en donde se puedan realizar los ensayos antes mencionados.

Una vez finalizado este trabajo, se puede contar con información necesaria para poder realizar más diseños de este tipo, lo que va a contribuir a que en la provincia y en el país haya antecedentes validos sobre esta temática.

Este estudio fue realizado en la empresa privada DAN QUIMICA C.A., y se puede decir en el cumplimiento de los objetivos que, se ha realizado el diseño de una cabina climatizada con todos los instrumentos de control necesarios para poder realizar los estudios de aseguramiento de calidad del ácido acetilsalicílico de manera acertada, lo cual contribuye positivamente al desarrollo y aporte del cambio de la matriz productiva del país, porque de esta manera la valoración del producto que se quiera comercializar e incluso exportar aumenta.

SUMMARY

Finished goods, raw materials and inputs of different industries, need different studies in order to determine that they are fit for use, and human use, in the case of finished products and that they are suitable for the manufacture of new products as it is the case of the raw materials and supplies.

In the pharmaceutical industry, the trials of forced degradation, confirmatory tests, and stress tests, performs them is very often and tidiness, since these tests determine the lifetime of the active principle of the drug, as well as the time that the drug can be stored in shelving.

The present study has performed it in order to leave the bases and calculations for the design of a heated cabin where the aforementioned tests can be.

Once this work is complete, you can count with information necessary to carry out more designs of this type, which will contribute to that in the province and the country has record valid on this subject.

This study was carried out in the private company DAN chemistry C.A., and you can tell in the fulfilment of the objectives, has been the design of a cabin heated with all control instruments necessary to carry out quality assurance of the aspirin studies rightly, which contributes positively to the development and contribution of the change of the country's productive grid, because thus the valuation of the product you want to sell and even export increases.

1. TEMA

"ESTUDIO PARA EL DISEÑO DE UNA CABINA CLIMATIZADA PARA ANÁLISIS DE ESTABILIDAD Y FOTOESTABILIDAD Y OTROS FACTORES AMBIENTALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA EMPRESA DAN QUÍMICA"

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.Descripción de la realidad problemática

Al hacer el aseguramiento de calidad en sustancias de cualquier industria, se deben de tomar en cuenta una serie de parámetros los cuales van a determinar si el producto va a ser aceptado o rechazado.

En ocasiones la inestabilidad de los principios activos, es producida por la negligencia en el almacenamiento, al no observar los parámetros climatológicos (temperatura, humedad y luz) al que se debe estar sometido dicho producto.

En el Ecuador y específicamente en la provincia de Manabí, se cuenta con muy poca información sobre estudios experimentales de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales de principios activos, como por ejemplo el ácido acetilsalicílico.

El diseño de una cabina climatizada para los estudios antes mencionados, en los principios activos o productos que puedan ser alimenticios, son un aporte de mucha importancia que ayudará a establecer parámetros de temperatura, humedad y luz a los que deben estar almacenados sin que se altere las características de calidad del producto**.**

En base a lo anterior expuesto se pone a consideración el presente estudio, para de esta forma poder aportar con el diseño de una cabina climatizada en la empresa DAN QUIMICA C.A., que pueda medir parámetros como estabilidad y fotoestabilidad en la muestra, que para este estudio será el ácido acetilsalicílico, con la finalidad de poder enmarcar el producto en las legislaciones farmacéuticas mundiales.

2.2.Formulación del problema

¿Se puede evaluar el análisis de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales del ácido acetilsalicílico mediante el estudio del diseño de una cabina climatizada con tres divisiones de condiciones ambientales diferentes en la empresa Dan Química C. A.?

2.3.Delimitación del problema

2.3.1. Espacial:

El presente trabajo se desarrollará en el laboratorio de la empresa privada Dan Química C.A. ubicada en el cantón Montecristi. Abarcará estudios de degradación forzada, estudios confirmativos y pruebas de estrés del ácido acetilsalicílico en una cabina climatizada con compartimentos con condiciones ambientales diferente.

2.3.2. Temporal:

Este trabajo se realizará bajo procedimientos estándares definidos en la literatura. Se tomará información de referencias bibliográficas desde el año 2007 hasta el primer semestre del 2015.

3. REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DESARROLLO DEL MARCO TEÓRICO

3.1.ANTECEDENTES

La aspirina, el éster salicílico del ácido acético fue introducida en la clínica en 1899 siendo utilizada como analgésico, anti-inflamatorio, antipirético y antitrombótico. Una vez en el organismo, el ácido acetilsalicílico es hidrolizado a salicilato que también es activo.

Durante la mayor parte del siglo XX, la aspirina fue utilizada como analgésico y anti-inflamatorio, pero a partir de 1980 se puso de manifiesto su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria, siendo utilizada cada vez más para esta indicación. Más recientemente se ha demostrado que el tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico (más de 10 años) reduce el riesgo de cáncer de colon. Se sabe hoy día que la aspirina posee propiedades antiproliferativas.

Para los estudios de degradación de fármacos, se deben seguir las directrices de la ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (Arias 1999), donde se direcciona al evaluador en todos los aspectos relacionados a estudios de degradación forzada, estudios de confirmación y estudios de pruebas de estrés.

El objetivo de los estudios de degradación forzada es evaluar la fotosensibilidad general global del material para fines de desarrollo del método y / o elucidación de la degradación. (ICH 2005) Esta prueba puede implicar la sustancia farmacéutica sola y / o en soluciones simples / suspensiones para validar la procedimientos analíticos.

Los estudios de confirmación deben llevarse a cabo tanto en la sustancia de fármaco y la formulación final como parte de los estudios de estabilidad formales para el registro, y pueden ser considerados como un ensayo de estabilidad acelerado.

Los estudios de pruebas de estrés ayudan a identificar los productos de degradación, las rutas de descomposición, la estabilidad de la molécula que poseen los procedimientos analíticos. La estabilidad de los principios activos es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento. Tras haber evaluado la estabilidad del medicamento, es entonces posible enunciar las recomendaciones

precisas sobre las condiciones de almacenamiento óptimas para él y establecer la fecha confiable de su vencimiento.

3.2.JUSTIFICACIÓN

El estudio para el diseño de una cabina climatizada para análisis de estabilidad y fotoestabilidad y otros factores ambientales del ácido acetilsalicílico en la empresa DAN QUÍMICA C.A., es factible ya que se cuenta con el interés, motivación, tiempo y con los medios adecuados tanto técnicos como científicos para el desarrollo del mismo.

El estudio se desarrollará en el Laboratorio de Química de la empresa privada Dan Química C. A., bajo las normas que están ampliamente reguladas en el mundo tanto por agencias reguladoras (FDA, EMA, ANVISA), así como organismos técnicos especializados (ICH); se cuenta con la facilidad para acceder a las fuentes de información requeridas. Además la sustancia química escogida como población para la investigación, es de fácil acceso, ya que en la empresa, este es uno de los principales productos que se procesan.

Con este estudio serán beneficiados profesionales y estudiantes en las ramas de ciencias químicas, químico-farmacéuticos y médicos, además la población en general, ya que al concluir el mismo, se establecerá un informe detallado de los resultados a los que se llegó, garantizando la estabilidad del producto químico expuesto a diferentes condiciones ambientales, lo que brindará un material y educativo para cualquier investigación en un futuro.

El diseño de una cabina climatizada con compartimentos que posean condiciones ambientales constantes y diferentes, es el eje fundamental en este estudio, debido que esta cabina será el medio principal para poder realizar diversos análisis al ácido acetilsalicílico como lo son: estudios de degradación forzada, estudios de confirmación, además de otros factores ambientales que puedan influir en la degradación del principio activo de la muestra a analizar.

El estudio mostrará resultados, los cuales serán analizados y determinaran la importancia de los análisis de degradación de fármacos y de sustancias de diversas industrias, ya que estos demostrarán la vida útil de anaquel de las sustancias a analizar y su fecha de vencimiento.

3.3.GALÉNICA

La Galénica es una ciencia puramente farmacéutica que se ocupa de la trayectoria que va desde la droga o materia prima a la sustancia medicamentosa o medicamento así como de la transformación de esa sustancia medicamentosa en forma farmacéutica.[1]

Nombre sometido a discusiones, denominada también tecnología farmacéutica o biofarmacia. [1]

Las operaciones galénicas se estudian en la tecnología farmacéutica, se pretende dar una forma externa adecuada a esa sustancia medicamentosa para administrarla al enfermo cono la mayor comodidad posible. [1]

Ácido acetil salicílico ----------sustancia medicamentosa--------comprimido

Es necesario llevar un control exhaustivo según las normas oficiales recogidas en las farmacopeas. Hay controles de calidad así como normas de producción. La adopción de una u otra forma farmacéutica serán en función de la más adecuada para su administración, no se elige de forma arbitraria.[1]

3.4.DEFINICIÓN DE PREFORMULACIÓN

La preformulación, puede definirse como una investigación de las propiedades físicas y químicas de las sustancias activas solas o combinadas con excipientes, durante el desarrollo temprano de una nueva forma farmacéutica, a partir de la cual se obtiene información importante acerca del tamaño de partícula, punto de fusión, análisis infrarrojo, cromatografía de capa fina, compresibilidad y otras características para realizar un lote piloto.[2]

La preformulación involucra la aplicación de los principios biofarmacéuticos y los parámetros fisicoquímicos de las substancias activas donde son caracterizadas a partir de un objetivo, diseñado, como óptimo para su función en el organismo. Una vez

[1] (elergonomista 2005)
[2] (Vargas 2009)

iniciandolos programas de preformulación debe considerarse la concentración del fármaco a evaluar, las condiciones fisicoquímicas del fármaco ya conocida. [2]

Tabla 1: Programa para la caracterización de una preformulación de un activo

Prueba	Método/función/caracterización
Espectrofotometría UV	Ensayo sencillo
Solubilidad Acuosa pKa Sales Solventes Kw	Fase de solubilidad/Pureza Intrínseca y pH efectos Control de la solubilidad, Formación de sales Solubilidad, higroscopicidad y estabilidad Vehículos y extracción Lipofilicidad, estructuras activas
Punto de fusión	DSC, polimorfismo hidratos y solvatos
Ensayo desarrollados	UV, HPLC, TLC
Estabilidad En solución y en estado sólido Derivados	Térmica, hidrolisis, pH, oxidación, fotones e iones metálicos
Microscopia	Tamaño de partícula y morfología
Densidad granel Propiedades de flujo	Formulación de tableta y cápsulas
Propiedades de compresión	Adición y elección de excipientes
Compatibilidad de excipientes	Con estudios preeliminares de DSC, confirmación con TLC

Fuente: (Vargas 2009)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.5.GENERALIDADES DE LA PREFORMULACIÓN

Si el fármaco es nuevo se debe validar inicialmente y realizar datos clínicos de biodisponibilidad. La preformulación normal empieza después de los estudios biológicos y clínicos de una sustancia activa, se deben respetar sus características químicas, terapéuticas y las dosis preliminares. [2]

El formulador debe conocer:

- Las propiedades de estabilidad a la luz, humedad, solubilidad, de excipiente, principios activos (análisis termal o métodos de estabilidad acelerada). [2]
- Se deben tomar como prioridad los datos de solubilidad intrínseca de la fase sólida y la constante de disociación o pka, el pH en solución, dispersión agua y solventes. que nos llevan a indicar lo que se necesita y la posibilidad de hacer más solubles las sales de un fármaco, obteniendo los mejores candidatos en empaque y suministros, tomando en cuenta el impacto basado en los factores ambientales, como son el tiempo de exposición, luz ultravioleta, pH, humedad, temperatura y operaciones del proceso como son molienda, compresión y compactación. [2]
- Deben cumplir con la solubilidad: El pH del intestino es de 6.5 a 8 .0. En general una base débil mostrara una mayor solubilidad a valores bajos de pH y baja solubilidad a altos valores de pH, al elegir una sal se deben conocer sus características de consumo y toxicidad. [2]
- Propiedades físico – mecánicas: tamaño de partícula, densidad aparente y relativa, compresibilidad, micrografía, punto de fusión, sabor, olor, color y apariencia. [2]
- Que la nueva entidad química sea conocida y pura, así como sus sales, verificar si se pueden cristalizar, revisando la forma de las partículas, las características de higroscopicidad, análisis térmico, difracción de rayos X, estabilidad acelerada del estado solidó y disolución in vitro del fármaco. [2]
- Debe identificar el lugar donde el fármaco realiza su actividad gastrointestinal o tiene una ruta particular, también debe tomar en cuenta la velocidad aparente de disolución en el tubo digestivo, la permeación limita la absorción. [2]
- Debe identificar el método de manufactura compresión directa, granulación vía seca o húmeda, tomando en cuenta que la compresión directa es más barata involucra solo mezclado y la validación es más fácil. [2]
- Seleccionar formulaciones que contengan 1 o más desintegrantes que afectan la tableta, realizando el granulado en pequeñas partículas y facilitando la disolución de los ingredientes activos, la mayoría de las formulaciones que contienen

diluentes y aglutinantes no deben exceder 250 a 400 g promoviendo la cohesión y la compactación siendo química y fisicoquímicamente compatible con el fármaco. [2]

- Una vez terminado el perfil de un nuevo fármaco, se debe hacer una evaluación de los lotes piloto para evaluar las condiciones del proceso: estableciendo las especificaciones, dimensiones de tamaño, estimados de peso de acuerdo a compresibilidad, estableciendo las cantidades de desintegrante y diluente, estimando el método de manufactura. [2]

En caso de usar fármacos ya conocidos se deben buscar especificaciones de las farmacopeas vigentes. Verificar si no existen transformaciones de un solidó agregando agua ya que puede hacer el activo más estable, debido a la permeabilidad de un fármaco disuelto, el impacto en la adsorción se debe a las diferencias en sus solubilidades, se ha visto que si de disminuye el tamaño de partícula se aumenta la disolución, así como si la concentración de un fármaco se aumenta la disolución se reduce. [2]

Se debe tener:

- Una descripción del fármaco activo, color olor y sabor de acuerdo a la terminología descriptiva ya que ayudan a determinar unas características adecuadas de sabor excipientes o recubrimientos. [2]
- La pureza del fármaco y los parámetros de control para lotes subsecuentes y los parámetros propuestos desarrollados de acuerdo a la sustancia. [2]
- Tamaño de partícula y área superficial, debido a que se ven afectadas. Deben ser homogéneas, mantener un buen flujo, para mantener la eficiencia de los polvos y gránulos. [2]
- Al monitorear microscópicamente se determina el tamaño de partícula por volumen y área superficial, durante la operación de molienda reduciendo el tamaño de partícula e incrementando el área superficial. [2]

3.6.CONDICIONES QUE SE DEBEN TOMAR EN CUENTA DURANTE UNA PREFORMULACIÓN

El diseño de una tableta involucra una serie de compromisos por parte del formulador, produciendo, fórmulas con propiedades de resistencia a la abrasión mecánica o friabilidad, resistencia a la ruptura, rápida desintegración, disolución con una producción segura, redituable a través de una buena selección inicial de los excipientes. [2]

Dentro de las condiciones que se deben tomar en cuenta para la preformulaciòn se encuentra la porosidad ya que condiciona la dispersión de los gránulos en medio acuoso e influye en la disolución, se obtiene comparando la densidad aparente con la compactada. [2]

Una condición adicional es el impacto de la temperatura en las sales ya que puede causar la fusión de una de las sales o reaccionar con distinta solubilidad durante el desarrollo de la formula. [2]

El polimorfismo es un parámetro físico que gobierna la consistencia y las posibles ínter conversiones del estado físico, pueden afectar el desempeño de una mezcla por diferencia de solubilidad, estabilidad (afectando la potencia), tamaño de partícula. [2]

La forma de las partículas: plana, cúbica, tabular navaja, acircular, columna esférica, rugosa, condiciona a los sólidos ya que favorecen la segregación de las partículas afectando la uniformidad de contenido. De acuerdo a lo anterior la preformulacion debe cumplir con: [2]

Tabla 2: Requerimientos a cumplir en la preformulación

Características	Apariencia visual, olor, textura, sabor, forma, grabado y sabor.
Pruebas de:	Contenido del fármaco, productos de degradación contaminantes, humedad
	Variación de peso y uniformidad de contenido
	Estabilidad de fármaco a la luz, humedad y calor
	Tiempo de desintegración y velocidad de disolución

Fuente: (Vargas 2009)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Generalmente después de buscar en la literatura el analista tiene pocas alternativas de preformulación, las muestras deben ser analizadas en laboratorio, determinando las

características físicas y químicas.

Estudios de estabilidad en pre formulación aportan información básica acerca de:

- La estabilidad física y química del principio activo y su compatibilidad con los excipientes de uso habitual
- Estabilidad en disolución y en fase sólida
- Compatibilidad con excipientes
- Estabilidad de polimorfos
- Estabilidad frente a operaciones básicas[3]

3.7.DEGRADACIÓN DE SUSTANCIAS

La degradación se define como un conjunto de reacciones químicas que suceden en una serie de etapas progresivas a través de las cuales un compuesto orgánico se transforma en otros más sencillos.[4]

3.8.CAUSAS DE ALTERACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

3.8.1. INCOMPATIBILIDAD ENTRE COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN

- Sustancia ácida con sustancia alcalina
- Sustancia catiónica con sustancia aniónica
- Sustancias oxidantes con sustancias de carácter reductor
- Precipitación
- Formación de complejos[3]

3.8.2. CONDICIONES AMBIENTALES:

- **Desarrollo microbiano:**

Grupo I

- Exentos de microorganismos
- Colirios y preparados oftálmicos

[3] (Castellano 2015)
[4] (DMLE 2007)

- Inyectables
- Desinfectantes quirúrgicos[3]

Grupo II:< 100µorg/g, sin enterobacterias, Pseudonomas y S. Aureus

- Preparados dermatológicos
- Preparados ópticos
- Preparados nasales
- Preparados vaginales[3]

Grupo III: cierta contaminación controlada

- Sólidos orales<1000µorg/g, <100 hongos, ninguna salmonella ni E.coli
- Líquidos orales orales<1000µorg/g, <100 hongos, ninguna salmonella ni E.coli, ni Pseudomonas ni Estafilococos[3]

3.8.3. FACTORES AMBIENTALES

- **Humedad**

Puede provenir el proceso de fabricación

- Materias primas
- Medio ambiente [3]

Provoca alteración de formas sólidas: Hidrólisis, oxidación, crecimiento microbiano.

- **Temperatura**

Acelera los procesos degradativos y afecta las características físico-químicas del medicamento; Fusión de supositorios, Evaporación de preparados líquidos y Sedimentación de fármacos[3]

- **Oxígeno**

Reacciones de oxidación: Catalizadas por luz, metales pesados, calor[3]

- **Luz**

Reacciones de fotólisis •Cataliza otras reacciones (ej. Oxidación) [3]

3.9.MECANISMOS DE DEGRADACIÓN DE FÁRMACOS

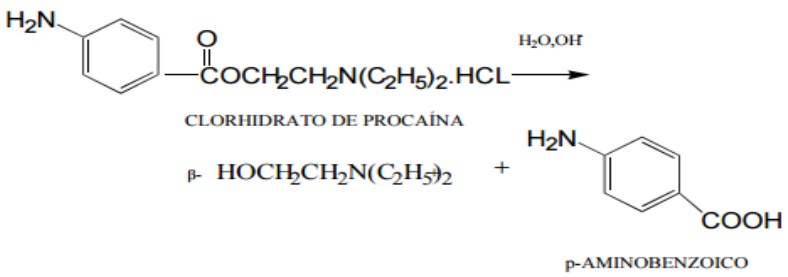
3.9.1. Hidrólisis

Las drogas que contienen una unión éster o amida son propensas a la hidrólisis. Algunos ejemplos son cocaína Fisastigmina, procafna, tetracafna, tiamina y bencilpenicilina. La velocidad de la hidrólisis depende de la temperatura y del pH de la solución. Una regla muy citada es que por cada 10'c de aumento en la temperatura de almacenamiento la velocidad de la reacción se duplica o triplica. Como se trata de un empirismo no siempre es aplicable. Cuando se produce la hidrólisis la concentración del principio activo disminuye mientras que la de los productos de descomposición aumenta.[5]

Principios activos suceptibles de sufrirla

- Grupos éster: Atropina, AAS, clorhidrato de procaína,etc.
- Grupos amidas: Barbitúricos
- Grupos lactamas: ácido L-ascórbico

Figura 1: Hidrólisis de principios activos



Fuente: (Alfonso 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.9.2. Oxidación

La oxidación es una causa principal de inestabilidad de los productos y a menudo pero no siempre implica el agregado de oxígeno o la eliminación del hidrógeno. Cuando participa el oxígeno molecular la reacción se conoce como autooxidación porque ocurre en forma espontánea aunque lentamente a temperatura ambiente.[5]

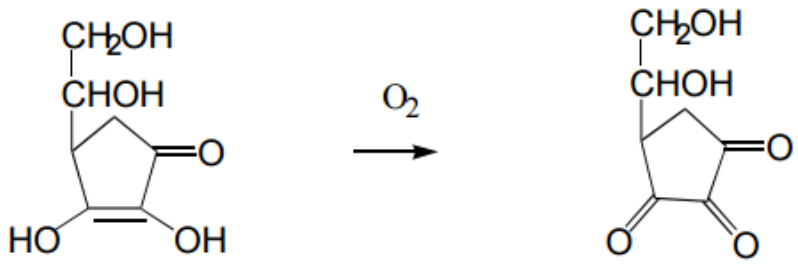
[5] (Alfonso 2003)

La oxidación o pérdida de electrones de un átomo frecuentemente implica radicales libres y las subsecuentes reacciones en cadena posteriores. Se necesita sólo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. En la práctica es fácil extraer casi todo el oxígeno de un envase, pero es difícil extraerlo todo. Por lo tanto, en los envases farmacéuticos a menudo se usan nitrógeno y dióxido de carbono para desplazar el aire del espacio superior y así ayudar a minimizar el deterioro por oxidación. [5]

El proceso de pérdida de electrones por parte de la molécula, en la mayoría de los casos esta pérdida se produce con la participación del oxígeno. [5]

- Esteroides
- Antibióticos

Figura 2: Oxidación del ácido ascórbico



Ácido Ascórbico

Fuente: (Alfonso 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Técnicas para inhibirla

a) Protección de la luz envases opacos
b) Eliminación del oxígeno inyectable desplazar o por n sólidos: hermeticidad
c) Evitar contacto con metales pesados
d) Evitar temperaturas elevadas
e) Adición de antioxidantes[5]

3.9.3. Descomposición fotoquímica

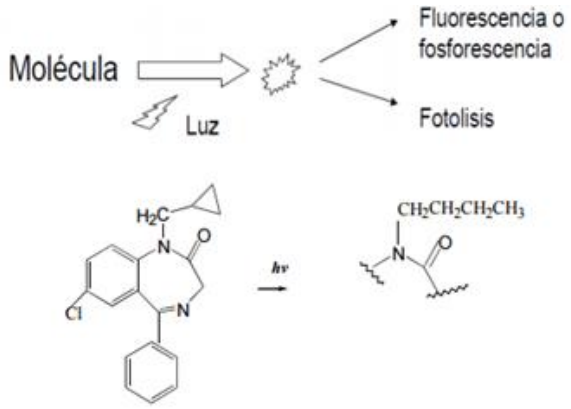
La degradación fotolitica puede ser un factor limitante importante en la estabilidad de los productos farmacéuticos. Una droga puede ser afectada químicamente por la radiación de

una longitud de onda particular sólo si absorbe la radiación en esa longitud de onda y si la energía excede un umbral. [5]

La radiación ultravioleta que tiene un nivel energético elevado es la causa de muchas reacciones de de-gradación. Si la molécula que absorbe radiación reacciona se dice que la reacción es de naturaleza fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan directamente en la reacción, pero pasan su energía a otras moléculas reactivas se dice que la sustancia absorbente es un fotosensibilizador. [5]

Principios activos susceptibles de sufrirla: hidrocortisona, prednisolona, ácido ascórbico, ácido fólico, etc.

Figura 3: Descomposición fotoquímica de principios activos



Fuente: (Alfonso 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.9.4. Polimerización

Molécula 1 + Molécula 2 ---------- Polímero o copolímero

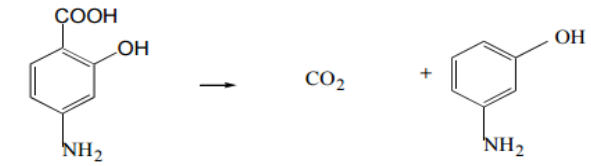
3.9.5. Descarboxilación

La degradación pirolítica del estado sólido mediante descarboxilación por lo general no se encuentra en farmacia, ya que se necesitan calores relativamente altos de activación (23 a 30 kcal) para la reacción. Sin embargo el ácido p-aminosalichico sólido sufre degradación pirolftica a obaminofenol y dióxido de carbono. La reacción, que sigue una cinética de primer orden, es muy dependiente del pH y es catalizada por iones hidronio. La descarboxilación del ácido p-aminobenzoico sólo se produce a valores de pH extremadamente bajos y a temperaturas elevadas. [5]

Molécula inestable ---------Anhídrido carbónico

Favorecida por pH extremo y altas temperaturas

Figura 4: Descarboxilación de principios activos



Ácido aminosalicílico

Fuente: (Alfonso 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.9.6. Racemización

La racemización o la acción o el proceso de cambiar de un compuesto ópticamente activo a uno racémico o una mezcla ópticamente inactiva de formas dextro (d-) y levo (I) es un factor importante en la estabilidad farmacéutica. Con frecuencia la forma f es más farmacológicamente activa que la forma d. Por ejemplo la (-adrenalina es 15 a 20 ve-ces más activa que su contraparte d. mientras que la actividad de la mezcla racémica está inmediatamente por encinta del 5071 de la forma 1.

En general la nicemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, del solvente del catalizador y de la presencia o ausencia de luz.

La racemización parece depender del grupo funcional ligado al átomo de carbono asimétrico: los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso**.** [5]

3.9.7. Descomposición enzimática

Degradación producida presentes en el producto o aportadas por bacterias [5]

3.10. TIPOS DE ESTABILIDAD QUÍMICA

3.10.1. Química: Degradación del principio activo

- Pérdida de eficacia terapéutica
- Productos de degradación tóxicos

3.10.2. Física: Alteración de las formas mecánicas y aspecto de las formas de dosificación

3.10.3. Biofarmacéutica: Cambios en la biodisponibilidad

3.10.4. **Biológica**: Desarrollo microbiano[3]

3.11. ASPECTOS CINÉTICOS

Describir con una ecuación la velocidad de degradación de un medicamento determina el período de validez del principio activo. [5]

Orden total de una reacción = suma de los exponentes a que están elevadas las concentraciones

$$aA + bB \text{ -------Productos}$$

$$\text{Velocidad} = K[A]a\ [B]b$$

Reacciones de orden cero

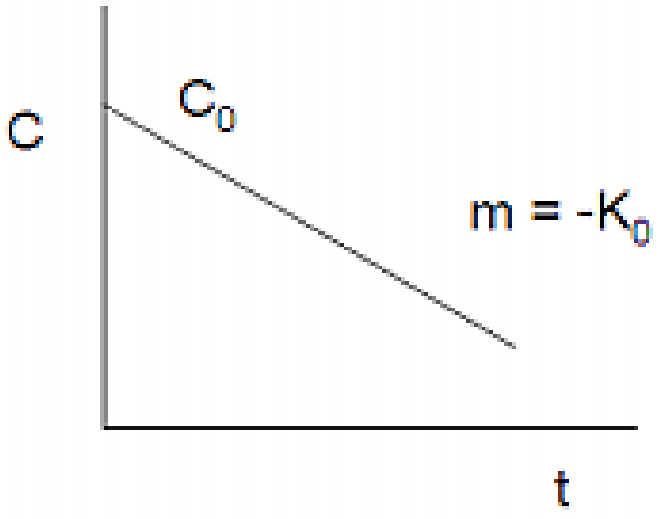
$$dC/dt = -k_0$$

Integrando

$$C_t - C_0 = -k_0\ t$$

$$C_t = C_0 - k_0\ t$$

Figura 5: Proceso independiente de la concentración



Fuente: (Castellano 2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Reacciones de primer orden

$$dC/dt = -k_1 C$$

Integrando

$$\ln C_t - \ln C_0 = -k_1 t$$

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 t$$

3.11.1. TIEMPO DE VIDA

Tiempo requerido para que la concentración de p.a. En el medicamento se reduzca a la mitad de su valor original.[3]

$$C = c0 /2 \ (t1/2)$$

3.11.2. PERÍODO DE VALIDEZ

Tiempo necesario para que se degrade el 10% del p.a. Contenido en una forma de dosificación (t10%)[3]

Orden cero $t10\% = 0{,}1\ c0 / k0$

Primer orden $t10\% = 0{,}105/k1$

3.12. TIPOS DE ESTUDIOS SEGÚN ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

Dos tipos de estudios se presentan bajo la actual directriz ICH Q1B:

- Estudios de degradación forzada
- Estudios de confirmación.[6]

3.12.1. ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN FORZADA

Los estudios de degradación forzada están destinados a proporcionar información con respecto a la fotoestabilidad intrínseca de la molécula, y la compatibilidad de la sustancia farmacéutica con excipientes, formulaciones potenciales, y formas de

[6] (Piechocki y Thoma 2007)

dosificación. Por lo tanto, los estudios de degradación forzada pueden considerarse como una prueba de tensión.[6]

Los requisitos de exposición no se especifican y por lo general se llevan a cabo como parte del desarrollo de métodos de análisis, desarrollo de la formulación, validación de la especificidad y la evaluación de fotodegradación. Las primeras versiones de la directriz ICH sugirieron que los estudios de degradación forzada deben utilizar las exposiciones que son hasta 5 a 10 veces el nivel de exposición utilizada en estudios de confirmación. [6]

El uso de diferentes fuentes de fotones para los estudios de degradación forzada y estudios de confirmación no se discutió específicamente en la directriz ICH; Sin embargo, el uso de diferentes fuentes de fotones puede dar lugar a diferencias en los resultados de fotoestabilidad (es decir, los diferentes tipos de fotodegradación y potencialmente diferentes perfiles fotodegradación). Por lo tanto, puede ser prudente utilizar la misma fuente de fotones para ambos estudios, como se demostró en la obra de Sequeira y Vozone. [6]

3.12.1.1. FOTOESTABILIDAD

Muchas sustancias farmacéuticas de medicamentos y productos farmacéuticos son fotosensibles y se someten a la fotodegradación tras la exposición a fuentes de fotones exteriores o interiores. El tema de la fotoestabilidad ha sido tratado por el Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) como un caso especial de la estabilidad, y las directrices para las pruebas de fotoestabilidad se presenta como un anexo a la estabilidad. [6]

Las pruebas de fotoestabilidad, sin embargo, presentan muchas dificultades únicas en comparación con pruebas térmicas y de humedad esbozado por ICH Q1A. Cuestiones tales como la elección de la fuente de fotones, la homogeneidad de la irradiación, contenedores / soportes de muestra, espesor de la muestra, y la orientación son sólo algunos de los parámetros que son fundamentales para la evaluación significativa de la fotoestabilidad de una sustancia fármaco o producto. [6]

Además, una consideración cuidadosa se debe dar con el tipo de pruebas analíticas realizadas como parte de la estrategia de control para la evaluación de post-exposición fotoestabilidad. [6]

La presentación de la muestra, la manera en que se preparan las muestras, empaquetadas, y alineados respecto a la fuente de fotólisis para las pruebas de fotoestabilidad, puede tener un efecto significativo sobre el resultado del experimento de fotoestabilidad. [6]

3.12.2. ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN

Los estudios de confirmación deben llevarse a cabo tanto en la sustancia de fármaco y la formulación final como parte de los estudios de estabilidad formales para el registro, y pueden ser considerados como un ensayo de estabilidad acelerado. Es muy importante que el estado físico de la muestra sea en su forma fabricado y / o comercializado (es decir, la forma cristalina final, tamaño de partícula, y el estado de hidratación) durante la exposición. [6]

Las técnicas utilizadas para alterar el estado físico de la muestra (por ejemplo, tales como la molienda para reducir el tamaño de partículas) como se recomienda en algunas publicaciones deben ser evitados. [6]

Los estudios confirmatorios se utilizan para determinar si se necesitan medidas de precaución durante la formulación o la fabricación y si es / son necesarios etiquetado precaución especial y / o envases para mitigar la fotoexposición. Los métodos validados se utilizan para analizar la sustancia farmacológica expuesta o producto farmacéutico. [6]

Si se observa un "cambio inaceptable", mientras se da la exposición directa (sin embalaje de protección) a la sustancia farmacéutica o medicamento, las pruebas de fotoestabilidad se van a repetir en los materiales de su envase primario o el embalaje final. [6]

Los estudios confirmatorios pueden ser vistos como una prueba de límites, dado que los resultados finales, cualitativos y cuantitativos, tienen que ser juzgados como "aceptable" o "inaceptable". Un cambio aceptable como se describe en la directriz ICH es un "cambio de límites justificada por el solicitante." Esta definición es amplia y no definitiva. Una definición más práctica de "cambio aceptable" podría ser el cambio dentro

de los límites justificados que no comprometa la calidad, la seguridad y / o eficacia de la sustancia fármaco o medicamento. Por el contrario, una modificación inaceptable es un cambio fuera de los límites justificados que compromete la calidad, la seguridad y / o eficacia. [6]

3.12.2.1. ESTABILIDAD ACELERADA

Conseguir un incremento de la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de las sustancias mediante condiciones de almacenamiento extremas. El objetivo es predecir el período de validez en condiciones normales, reduciendo el tiempo de ensayo.[3]

3.12.2.2. PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA

Esta prueba es empleada también en la fase de desarrollo del producto utilizándose lotes producidos en escala laboratorio y piloto de fabricación, pudiéndose extender a las primeras producciones. Emplea generalmente condiciones menos extremas que la prueba anterior. Sirve como auxiliar para la determinación de la estabilidad de la formulación.[7]

Es un estudio predictivo que puede ser empleado para estimar el plazo de validez del producto. Además, puede ser realizado cuando existan cambios significativos en ingredientes del producto o del proceso de fabricación, en material de acondicionamiento que entra en contacto con el producto o para validar nuevos equipamientos o fabricación por terceros.[7]

3.12.2.3. PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA

Se recomienda que las muestras para evaluación de la estabilidad sean acondicionadas en frascos de vidrio neutro, transparente, con tapa que garantice un buen cierre, evitando pérdida de gases o vapor para el medio. La cantidad de producto debe ser suficiente para las evaluaciones necesarias. Si existiera incompatibilidad conocida entre los componentes de la formulación y el vidrio se debe seleccionar otro material de acondicionamiento. [7]

[7] (QuimiNet 2007)

Se debe evitar la incorporación de aire en el producto, durante el envasado en el recipiente de prueba. Es importante no completar el volumen total del recipiente permitiendo un espacio vacío (head space) de aproximadamente un tercio de la capacidad del frasco para posibles intercambios gaseosos. Se puede utilizar, paralelamente al vidrio neutro, el material de acondicionamiento final; anticipándose de esta manera, la evaluación de la compatibilidad entre la formulación y el embalaje. [7]

Generalmente tiene una duración de noventa días y las formulaciones en prueba son sometidas a condiciones menos extremas que en la prueba de estabilidad preliminar.[7]

En algunos casos, la duración de esta prueba puede ser extendida por seis meses o hasta un año, dependiendo del tipo de producto. Las muestras pueden ser sometidas a calentamiento en estufas, enfriamiento en refrigeradores, exposición a la radiación luminosa y al ambiente. [7]

Los valores generalmente adoptados para temperaturas elevadas son:

Estufa: T = 37 ± 20 C

Estufa: T = 40 ± 20 C

Estufa: T = 45 ± 20 C

Estufa: T = 50 ± 20 C

Los valores generalmente adoptados para bajas temperaturas pueden ser:

Nevera: T = 5 ± 20 C

Congelador: T = -5 ± 20 C, o T = -10 ± 20 C [8]

3.12.3. ESTUDIOS DE ESTRÉS

Establece cuales son los pasos de la degradación, su identificación y la estabilidad intrínseca de la molécula. La naturaleza de la prueba depende de la sustancia activa de acuerdo a un lote, debe incluir el efecto de la temperatura en incrementos de 10°C para la prueba acelerada, humedad (ejem. 75% HR) con una apropiada oxidación y fotólisis de la sustancia, evaluando la susceptibilidad de las sustancias a hidrólisis, examinando los

[8] (Gennaro 2003)

productos de degradación mediante métodos analíticos y validando los procedimientos usados, bajo condiciones aceleradas y a largo plazo.[2]

Las condiciones de estrés son consideradas más severas, que las aceleradas, ya que integran estudios de estabilidad previos, estableciendo cuanta degradación se puede obtener de un control de humedad adecuado, empaque y método analítico específico.[2]

El método analítico debe reflejar los límites de impurezas registradas en las farmacopeas ò bien los mostrados durante la vida media del producto. Aproximadamente 2 – 5 % y variaciones de potencia de 1-2% se debe tener un método HPLC adecuado y validado. Se debe extrapolar el resultado de la condición normal, con la degradación para evaluar los estudios de compatibilidad. [2]

El efecto de la humedad relativa es importante en las condiciones de almacenaje, así como el empaque a ser utilizado, deben hacerse pruebas reproducibles. [2]

Dicho análisis no tiene por qué provocar necesariamente productos de degradación puede que no se formen durante condiciones de almacenamiento aceleradas. La extensión de la degradación depende de las características del compuesto ya que pueden ayudar a mostrar los cambios en la formulación o manufactura, o generación de moléculas amorfas.[2]

En la fase temprana del desarrollo de sustancias activa o productos farmacéuticos, estos son expuestos a condiciones de estrés e inducen la degradación, la estabilidad debe ser bajo condiciones normales y aceleradas, así como en la formulación final necesaria para el registro. En la mayoría de los casos se manejan estabilidades aceleradas a 3 o 6 meses indicando un rápido comportamiento, también para evaluar la relativa estabilidad de las fórmulas comerciales del mismo fármaco con diferentes proveedores.[2]

3.12.3.1. ESTABIBLIDAD

La estabilidad se define como la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.[1]

Entre los múltiples factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto farmacéutico se hallan la interacción potencial entre los principios activos y excipientes,

el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de envases, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto, pero, sin lugar a dudas es la temperatura el factor más influyente. [1]

La estabilidad de una droga también puede definirle como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la muestra, hasta que su actividad química o biológica no es menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no han cambiado en forma apreciable o deletérea.[8]

Aunque hay excepciones en general el 90% de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. La fecha de vencimiento se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo las condiciones recomendadas. [8]

La estabilidad de los principios activos es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento. Existen varias formas de inestabilidad, son estas: [1]

- La degradación química del principio activo
- La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición
- La inestabilidad que puede disminuir la biodisponibilidad del fármaco. [1]

Tras haber evaluado la estabilidad del medicamento, es entonces posible enunciar las recomendaciones precisas sobre las condiciones de almacenamiento óptimas para él y establecer la fecha confiable de su vencimiento.[1]

Fecha de caducidad es el periodo de tiempo durante el cual el medicamento mantiene un mínimo del 90% de p.a. sin que se aprecien modificaciones físicas ni desarrollo microbiano.[3]

3.12.3.2. ESTABILIDAD EN TIEMPO REAL (LARGO PLAZO)

El objetivo es determinar el período de validez. Las condiciones son las previstas de conservación del producto una vez comercializado (30°C±2°C y 65%±5% HR).[3]

EN USO

Para aquellos medicamentos que se han de diluir o reconstituir antes de su utilización. Período de validez una vez reconstituido.[3]

El objetivo de los estudios acelerados es la predicción, caducidad, es decir, tiempo en el que el producto permanece estable, almacenado en determinadas condiciones de temperatura y humedad.[3]

El periodo de validez provisional es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro, a partir de los resultados obtenidos en los estudios acelerados y a tiempo real (máximo 2 años).[3] Periodo de validez definitivo es aquel que se aprueba en la etapa post-registro para confirmar o ampliar el período de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos de estudios de estabilidad a largo plazo (máximo 5 años).[3]

En el envase primario que va a ser comercializado •Si un medicamento se va a comercializar en más de un envase, presentar un estudio para cada uno de ellos.En el envase secundario cuando estuviera diseñado para brindar una protección complementaria al producto (jeringas precargadas en blister sellados).[3]

3.12.3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

El diseño se basa en los estudios durante la pre-formulación.

✓ **Selección de lotes y toma de muestras**

Los lotes que se quieran muestrear serán de acuerdo al proceso de producción en escala piloto o industrial.

Las muestras deben mantenerse en su estado natural:

- Bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado
- Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente

✓ ***Tabla 3:*** CASO GENERAL- Condiciones de almacenamiento

Tipo de Estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	25°C±2°C/ 60%HR±5% HR 30°C±2°C/ 65%HR±5% HR	12

Acelerado	40°C±2°C/ 75%HR±5% HR	6

Fuente: (Castellano 2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Tabla 4: Casos especiales de almacenamiento-Fármacos que necesitan almacenarse en frigorífico

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	5°C±3°C	12
Acelerado	25°C±2°C/60%HR±5%HR	6

Fuente: (Castellano 2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Tabla 5: Casos especiales de almacenamiento-Fármacos que necesita congelador para almacenaje

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo de tiempo (meses)
Largo plazo	-20°C±5°C	12

Fuente: (Castellano 2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.13. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE ACUERDO A NOM 073

La norma **NOM 073 "Estabilidad de medicamentos"** indica que los estudios de estabilidad, proporcionan una evidencia de cómo varía un fármaco o medicamento bajo temperatura o luz, permitiendo establecer las condiciones de almacenamiento y vida útil en el envase que lo contiene.[2]

Son pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz, pueden ser aceleradas o a largo plazo. [2]

La estabilidad acelerada son estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. [2]

Los estudios de estabilidad a largo plazo son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad, bajo condiciones de almacenamiento normal o particular. Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento fabricado con la misma fórmula y aplicando el mismo método de fabricación que simule el proceso, que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. [2]

Hay que someter los datos obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a lo indicado y los datos de estabilidad de largo plazo disponibles al tiempo de hacer el trámite de solicitud de registro. En el caso de sustancias relacionadas y/o productos de degradación, se determinarán únicamente si la monografía correspondiente así lo establece, las tabletas y grageas deben evaluarse: Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y/o disolución, humedad cuando proceda. [2]

Tabla 6: Estabilidad y tipo de estudio para medicamentos

Tipo de Fármacos	Tipo de Estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo Mínimo de análisis	Frecuencia de análisis
Fármacos nuevos	Estabilidad Acelerada	40 ° C ± 2 ° C/75% ± 5%HR	30,60,90 y 180 días	0,3 y 6 meses
Fármacos Conocidos			30,60,90 días	
Fármacos conocidos	Estabilidad a condición intermedia	30 ° C ± 2 ° C/65% ± 5%HR	6 meses	0,3 y 6 meses
	Estabilidad a largo plazo	25 ° C ± 2 ° C/60% ± 5%HR, 30 ° C ± 2 ° C/65% ± 5%HR	6 meses	0,3 y 6 meses

Fuente: (Vargas 2009)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.14. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD FORMAL SEGÚN LA FDA

Los estudios de estabilidad formal a largo plazo y acelerada, son estudios que deben realizarse en los primeros lotes de acuerdo a los protocolos ya establecidos, confirmando posteriormente la vida media de los productos. [2]

El lote piloto es un lote manufacturado, realizado como parte representativa y simulada de un lote a gran escala. La FDA indica que un lote de un fármaco debe ser a escala piloto, por lo menos 3 lotes piloto por el mismo proceso de producción utilizados para simular el proceso de producción y la misma calidad, dos de los tres lotes deben ser al menos lote piloto y el tercero puede ser menor, si se justifica, deben ser utilizados con diferentes lotes de activo. [2]

Un primer lote debe almacenarse de acuerdo a las diferencias de temperatura y humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento, para los estudios de estabilidad formales, posteriormente se llevan a cabo en condiciones más severas , por lo que se utilizan las pruebas de estrés evaluando el efecto de las condiciones extremas en el medicamento, incluyendo pruebas de fotoestabilidad entre otras, es probable que se lleven a cabo en un solo lote ,incluyendo un incremento de 10°C por encima de los ensayos acelerados, la humedad 75% HR o superior, se evalúa la susceptibilidad de la sustancia a la hidrólisis de los fármacos, estableciendo las vías de degradación y la validación de métodos analíticos. [2]

La selección de lotes deben ser por lo menos tres lotes del medicamento. Deben ser de la misma formulación y envasado en el mismo sistema de cierre del envase en la forma propuesta para la comercialización (incluyendo, cuando proceda, embalaje secundario y la etiqueta). [2]

Las especificaciones del producto son una lista de pruebas, referenciada a los procedimientos analíticos y criterios de aceptación, incluyendo los diferentes criterios de aceptación para la liberación, la vida útil y de productos de degradación. [2]

En general, un medicamento debe ser evaluado en las condiciones de almacenamiento poniendo a prueba su estabilidad térmica, sensibilidad a la humedad o la posibilidad de pérdida de disolvente. [2]

Las condiciones de almacenamiento acelerado, deben tener un mínimo de tres puntos de tiempo, incluyendo la primera y última vez (por ejemplo, 0, 3 y 6 meses), a partir de un estudio de 6 meses, la duración de los estudios elegidos deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, traslado y posterior utilización. [2]

3.15. ESTABILIDAD EN ALIMENTOS

La temperatura y el tiempo de conservación de los alimentos a los consumidores modernos buscan mejorar la calidad sensorial, el aumento de propiedades funcionales y nutricionales combinados con una imagen tradicional sana.[9]

Esperan que las cualidades de los productos de seguridad alimenticia estén garantizadas pero con menos procesamiento, menos aditivos y con intervenciones tecnológicas. Al mismo tiempo se espera una extendida vida útil y una alta comodidad en la preparación y uso.[9]

La consecución de una vida útil más larga con un procesamiento mínimo requiere la optimización y el control de todos los parámetros de producción y conservación, muy a menudo las técnicas innovadoras, para garantizar la seguridad y reducir el deterioro de los alimentos. [9]

Los esfuerzos de los productores y los reguladores se concentran en el desarrollo y aplicación de sistemas de garantía de calidad y seguridad estructurados sobre la base de la prevención a través del monitoreo, registro y control de los parámetros críticos a través de todo el ciclo de vida del producto. [9]

Estos sistemas incluyen la fase de post-procesamiento e idealmente se extienden hasta la mesa del consumidor. La necesidad de la inclusión de la fase de post-procesamiento se enfatiza en el sistema de aseguramiento de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP) de seguridad aplicado a nivel mundial. [9]

Investigaciones y estudios industriales muestran que la distribución y manejo muy a menudo de alimentos refrigerados o congelados se desvían de las condiciones de temperatura recomendados. [9]

[9] (Steele 2004)

La temperatura constituye, en gran medida, la determinación de parámetros de post-procesamiento de vida útil bajo buenas prácticas de fabricación y de higiene, y por tanto, de vital importancia el control de lo que es. La complejidad del problema se pone de relieve cuando la variación en la exposición a la temperatura de los productos es por separado. [9]

Dentro de los lotes o subunidades de transporte se considera:

- Un estudio sistemático
- Modelado cinético de la función de la temperatura en la determinación de la vida útil. [9]

Sobre la base de modelos fiables de producto alimenticio vida útil, el efecto de la temperatura se puede controlar, grabado y traducido desde la producción hasta la mesa del consumidor. [9]

De aquí que, desde sus inicios, se haya planteado como una alternativa a otros métodos convencionales y, en términos generales, pueda ser considerada como un nuevo hito dentro de las tecnologías de conservación de alimentos, que sin la intervención del calor permite alcanzar una esterilización en frío, aunque sus efectos sobre la estabilidad del alimento dependen de la intensidad de la irradiación aplicada.[10]

En cuanto a método de conservación de alimentos, la irradiación se define como aquel proceso tecnológico por el que a un alimento se le aplica radiaciones ionizantes con la finalidad de conseguir una cierta esterilización y potenciar su estabilidad durante periodos de almacenado prolongados.[10]

Por consiguiente, puede ser incluido entre los diversos métodos aplicables a la conservación de alimentos, con la particularidad de ofrecer dos características importantes: [10]

- Mejora de su calidad higiénico-sanitaria
- Prolongación de su vida útil.

[10] (Bello Gutierrez 2005)

Como ocurre con otros métodos, la irradiación no puede ser utilizada con todos los productos alimenticios, porque se menoscaba la calidad de algunos de los alimentos irradiados. [10]

Se ha observado que la leche adquiere sabores desagradables, o bien la clara de huevo modifica su viscosidad y pierde parte de sus propiedades funcionales. Así mismo, no parece ser el método más adecuado para la conservación de verduras y frutas frescas (aunque algunas de ellas toleran las radiaciones mejor que otras), debido a que las radiaciones no inhiben los sistemas enzimáticos integradores de estos productos y, en ocasiones, pueden provocar el desarrollo de ablandamientos y decoloraciones. [10]

Entre las posibles aplicaciones que la industria alimentaria puede hacer del proceso de irradiación de alimentos cabe citar varias: desinfección de granos y harinas; inhibición de la aparición de brotes en cebollas, ajos y patatas; inactivación de parásitos, sobre todo helmintos y protozoos, en carnes y pescados; reducción de la microbiótica presente en muchos alimentos con el fin de eliminar los gérmenes patógenos; etc. [10]

En la actualidad, son unos 40 países, entre los que se incluye España, los que irradian una gran variedad de alimentos destinados al consumo interno para mejorar su conservación; entre ellos cabe señalar los siguientes: algunos tipos de carnes, arroz, cebollas, especias, frutas, patatas, pescados, verduras, etc. [10]

Desde luego, la legislación alimentaria española exige que todo alimento que se comercialice una vez irradiado, deba hacerlo constar en la etiqueta para información del consumidor.[9]

Nuevas tecnologías

La creciente demanda de productos alimenticios con las características propias de los alimentos «frescos», sin que por ello pierdan las garantías sanitarias y una conservación prolongada, ha conducido a la introducción de nuevas tecnologías en el ámbito

3.16. ADITIVOS

En cuanto a su naturaleza y origen, en la actualidad, los colorantes más utilizados son los de síntesis, cuyas fórmulas químicas son muy variadas, al igual que ocurre con los naturales menos estables y más sensibles al medio externo.[11]

Deben respetarse las dosis diarias admisibles establecidas para éste tipo de productos, por el Comité Científico de la FAO/OMS para la alimentación humana (CCAH), conocidas como IDA (Ingesta Diaria Admisible).[11]

El perfil toxicológico de cualquier sustancia usada en alimentación como aditivo, puede consultarse en los listados del CCAH. Hay que tener en cuenta también los soportes o coadyuvantes tecnológicos empleados en la fabricación del aditivo, ya que en ocasiones sc emplean productos con potencial alergénico, como caseínas, lactosa, etc. [11]

Por otro lado, el denominado « Principio de Seguridad Alimentaria » establecido por el Reglamento (CE) N° 178/2002, establece la obligatoriedad de declarar en el etiquetado de productos alimentarios, incluso las cantidades traza de sustancias consideradas alérgenos aunque no hayan sido añadidos intencionadamente al producto. [11]

En la práctica, el número de especies químicas que pueden ser utilizadas en la formulación farmacéutica no sólo medicamentosa sino también cosmética dietética. etc. es muy elevado. [11]

La seguridad tanto humana como ambiental de dichos excipientes debe quedar garantizada. En éste sentido, el marco legislativo sobre sustancias químicas comercializadas en la Unión Europea fue totalmente reformado por el Reglamento (CE) N° 1907/2006 relativo al registro, evaluación autorización y restricción de las sustancias y mezclas químicas, conocido como reglamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), y que entró en vigor el 1 de junio de 2007.[11]

Su principal objetivo es garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente, y para ello, introduce la obligación de efectuar un registro de todas las sustancias químicas que se comercializan dentro del territorio de la Unión Europea. A

[11] (Montero Angel 2014)

partir de su entrada en vigor, no es posible comercializar ninguna sustancia que no se encuentre registrada y/o autorizada. [11]

Los ensayos de estabilidad se realizan a dos niveles, de forma consecutiva o simultánea:

Un nivel de predicción del periodo de vida a partir de los resultados obtenidos con experimentos acelerados o forzados. Éstos deben incluir al menos 6 resultados analíticos diferentes para cada condición y alcanzar hasta un 50 % como mínimo, de degradación de la sustancia activa. [11]

En la condición o condiciones de elección para la conservación del producto, se debe llevar a cabo un ensayo a tiempo real, para verificar el tiempo de vida calculado por predicción. Esta parte suele considerarse más como una fase del estudio de conservación, que como parte del estudio de estabilidad. La estabilidad física no puede extrapolarse de estudios forzados y debe establecerse siempre a tiempo real. [11]

La clasificación de zonas climáticas establecida por la normativa de medicamentos se realiza en base a la denominada temperatura cinética media que se define como « la temperatura a la cual la degradación de un producto sería equivalente a la degradación que sufriría como resultado de las fluctuaciones térmicas sufridas durante su conservación ».[11]

Para el cálculo de la temperatura cinética a partir de los datos climáticos, se utiliza la fórmula de Haynes, y su valor es un poco más elevado que el de la media aritmética de las temperaturas de la zona. Para la clasificación se utiliza la temperatura cinética media derivada, que incluye un margen específico de seguridad de la zona considerada, se muestra en la figura. [11]

Figura 6: Temperaturas y humedades relativas de referencia de las distintas zonas climáticas

Zona climática	Tipo de clima	Temperatura aritmética media (ºC)	Temperatura cinética media derivada (ºC)	Humedad Relativa (%)
I	Templado	20	21	45
II	Subtropical (mediterráneo)	21,6	25	60
III	Cálido, seco	26,4	30	35
IV	Cálido, húmedo	26,7	30	70

Fuente: (Montero Angel 2014)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

En el caso de vehículos acuosos acondicionados con envases impermeables, se utilizan humedades relativas bajas durante el ensayo, considerándose significativa la pérdida de un 5 % del contenido acuoso inicial, tras un periodo de 3 meses a 40° C. Dicha condición, será también aplicable al caso de envases impermeables. [11]

3.17. AUTOMATIZACIÓN

3.17.1. BREVE HISTORIA DEL CONTROL AUTOMÁTICO DE PROCESOS

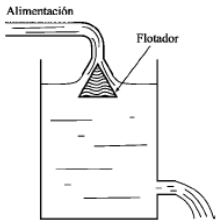
Los primeros sistemas de control conocidos, ya en la antigüedad, son mecanismos destinados al control del caudal para regular un reloj de agua o el control de nivel de líquido en una lámpara de aceite o en un recipiente de vino, que se mantiene lleno a pesar de los muchos vasos que se sacan.[12]

De hecho, el control del caudal de fluido se reduce al control del nivel del fluido, ya que un pequeño orificio producirá caudal constante si la presión es constante. El mecanismo de control de nivel de líquido inventado en la antigüedad y todavía usado para controlar nivel es la válvula flotante, semejante a la del depósito de agua de un inodoro corriente.[12]

El flotador está hecho de tal manera que, cuando el nivel baja, el caudal del depósito aumenta y cuando el nivel sube, el caudal disminuye y, si es necesario, se corta, como e muestra en la figura 7.

En este caso el sensor y el actuador están combinados en el mismo dispositivo, el flotador y la combinación de tubo de alimentación.[12]

Figura 7*:* Ejemplo del control de nivel de líquido caudal en la antigüedad



Fuente: (Arántegui 2011)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

La búsqueda de un medio para controlar la velocidad de rotación de un eje fue un problema famoso en las crónicas del control automático. La principal motivación era la de controlar automáticamente la velocidad de la piedra de molienda de un molino de

[12] (Arántegui 2011)

viento harinero. De los varios métodos que se intentaron, el más prometedor resultó ser el que usaba un péndulo cónico, o regulador de bola flotante. [12]

Este dispositivo se usó para medir la velocidad del molino; las aspas del molino de viento se hacían girar con cuerdas y poleas, casi como persianas, para mantener una velocidad fija. Pero no fue el molino de viento es que hizo famoso el regulador de bola flotante, fue su adaptación a la máquina de vapor en los laboratorios de James Watt, alrededor de 1788. [12]

3.17.2. GENERALIDADES DEL CONTROL AUTOMATICO DE PROCESOS

La Real Academia de las Ciencias Físicas y Exactas define la automática como el conjunto de métodos y procedimientos para la substitución del operario en tareas físicas y mentales previamente programadas.[13]

De esta definición original se desprende la definición de la automatización como la aplicación de la automática al control de procesos industriales.[13]

En este punto es necesario hacer un breve inciso sobre los tipos de industria existentes y los problemas de control que se plantean en cada tipo de industria. [13]

Las industrias relacionadas con la automatización son básicamente la industria manufacturera y la industria de procesos. La industria manufacturera (discrete parts manufacturing) se caracteriza por la presencia de máquinas herramienta de control numérico por ordenador como núcleo de sistemas de fabricación flexible. En esta industria, destaca el uso de estaciones robotizadas en tareas de soldadura al arco o por puntos, pintura, montaje, etc., de forma que en la actualidad la necesidad de automatización es elevada si se desea ofrecer productos de calidad en un entorno competitivo. [13]

En cuanto a la industria de procesos (continuous manufacturing), existen fábricas de productos de naturaleza más o menos continua, como la industria petroquímica, cementera, de la alimentación, farmacéutica, etc. [13]

[13] (Arbós Pere y Vilanova 2005)

Los procesos industriales exigen el control de la fabricación de los diversos productos obtenidos. Los procesos son muy variados y abarcan muchos tipos de productos: la fabricación de los productos derivados del petróleo, de los productos alimenticios, la industria cerámica, las centrales generadores de energía, la siderurgia, los tratamientos térmicos, la industria papelera, la industria textil, etc.[14]

En todos estos procesos, es absolutamente necesario controlar y mantener constantes algunas magnitudes, tales como la presión, el caudal, el nivel, la temperatura, el pH, la conductividad, la velocidad, la humedad, el punto de rocío, etc.[14]

El sistema de control exige pues, para que esta comparación y subsiguiente corrección sean posibles, que se incluya una unidad de medida, una unidad de control, un elemento final de control y el propio proceso. Este conjunto de unidades forman un bucle o lazo que recibe el nombre de lazo de control. El lazo puede ser abierto o bien cerrado.[14]

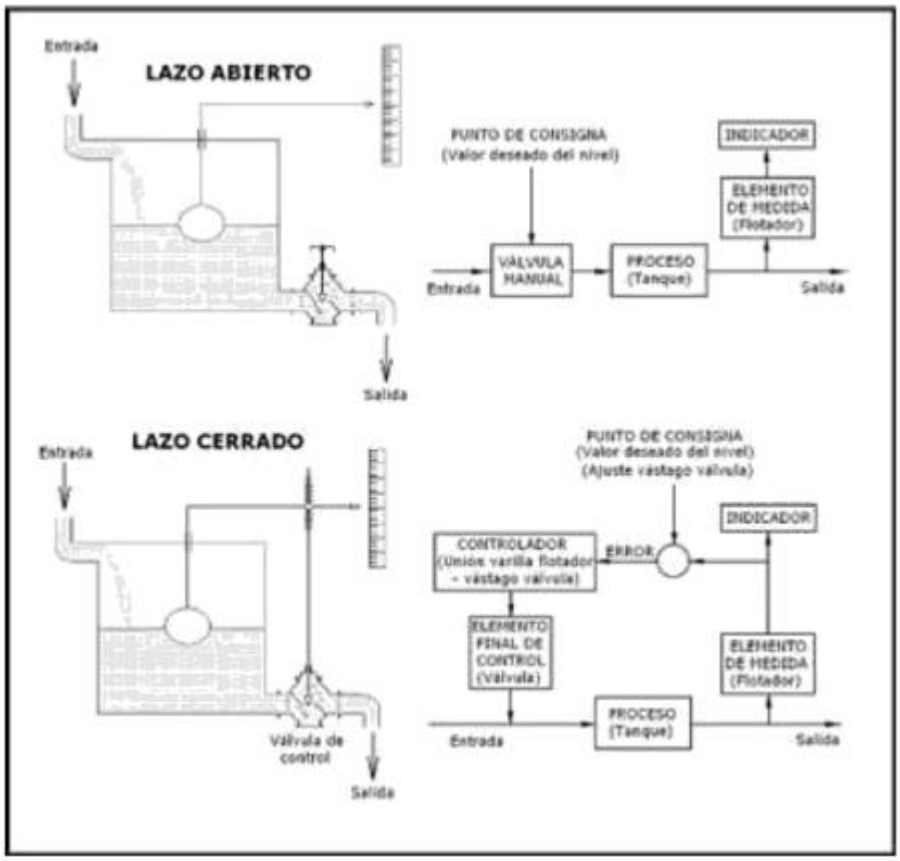
Sistema de lazo abierto: Respuesta del sistema sin controladores o con un control en adelanto (feedforward). Se detecta la perturbación cuando entra en el proceso y se realiza el cambio necesario en las variables manipulables para que la variable controlada se mantenga constante.[12]

Para este sistema es necesaria una calibración del sistema de control. Es importante resaltar que no se mide en ningún momento la variable controlada.[12]

Sistema de lazo cerrado: Comportamiento del sistema incluido un control por retroalimentación (feedback*)*. Se mide la variable controlada a la salida del proceso y se compara con la consigna (el valor deseado de la variable controlada). La diferencia (error) se alimenta al controlador por retroalimentación que modifica la variable manipulable. [12]

[14] (Creus Solé 2011)

Figura 8: Control de nivel en lazo abierto y lazo cerrado



Fuente: (Creus Solé 2011)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

En el lazo de control abierto de la figura 8, el operador ajusta la válvula manual en la forma que cree conveniente para igualar el caudal del líquido de salida con el de entrada. Si los caudales de entrada y salida son muy diferentes con picos de consumo desiguales, al operador le será difícil mantener un nivel constante de modo que tendrá que hacer ajuste con frecuencia.[14]

En cambio, en el control de lazo cerrado, una vez ajustada la posición del vástago de la válvula de control con la varilla del índice del flotador, el propio sistema se encargará de mantener el nivel en el punto deseado. Si en algún momento se presentan picos de caudal en la entrada, el nivel aumentará, con lo cual, la válvula de control abrirá para aumentar el caudal de salida y mantener así un nivel controlado, independientemente de la actuación del operador. [14]

Figura 9: Ventajas y desventajas del feedforward y feedback

Ventajas	*Desventajas*
Feedforward	
1. Actúa antes de que la perturbación sea introducida en el sistema. 2. Bueno para sistemas lentos (multicapacidad) o con tiempos muertos significativos. 3. No introduce inestabilidad debida a la respuesta de ciclo cerrado	1. Requiere la identificación de las posibles perturbaciones y su medida directa. 2. No puede operar con perturbaciones no medibles. 3. Sensible a las variaciones de los parámetros del proceso. 4. Requiere un buen conocimiento del modelo del proceso.
Feedback	
1. No requiere la identificación y medida de todas las perturbaciones. 2. Es insensible a los errores de modelado. 3. Es insensible a los cambios de parámetros.	1. Antes de tomar la acción de control espera a que la perturbación haya sido eliminada del sistema. 2. Es insatisfactorio para procesos lentos con tiempos muertos significativos. 3. La respuesta de bucle cerrado puede crear inestabilidad.

Fuente: (Arántegui 2011)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

3.17.3. RAZONES PRINCIPALES PARA EL CONTROL DE PROCESO

En este capítulo se definió el control automático de proceso como "una manera de mantener la variable controlada en el punto de control, a pesar de las perturbaciones. Ahora es conveniente enumerar algunas de las razones por las cuales esto es importante, estas razones son producto de la experiencia industrial, tal vez no sean las únicas, pero sí las más importantes.[15]

- Evitar lesiones al personal de la planta o daño al equipo: La seguridad siempre debe estar en la mente de todos, ésta es la consideración más importante.
- Mantener la calidad del producto (composición, pureza, color, etc.) en un nivel continuo y con un costo mínimo.
- Mantener la tasa de producción de la planta al costo mínimo[15]

Por tanto, se puede decir que las razones de la automatización de las plantas de proceso son proporcionar un entorno seguro y a la vez mantener la calidad deseada del producto y alta eficiencia de la planta con reducción de la demanda de trabajo humano. [15]

[15] (Smith y Corripio 2011)

3.17.4. BASES NECESARIAS PARA EL CONTROL DE PROCESO

Para tener éxito en la práctica del control automático de proceso, el ingeniero debe comprender primero los principios de la ingeniería de proceso. Por lo tanto se supone que se debe conocer los principios básicos de termodinámica, flujo de fluidos, transferencia de calor, proceso de separación, procesos de reacción, etc. [15]

Para estudiar el control de proceso también es importante entender el comportamiento dinámico de los procesos: por consiguiente., es necesario desarrollar el sistema de ecuaciones que describe diferentes procesos, esto se conoce como modelación; para desarrollar modelos es preciso conocer los principios que se mencionan en el párrafo precedente y tener conocimientos matemáticos, incluyendo, ecuaciones diferenciales. En el control de proceso se usan bastante las transformadas de Laplace, con ellas se simplifica en gran medida la solución de las ecuaciones diferenciales v el análisis de los procesos y sus sistemas de control. [15]

3.17.5. CONCEPTO DE SISTEMA

Un sistema es un conjunto de elementos, interrelacionados entre sí, los cuales se caracterizan por poseer unos parámetros inherentes que los definen, y por mostrar unas condiciones físicas asociadas, susceptibles de evolucionar con el tiempo.[16]

Los parámetros característicos, específicos de cada elemento, son considerados normalmente constantes e invariables con el tiempo y se les denomina *parámetros del sistema.*[16]

Las condiciones físicas de cada componente, cambiantes con el tiempo, determinan el estado del sistema en todo momento, y se expresan mediante las denominadas *variables del sistema*. Sus magnitudes y su evolución vienen regidas por leyes específicas, en función del tiempo, de la configuración de los componentes y de los parámetros de los mismos. [16]

3.17.6. VARIABLES

A continuación se definen los diferentes tipos de variables implicados en la dinámica y control de sistemas:

[16] (QuimiNet.com 2007)

- ***Variables manipulables*:** Elementos del proceso que se pueden modificar para controlar la planta. Normalmente se trata de caudales.[12]
- ***Variables controladas*:** Parámetros de proceso –caudales, niveles, temperaturas, presiones, etc. que se quieren controlar, ya sea para mantenerlos constantes o para seguir una cierta evolución con el tiempo. [12]
- ***Variables no controladas*:** Variables del proceso que no son controladas aunque pueden ser medidas. [12]
- ***Perturbaciones*:** Entradas al proceso que no pueden ser controladas pero que deben tener un valor fijo en el proceso. [12]

3.17.7. SISTEMA CONTROLADO

Un proceso es un conjunto de equipos o dispositivos, ya sean mecánicos, eléctricos, electrónicos, informáticos, neumáticos, hidráulicos, físicos, químicos, térmicos, o de cualquier otra índole, dispuestos de tal modo que en conjunto puedan realizar las operaciones necesarias con el fin de lograr un determinado objetivo.[16]

Un ejemplo de proceso podría ser el horno para calentamiento, citado anteriormente, en el que el objetivo final sería conseguir mantener constante, en un valor prefijado, la temperatura del fluido circulante a la salida. [16]

Pero para conseguir este objetivo es evidente que son precisos una serie de dispositivos adicionales, que de alguna manera lleven a cabo el control o regulación del proceso. [16]

Estos dispositivos reciben el nombre de sistema de control. Se denomina sistema controlado al conjunto formado por el proceso y el sistema de control. [16]

En este ejemplo, será necesario, como mínimo, disponer de una información continua de la temperatura que está controlando y de un dispositivo capaz de modificar o ajustar el caudal de aportación de combustible. Prácticamente hablando, de un termómetro situado en la tubería de salida de producto y de una válvula situada en la tubería de aporte de combustible al horno. [16]

3.17.8. MÉTODOS O FORMAS DE CONTROL

Aunque existen variantes sobre alguno de los métodos de control que se describen, los más utilizados son los siguientes:

- Control de dos posiciones
- Control proporcional (P)
- Control proporcional con acción integral (PI)
- Control proporcional con acciones integral y derivativa (PID)[17]

Antes de pasar a describir los diferentes modos de control, conviene mencionar que el control PID es la técnica de control básico más utilizada en la industria, donde más de un 90 % de los lazos de control utilizan la acción proporcional combinada con acción integral. Existe otro tipo de lazos que, debido a sus características dinámicas de retardo, utilizan además la acción derivativa, corno ocurre en general con las temperaturas.[17]

En los apanados siguientes se va a describir el comportamiento del lazo de control PID denominado «ideal», dada su independencia entre cada una de las acciones, de forma que la salida final de control es la suma de los efectos de cada una de ellas. Este tipo de algoritmo es el descrito por la Asociación de Instrumentación, Sistemas y Automatización (ISA). [17]

Control de dos posiciones

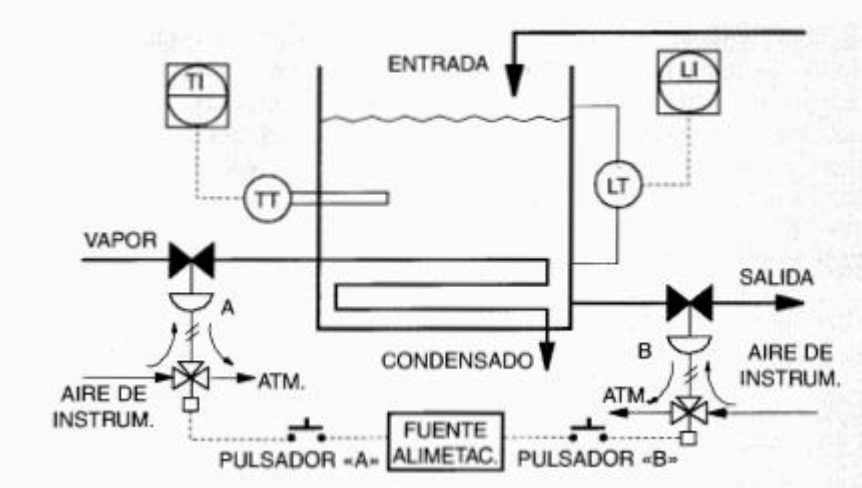
Comúnmente llamado control "Todo-Nada", también "Abierto-Cerrado", "On-Off", etc. Como su nombre indica, en el control de dos posiciones el elemento final de control sólo ocupa una de las dos posiciones posibles. [17]

Para llevar a cabo este tipo de control se sustituyen las válvulas manuales «A» y «B» por automáticas y se montan actuadores de solenoide sobre las mismas, tal como aparece en la Figura, operándose por medio de pulsadores desde un lugar centralizado. Las válvulas solamente podrán asumir dos estados: [17]

[17] (Acedo Sánchez 2003)

- Totalmente abiertas (ON)
- Totalmente cerradas (OFF)

Figura 10: Control de 2 posiciones

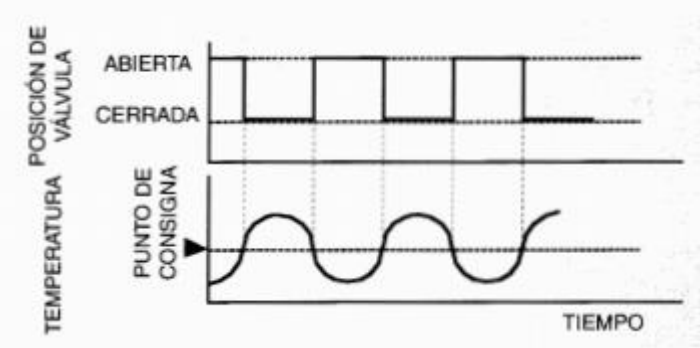


Fuente: (Acedo Sánchez 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

La forma de control disponible para el operador se denomina dos posiciones o control "Todo-Nada". Se supone por el momento que el nivel se mantiene constante y que el objetivo es controlar la temperatura en un valor deseado o puma de consigna de 100 °C. El operador compara la lectura del indicador con el valor deseado o de referencia que mantiene en la mente, y adopta una estrategia de control que puede ser deno-minada "forma de control". [17]

La forma o método más obvio será cortar totalmente el vapor, cerrando la válvula «A», cuando la temperatura sobrepase los 100 °C y suministrar todo el vapor abriendo esta válvula cuando la temperatura disminuya por debajo de los 100 °C. La temperatura tendrá una oscilación similar a la que aparece en la figura 11, típica de esta forma de control puesto que, en un momento determinado, se suministra toda la energía disponible y en el momento siguiente se deja de suministrar. [17]

***Figura 11**:* Curvas de las variables en el control de 2 posiciones



***Fuente*:** (Acedo Sánchez 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Control proporcional

Mirando al proceso como un balance entre la energía que entra y que sale, está claro que se obtendrá un control más amortiguado manteniendo un caudal estable de vapor en lugar de los saltos de un extremo a otro que produce el control de dos posiciones.[17]

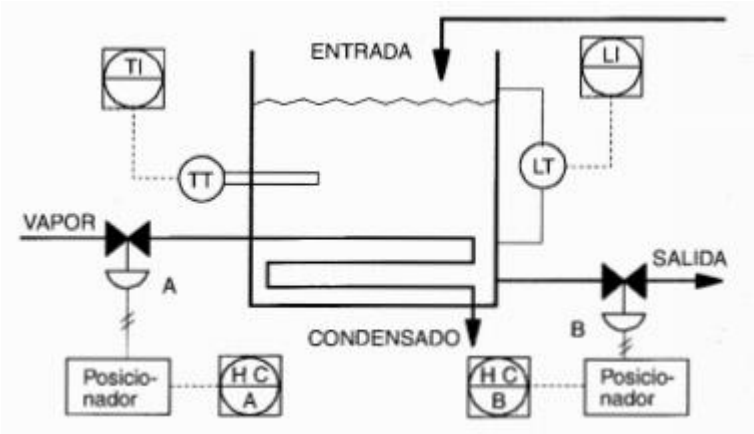
Suponiendo que se mantiene el balance de materia, es decir, que la entrada de caudal es igual a la salida, obviamente, para cada caudal de salida del tanque existe una cantidad ideal de vapor que mantendrá la temperatura del líquido en 100 °C. Este concepto sugiere dos modificaciones a la forma de control o estrategia contemplada anteriormente, con el fin de: [17]

- ***Conseguir el estado estacionario*:** Para ello se debe fijar un caudal de vapor estable que, en condiciones medias de operación, tienda a mantener la temperatura en el valor deseado o set point, es decir, 100 °C. [17]
- ***Compensar variaciones de carga*:** Una vez que el caudal medio de vapor ha sido establecido, al aumentar o disminuir el error (SP-PV), se deben producir los correspondientes aumentos o disminuciones en cl caudal de vapor. [17]

De esta forma se establece el concepto de control proporcional, por medio del cual, la acción correctiva de la válvula tiene una cierta proporción con el cambio en el error o desviación entre variable de proceso y Set Point. [17]

Las válvulas «A» y «B» del proceso deben modificarse para que actúen de forma proporcional, como aparece en la Figura 12. Esto significa que pueden ser posicionadas a cualquier apertura desde totalmente abiertas a totalmente cerradas. Para ello basta con sustituir las electroválvulas de solenoide por un servoactuador que generalmente es un posicionador neumático. [17]

***Figura 12**:* Sistema del control proporcional



Fuente: (Acedo Sánchez 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Ahora el operador puede realizar ajustes graduales (proporcionales) en las válvulas al mismo tiempo que observa la desviación de temperatura. Es de esperar que los ajustes sean poco frecuentes si mantiene un caudal de vapor estable y próximo al valor medio necesario por el proceso con el fin de mantener equilibrado el balance de energía. [17]

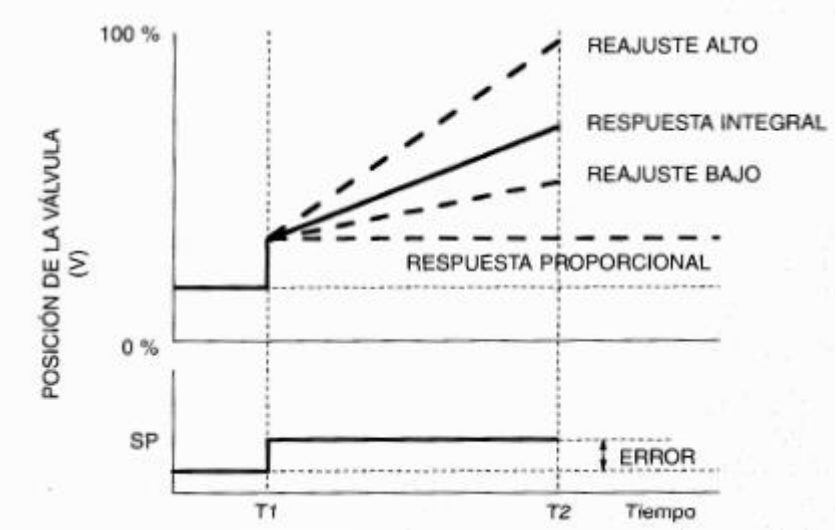
Control proporcional con acción integral

Ahora se supone que el ajuste del valor M del control proporcional descrito en el apartado anterior lo puede hacer el controlador, de forma automática, en lugar del operador. Esto elimina el *Off Set* debido a los cambios de carga. [17]

En los controladores industriales, la forma más común de operar es la de mover la válvula a una velocidad proporcional al error. Este procedimiento tiene sentido, puesto que es lógico mover la válvula más rápido cuanto mayor sea el error. Debido a la evolución histórica, este modo de control añadido se denomina reset automático o acción

integral, cuyo nombre se verá posteriormente de donde se deriva. Se utiliza conjuntamente con el control proporcional para eliminar la desviación permanente u *Off Set*. [17]

Figura 13: Respuesta en lazo abierto de los modos de control proporcional más integral ante un cambio de carga producido en escalón



Fuente: (Acedo Sánchez 2003)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

La Figura 13 muestra la respuesta en lazo abierto de los modos de control proporcional más integral ante un cambio de carga producido en escalón. Con el fin de facilitar su comprensión, se supone que el error producido por el salto en escalón permanece constante. En lazo cerrado el error va disminuyendo progresivamente debido a las acciones proporcional más integral. [17]

Control proporcional con acción derivativa

Los procesos con tiempo muerto, o retardos en la transmisión, pueden presentar dificultades para su control. Si el controlador tiene acciones proporcional más integral, la ganancia debe ser pequeña y el tiempo integral grande para evitar la oscilación continua.[17]

Como consecuencia, cuando existen cambios de carga se produce una desviación excesiva y se requiere mucho tiempo para volver al punto de consigna. Tanto la acción proporcional como la integral necesitan un cambio en el signo del error para invertir la salida. [17]

Parece razonable añadir una acción de control adicional basada en la velocidad de cambio del error, para adelantarse y compensar el efecto de retardo antes mencionado. Con esta acción se establece un modo bajo el cual hay un movimiento de la válvula proporcional a la velocidad de cambio del error o de la variable de proceso. [17]

Esta corrección adicional solamente se realiza mientras el error está cambiando, y desaparece cuando el error deja de cambiar o permanece constante, incluso aunque exista un error importante. [17]

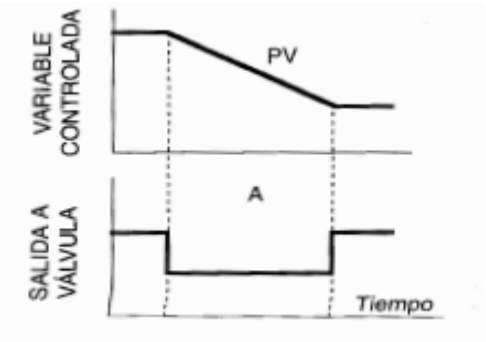
La velocidad es la derivada del desplazamiento. Por tanto, la acción derivativa siempre estará en función de la velocidad de cambio del error. Al analizar su efecto sobre el elemento final de control, hay que fijarse en la pendiente de la curva característica obtenida en función del valor instantáneo del error. [17]

En la Figura 14 se puede ver la derivada de una variación a velocidad constante, mientras que en la Figura 15 aparece la correspondiente a una variación a velocidad variable para un coeficiente de derivación determinado. Se puede ver que la acción derivativa tiene únicamente una influencia temporal. En el momento en que el error se estabiliza, el efecto transitorio de la acción derivativa desaparece. Matemáticamente este modo de control se describe de la forma siguiente: [17]

$$V = Kd * \frac{d(E)}{dt}$$

Kd: Constante derivativa

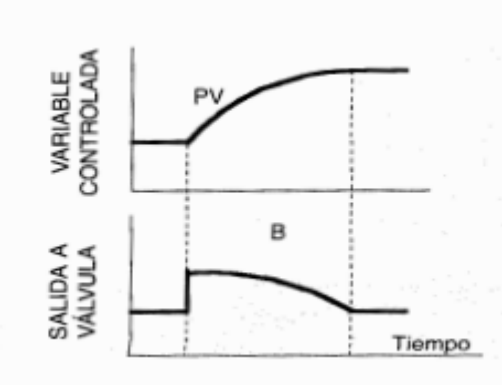
Figura 14: Derivada de una variación a velocidad constante



Fuente: (Acedo Sánchez 2003)

Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Figura 15: Derivada correspondiente a una variación a velocidad variable para un coeficiente de derivación determinado



Fuente: (Acedo Sánchez 2003)

Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Control proporcional con acciones integral y derivativa

El control PID reúne las tres acciones: proporcional (P), Integral (I) y derivativa (D) que se han visto anteriormente. Matemáticamente es la combinación de los tres modos de control expuestos, es decir: [17]

$$V = Kp * \left[(E) + \frac{1}{Ti} * \int_0^t (E)\, dt + Td * \frac{d(E)}{dt} \right] + M$$

Como resumen, sólo queda comentar la contribución de cada una de las acciones en el control. [17]

- **Acción proporcional:** Estabiliza la oscilación natural de la variable controlada. Elimina además el grado de inestabilidad introducido por las acciones integral y derivativa. [17]
- **Acción integral:** Proporciona una corrección o reajuste para compensar las variaciones de carga y mantener la variable controlada sobre el punto de consigna. [17]
- **Acción derivativa**: Anticipa el efecto de la proporcional con el fin de estabilizar más rápidamente la variable controlada después de cualquier cambio en el proceso. [17]

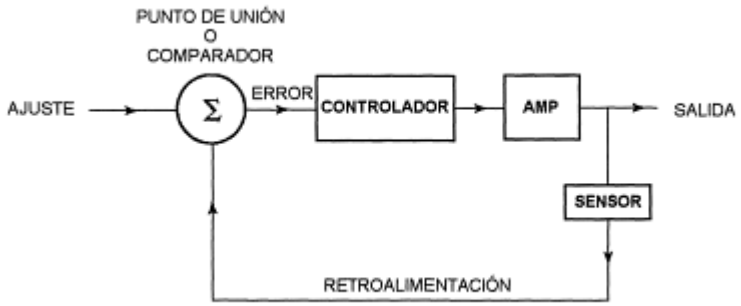
Como se ha visto en otros apartados, no tienen el mismo comportamiento todas las variables de proceso, por lo que las constantes de ajuste Kp, Ti y Td han de ser diferentes en función de las componentes dinámicas de cada lazo de control. [17]

3.17.9. ELEMENTOS DEL CONTROL DE PROCESOS

Las partes de un sistema de control típico

Es importante comprender que las partes básicas de cualquier sistema de control tendrán los mismos nombres y proporcionarán las mismas funciones, en forma independiente que el controlador sea neumático, con amplificador operacional en un sistema basado en microprocesadores. En la figura 16, se muestran las partes básicas de un sistema de control en un diagrama de bloque, generalmente es más fácil comprender estas partes básicas de un sistema de control si se tiene una aplicación específica.[18]

Figura 16: Partes básicas de un sistema de control en un diagrama de bloque

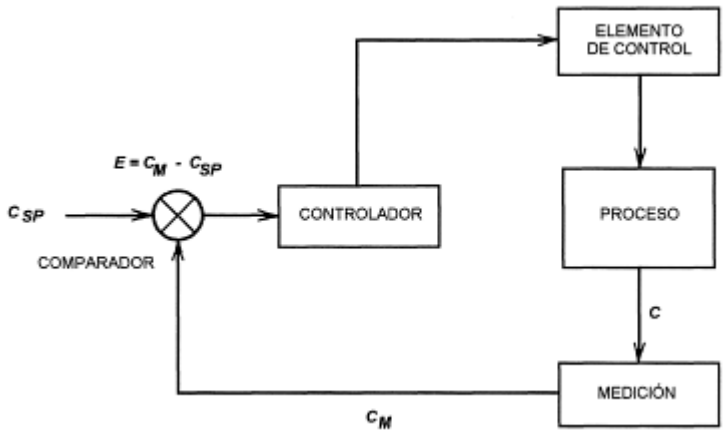


Fuente: (Enríquez Harper 2012)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Del diagrama de bloque generalmente mostrado en la figura anterior y que corresponde a lo que se conoce como un sistema de lazo cerrado, existen algunas variantes, en donde se incorpora la parte de medición, la acción del controlador y del elemento de control sobre el proceso, como se muestra en la figura 17: [18]

[18] (Enríquez Harper 2012)

Figura 17: Incorporación de la parte de medición, la acción del controlador y del elemento de control sobre el proceso



***Fuente*:** (Enríquez Harper 2012)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

La siguiente parte del sistema de control que se analizará es la variable del proceso (U/P), la cual es la señal que viene del sensor, por ejemplo; en el sistema de calefacción, la variable del proceso es también llamada la señal de retroalimentación. [18]

La variable del proceso es la señal que viene del termopar que es el sensor de este sistema. Esta señal de retroalimentación es el valor presente o valor real de la temperatura en el instante que la lectura del sensor tiene lugar. Dado que la lectura del sensor es continua, la variable del proceso cambiará continuamente para indicar el cambio en la temperatura del sistema. [18]

El punto de unión o comparador es el lugar en el sistema de control, la señal del proceso (SP) se compara con la variable del proceso (UP), esto quiere decir que si la señal del proceso es 280°F y la señal de la variable del proceso (UP) indica una temperatura real de 270°F, la diferencia es 10°F. El punto de unión o comparador se identifica con la letra griega sigma (Σ). [18]

La diferencia entre UP y SP se le llama el error y puede ser positivo cuando SP es mayor que UP o negativa si SP es menor que UP. [18]

El controlador usará una ganancia, ajuste o capacidad para ajustar la señal de salida en respuesta a la cantidad de error. La ganancia, ajuste o capacidad se le llama también

proporcional, integral y derivativo (PID), los valores del PID se pueden ajustar para cambiar la velocidad de respuesta del sistema, por ejemplo, se puede usar un valor de ganancia para hacer el cambio en la salida de la temperatura a un índice de 1 °F por minuto, o bien, para que sea 3°F por minuto. [18]

3.17.10. INSTRUMENTOS DE CONTROL DE PROCESOS

Los sensores, transductores y transmisores, son quizás las partes más importantes de un sistema de control industrial, se usan tanto en los sistemas de control de procesos como en el control de motores y los sistemas de control de movimiento, éstos se pueden encontrar virtualmente en cada sistema, debido a que proporcionan retroalimentación acerca de lo que el sistema está haciendo o qué tan bien lo hace. [18]

- **Sensor**

Un **sensor** se define como un dispositivo que es sensible al movimiento, calor, luz, presión, energía eléctrica, magnética u otro tipo de energía. [18]

- **Transductor**

Un transductor se define como un dispositivo que puede recibir un tipo de energía y convertirlo en otro tipo de energía, esto significa que un transductor puede incluir un sensor para sensar la cantidad de presión, por ejemplo, un circuito para convertir la cantidad de presión a una señal eléctrica y transmitirla a un sistema de control eléctrico donde se usa en la variable del proceso o retroalimentación. [18]

Dado que los transductores pueden convertir un tipo de energía a otro, es importante estar capacitado para identificar todos los tipos de energía y es importante también comprender que la forma final de energía es algo que es compatible con los circuitos electrónicos; esto quiere decir que la salida del transductor debe ser capaz de cambiar voltaje, corriente, resistencia, frecuencia, capacitancia o inductancia, de modo que sea compatible con los circuitos electrónicos. [18]

Las principales formas de energía que los sensores pueden detectar se clasifican como: movimiento, temperatura, luz, presión, eléctrica, magnética, química y nuclear.

Es importante comprender que hay una amplia variedad de sensores que pueden medir temperatura, pero sólo un tipo puede ser más útil para un circuito electrónico

porque convierte el cambio en temperatura en una señal eléctrica compatible con los circuitos electrónicos, por ejemplo, el sensor de temperatura puede ser un termopar o un termómetro de vidrio que contiene un bulbo de mercurio que puede sensar la temperatura. Dado que el bulbo de mercurio convierte el cambio de temperatura a una altura de columna de mercurio y el termopar a una señal eléctrica, el termopar será más útil para un circuito electrónico. [18]

- **Transmisor**

Un transmisor es un dispositivo que puede convertir una señal muy pequeña a una señal más usable, los transmisores para los sensores usados en señales de retroalimentación industrial deben típicamente convertir señales eléctricas muy pequeñas, tales como: microvolts (μV), milivolts (mV), miliamperes (mA) o frecuencia en señales mayores de voltaje, corriente o frecuencia, tales como: 0-10 volts 4-20 mA. El transmisor generalmente usa dispositivos teles como los amplificadores operacionales para amplificar y linealizar la señal de salida. [18]

Es muy importante comprender que todos los sensores y transductores se agrupan en una amplia categoría llamada instrumentos. [18]

- **Controlador**

Recibe las señales de los sensores y decide la acción que se debe tomar.[12]

- **Elemento final de control**

Es el dispositivo físico que lleva a cabo la decisión del controlador. Típicamente es una válvula aunque también puede ser una bomba de velocidad variable, una compuerta.[12]

- **Registradores**

Proveen de un soporte visual y registro histórico del funcionamiento del sistema.[12]

Tabla 7: Clasificación de sensores y transductores en grupos que representan el tipo de conversión de la energía que es usada

SENSORES	MAGNITUDES								
	Posición, distancia, desplazamiento	**Velocidad**	**Aceleración Vibración**	**Temperatura**	**Presión**	**Caudal, Flujo**	**Nivel**	**Fuerza**	**Humedad**
Resistivos	Potenciómetros, Galgas, Magnetoresistencias		Galgas+masaresortes	RTD, Transmisores	Potenciometro+tubo Bourdon	Anemómetros de hilo caliente, Termistores	Potenciómetro +flotador, Termistores, LDR	Galgas	Humistor
Capacitivos	Condensador diferencial				Condensador variable+diafragma		Condensador variable	Galgas capacitivas	Dieléctrico variable
Inductivos y electromagneticos	LVDT, Corrientes Foucault, Resolver, Inductosin, Efecto Hall	Ley Faraday, LVT, Efecto Hall, Corrientes Foucault	LVDT+masaresortes		LVDT+diafragma, Reluctancia	LVDT+rotámetro, Ley Faraday	LVDT+flotador, Corrientes Foucault	Magneto-elásticos, LVDT+célula carga	

Generadores			Piezoeléctricos+masaresorte	Termopares, Piroeléctricos	Piezoeléctricos			Piezoeléctricos	
Digitales	Codificadores incrementales y absolutos	Codificadores incrementales		Osciladores de cuarzo	Codificador +tubo Bourdon	Vórtices			SAW
Uniones p-n	Fotoeléctricos			Diodo, Transistores, Convertidores			Fotoeléctricos		
Ultrasonidos	Reflexión	Efecto Doppier				Efecto Doppier, Vórtices	Reflexión, Absorcion		

Fuente: (Pallás Areny 2006)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

El número de sensores y transductores disponibles para su uso en la industria moderna parece ser casi ilimitado. Es necesario que se clasifiquen en grupos que representan el tipo de conversión de la energía que es usada, tal como: temperatura, movimiento, luz, etcétera; el segundo tipo de clasificación se define por el tipo de señal eléctrica que el dispositivo produce, tal como voltaje, corriente, etcétera.[18]

En general, existen distintos tipos de procesos industriales en los que intervienen diferentes variables como temperatura, presión, humedad y señales eléctricas; estas variables forman parte de alguna manera de los procesos de control y usan instrumentos analógicos y digitales, de lectura momentánea o registradores que se deben ajustar y calibrar para el registro de las variables de un proceso. Esta es una actividad que resulta más o menos cotidiana dentro de la industria y que requiere del conocimiento de los elementos que intervienen en un proceso de control usado en la industria y de sus elementos, como son los instrumentos de medición. [18]

Para afectar el control de una variable en un proceso, se debe tener información sobre la variable misma, tal información se encuentra midiendo la variable. En general, una medición refiere a la conversión de la variable en alguna correspondiente análoga de la variable, como una presión neumática, un voltaje o corriente eléctrica. [18]

Un sensor es un dispositivo que modifica la medición inicial y convierte la energía de una variable en información análoga eléctrica o neumática; adicionalmente, la medición o señal condicionante se puede requerir para completar la medición de la función, el resultado de la medición es una transformación de la variable en alguna información proporcional y en una forma útil requerida por otros elementos en el control de la operación del proceso. [18]

3.17.11. INTRUMENTOS DE MEDICION EN CONTROL DE PROCESOS

Al aumentar la automatización en todos los aspectos de los procesos y operaciones de manufactura, se ha hecho obvia la necesidad de la medición automatizada o inspección automatizada. Los sistemas flexibles de manufactura y las celdas de manufactura han

conducido a la adopción de técnicas y sistemas avanzados de medición. De hecho, hoy es necesaria la instalación y uso de esos sistemas, en la manufactura.[19]

Antes se fabricaba un lote de piezas y se mandaban a medir en una instalación de control de calidad por separado. Si ate lote pasaba la medición de inspección se mandaba al almacén. Sin embargo, la inspección automatizada se basa en diversos sistemas de sensor en línea que vigilan las dimensiones de las partes al estarlas fabricando y, si es necesario, con esas medidas tener datos para corregir el proceso.[19]

Un instrumento de medida es un dispositivo diseñado para medir, solo o asociado con dispositivos suplementarios. Un instrumento de medida electrónico es un instrumento destinado a medir magnitudes eléctricas o no eléctricas utilizando medios eléctricos o electrónicos.[20]

Un instrumento indicador (o instrumento visualizador) incorpora una presentación analógica (continua o discontinua), digital o codificada.[20]

Un instrumento generador o frente reproduce o suministra, de un modo permanente durante su utilización, uno o más valores conocidos de una magnitud dada. Es el caso, por ejemplo, de un generador de señal, un generador patrón de tensión o de corriente, y una resistencia eléctrica patrón. [20]

Los instrumentos generadores se denominan también medidas materializadas (material mensures, en inglés), y la magnitud en cuestión, magnitud suministrada. El menor cambio del mensurando, o de la magnitud suministrada, que produce un cambio perceptible en la indicación, se denomina resolución. [20]

Un instrumento de medida puede medir simultáneamente varias magnitudes y presentar valores de más de una magnitud, y también registrarlos. Tanto la presentación como el registro pueden consistir en una señal de salida ilegible para un observador humano, pero capaz de ser interpretada por dispositivos adecuados. [20]

Los instrumentos de medida se emplean a veces en pruebas o ensayos (tests) cuyo objetivo no es medir sino determinar una característica (circuito abierto/cerrado,

[19] (Schmid y Kalpakjian 2002)
[20] (Pallás Areny 2006)

conducción/no conducción, etc.) Una cadena de instrumentos en los que exista una relación definida entre una magnitud de entrada y la señal de salida del último instrumento de la cadena, se considera como un único instrumento indicador. [20]

Para apreciar la importancia de vigilar las dimensiones en línea, pensemos en la siguiente pregunta: si una máquina ha estado produciendo determinada parte con dimensiones aceptables. ¿Qué factores intervienen para que varíen las dimensiones de la misma parte producida por la misma máquina? Son varios los factores técnicos y humanos que intervienen: [19]

- Deflexiones estáticas y dinámicas de la máquina, debidas a vibraciones y fuerzas fluctuantes, que a su vez se deben a características de la máquina y variaciones en las propiedades y dimensiones del mate-rial que ingresa.[19]
- Distorsión de la máquina por efectos térmicos, como cambios de temperatura en el ambiente, fluidos de corte, cojinetes y componentes diversos de la máquina. [19]
- Desgaste de las herramientas, dados y moldes, que a su vez afecta la calidad dimensional de las partes producidas. [19]
- Errores humanos y cálculos equivocados. [19]

✓ **Medidores de caudal**

Los medidores de caudal más utilizados en la industria son aquellos que miden una diferencia de presión en el fluido al pasar por un elemento en la línea que crea una pérdida de carga. Para calcular el caudal volumétrico que pasa por ese punto se recurre a la ecuación de Bernoulli. Los más típicos son la placa de orificio, más barata, y el tubo de Venturi, más caro pero de mayor precisión.[12]

Un método diferente de medir el caudal volumétrico es la utilización de turbinas. En este caso se calcula el flujo a partir del número de vueltas de la turbina para un tiempo dado.

En general los medidores de caudal presentan dinámicas muy rápidas que normalmente pueden sr modeladas con la siguiente ecuación algebraica: [12]

$$\textbf{Caudal} = \alpha\sqrt{\Delta P}$$

Donde α es una constante característica del medidor de caudal y ΔP es la diferencia de presión.[12]

- ✓ **Sensores de temperatura**

Los más comunes son aquellos que miden la temperatura como una señal eléctrica. Entre ellos cabe destacar los termopares. Independientemente de sus diferencias constructivas, su dinámica básica puede ser descrita en función de sus perfiles de temperatura. El elemento sensor de la temperatura siempre se encuentra en el interior de una vaina de metal.[12]

3.17.12. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y SELECCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Las características y la calidad de los instrumentos de medición se describen con diversos términos específicos que se definen como sigue: [19]

- **Precisión:** El grado de coincidencia entre la dimensión medida y su magnitud real.
- **Amplificación**
- **Calibración**: Ajuste o adaptación de un instrumento para obtener indicaciones que sean exactas respecto a un patrón de referencia.
- **Deriva**
- **Linealidad:** La precisión de las indicaciones de un instrumento en todo su intervalo de medición.
- **Magnificación**: Relación de la "salida" del instrumento con la dimensión "que entra".
- **Precisión**: Grado con el que el instrumento produce indicaciones repetidas en la medición del mismo patrón.
- **Precisión de repetición**: Lo mismo que la precisión, pero repetido muchas veces.
- **Resolución:** La dimensión mínima que puede indicar el instrumento.
- **Regla de 10 (regla del fabricante de calibradores**): Un instrumento o calibrador debe ser 10 veces más exacto que las tolerancias dimensionales de la pieza que se mide. El factor de 4 se llama regla normal de mil (milésimos de pulgada), en el sistema inglés.[19]
- **Sensibilidad:** La mínima diferencia de dimensiones que puede distinguir o detectar un instrumento.[19]

- **Velocidad de respuesta**: La rapidez con que un instrumento indica la medida, cn especial cuando se mi-den varias piezas en sucesión rápida.[19]
- **Estabilidad:** La capacidad de un instrumento para mantener su calibración durante cierto tiempo: a la falta de estabilidad se le llama deriva o corrimiento. También, la selección de un instrumento adecuado de medida para determinada aplicación depende de:[19]
  a) El tamaño y el tipo de las partes que se van a medir.
  b) El ambiente (temperatura. humedad, polvo, etc.)
  c) Destreza requerida del operador
  d) Costo del equipo.[19]

3.17.13. ANÁLISIS DE ALGUNOS CIRCUITOS COMUNES

Resulta conveniente e informativo clasificar los procesos en amplias áreas con ciertas características comunes. Se sabe, por ejemplo, que un circuito de control de temperatura se comporta de modo muy diferente a un circuito de control de nivel. ¿Por qué es así?, viene a ser la esencia de la clasificación.[21]

El primer circuito de control que se va a considerar es el de flujo. Se distingue en que la variable manipulada y la controlada son las mismas. Es posible que no tengan el mismo rango o la misma linealidad pero, no obstante, son la misma variable.[21]

Por esta razón, el circuito de flujo es el más fácil de comprender, en cuanto a lo que se refiere a sus características de estado estacionario. [21]

A continuación, se analizará el control de las variables que son la integral del flujo. El nivel del líquido es la integral del flujo del mismo, en tanto que la integral del flujo de un gas, en un sistema de volumen constante, es la presión. [21]

Estos circuitos tienen ciertas características no comunes a otras clasificaciones. Por ejemplo, no pueden ser autorreguladores. Esto nunca es cierto para el flujo y rara vez lo es para otras variables. En segundo lugar, la razón de cambio de la medida es función de la diferencia entre el flujo de entrada y el de salida, dependerán de la carga, en tanto que la otra variable es manipulada. [21]

[21] (Shinskey 2000)

Además, estos procesos son dominados por la capacidad, rara vez se encontrara tiempo muerto, porque las ondas de presión viajan a través del proceso con la velocidad del sonido. [21]

El tercer grupo incluye los procesos de transferencia de energía y de masa en donde el control se ejerce principalmente sobre la temperatura y la composición. En este caso, la variable controlada siempre es una propiedad de la corriente que fluye, en contraposición a ser la propia corriente o su integral. [21]

Por lo común, estos procesos tienen un estado estacionario en el que la variable controlada es una función de la relación del flujo manipulado a la carga. Debido a que la propiedad controlada viaja con el fluido, debe llevarse hasta el elemento de medición. El transporte está relacionado con tiempo muerto. Por tanto, los circuitos de esta categoría suelen ser dominados por el tiempo muerto, lo que hace que el control sea difícil y que la respuesta sea lenta. [21]

3.18. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

3.18.1. Antecedentes

Este grupo de fármacos cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico (aspirina) tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y anti-inflamatorias. Aun cuando se reconoce que el ácido acetilsalicílico fue descubierto y sintetizado en 1897 por el químico Dr. Feliz Hoffmann existe información del uso de la corteza del sauce (fuente de la salicina) mea el alivio del dolor, desde la antigüedad por los chinos, egipcios, griegos y romanos.[22]

También se sabe que Hipó crines padre de la medicina trataba los dolores de sus pacientes con brebajes a base de las hojas de sauce, como se desprende de la información contenida en el 'Corpus hippocaticum". Sin embargo fue hasta 176.1 cuando el reverendo. Dr. Edward Stone, comunico el primer trabajo científico sobre el extracto del sauce para el alivio del dolor.[22]

En 1828, Andreas Bruchner, profesor-investigador de la Universidad de Munich identificó y aisló a la salicina como el componente que le confiar la actividad analgésica al sauce y. como ya se mencionó, en 1897, nace la era de los AINES con el descubrimiento del ácido acetilsalicílico por Félix Hoffmann. Dos años después, en 1899. Bayer registra el nombre de Aspirina* para cl ácido acetilsalicílico (AAS) y en 1900 el AAS se formula como presentación en polvo y pronto se confecciona como el primer producto en comprimido. [22]

Para 1952, se documenta que la aspirina* es el analgésico más consumido en el mundo. En 1969 el AAS fue el analgésico que eligió la NASA como medicamento del pequeño botiquín que acompañó a los tripulantes de la nave Apolo XI: y fue hasta 1989 en que Sir John Vane se hace acreedor al premio Nobel por descubrir que el AAS, al igual que la indometacina, ejercen sus efectos terapéuticos porque impiden o la síntesis de prostaglandinas al inhibir o la ciclooxigenasa (COX) o sintetasa de prostaglandinas, hallazgo que realizó en 1971. [22]

[22] (Mendoza Patiño 2008)

En 1989, se informa del amplio estudio que demuestra la eficacia del AAS como profiláctico de riesgos cardiovasculares, seis años después en 1995 la FDA (Food and Drug Administration), certifica las acciones cardioprotectoras del AAS. [22]

En 1999 se conmemoraron los 100 años del descubrimiento del AAS (aspirina) y para 2000-2002 re incrementaron de manera notable los estudios clínicos controlados que confirmaron los efectos benéficos del AAS y en 2003 la OMS (Organización Mundial de la Salud), reconoce al AAS como un medicamento esencial. En la actualidad, el AAS conminase el fármaco de referencia para comparar otros AINES que componen sus efectos. [22]

3.18.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción que explica su efecto terapéutico desde la capacidad que tiene para inhibir de manera no selectiva a la ciclooxigenasa (COX•I y COX-2) que da como resultado el bloqueo de la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos, acción que explica su efecto terapéutico y varios de sus efectos adversos. [22]

Este fármaco también incremento el tiempo de sangrado; estabiliza a los lisosomas y reduce la permeabilidad capilar. Se sabe que desacoplo la fosforilación oxidativa y altera el equilibrio acido básico. En dosis altas, tiene propiedades uricosuricas e hipoglucemiantes. [22]

Se absorbe en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas son máximas en 2 h después de su administración oral. El efecto analgésico y antipirético se logró a concentraciones pies• ciáticas de 20 o 100 μg/m1 y el antiinflamatorio a concentraciones de 150 a 300 μg/m1. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso en los líquidos sinovial, raquídeo, peritoneal, en saliva y leche materna. [22]

Penetra lentamente la barrera hematoencefalica y atraviesa rápidamente la placen. Hasta 50% de AAS se fija o las proteína, plasmáticas. Se biotronsforna rápidamente en el plasma e hígado (vida media biológica de 15 a 30 minutos), hasta convenirse en ácido salicílico, el que se une hasta en 90% a las proteínas del plasma. [22]

El ácido salicílico es un metabolito activo que se conjuga con glicina para formar el ácido salicilúrico (50%). un porcentaje menor se conjuga con ácido glucoronico,

mediante la glucuroniltransferasa para formar el glucoronido éter y el glucurónido éster del ácido salicílico y una pequeña fracción se oxida hasta su conversión en ácido gentísico (1%). [22] La excreción renal del ácido salicílico y de sus metabolitos depende del pH en la orina alcalina se elimina hasta 85% como salicilato libre, en tanto que en orina ácida sólo se elimina 5%.[22]

Este medicamento es de utilidad como analgésico para el control del dolor de baja a moderada intensidad como el de la cefalea, neuralgia, mialgia, artralgia, dismenorrea y el dolor odontológico. Como antiinflamatorio en enfermedades como la fiebre artritis reumatoide, osteoartritis y en la profilaxis de padecimientos asociados con hiperagregabilidad plaquetaria como arteriopatía coronaria y trombosis postquirúrgica de venas profundas. [22]

También es de utilidad en el control de la fiebre de diversa etiología. Actualmente se estudia en diferentes tipos de cáncer. Ha resultado activo en células aisladas de cáncer pancreático, de pulmón, próstata, recto y otros. [22]

3.18.3. Contraindicaciones

El fármaco está contraindicado en catos de hiperunsibilizadad a los salicilatos en pacientes con antecedentes de úlcera péptica hemorragia gástrica e intestinal y en pacientes que sufren trastornos de coagulación. Las personas que serán sometidos a cirugía y están bajo tratamiento con AAS, deben suspender su administración por lo menos una semana antes de la cirugía para prevenir el riesgo de hemorragia postoperatoria. [22]

No se recomienda su uso en niños con influenza o varicela ya que se incrementa el riesgo de presentar síndrome de Reye (encefalopatía aguda de origen hepático sin ictericia, con hepatomegalia aumento de la 7r°. aumento de amoniaco en sangre y leve hipo-glucemia). Por ello se prefiere cl uso de acetaminofén en niños con enfermedades %links y cuadren febriles. [22]

También debe evitarse su empleo durante el último trimestre del embarazo ya que puede prolongar la duración de éste y la duración del pulseen el consecuente sufrimiento ~temo y fetal. [22]

El AAS incrementa loa efectos de anticoagulantes orales como warfarina y de los hipoglucemiantes orales. También incrementa el efecto hipoglucemiante de la insulina. El ácido salicílico compite por los sitios de unión a las proteínas con numerosos fármacos como naproxén, la tiroxina, la penicilina, el tiopental, La fenitoina, la sulfinpirazona. triyodotironina y metotrexato. [22]

El ácido ascórbico incrementa los niveles plasmáticos y disminuye la excreción urinaria del AAS. [22]

El dipiridamol, los inhibidos de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida, la metoclopramida y el metropolol, incrementan la concentración máxima y el área bajo la curva del AAS. La administración simultánea con antiácidos disminuye la biodisponibilidad del AAS. El analgésico interfiere con el efecto uricosirico del probenesid y otros uricosirico. [22]

3.18.4. Efectos adversos

Los efectos adversos del AAS son frecuentes, se presenta náusea, vómito, malestar gástrico gastritis erosivo sangre oculta o fresca en heces Puede haber ulceración gástrica estos efectos gastrotóxicos se explican por la inhibición de la síntesis de las PGE, y PGI, consideradas prostaglandinas citoproctetoras de la mucosa gástrica e intestinal. El incremento del tiempo de sangrado está relacionado con la inhibición de tromboxanos (TXA) y de la función plaquetaria ya que el AAS se une inmediatamente a las plaquetas. Raramente se presenta anemia, anemia hemolítica, broncoespasmo y dermatitis alérgica. [22]

Con dosis altas y repetidas, se presenta un cuadro de salicilismo que se manifiesta por vómito, cefalea, mareo, visión borrosa, cansancio, somnolencia, temblor, inquietud, sudación, sed, zumbidos de oídos, disminución amaba, vértigo, hiperventilación alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, anemia, hepatotoxicidad reversible, hipoprotrombinemia, fiebre, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. [22]

El AAS aún en dosis bajas (80 mg al día) inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, que se duplica después de uso continuo por una semana y dura entre 8 y 10 dial (tiempo de vida de las plaquetas). [22]

La intolerancia al AAS se manifiesta por rinitis vasomotora con abundante rinorrea, edemas angioneurófico, urticaria generalizada, asma bronquial, laringoedema, broncoconstricción, hipotensión y choque. Las reacciones de hipersensibilidad se presentan como urticaria hasta edema angioneurótico, choque anafiláctico y muerte. Estas reacciones son de origen inmunológico y pueden ocurrir para cualquiera de los AINES. [22]

Cuando la intoxicación es grave, se recomienda el lavado gástrico tratar la hipertermia, mantener un volumen urinario alto alcalinizar la orina con bicarbonato de sodio y corregir el desequilibrio ácido-base así como proporcionar ventilación asistida. El medicamento se debe de tomar con los alimentos, con agua o leche. [22]

Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con AAS ya que se incrementa el riesgo de san-grado gastrointestinal. Infórmese de inmediato al médico si so presentan zumbidos de oídos o molestias gastrointestinales persistentes. [22]

Las dosis por vía oral recomendadas en el adulto, como analgésico y antipirético son de 325 a 650 mg. cada cuatro horas. Como antirreumático 1 a 1.25 g coda 6 h. Fiebre reumática aguda 1 a 1.25 g cada 4 h y como antitrombotico. 32S mg al día. [22]

En niños, como analgésico y antipirético dos a cuatro años: 100 mg: de cuatro a seis años: 200 mg: de seis a nueve dúos: 300 mg: de nueve a 11 años: 4181 mg: de II a 12 años: $00 mg. En todos los casos cada 4 h si es necesario. Como antirreumático, 100 mg/kg al día, divididos en cuatro a sois tomas, durante una semana. [22]

Por otra parte el diflunisal es más potente que la aspirina como antiinflamatorio, pero es menos eficaz como antipirético posiblemente por su baja capacidad de penetrar al sistema nervioso central, se emplea más como analgésico y antiinflamatorio que como antipirético: como antiinflamatorio se emplea en artritis reomatoide y osteoartritis en dosis de 250 a 500 mg dos a tres veces al día. [22]

3.19. CABINAS CLIMATIZADAS

Una parte importante en el diseño de un producto, ya sea farmacéutico o de cualquier otra industria es garantizar su estabilidad, por lo tanto, los estudios que se lleven a cabo deben arrojar información segura que demuestre como varía su calidad con una formulación y un envase determinado durante el tiempo y bajo la influencia de condiciones de almacenamiento controladas de temperatura y humedad, permitiendo pronosticar el periodo de caducidad durante el cual pueda utilizarse con absoluta seguridad.[23]

El fabricante es el responsable de que sus productos mantengan sus propiedades durante la permanencia en el mercado, por el tiempo de caducidad y condiciones de envase-cierre establecidas, por lo que los estudios de estabilidad cobran suma importancia en la garantía de calidad de dichos productos.[23]

La industria farmacéutica, para realizar los estudios de estabilidad, se sirve de cámaras climáticas o cuartos de estabilidad para controlar las condiciones a las cuales va a ser sometido un producto farmacéutico, por tal motivo, el fabricante debe prestarle especial atención al control de este equipo en particular como parte de la garantía de la calidad de sus productos.[23]

Dado que la temperatura y la humedad afectan las propiedades de un producto farmacéutico, se convierten en las variables a controlar en un estudio de estabilidad. El equipo que nos permite controlarlas se denomina cámara climática o cuarto de estabilidad.[23]

Este tipo de cámaras pueden ser de pequeño tamaño, para laboratorio experimental, o de gran tamaño para grandes cantidades de productos.[24]

Para estar seguros de que la cabina climatizada está cumpliendo sus funciones de buna manera, es necesario revisar las buenas prácticas de manufactura a las cuales se le conoce como validación. La validación es la creación de la evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso, equipo o sistema cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminadas. [23]

[23] (QuimiNet.com 2007)
[24] (CCI-CALIDAD.blogspot s.f.)

Aplicando la definición anterior a estudios de estabilidad resultaría:

Es la obtención de datos e información que nos provee un alto grado de seguridad de que la cámara climática o cuarto de estabilidad mantiene consistentemente la temperatura y humedad establecidas para el estudio de estabilidad. [23]

Para comprobar de forma completa esta consistencia, la validación la dividimos en cuatro etapas que son: [23]

a) **Calificación de Diseño de la Cámara Climática o cuarto de estabilidad**: Lo cual depende estrictamente del fabricante de cámaras climáticas o cuartos de estabilidad. [23]
b) **Calificación de Instalación de la Cámara Climática o cuarto de estabilidad (CI)**: En el protocolo de CI que se prepara para cada equipo o sistema se detallan el nombre, la descripción, los números de modelo e identificación, la ubicación, los requisitos de servicios básicos, las conexiones y toda medida de seguridad del sistema/equipo que sea preciso documentar. Se debe verificar que el producto cumpla con las especificaciones de compra y que se tenga fácil acceso a todos los planos, manuales, lista de repuestos, dirección del vendedor y número telefónico de contacto, así como otra documentación pertinente. [23]
c) **Calificación de Operación de la Cámara Climática o cuarto de estabilidad (CO):** Este documento describe la información necesaria para aportar pruebas de que todos los componentes de un sistema o de un equipo funcionan según lo especificado. Esto exige someter a prueba todos los controles de operación normal, todos los puntos de alarma, interruptores y dispositivos visualizadores, controles interactivos y cualquier otra indicación de operaciones y funciones. El documento de CO incluirá información sobre la calibración de los instrumentos del sistema de medición de la temperatura y humedad de la cámara climática o cuarto de estabilidad: actividades anteriores a la operación, operaciones ordinarias y sus criterios de aceptación. [23]
d) **Calificación de Desempeño de la Cámara Climática o cuarto de estabilidad (CD)**: En el documento de CD se describe el procedimiento o procedimientos necesarios para demostrar que un sistema o un equipo puede funcionar

uniformemente y cumplir las especificaciones exigidas bajo la operación ordinaria y, cuando corresponda, en las peores situaciones posibles. [23]

Lo descrito anteriormente es un extracto de la metodología de la empresa CITEC-ING, S.A. de C.V. la cual está proponiendo y usando en las empresas que contratan sus servicios para calificar el desempeño de sus cámaras climáticas. [23]

3.19.1. VARIABLES A CONTROLAR EN LA CÁMARA CLIMATIZADA

Las cámaras climatizadas son equipos que simulan temperatura y/o humedad relativa controlada en diferentes rangos de operación, las cuales son usadas para realizar estudios de estabilidad en medicamentos, empaques, textiles, materias primas, entre otros; de acuerdo a reglamentaciones vigentes para cada proceso evaluado.[25]

Para los estudios de degradación forzada, estudios confirmatorios, y pruebas de estrés, se controlaran las siguientes variables:

3.19.1.1. Temperatura

En los estudios de degradación forzada, estabilidad y pruebas de estrés, una de las variables mayormente controladas es la temperatura, la cual debe estar (para la mayoría de ensayos) en condiciones similares a las ambientales.

Altas temperaturas aceleran reacciones degradativas; bajas temperaturas facilitan deterioro de algunos materiales plásticos (frigoríficos y aire acondicionado)[26]

3.19.1.2. Humedad relativa

Otra de las variables controladas con énfasis, es la humedad relativa la cual.es una variable que se controla porque puede causar daño físico (ablandamiento) o químico (efervescencia o hidrólisis) de los productos.

Es necesario para su control, desechar zonas de almacén húmedas, mantener los productos a 15-20 cm del suelo y muros.[26]

[25] (Indigo Tecnologia s.f.)
[26] (Escoto Salinas 2009)

3.19.1.3. Luz

Otra variable que se controla, por lo general en la fotoestabilidad de los estudios de degradación forzada, es el efecto que pueda causar la luminosidad de una fuente, colocada con antelación para medir este parámetro. [26]

Los efectos de la luz en los productos pueden ser la fotodegradación y el cambio de color, por lo que es necesario colocar los productos de ciertas empresas en envases opacos, para aplacar los efectos antes mencionados. [26]

3.19.1.4. Tiempo

La manera en que se controla esta variable es el periodo de duración de los estudios que se estén realizando, ya sean estudios de degradación forzada, estudios confirmativos y pruebas de estrés. [26]

Cada uno de estos estudios tiene un tiempo establecido de operación, junto con las demás variables antes detalladas. [26]

4. VISUALIZACIÓN DEL ALCANCE DEL ESTUDIO

Con el estudio para el diseño de una cabina climatizada para análisis de estabilidad y fotoestabilidad y otros factores ambientales del ácido acetilsalicílico en la empresa DAN QUÍMICA C.A., se pretende alcanzar un aporte a varios campos, como lo son el económico, bibliográfico y científico.

Para la realización del presente estudio, se van a seguir directrices de agencias reguladoras como son:(FDA, EMA, ANVISA), así como organismos técnicos especializados (ICH).

De esta manera, se espera alcanzar aporte en el campo bibliográfico sobre esta temática, debido a que este tipo de estudios no son desarrollados muy seguidos en la provincia, y por ende va a aportar en investigaciones en ramas como ciencias químicas, ingeniería de diseños, química - farmacéutica, entre otros.

Asimismo, el eje central de este estudio será el diseño de una cabina climatizada, la cual tenga compartimentos con condiciones ambientales diferentes, en donde se puedan realizar estudios de degradación forzada, estudios confirmativos y estudios de pruebas de estrés al ácido acetilsalicílico que se produce en la empresa antes mencionada, y así poder contribuir al desarrollo económico de la provincia.

Además, se espera realizar una valoración de los diferentes instrumentos de control que van a ser parte de la cabina climatizada, los cuales serán los encargados de medir y examinar los rangos de las condiciones ambientales que van a ser intervenidas.

5. ELABORACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

5.1.HIPÓTESIS

El estudio para el diseño de una cabina climatizada en la empresa DAN QUIMICA C. A., permitirá realizar análisis de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales en el ácido acetilsalicílico.

5.2.VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

5.2.1. Variable Independiente: Estudio para el diseño de una cabina climatizada.

5.2.2. Variable Dependiente: Análisis de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales en el ácido acetilsalicílico

5.3.OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 8: Operacionalización de la variable independiente

Variable Independiente: Estudio para el diseño de una cabina climatizada			
CONCEPTUALIZACIÓN	**DIMENSIÓN**	**INDICADOR**	**ESCALA**
Las cámaras climatizadas son equipos que simulan temperatura y/o humedad relativa controlada en diferentes rangos de operación, las cuales son usadas para realizar estudios de estabilidad en medicamentos, empaques, textiles, materias primas, entre otros; de acuerdo a reglamentaciones vigentes para cada proceso evaluado. Estos controlan humedad relativa y	Cabina de exposición de condiciones constantes ambientales	División climática de condiciones constantes reducidas	Temperatura: 30ºC ±3º Humedad relativa: 75%
		División climática de condiciones constantes extremas	Temperatura: 40ºC ±5º Humedad relativa: 80%

temperatura en diferentes rangos operacionales, ciclos de luz ultravioleta y luz día adaptando nuevas tecnologías y cumpliendo los más altos estándares de calidad y normatividad como la CPMP/ICH/380/95, ICH Q1B Opción 2 e INVIMA.		División climática de degradación forzada	Luminosidad con rayos UV

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Tabla 9: Operacionalización de la variable dependiente

Variable dependiente: Análisis de fotoestabilidad en el ácido acetilsalicílico, para evaluar el principio activo, sus cambios químicos, biológicos y químicos.			
CONCEPTUALIZACIÓN	**DIMENSIÓN**	**INDICADOR**	**ESCALA**
La estabilidad es la capacidad del ácido acetilsalicílico, contenido en un envase de determinado material, para mantener, durante el tiempo de almacenamiento y uso, las especificaciones de calidad establecidas. Los estudios de estabilidad son las pruebas que se efectúan al ácido acetilsalicílico por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad relativa o luz en el envase que lo contiene.	Estudio de estabilidad y fotoestabilidad y otros factores ambientales	Formas de inestabilidad del principio activo	Degradación química del principio activo Formación de un producto tóxico Disminución de la biodisponibilidad del fármaco Cambios en la apariencia física de la forma dosificada

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

6. DESARROLLO DEL DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Para el diseño de la cabina climatizada que posea divisiones con condiciones ambientales diferentes, es necesario determinar los distintos análisis que se vayan a realizar, para esto, se efectúa una extensa revisión bibliográfica, además de atender los requerimientos de la empresa donde se realizará la investigación, para así poder ir diagramando la estructura de la cabina climatizada, además de todos los instrumentos de control que esta va a tener.

6.1 OBJETIVOS

Para el desarrollo del estudio para el diseño de la cabina climatizada, es necesario plantear los siguientes objetivos:

6.1.1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar un estudio y diseño de una cabina climatizada para análisis de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales del ácido acetilsalicílico en la empresa Dan Química C. A.

6.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar conceptos sobre estudios de estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada a que son sometidos las sustancias en la industria.
- Determinar los parámetros de sometimiento del ácido acetil salicílico en cuanto a procesos de estudios de estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada.
- Diseñar una cabina climatizada con 3 parcelas y con los diferentes elementos de control, para procurar mantener condiciones de temperatura, humedad relativa y luminosidad distintas para cada sección.

6.2. CAMPO DE ACCIÓN

Este estudio está dirigido a varios campos de estudio. Así, se puede decir que incursiona en diseño de planta, ya que se evaluarán diversos parámetros para diseñar la cabina.

Asimismo, incursiona en el control automático de procesos, debido a que se deberá colocar distintos instrumentos y equipos de control para el buen funcionamiento de la cabina.

Además, irrumpe en campos químicos y químicos-farmacéuticos, ya que una vez construida la cabina, se evaluarán condiciones ambientales de cada parcela, para realizar análisis al ácido acetilsalicílico.

6.3. TÉCNICAS

Las técnicas utilizadas fueron mediante análisis de variables de control, mediante una revisión bibliográfica, además de un estudio realizado a los ensayos que se efectúan a productos de diferentes industrias para determinar su estabilidad ante la presencia de distintas condiciones ambientales en un lapso de tiempo conocido.

Con los datos obtenidos, se procede a diseñar una cabina climatizada con 3 divisiones con condiciones ambientales diferentes para ensayos de estabilidad, fotoestabilidad y pruebas de estrés en el ácido acetilsalicílico de la empresa DAN QUIMICA C.A.

6.4. MÉTODOS

Entre los diferentes métodos que se utilizaron para desarrollar el presente estudio constan los siguientes:

- **Revisión de información secundaria**: Se realizó una revisión de toda la información bibliográfica recolectada con el cual se pudo determinar las condiciones ambientales que influyen en la fecha de vencimiento de productos de diferentes industrias. Además, se pudo investigar sobre instrumentación de control industrial, para de esta forma poder hacer un adecuado diseño de la cabina climatizada.
- **Diseño en ingeniería:** Una vez realizada la revisión bibliográfica, se procedió a diagramar el diseño de la cabina, con todos los requerimientos de la empresa.
- **Inspección de control:** Para esto, se creó un protocolo para el uso de la cabina climatizada, para así, poder alargar la vida útil de esta, y poder revisar su correcto funcionamiento.

7. DEFINICIÓN Y SELECCIÓN DE MUESTRA

Para el desarrollo del siguiente estudio, se ha recolectado información de diferentes fuentes bibliográficas, donde se puede encontrar diversos aspectos al tomar en cuenta antes de centrarse en el diseño de la cabina climatizada.

Uno de los aspectos a tomar en cuenta, es el diseño de los estudios de degradación forzada, estudios confirmativos y pruebas de estrés. En cada uno de estos estudios, se incluyen una serie de variables las cuales hay que controlar para poder tener resultados positivos.

En la selección de la muestra, se procederá a seguir los protocolos de los estudios antes mencionados, entonces se tiene lo siguiente:

- Las muestras deben mantenerse en su estado natural:
- Deben estar contenidas en bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado
- Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente.
- El total de la muestra por lote será de seis, a largo plazo, y se harán análisis cada 3 meses durante 2 años.
- Los lotes que se quieran muestrear será representante del proceso de producción en escala piloto o industrial.

La fecha de vencimiento de fármacos o el periodo de validez puede basase en el estudio de estabilidad de los lotes en escala piloto.

La calidad de los lotes utilizados en es el estudio de estabilidad será igual al lote industrial.

Los estudios acelerados y los de larga duración, se llevarán a cabo en al menos tres lotes de insumos.

8. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

8.1.CONCEPCIÓN DEL DISEÑO DE LA CABINA CLIMATIZADA

Las cabinas climatizadas suelen diseñarse para realizar ensayos a productos ya terminados, sin embargo, el buen diseño de estas va a ser un punto crítico de cualquier proceso, debido a que esta medirá parámetros determinantes para la aceptación o rechazo de los productos sometidos a evaluación.

En el diseño de una cabina climatizada para estudios de degradación de sustancias farmacéuticas, se deberá tener en cuenta el lugar donde quiere instalarse la misma, si es aprovechando una habitación ya construida, en sótanos, cuevas, etc. ya que en estos lugares, se va a tener condiciones ambientales diferentes que pueden afectar al buen funcionamiento de la cabina.

Según los requerimientos de la empresa DAN QUIMICA C.A., la cabina deberá ser instalada en una sección del laboratorio de la empresa, es decir que se debe tomar en cuenta las condiciones de dicha habitación. Se debe revisar la condición en la que se encuentran las paredes, si son húmedas o expuestas al sol, si es este el caso, se debe construir una pared anexa para poder obtener un paso de aire en medio de las 2 paredes.

El cuarto donde se instalará la cabina climatizada deberá tener una iluminación adecuada y espacio suficiente para poder trabajar con comodidad. Además, debe ser suficientemente alto como para poder instalar la cabina con los requerimientos pedidos.

El diseño se lo realizará siguiendo las normativas vigentes en lo que se refiere a cabinas climatizadas para este tipo de estudios, como es el caso de la norma ICH Q1B

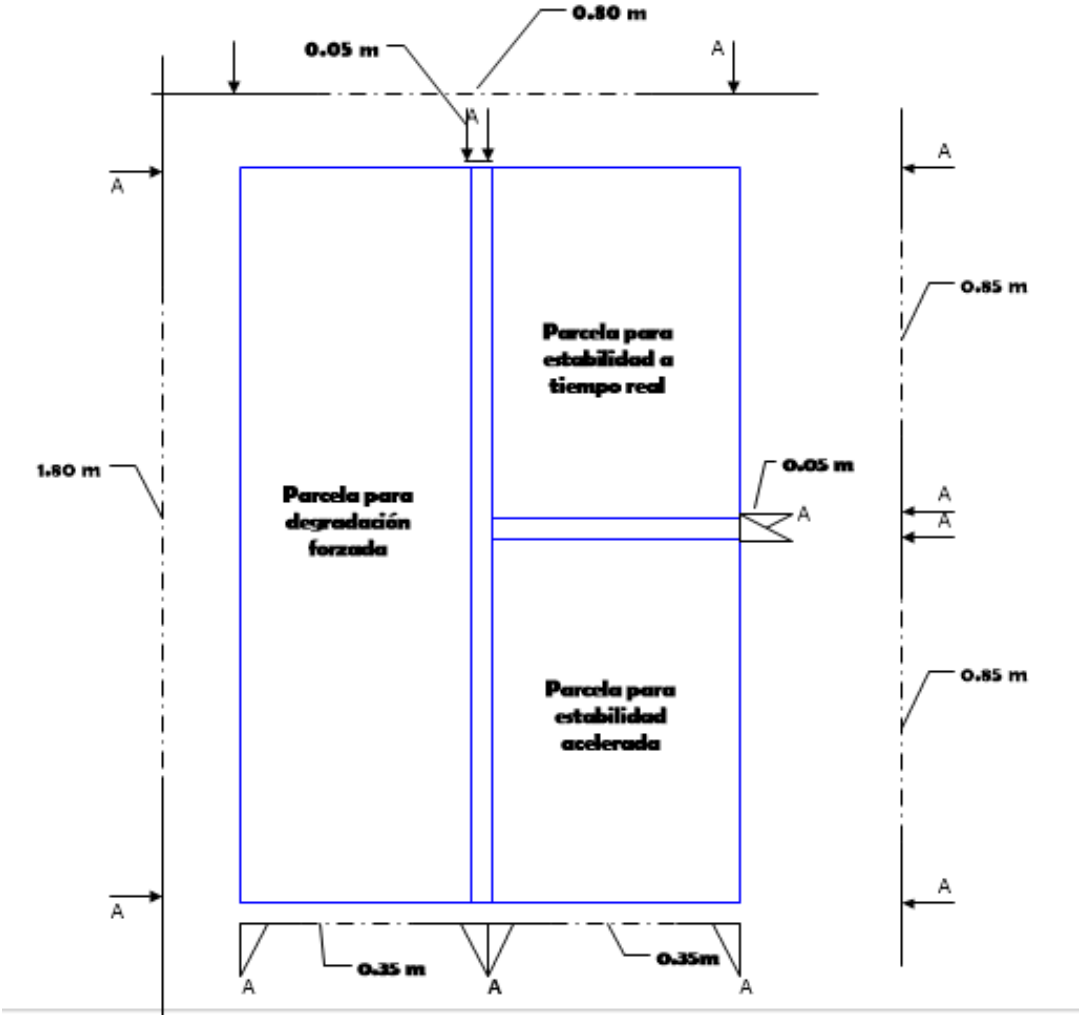
8.2.REQUERIMIENTOS DE LA EMPRESA

Para empezar a diagramar la cabina climatizada que se utilizara para ensayos de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales en la empresa DAN QUIMICA C.A., es necesario tomar en cuenta los requerimientos que fueron pedidos por el Jefe de aseguramiento de calidad y por el gerente de la misma.

8.2.1. Características de la cabina climatizada

- Cabina climatizada con 3 secciones en las cuales habrá condiciones ambientales diferentes
- La cabina estará dentro de una sección del laboratorio de la empresa, la cual se llamará "cuarto de estudios de estabilidad"
- Las dimensiones aproximadas de la cabina son: 1.85 m de largo – 0.80 m de ancho – 0.6 m de profundidad.
- Las parcelas tendrán las siguientes medidas aproximadas, según el ensayo a realizar:
  - **Estudio de degradación forzada (fotoestabilidad):** 1.75 m de largo – 0.35 m de ancho
  - **Estudios confirmativos (estabilidad acelerada):** 0.85 m de largo – 0.35 m de ancho
  - **Pruebas de estrés (estabilidad a tiempo real):** 0.85 m de largo – 0.35 de ancho
- La cabina deberá contar con instrumentos de control necesarios
- Cada parcela tendrá condiciones ambientales diferentes, para lo cual será necesario incorporar dispositivos que lleven a cumplir dichas condiciones.
- La cabina tendrá puertas de vidrio templado con marcos de acero inoxidable para cada una de las parcelas.
- Cada parcela poseerá rejillas, las cuales serán las que contengan la muestra a ser analizada.
- Las paredes de la cabina tendrán un aislamiento para retardar los cambios bruscos de temperatura con el exterior.
- Otro detalle a considerar es la necesidad de un perfecto ajuste de las puertas, para lo cual es necesario colocar sellos o empaquetaduras adecuadas.

***Figura 18**:* Requerimientos de la empresa – Dimensiones aproximadas de la cabina climatizada

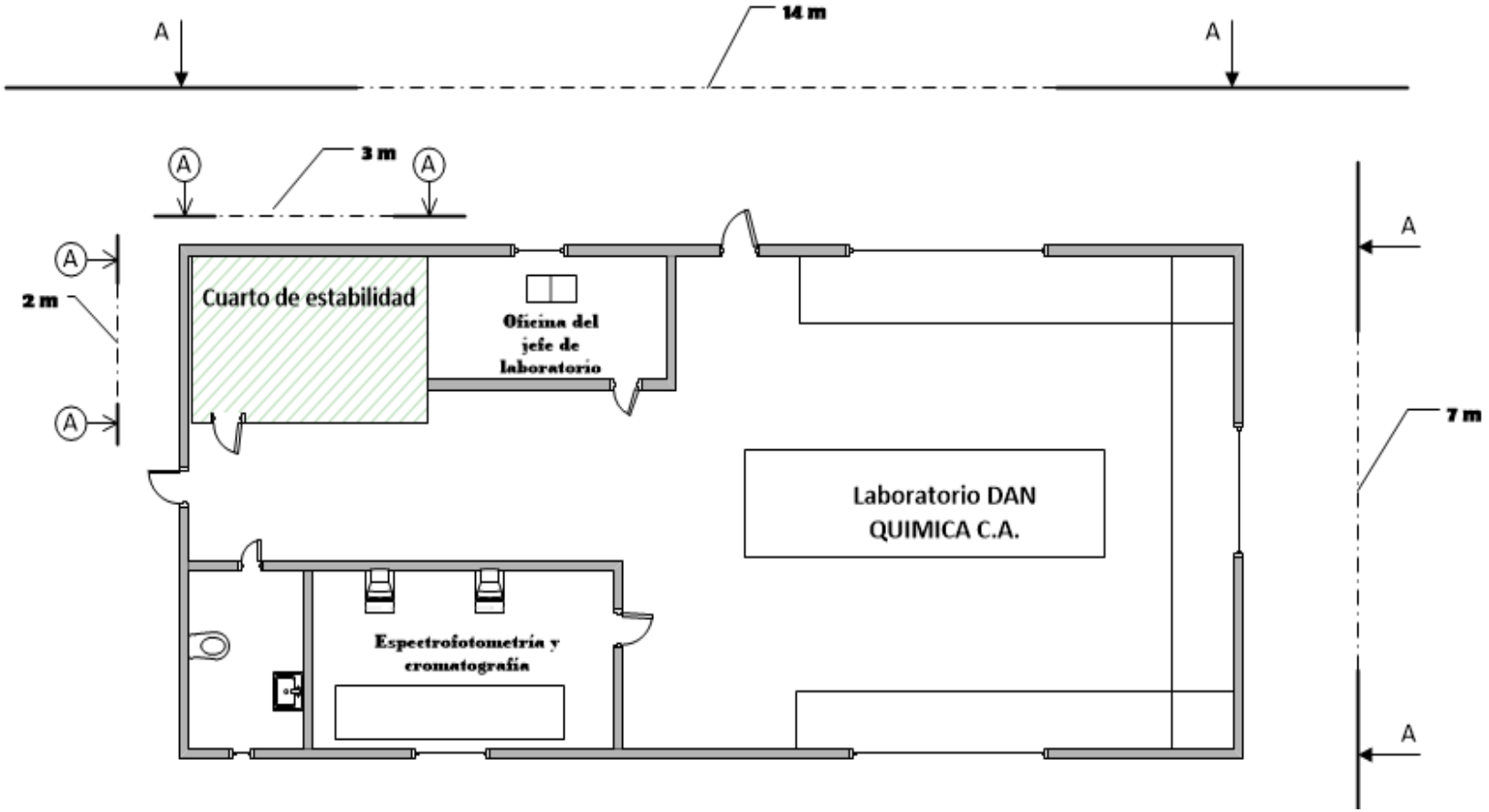


Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

8.2.2. Características del cuarto

- Las dimensiones del cuarto de estudios de estabilidad son: 2.60 m de alto – 3 m de largo y 2.5 m de fondo
- El cuarto de estudios de estabilidad, deberá tener una ventilación, iluminación y espacio adecuado para poder trabajar.
- Esta área deberá permanecer limpia y pulcra en todo aspecto.

Figura 19: Requerimientos de la empresa – Ubicación y dimensiones del cuarto de estabilidad



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

8.3. ESTIMACIONES PARA EL DISEÑO DE LA CABINA CLIMATIZADA

Una vez recolectada la información de los requerimientos de la empresa tanto de la cabina climatizada como del cuarto donde esta irá instalada, se procederá a realizar el diseño de la cabina siguiendo las directrices de la legislación ICH Q1B.

8.3.1. Diseño de la parcela para estudios de degradación forzada (fotoestabilidad)

En los ensayos de fotoestabilidad, lo que se desea controlar es la estabilidad de una muestra de producto expuesto a una fuente de radiación artificial por cierto tiempo.

8.3.1.1.Fuentes de luz

Las fuentes de luz descritas a continuación pueden usarse para el estudio de fotoestabilidad.[27]

Para ambas opciones 1 y 2, el fabricante de farmacéutico/solicitante puede basarse en la especificación de distribución espectral del fabricante de la fuente de luz.[27]

Opción 1: Cualquier fuente de luz destinada a producir una emisión similar a la emisión D65/ID65 estándar, tal como una lámpara fluorescente de luz de día artificial que combine radiación visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de haluro metálico. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz de día exterior, tal como se define en la norma ISO 10977 (1993).

ID65 es el estándar de luz de día indirecta interior equivalente. Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de los 320 nm, se puede adaptar un filtro(s) apropiado para eliminar dicha radiación.[27]

Opción 2: Para la opción 2, se expondrá la misma muestra a la luz fluorescente blanca fría y a la lámpara que emite en el ultravioleta cercano.[27]

a) Una lámpara fluorescente de luz blanca fría diseñada para producir una radiación similar a la especificada en la norma ISO 10977(1993)[27]

b) Una lámpara que emite en el ultravioleta cercano con una distribución espectral desde 320 nm hasta 400 nm con una emisión máxima de energía entre 350 nm y

[27] (ICH 2005)

370 nm; debe existir un porcentaje significativo de radiación UV en ambas bandas de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.[27]

Una vez revisadas las opciones descritas en la guía de la ICH, se procede a escoger el dispositivo a utilizar el cual va de conformidad con la directriz ICH para pruebas de estabilidad lumínica. Estos dispositivos serán lámparas fluorescentes UV especiales, las cuales tendrán 1,2 millones de Lux/hora y una energía en el ultravioleta cercano integrado de no menos de 200 W h/m^2.

Para la medición de la luz que será recibida por las muestras se utilizarán Luxómetros, los cuales se medirán la cantidad de luz qe eiben ls muestars al empezar cada ensayo, y se harán lecturas cada 15 días

8.3.2. Diseño de la parcela para estudios confirmatorios (estabilidad acelerada)

En los ensayos de estabilidad acelerada, lo que se desea controlar es la estabilidad de una muestra de producto expuesto a condiciones ambientales conocidas y constantes, como son la temperatura y la humedad relativa las cuales estarán modificadas para simular un ensayo de estabilidad en un tiempo corto.

8.3.2.1. Fuente de temperatura y humedad relativa

Para mantener las condiciones de temperatura y para humedad relativa constantes durante el período de tiempo que dure el ensayo, se implementará resistencias eléctricas y un humidificador.

Dicho humidificador constara de un depósito de agua, que será la fuente generadora de vapor. Para la generación de vapor se someterá a calentamiento el agua mediante una resistencia eléctrica. Además, constará de una válvula reguladora de caudal del vapor hacia la cabina y un higrostato, el cual mantendrá la humedad relativa en el valor deseado.

Para tener los valores deseados de temperatura, se utilizará resistencias eléctricas y para su control se dispondrá de un termostato.

Todos estos instrumentos estarán conectados a un sistema automático de control, el cual vigilará que los valores estén en el rango deseado, apagando el humidificador y

las resistencias cuando las condiciones sean las adecuadas y encendiéndolos cuando sea necesario poner estables las condiciones deseadas cuando estas varían con el tiempo.

8.3.3. Diseño de la parcela para pruebas de estrés (estabilidad a largo plazo o a tiempo real)

En las pruebas de estrés, lo que se desea controlar es la estabilidad de una muestra de producto expuesto a condiciones ambientales conocidas y constantes, como son la temperatura y la humedad relativa las cuales estarán modificadas para simular un ensayo de estabilidad a largo plazo.

8.3.3.1. Fuente de temperatura y humedad relativa

Para mantener las condiciones de temperatura y humedad relativa constantes durante el período de tiempo que dure el ensayo, se implementará un humidificador y resistencias eléctricas que estarán en la cabina.

Dicho humidificador constará de un depósito de agua, que será la fuente generadora de vapor. Para la generación de vapor se someterá a calentamiento el agua mediante una resistencia eléctrica. Además, constará de una válvula reguladora de caudal del vapor hacia la cabina y un higrostato, el cual mantendrá la humedad relativa en el valor deseado.

Para tener los valores deseados de temperatura, se utilizará resistencias eléctricas y para su control se dispondrá de un termostato.

Todos estos instrumentos estarán conectados a un sistema automático de control, el cual vigilará que los valores estén en el rango deseado, apagando el humidificador y las resistencias cuando las condiciones sean las adecuadas y encendiéndolos cuando sea necesario poner estables las condiciones deseadas cuando estas varían con el tiempo.

8.4.CÁLCULOS

8.4.1. Cálculos de las dimensiones de la cabina

Para cumplir con las especificaciones recibidas por la empresa, se recomienda utilizar en la fabricación de la cabina, planchas de acero inoxidable de tipo auténticas, las cuales son aleaciones de hierro, cromo y níquel

La composición básica es de 18% de cromo y 8% de níquel.

Las planchas de acero inoxidable recomendadas deberán tener las siguientes características:

- ✓ Excelente resistencia a la corrosión
- ✓ Excelente limpiabilidad e higiene
- ✓ Excelente soldabilidad, facilidad de formato o embutido
- ✓ Habilidad para manejar temperaturas criogénicas y altas temperaturas hasta 950C

Tabla 10: Clasificación de aceros inoxidables

CALIBRE	ESPESOR	PESO	PESO POR HOJA			
	mm	kg/m2	kg			
			914 x 2438 mm	914 x 3048 mm	1219 x 3048 mm	1219 x 3048 mm
10	3.430	27.783	61.910	77.400	82.569	103.228
11	3.050	24.705	55.051	68.825	73.421	91.792
12	2.670	21.627	48.192	60.250	64.274	80.355
14	1.900	15.390	34.294	42.875	45.738	57.182
16	1.520	12.312	27.435	34.300	36.590	45.745
18	1.220	9.882	22.020	27.530	29.369	36.717
20	0.892	7.225	16.100	20.128	21.473	26.845
22	0.740	5.994	13.357	16.699	17.814	22.271
24	0.610	4.941	11.010	13.765	14.684	18.358
26	0.455	3.686	8.213	10.267	10.953	13.694
28	0.385	3.119	6.949	8.688	9.268	11.587
29	0.330	2.673	5.956	7.447	7.944	9.932

Fuente: Distribuidora de aceros y materiales, S.A.
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Para la estructura interna y externa de la cabina se utilizara la plancha de acero calibre 18, el cual tiene 1.22 mm de espesor, y cumplirá perfectamente con las condiciones de transferencia de calor necesarias para el diseño de las parcelas. Las dimensiones de la

plancha serán elección de la persona que vaya a construir la cabina, quien tomara en cuenta su comodidad a la hora de trabajar.

Para el drenaje de aguas y condensados será necesario instalar un sifón al piso de mínimo 1 pulg, a una distancia máxima 1.5 m. Además para asegurar una distribución uniforme de la temperatura y humedad en las parcelas de estabilidad acelerada y estabilidad a tiempo real, se instalará un ventilador y, si es necesario, un sistema de extracción.

- **Dimensiones totales de la cabina**

Tabla 11: Las dimensiones reales externas de la cabina serán las siguientes

DIMENSIONES DE LA CABINA	m
Altura	1.85 (con ruedas)
Base	0.80
Profundidad	0.68 (con puerta)

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Por ende la cabina tendrá un volumen total teórico de 1.006 m^3.

- **Dimensiones por parcelas**
  - **Elección del material aislante**

Con la finalidad de garantizar un mantenimiento estable de las condiciones ambientales deseadas, es necesario la utilización de aislantes entre las capas de acero que estructurarán la cabina, para así poder asegurar además una eficiencia energética en el desarrollo de los estudios, lo cual se revelará como beneficios económicos para la empresa.

El material que se utilizara como aislante por sus propiedades es la lana de vidrio. Este es un material aislante que se caracteriza por el valor de su conductividad térmica. Su poder aislante es tanto más elevado cuanta más pequeña es su conductividad.

La lana de vidrio es un material compuesto. El fieltro, que se forma en la cadena, está constituido por fibras entrecruzadas desordenadamente, que impiden las corrientes de convección del aire. Es evidente que la conductividad térmica del fieltro será no una conductividad sólida real, sino una conductividad aparente y que será el balance de los efectos conjugados de varios procesos de cambios de calor, que vamos a tratar de analizar a continuación:

a) El aire inmovilizado por la red de fibras, es un volumen proporcionalmente importante; por tanto, una parte de la transmisión de calor se hará por convección.

b) Las fibras, en contacto unas con otras, permiten la transmisión de calor por conducción.

c) Finalmente, las fibras intercambian energía entre sí, por radiación.

La relativa importancia de estas formas distintas de cambio de calor dependen, a igualdad de temperatura en el ambiente, de:

- El diámetro de las fibras.
- La densidad aparente del producto.
- La conductividad térmica resulta, en la práctica, de la combinación de la transmisión gaseosa y de la radiación; siendo despreciables las otras dos.

El valor de dicha conductividad varía de 0,032 a 0,045 W/ (m K) (a 10 ºC).

Los productos fabricados son ligeros (de 10 a 110 kg/m^3) y fáciles de cortar y de manejar. La lana de vidrio es incombustible, inatacable por los agentes exteriores: aire, vapor de agua, ácidos (excepto de fluorhídrico) y bases no concentradas.

El pH de la composición, 7 aproximadamente, asegura a la fibra una estabilidad total, incluso en medio húmedo y garantiza al usuario la no existencia de corrosión de los metales en contacto con ella. Su débil calor específico permite puestas en régimen rápidas, en instalaciones intermitentes.

- **Cálculo del espesor de aislamiento externo**

Datos:

Conductividad térmica del acero= 15W/m°C

Temperatura interna de la cabina= 40°C

Temperatura externa de la cabina= 25°C

Coeficiente de transferencia de calor del acero=2 w/m^{2}°C

Punto de roció del exterior= 16.8 °C

- **Coeficiente de transferencia global de calor de la cabina**

Según la ley de Fourier expuesta en el libro: Transferencia de calor 1: Estado estable del Ing. Edwin Macavilca se expresa lo siguiente:

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{ho} + \left(\Sigma \frac{\mathrm{e}}{k}\right) \ldots . + \frac{1}{h1}$$

$$\mathrm{U} = \frac{1}{\frac{1}{ho} + \Sigma \frac{\mathrm{e}}{k} \ldots . . + \frac{1}{h1}}$$

Donde:

U= coeficiente global de transferencia de calor

ho= coeficiente de transferencia de calor del acero en el exterior

hi= coeficiente de transferencia de calor del acero en el imterior

To= temperatura exterior ambiental

Ti= temperatura interior

e= espesor

k= conductividad térmica

Ley de Newton

$$\frac{q}{A} = U(To - Ti) = ho(To - Ti)$$

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{ho} + \frac{\mathrm{eais}}{kais} + \frac{\mathrm{eace}}{kace} + \frac{1}{h1}$$

$$\mathrm{U} = \frac{1}{\frac{1}{ho} + \frac{\mathrm{eais}}{kais} + \frac{\mathrm{eace}}{kace} + \frac{1}{h1}}$$

Igualando las ecuaciones se obtiene

$$\mathrm{U} = \frac{1}{\frac{1}{ho} + \frac{\mathrm{eais}}{kais} + \frac{\mathrm{eace}}{kace} + \frac{1}{h1}} = ho(To - Ti) = (To - Ti)$$

$$\mathrm{eais} = (0{,}045\ \mathrm{W/m^{\circ}C})\left[\frac{25^{\circ}\mathrm{C} - 40^{\circ}\mathrm{C}}{(2\frac{\mathrm{w}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}})(21^{\circ}\mathrm{C} - 25^{\circ}\mathrm{C})} - \left(\frac{1}{2\frac{\mathrm{w}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}} + \frac{0{,}01\mathrm{m}}{15\frac{\mathrm{w}}{\mathrm{m}^{\circ}\mathrm{C}}} + \frac{1}{2\frac{\mathrm{w}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}}\right)\right]$$

$$eais = (0{,}045\ \mathrm{W/m^{\circ}C})[\frac{(-15^{\circ}\mathrm{C})}{(2\frac{\mathrm{W}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}})(-4^{\circ}\mathrm{C})} - (\frac{1}{2\frac{\mathrm{W}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}} + \frac{0{,}01\mathrm{m}}{15\frac{\mathrm{W}}{\mathrm{m}^{\circ}\mathrm{C}}} + \frac{1}{2\frac{\mathrm{W}}{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}})]$$

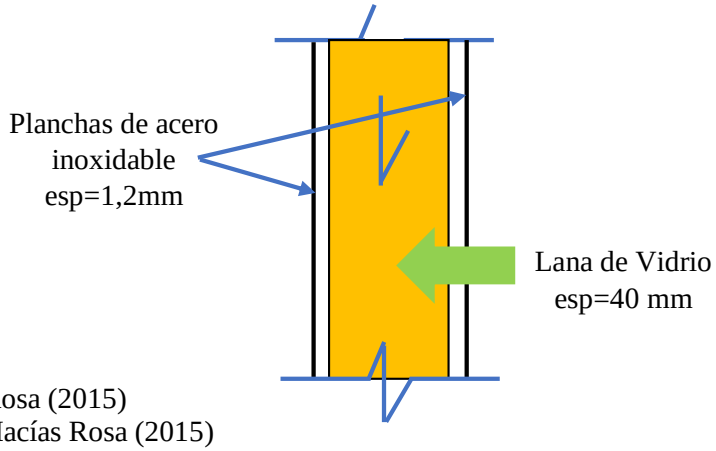
$$eais = (0{,}045\ \mathrm{W/m^{\circ}C})[\frac{(15^{\circ}\mathrm{C})}{8\frac{\mathrm{W}}{m^2}} - (0{,}5\frac{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}{\mathrm{W}} + 6{,}66\frac{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}{\mathrm{W}} + 0{,}5\frac{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}{\mathrm{W}})]$$

$$eais = (0{,}045\ \mathrm{W/m^{\circ}C})[\ 1{,}875\frac{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}{W} - (1{,}00\frac{m^2\,^{\circ}\mathrm{C}}{\mathrm{W}})]$$

$$eais = (0{,}045\ \mathrm{W/m^{\circ}C})[\ 0{,}875\frac{m^2\,\mathrm{C}^{\circ}}{W}]$$

$$eais = 0{,}0393\ m = 4cm$$

Figura 20: Esquema de la configuración del aislante de la pared exterior



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Cálculo de espesor de aislamiento entre las parcelas de estabilidad acelerada y normal**

Aplicando la misma ecuación utilizada anteriormente, se calcula el espesor del aislante que debe tener la división entre las parcelas de estabilidad acelerada y estabilidad a tiempo real.

Entonces se tiene que:

Conductividad térmica del acero= 15W/m °C

Temperatura a condiciones extremas = 40 °C

Temperatura a condiciones normales= 30 °C

Coeficiente de transferencia de calor del acero=2 w/m^2 °C

Punto de rocío del exterior= 25 °C

$$\text{eais} = Kais = [\frac{To - Ti}{ho\ (To1 - Ti)} - (\frac{1}{ho} + \frac{\text{eais}}{kais} + \frac{\text{eace}}{kace} + \frac{1}{h1})]$$

$$\text{eais} = (0{,}045\ \text{W/m°C})[\frac{30°\text{C} - 40°\text{C}}{(2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}})(28°\text{C} - 30°\text{C})} - (\frac{1}{2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}}} + \frac{0{,}01\text{m}}{15\frac{\text{w}}{m\ °\text{C}}} + \frac{1}{2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}}})]$$

$$\text{eais} = (0{,}045\ \text{W/m°C})[\frac{(-10°\text{C})}{(2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}})(-2°\text{C})} - (\frac{1}{2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}}} + \frac{0{,}01\text{m}}{15\frac{\text{w}}{m\ °\text{C}}} + \frac{1}{2\frac{\text{w}}{m^2°\text{C}}})]$$

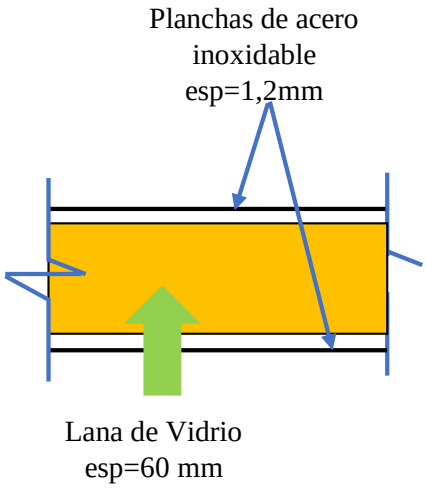
$$\text{eais} = (0{,}045\ \text{W/m°C})[\frac{(10°\text{C})}{4\frac{\text{w}}{\text{m2}}} - (0{,}5\frac{\text{m2°C}}{\text{W}} + 6{,}66\frac{\text{m2°C}}{\text{W}} + 0{,}5\frac{\text{m2°C}}{\text{W}})]$$

$$\text{eais} = (0{,}045\ \text{W/m°C})[\ 2{,}5\frac{m^2\ °\text{C}}{W} - (1{,}00\frac{m^2\ °\text{C}}{\text{W}})]$$

$$\text{eais} = (0{,}045\ \text{W/m°C})[\ 1{,}5\frac{m^2\ \text{C°}}{W}]$$

$$\text{eais} = 0{,}06\ m = 6\ cm$$

Figura 21: Esquema de la configuración del aislante de entre la parcela estabilidad acelerada y normal



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Dimensiones reales de las parcelas**

Tabla 12: Dimensiones reales de las parcelas tomando en cuenta los espesores del aislante

DIMENSIONES DE CADA PARCELA	Estudio de degradación forzada (fotoestabilidad): V_1	Estudios confirmativos (estabilidad acelerada) V_2	Pruebas de estrés (estabilidad a tiempo real): V^3
Altura	1,757 m	0,857 m	0,857 m
Base	0,327 m	0,337 m	0,337 m
Profundidad	0,557 m	0,557 m	0,557 m

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Volúmenes reales en las parcelas**

$$V = b\ x\ h\ x\ p$$

$$Vfote = 0{,}327m\ x\ 1{,}757m\ x\ 0.557\ m$$

$$Vfote = 0{,}32\ m^3$$

$$Vestac = 0{,}337m\ x\ 0{,}857m\ x\ 0.557\ m$$

$$Vestac = 0{,}16\ m^3$$

$$Vestr = 0{,}337m\ x\ 0{,}857m\ x\ 0.557\ m$$

$$Vestr = 0{,}16 m^3$$

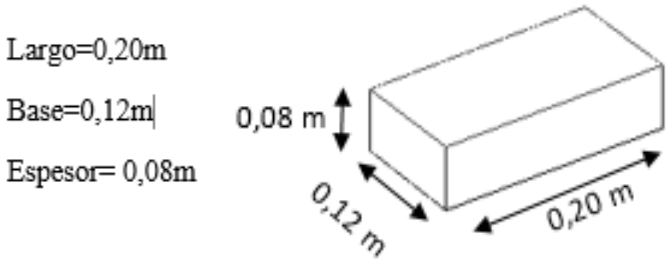
- **Cálculos de dimensiones de rejillas**

Para el cálculo del número de rejillas por parcela y dimensiones de las rejillas, es necesario determinar las dimensiones de las fundas donde se colocarán las muestras, además de los cartones que contendrán dichas fundas.

Las muestras deben mantenerse en su estado natural, dichas muestras deberán ir en bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado

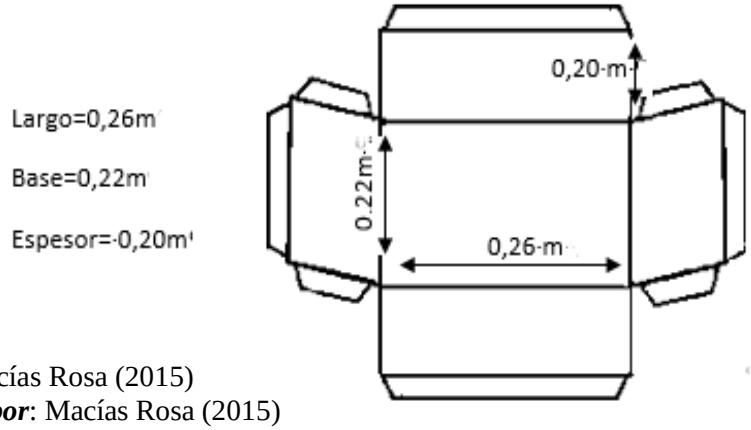
Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente.

Figura 22: Dimensiones de la bolsa de polietileno



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

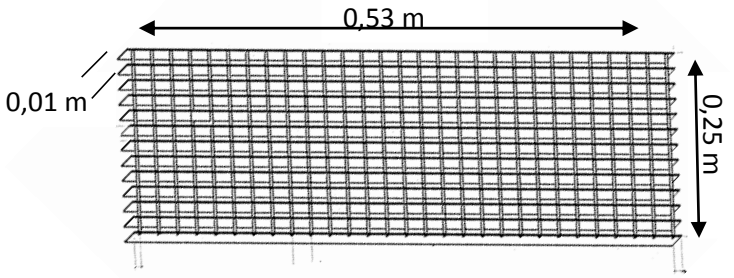
Figura 23: Dimensiones del cartón corrugado



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Las rejillas serán de acero inoxidable de fácil desplazamiento, las dimensiones, después de haber hecho el cálculo para las fundas de polietileno y las cajas de cartón corrugado, serán 0,30 m de base, 0,53 m de profundidad y espesor de 0,01 m.

Figura 24: Dimensiones de las rejillas



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Selección del humidificador**

Para la generación de la humedad relativa en las parcelas de estabilidad acelerada y estabilidad a tiempo real, se procederá a la instalación de un humidificador, el cual estará conectado al sistema controlador de variables, para que se encienda cuando la humedad en las parcelas se salga del rango de operación y se apague cuando este rango este en los valores requeridos.

La alimentación de agua al humidificador es completamente automática, mediante dispositivos electrónicos inteligentes ubicados en su interior. Los sensores de "nivel máximo" y "nivel mínimo" se encargan de dar las órdenes de llenado y vaciado de agua, así como también activar los mecanismos de seguridad en caso de falta de agua o de selección de programas incompatibles, tales como temperaturas de ebullición y congelación.

Estos sensores también reenvían señales de indicación de nivel al panel de control, mediante leds luminosos, verde (máximo) y rojo (mínimo).

Con todo lo anterior expuesto, se procede a escoger un humidificador

- **Puertas en las parcelas**

Las puertas serán de vidrio templado que tendrán un marco de acero inoxidable, este tipo de material responde a los requerimientos del área de control de calidad, evitando la acumulación de polvo, y facilitan la limpieza y desinfección.

8.4.2. Parcela para estudios de degradación forzada (fotoestabilidad)

La parcela de fotoestablidad es la de mayor tamaño de la cabina, aquí se evaluará la estabilidad de las muestras ante una fuente lumínica. Para esto es necesario realizar cálculos para determinar el número de rejillas que tendrá la parcela, partiendo desde las dimensiones de las fundas en donde estarán contenidas las muestras, y los cartones de cartón corrugados donde estarán las fundas antes mencionadas.

Luego, se debe analizar datos referentes a la lámpara que se va a utilizar, en este caso la lámpara fluorescente de luz blanca fría.

- **Cálculos para el número de rejillas**

Dimensiones de las parcelas:

Altura=1,75m

Base=0,33m

Profundidad= 0,55m

$$\frac{1,75}{0,22} = 7,954 = 8$$

$$0,22 * 7 = 1,54$$

$$1,75m - 1,54m = 0,21m$$

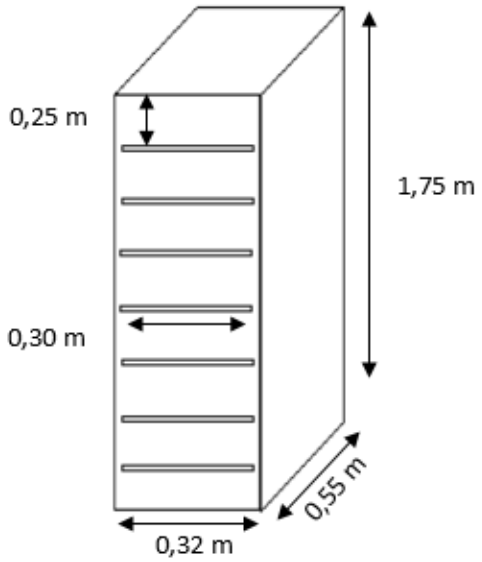
$$\frac{0,21}{7} = 0,03m$$

$$\frac{1,75}{0,25} = 7$$

Es decir que la parcela de fotoestabilidad tendrá una capacidad de 14 cajas, que contendrán 4 bolsas por unidad de caja de la muestra de producto terminado.

En cada rejilla se ubicaran 2 cajas de cartón corrugado, que estarán ubicadas horizontalmente.

Figura 25*:* Esquema de la parcela de fotoestabilidad– Número y dimensiones de rejillas



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

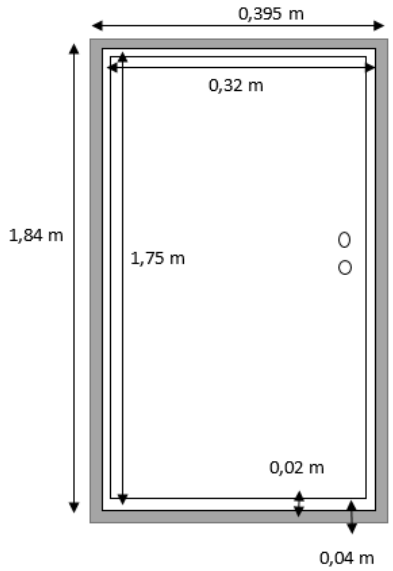
- **Dimensiones de la puerta interior**

Altura: 1,75

Base: 0,32m

Ancho del marco de acero inoxidable: 0,02 m

Figura 26: Dimensiones de la puerta en la parcela de fotoestabilidad



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Cálculos para datos de selección y número de lámparas a utilizar**

Para la realización de este ensayo, se utilizará una lámpara fluorescente de luz blanca fría, la cual es recomendada en las directrices de la reglamentación ICH – Q1 B Opción 2.

Una vez recolectada toda la información sobre la lámpara que será utilizada en el ensayo de fotoestabilidad, se procede a calcular datos como iluminancia, intensidad luminosa, radiación, flujo luminoso total requerido y número de luminarias requeridas.

Para la medición de esta magnitud, se utilizaran luxómetros para medir la cantidad de luz recibida por las muestras. Esto se lo realizará cada vez que se inicie un ensayo con revisiones cada 15 días. Esto se lo hace de esta manera debido a que las lámparas utilizadas no superaran el rango permitido de luminosidad, sim embargo hay que hacer las revisiones para vigilar que todo esté en orden.

Las lámparas con el tono de luz "Blanco frío" crean una luz directa sobre las muestras analizar y se pude citar los siguientes datos sobre esta:

Datos del producto

La lámpara fluorescente de 4 contactos está diseñada para reemplazar a los tubos convencionales en luminarias modulares de 600 x 600 mm modernas. Esta lámpara fluorescente es adecuada para funcionamiento en controladores electrónicos de alta frecuencia para sistemas de atenuación.

- Tubo sencillo
- Casquillo de 4 pines 2G11
- Flujo luminoso: 2900 lúmenes
- Color: blanco frio
- Para uso de cebadores y arrancadores externos
- Ahorro de energía del 75-80% si se compara con lámparas GLS de producción de luz similar
- Larga duración, normalmente 10000 horas, que equivale a una reducción de costes de mantenimiento.
- El recubrimiento trifósforo proporciona una buena presentación de color Ra 80
- Elección de temperaturas de color

Tabla 13: Especificaciones técnicas de la lámpara blanca fría

Diámetro	38mm
Forma	2 Tubos
Longitud	1500 mm
Luminosidad	2900 lm
Reproducción Cromática	80
Serie	DULUX
Temperatura del Color	4000K
Tono del Color	Blanco Frío
Potencia	36 W
Eficacia	92,2 lm/W.
Vida Útil	10000h

Fuente: Revisión bibliográfica (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Tabla 14: Información general de la lámpara blanca fría

Forma y configuración de la parcela	Rectangular
Tipo de tareas a realizar	Estudios de fotoestabilidad
Tensión de alimentación de la red eléctrica	110 V
Características y tipo de objeto a iluminar	Ácido acetilsalicílico
Altura	1,557 m
Ancho	0.327 m
Profundidad	0,757 m
Color de paredes y techo	Claras

Fuente: Revisión bibliográfica (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Cálculo de la Iluminancia (E)

Se conoce como iluminancia al flujo luminoso que tiene incidencia sobre una unidad de superficie. La iluminancia se mide en Lux y se puede citar que el Lux es la iluminación de una superficie de 1 m^2, cuando sobre dicha superficie incide un flujo luminoso uniformemente repartido de 1 Lumen.

La fórmula para calcular la iluminancia es la siguiente:

$$E = \frac{\phi}{S}$$

Donde

ϕ= Flujo luminoso que llega a la superficie (LM)

S= Superficie o área a iluminar (m^2)

E= Iluminación de la superficie S (Lux)

Entonces tenemos que:

$$E = \frac{\phi}{S}$$

$$E = \frac{2900\ \text{LM}}{0.24\ \text{m2}}$$

$$E = 12083{,}33\ \text{LUX}$$

Cálculo de la intensidad luminosa

La intensidad luminosa determina si el flujo de iluminación se distribuye en cada dirección del espacio que se quiere cubrir.

Se puede determinar a la intensidad luminosa de una fuente de luz en una dirección dada, como la relación entre el flujo luminoso contenido en un ángulo solido cualquiera, cuyo eje coincida con la dirección considerada. La unidad de la intensidad luminosa es la Candela.

Entonces se puede decir que la fórmula para calcular la intensidad luminosa es:

$$I = \frac{\phi}{\omega}$$

Donde:

I= Intensidad luminosa (cd)

$\boldsymbol{\omega}$ = Ángulo solido cualquiera (Sr)

Φ= Flujo luminoso (Lm)

Hay que recalcar que el ángulo solido cualquiera es equivalente a 4 π, porque se trata de una radiación igual a una esfera completa. Además, se recoge el dato de luminosidad que se encuentra en las especificaciones técnicas de la lámpara, que en este caso es 2900 Lm.

Así, se puede decir que:

$$I = \frac{\phi}{\omega}$$

$$I = \frac{2900\ \text{Lm}}{4\pi} = 230{,}77\ cd$$

Cálculo de radiación que recibe un cuerpo utilizando la ley de la inversa del cuadrado

La ley de la inversa del cuadrado se utiliza para calcular la iluminación a una distancia d_2 si previamente se conoce la iluminación a una distancia d_1. La ley de la inversa del cuadrado enuncia la siguiente formula:

$$\frac{E_1}{E_2} = \frac{{D_1}^2}{{D_2}^2}$$

E_1= Iluminación a la distancia d_1

E_2= Iluminación a la distancia d_2

D_1 = Distancia del punto 1 al centro de la fuente emisora

D_2= Distancia del punto 2 al centro de la fuente emisora

$$\frac{E_1}{E_2} = \frac{{D_1}^2}{{D_2}^2}$$

$$\frac{Ra}{Rb} = \frac{B^2}{A^2}$$

$$\frac{Ra}{Rb} = \frac{(2A)^2}{A^2}$$

$$\frac{Ra}{Rb} = 4$$

$$\text{Rb} = \frac{1}{4}\, Ra$$

$$E = \frac{I}{r^2}$$

$$E = \frac{230{,}77\ cd}{(0{,}08m)^2} = 36057{,}81\ lux$$

$$\frac{E1}{E2} = \frac{D2^2}{D1^2}$$

$$\text{E2} = E1\ \frac{D2^2}{D1^2}$$

$$\text{E2} = 36057{,}81\ \text{ LUX}\ \frac{(0{,}08m)^2}{(0{,}16m)^2}$$

$$\text{E2} = 9014.44\ LUX$$

$$\text{E1} = 9014.44\ \ \text{LUX}\ \frac{(0{,}08m)^2}{(0{,}16m)^2}$$

$$\text{E1} = 2253{,}61\ LUX$$

Cálculos para la altura de la cavidad local

Este factor es muy importante, pues permite determinar más adelante el coeficiente de utilización (CU) para cada tipo de luminaria seleccionada de acuerdo a las hojas de datos entregadas por los fabricantes.

Las cavidades zonales están delimitadas por el plano de 0,16 m correspondiente al plano de trabajo. Dado que la luminaria se adosará directamente al techo el plano de montaje de luminarias es cero, hm se calcula usando la siguiente ecuación que se obtuvo del Doc. Guía para el diseño de instalaciones de iluminación interior utilizando DIALUX.

Donde:

- hm= altura de la cavidad local (m)
- h= altura del local (m)
- PT: Plano de la parcela [m]
- PML: Plano de montaje de luminarias [m].

$$\text{hm} = h - (PT + PML)$$

$$\text{hm} = 0.32\ m - 0{,}16\ m = 0{,}16\ m$$

Cálculo de coeficiente de utilización de C_u

Donde:

- K= índice del local
- Cu = Factor de utilización

$$\text{k} = \frac{(\text{a} * \text{b})}{hn * (a + b)}$$

$$\text{k} = \frac{(0{,}327\text{m} * 0{,}757\text{m})}{0.16\ m * (0{,}327 + 0{,}757)}$$

$$\text{k} = \frac{0{,}25m2}{0.16\ m * 1{,}08m}$$

$$\text{k} = \frac{0{,}24\ \text{m2}}{0{,}14\ \text{m2}}$$

$$\text{k} = 1{,}71$$

- **Factor de reflexión**

***Tabla 17*:** Datos de Factor de reflexión

REFLEXIÓN DE	COLOR	FACTOR DE REFLEXIÓN
Techo	Blanco o muy claro Claro Medio	0,7 0,5 0,3
Paredes	Claro Medio Oscuro	0,5 0,3 0,1
Suelo	Claro Oscuro	0,3 0,1

Fuente: *Iluminación de Interioresing. Jorge Gutiérrez Tejerina*
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Coeficiente de utilización (CU)

El coeficiente de utilización es la relación entre el flujo luminoso que cae en el plano de trabajo y el flujo luminoso suministrado por la luminaria. Este coeficiente representa la cantidad de flujo luminoso efectivamente aprovechado en el plano de trabajo después de interactuar con las luminarias y las superficies dentro de un local. El CU se determina por una interpolación de datos de la tabla entregada por el fabricante los datos a tener en cuenta para la interpolación son las reflectancias efectivas de las superficies y el índice K. Estas tablas normalmente se construyen sin tener en cuenta la reflectancia del piso porque es la menos influyente en la iluminancia promedio, así que la mayoría de éstas se construyen para un valor fijo de reflectancia de piso.

- Reflectancia del techo = 0,70
- Reflectancia de paredes = 0,50

Cu= 0,75

Tabla 18: Tabla de coeficientes de utilización de electrocontrol.

TIPO DE LUMINARIA	REFLECTANCIAS EFECTIVAS											
	TECHO	80			70			50			30		
	PARED	50	30	10	50	30	10	50	30	10	50	30	10
	RCL	COEFICIENTES DE UTILIZACION											
REFLECTOR DE ALUMINIO DIFUSO CON PANTALLA	1	0,85	0,82	0,80	0,82	0,79	0,77	0,75	0,73	0,72	0,69	0,68	0,66
	2	0,76	0,72	0,68	0,74	0,70	0,66	0,68	0,65	0,62	0,63	0,61	0,58
	3	0,69	0,63	0,59	0,66	0,61	0,57	0,62	0,58	0,54	0,57	0,54	0,51
	4	0,62	0,56	0,51	0,60	0,56	0,50	0,56	0,51	0,47	0,52	0,48	0,45
	5	0,55	0,49	0,44	0,53	0,48	0,43	0,50	0,45	0,41	0,47	0,43	0,39
	6	0,50	0,43	0,39	0,48	0,42	0,38	0,45	0,40	0,36	0,42	0,38	0,35
	7	0,45	0,38	0,34	0,43	0,37	0,33	0,41	0,36	0,32	0,38	0,34	0,30
	8	0,40	0,34	0,29	0,39	0,33	0,29	0,37	0,31	0,28	0,34	0,30	0,26
	9	0,36	0,30	0,25	0,35	0,29	0,25	0,33	0,28	0,24	0,31	0,26	0,23
	10	0,33	0,26	0,22	0,32	0,26	0,22	0,30	0,25	0,21	0,28	0,23	0,20

Fuente: *Guía para el diseño de instalaciones de iluminación interior utilizando dialux*
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Factor de mantenimiento

Para calcular el FM se utilizarán los valores sugeridos por la CIE que se muestran en la tabla ya que para utilizar la ecuación de flujo luminoso total requerido se deben obtener datos especiales de la lámpara los cuales solo se incluyen junto con su compra. Para calcular entonces el FM se debe de tener presente que un área de control de calidad y que cuenta con un ciclo de mantenimiento. Entonces el factor de mantenimiento quedara 0,93

Donde:

P: Pure - Puro o muy limpio

C: Clean - Limpio

N: Normal

Dirty - Sucio.

Fm = Fm=0,93

Tabla 19: Valores de FM sugeridos por la CIE.

Frecuencia de limpieza.(años)	1				2			
Condiciones ambientales.	P	C	N	D	P	C	N	D
Luminarias abiertas.	0,96	0,93	0,89	0,83	0,93	0,89	0,84	0,78
Reflector parte superior abierta.	0,96	0,90	0,86	0,83	0,89	0,84	0,80	0,75
Reflector parte superior cerrada.	0,94	0,89	0,81	0,72	0,88	0,80	0,69	0,59
Reflectors cerrados.	0,94	0,88	0,82	0,77	0,89	0,83	0,77	0,71
Luminarias a prueba de polvo.	0,98	0,94	0,90	0,86	0,95	0,91	0,86	0,81
Luminarias con emision indirecta.	0,91	0,86	0,81	0,74	0,86	0,77	0,66	0,57

Fuente: *CIE (En español "Comisión Internacional de Iluminación")*
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Flujo luminoso total requerido (φtot)

Este valor indica cual es el flujo luminoso total requerido para producir la iluminancia media (E medio) previamente especificada. Teniendo ya definidos los valores de CU, FM y E medio se procede a calcular el flujo luminoso total requerido (φtot) mediante la ecuación:

Donde:

φtot. Flujo luminoso total requerido [lm]

E medio: Iluminancia media requerida [lx]

A: Área del local [m^2]

- CU: Coeficiente de utilización
- FM: Factor de mantenimiento.

$$\varphi tot = \frac{\text{E medio} * \text{A}}{CU * FM} \ (LM)$$

$$\varphi tot = \frac{12083{,}33 \text{ LUX} * (0{,}757\text{m} * 0{,}327 \text{ m})}{0{,}74 * 0{,}93}$$

$$\varphi tot = \frac{12083{,}33 \text{ LUX} * 0{,}24 \text{ m2}}{0{,}6882}$$

$$\varphi tot = \frac{2900{,}0 \text{LM}}{0{,}6882}$$

$$4213{,}92 \text{ LM}$$

Número de luminarias requeridas (N).

Habiendo determinado el flujo luminoso total requerido para producir la iluminancia media requerida y conociendo el flujo luminoso emitido por cada lámpara, el número de luminarias requeridas se calcula mediante la siguiente expresión:

Donde:

- N: Número de luminarias requeridas
- n: Número de bombillas por luminaria
- φtot: Flujo luminoso total o requerido [lm]
- φl: Flujo luminoso por bombilla [lm].

$$N = \frac{\varphi tot}{\varphi l * n}$$

$$N = \frac{4213{,}92 \text{ LM}}{2900 \text{lm} * 1}$$

$$N = \frac{4213{,}92 \text{ LM}}{2900 \text{ lm}}$$

$$N = 1{,}456 = 2 \; LUMINARIAS$$

8.4.3. Parcela para estudios confirmatorios

En esta parcela, se evaluará la estabilidad de las muestras ante condiciones ambientales estables, que han sido modificadas para realizarlas en un tiempo determinado.

Para esto es necesario realizar cálculos para determinar el número de rejillas que tendrá la parcela, partiendo desde las dimensiones de las fundas en donde estarán contenidas las muestras, y los cartones de cartón corrugados donde estarán las fundas antes mencionadas.

Luego, se debe analizar datos referentes a la fuente de calor y de humedad relativa que tendrá la parcela, para llegar a los rangos establecidos anteriormente.

- **Cálculos para el número de rejillas**

Dim2ensiones de las parcelas:

Altura=0,85m

Base=0,33m

Espesor= 0,55m

$$\frac{0{,}85}{0{,}22} = 3{,}86$$

$$0{,}22 * 3 = 0{,}66$$

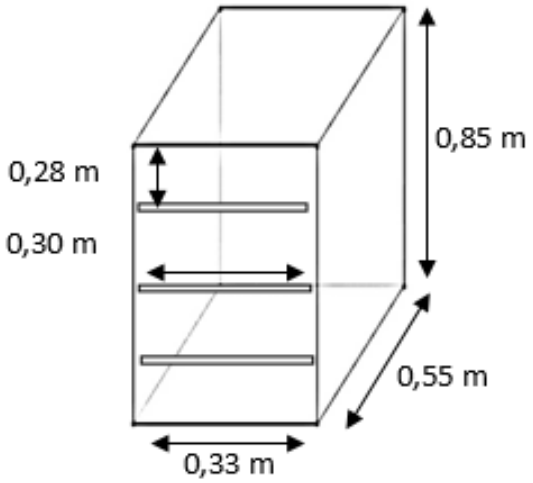
$$0{,}85m - 0{,}66m = 0{,}19\ m$$

$$\frac{0{,}85}{3} = 0{,}283\ m$$

Es decir que la parcela de estabilidad acelerada tendrá una capacidad de 6 cajas, que contendrán 4 bolsas por unidad de caja de la muestra de producto terminado.

En cada rejilla se ubicaran 2 cajas de cartón corrugado, que estarán ubicadas horizontalmente.

Figura 27: Esquema de la parcela de estabilidad acelerada– Número y dimensiones de rejillas



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

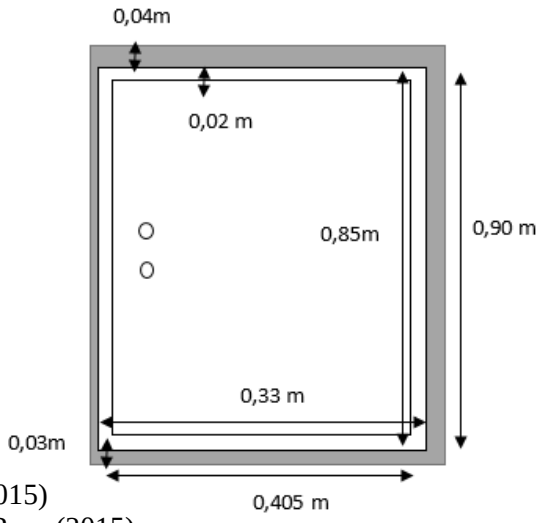
- **Dimensiones de la puerta interior**

Altura: 0,85

Base: 0,33m

Ancho del marco de acero inoxidable: 0,02 m

Figura 28: Dimensiones de puerta interior en parcela de estabilidad acelerada



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Cálculos para la fuente de calor**

Para mantener una temperatura estable en esta parcela, se utilizaran resistencias eléctricas, las cuales se las encuentran con facilidad en el mercado.

Para este caso se utilizará una resistencia de tipo cartucho de baja concentración, la cual cumple condiciones idóneas para la función que se le ha asignado. Estas proveen calentamiento localizado en procesos que requieren control de temperatura estricto como:

- ✓ Equipo de empaque y etiquetado
- ✓ Estampado en caliente
- ✓ Inyección de plásticos
- ✓ Pistolas para pegamento
- ✓ Contenedores de cera
- ✓ Otros usos que requieren baja temperatura

A continuación, se detallan algunos datos técnicos de este tipo de resistencias:

Las Resistencias Baja Concentración están reconocidas hasta un máximo de temperatura del forro de 649ºC (1200ºF) y certificadas por CSA, para una densidad de watts de hasta 42 w/pulg^2. Además tiene una intensidad eléctrica de 12 amp.

Poseen diámetros que varían entre 3/16", 1/4", 3/8", 1/2", 5/8", 3/4", 7/8", 15/16",

1" y 1⅛", y su temperatura máxima es de 650°C (1200°F)

Cálculo del calor generado por la resistencia eléctrica según la Ley de Joule

La ley de Joule nos enuncia la siguiente fórmula para calcular el calor generado por una resistencia eléctrica, conociendo su voltaje y su resistencia en Ohmios.

$$Q = \mathrm{V} * \mathrm{R} * \mathrm{t}$$

Donde:

Q= Calor generado

V= Voltaje de la resistencia

R= Resistencia

t= tiempo

Como se necesita el valor de la resistencia, se procede a calcular mediante la ley de Ohm, la cual es la relación entre el voltaje de la resistencia y la intensidad eléctrica, cuyo dato viene especificado en las características de la resistencia.

Calculo de la resistencia según la Ley de ohm

$$R = \frac{V}{I}$$

$$R = \frac{110\ V}{12\ amp}$$

$$R = 9.16\ \Omega$$

Entonces, como se obtiene el valor de la resistencia, se procede a calcular el calor generado.

$$Q = \mathrm{V} * \mathrm{R} * \mathrm{t}$$

$$Q = 110\mathrm{V} * 9.16\Omega * 60\mathrm{s}$$

$$Q = 60456\ \mathrm{J}$$

A partir del calor generado por la resistencia, se puede determinar la temperatura que tendrá la resistencia a cabo de un tiempo determinado.

Cálculo de la temperatura generada por la resistencia

Para tener una referencia de la temperatura que va a generar la resistencia, se utiliza la siguiente formula:

$$Q = \mathrm{m} * \mathrm{cp} * \Delta\mathrm{T}$$

Donde:

Cp= calor especifico

m= masa del aire

ΔT= diferencia de temperatura

Q = calor

Se utilizará la fórmula de la densidad para encontrar la masa del aire

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

Para las parcelas de estabilidad acelerada y estabilidad a tiempo real el volumen de aire que estará contenido en estas es 0.16 m^3, y la densidad del aire a 25 °C es de 1.205 kg/m^3.

Para el cálculo de la masa de aire contenida en las parcelas se procede a despejar la fórmula de la densidad y nos queda lo siguiente:

$$m = \mathrm{V} * \rho$$

$$m = 0.16m^3 * 1{,}205\mathrm{k}/m^3$$

$$m = \ 0.19\ \mathrm{kg}$$

Entonces se tiene que:

$$Q = \mathrm{m} * \mathrm{cp} * (\mathrm{Tf} - \mathrm{Ti})$$

$$Tf = \frac{Q}{m * cp} + Ti$$

$$Tf = \frac{60456\ \mathrm{J}}{0.19\mathrm{kg} * 1012\ \mathrm{J/kgK}} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = \frac{60456}{192.28\ \mathrm{K}} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = 314.41\mathrm{K} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = 612.41\ K$$

$$Tf = 339.41^{\circ}C$$

La temperatura que generara la resistencia eléctrica a utilizar en el tiempo de 1 minuto es de 339.41 °C, lo cual indica que la resistencia servirá para trabajar con los rangos de temperatura deseados.

- **Cálculos para la fuente de humedad**

Utilizando las cartas psicométricas se logró obtener punto de rocío, humedad absoluta, temperatura de bulbo húmedo, entalpia, volumen de aire seco y calor sensible.

Para la parcela de ensayo de estabilidad a condiciones normales:

Temperatura de bulbo seco: 30 °C

Humedad relativa: 75%

Entonces, con la tabla psicométrica tenemos los siguientes valores:

- ✓ Punto de rocío: 25
- ✓ Humedad absoluta: 20g/kg
- ✓ Temperatura de bulbo húmedo:25,3 °C
- ✓ Entalpia:82 KJ/Kg de aire seco
- ✓ Volumen de aire seco: 0,88m^2/kg de aire seco
- ✓ Calor sensible: 0,57

Cálculos de la masa del aire dentro de la parcela

Área de la parcela=0,16 m^3

$$\text{Vestac} = 0{,}337m\ x\ 0{,}857m\ x\ 0.557\ m$$

$$\text{Vestac} = 0{,}16\ \text{m}^3$$

$$0{,}16\ m^3 * \frac{1000\ l}{1\ m^3} = 160l$$

$$160l * \frac{1\ mol}{22{,}414\ l} = 7{,}13\ mol$$

$$29\frac{g}{mol} * 7{,}13mol = 206{,}77g$$

$$206{,}77g * \frac{1\ kg}{1000g} = 0{,}20\ kg$$

Masa de agua evaporada del humidificador:

Donde:

- mw=masa de agua evaporada
- ma=masa del aire dentro de la parcela
- w2=humedad absoluta2
- w1=humedad absoluta1

Datos:

ma=0,20kg

w2=0, 33 kg agua/kg aire seco; a 40℃; 75HR

w1=0, 0014 kg agua/kg aire seco; a 25℃; 75HR

Los valores de humedad absoluta se obtienen de la carta psicométrica

$$\mathrm{mw} = \mathrm{ma} * (\mathrm{w2} - \mathrm{w1})$$

$$\mathrm{mw} = 0{,}19 \text{ kg aire seco} * (0{,}033 \frac{kg\ agua}{kg\ aire\ seco} - 0{,}014 \frac{kg\ agua}{kg\ aire\ seco})$$

$$\mathrm{mw} = 0{,}0036 \text{ Kg} = 3{,}2 \text{ g}$$

8.4.4. Parcela para pruebas de estrés (estabilidad a tiempo real)

En esta parcela, se evaluará la estabilidad de las muestras ante condiciones ambientales estables, a tiempo real, es decir, que durante un año las muestras deben estar expuestas a dichas condiciones para cumplir con el ensayo.

Para esto es necesario realizar cálculos para determinar el número de rejillas que tendrá la parcela, partiendo desde las dimensiones de las fundas en donde estarán contenidas las muestras, y los cartones de cartón corrugados donde estarán las fundas antes mencionadas.

Luego, se debe analizar datos referentes a la fuente de calor y de humedad relativa que tendrá la parcela, para llegar a los rangos establecidos anteriormente.

- **Cálculos para el número de rejillas**

Demisiones de las parcelas:

Altura=0,85m

Base=0,33m

Espesor=0,55m

$$\frac{0{,}85}{0{,}22} = 3{,}86$$

$$0{,}22 * 3 = 0{,}66$$

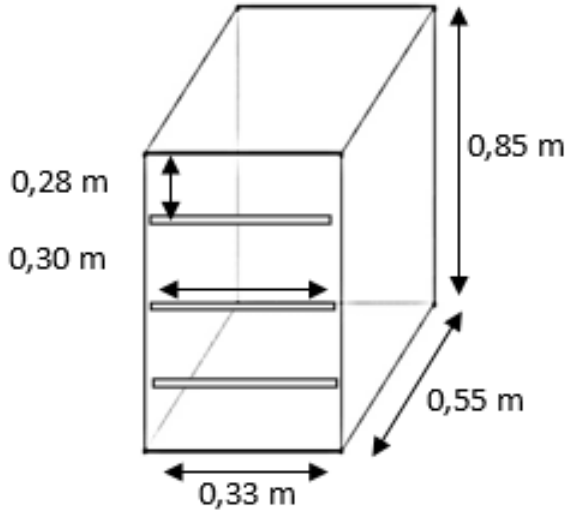
$$0{,}85m - 0{,}66m = 0{,}19\ m$$

$$\frac{0{,}85}{3} = 0{,}283\ m$$

Es decir que la parcela de estabilidad a tiempo real tendrá una capacidad de 6 cajas, que contendrán 4 bolsas por unidad de caja de la muestra de producto terminado.

En cada rejilla se ubicaran 2 cajas de cartón corrugado, que estarán ubicadas horizontalmente.

***Figura 29**:* Esquema de la parcela de estabilidad a tiempo real – Número y dimensiones de rejillas



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

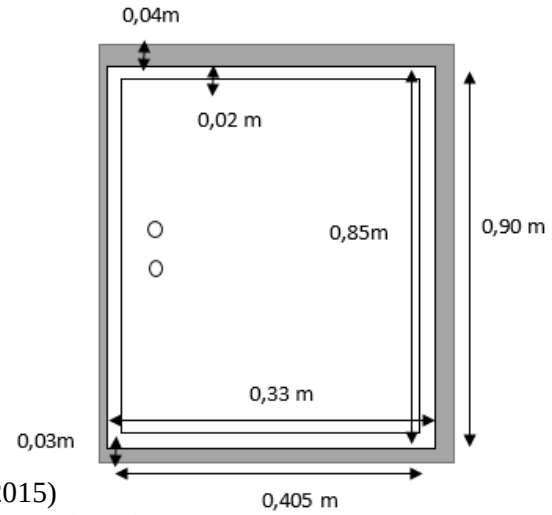
- **Dimensiones de la puerta interior**

Altura: 0,85

Base: 0,33m

Ancho del marco de acero inoxidable: 0,02 m

Figura 30: Dimensiones de puerta interior en parcela de estabilidad a tiempo real



Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

- **Cálculos para la fuente de calor**

Para mantener una temperatura estable en esta parcela, se utilizaran resistencias eléctricas, las cuales se las encuentran con facilidad en el mercado.

Para este caso se utilizará una resistencia de tipo cartucho de baja concentración, la cual cumple condiciones idóneas para la función que se le ha asignado. Estas proveen calentamiento localizado en procesos que requieren control de temperatura estricto como:

- Equipo de empaque y etiquetado
- Estampado en caliente
- Inyección de plásticos
- Pistolas para pegamento
- Contenedores de cera
- Otros usos que requieren baja temperatura

A continuación, se detallan algunos datos técnicos de este tipo de resistencias:

Las resistencias baja concentración están reconocidas hasta un máximo de temperatura del forro de 649ºC (1200ºF) y certificadas por CSA, para una densidad de watts de hasta 42 w/pulg^2. Además tiene una intensidad eléctrica de 12 amp.

Poseen diámetros que varían entre 3/16", 1/4", 3/8", 1/2", 5/8", 3/4", 7/8", 15/16",

1" y 1⁄4", y su temperatura máxima es de 650°C (1200°F)

Cálculo del calor generado por la resistencia eléctrica según la Ley de Joule

La ley de Joule nos enuncia la siguiente fórmula para calcular el calor generado por una resistencia eléctrica, conociendo su voltaje y su resistencia en Ohmios.

$$Q = \mathrm{V} * \mathrm{R} * \mathrm{t}$$

Donde:

Q= Calor generado

V= Voltaje de la resistencia

R= Resistencia

t= tiempo

Como se necesita el valor de la resistencia, se procede a calcular mediante la ley de Ohm, la cual es la relación entre el voltaje de la resistencia y la intensidad eléctrica, cuyo dato viene especificado en las características de la resistencia.

Cálculo de la resistencia según la Ley de ohm

$$R = \frac{V}{I}$$

$$R = \frac{110\ V}{12\ amp}$$

$$R = 9.16\ \Omega$$

Entonces, como se obtiene el valor de la resistencia, se procede a calcular el calor generado.

$$Q = \mathrm{V} * \mathrm{R} * \mathrm{t}$$

$$Q = 110\mathrm{V} * 9.16\Omega * 60\mathrm{s}$$

$$Q = 60456\ \mathrm{J}$$

A partir del calor generado por la resistencia, se puede determinar la temperatura que tendrá la resistencia a cabo de un tiempo determinado.

Cálculo de la temperatura generada por la resistencia

Para tener una referencia de la temperatura que va a generar la resistencia, se utiliza la siguiente formula:

$$Q = \mathrm{m} * \mathrm{cp} * \Delta\mathrm{T}$$

Donde:

Cp= calor especifico

m= masa del aire

ΔT= diferencia de temperatura

Q = calor

Se utilizará la fórmula de la densidad para encontrar la masa del aire

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

Para las parcelas de estabilidad acelerada y estabilidad a tiempo real el volumen de aire que estará contenido en estas es 0.16 m^3, y la densidad del aire a 25 °C es de 1.205 kg/m^3.

Para el cálculo de la masa de aire contenida en las parcelas se procede a despejar la fórmula de la densidad y nos queda lo siguiente:

$$m = \mathrm{V} * \rho$$

$$m = 0.16 m^3 * 1{,}205 \mathrm{k}/m^3$$

$$m = \ 0.19 \ \mathrm{kg}$$

Entonces se tiene que:

$$Q = \mathrm{m} * \mathrm{cp} * (\mathrm{Tf} - \mathrm{Ti})$$

$$Tf = \frac{Q}{m * cp} + Ti$$

$$Tf = \frac{60456 \ \mathrm{J}}{0.19\mathrm{kg} * 1012 \ \mathrm{J/kgK}} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = \frac{60456}{192.28 \ \mathrm{K}} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = 314.41\mathrm{K} + 298\mathrm{K}$$

$$Tf = 612.41 \ K$$

$$Tf = 339.41^{\circ}C$$

La temperatura que generara la resistencia eléctrica a utilizar en el tiempo de 1 minuto es de 339.41 °C, lo cual indica que la resistencia servirá para trabajar con los rangos de temperatura deseados.

- **Cálculos para la fuente de humedad**

Utilizando las cartas psicométricas se logró obtener punto de rocío, humedad absoluta, temperatura de bulbo húmedo, entalpia, volumen de aire seco y calor sensible.

Para la parcela de ensayo de estabilidad a tiempo real las condiciones serán:

Temperatura de bulbo seco: 40 °C

Humedad relativa: 75%

Entonces se tiene que:

- Punto de roció: 36
- Humedad absoluta: 33g/kg
- Temperatura de bulbo húmedo:25,3 °C
- Entalpia:124 KJ/Kg de aire seco
- Volumen de aire seco: 0,932 m^2/kg de aire seco

Cálculos de la masa del aire dentro de la parcela

Área de la parcela=0,16 m^3

$$\text{Vestac} = 0{,}337m\ x\ 0{,}857m\ x\ 0.557\ m$$

$$\text{Vestac} = 0{,}16\ m^3$$

$$0{,}16\ m^3 * \frac{1000\ l}{1\ m^3} = 160l$$

$$160l * \frac{1\ mol}{22{,}414\ l} = 7{,}13\ mol$$

$$29\frac{g}{mol} * 7{,}13mol = 206{,}77g$$

$$206{,}77g * \frac{1\ kg}{1000g} = 0{,}19\ kg$$

Masa de agua evaporada del humidificador:

Donde:

- mw=masa de agua evaporada
- ma=masa del aire dentro de la parcela

- w2=humedad absoluta2
- w1=humedad absoluta1

Datos:

ma=0,20kg

w2=0, 02 kg agua/kg aire seco; a 30℃; 75HR

w1=0, 0014 kg agua/kg aire seco; a 25℃; 75HR

Los valores de humedad absoluta se obtienen de la carta psicométrica

$$\mathrm{mw} = \mathrm{ma} * (\mathrm{w2} - \mathrm{w1})$$

$$\mathrm{mw} = 0{,}19 \text{ kg aire seco} * (0{,}02 \frac{kg\ agua}{kg\ aire\ seco} - 0{,}014 \frac{kg\ agua}{kg\ aire\ seco})$$

$$\mathrm{mw} = 0{,}0012 \text{ Kg} = 1.2 \text{ g}$$

8.5.Sistema eléctrico de la cabina

El sistema eléctrico de la cabina climatizada se encontrará en un tablero eléctrico colocado en la parte posterior de la cabina para así poder realizar revisiones de mantenimiento y corrección de errores con mayor facilidad y no tener que desarmar la cabina para arreglar un desperfecto eléctrico.

Para la instalación de la cabina es necesario una toma con polo a tierra para 117 VOLTIOS AC, capacidad de 25 amper, estabilidad de la RED +/-: 5%.

8.6.Sistema de automatización de la cabina

Para un correcto funcionamiento de la cabina y la optimización de recursos, se ha optado por diseñar un sistema de control automatizado de la cabina, el cual tendrá instrumentos de medición y control que harán que las variables sean controladas con exactitud.

El tablero de control, donde se encuentren todos los circuitos y controladores, se ubicara en la parte posterior de la cabina, por estética, además para poder realizar las labores de mantenimiento y corrección de errores de manera de que no haya necesidad de desarmar la cabina cuando esto suceda.

Por su parte, el panel de control regulación e indicación estará situado a uno de los lados de la cabina a una altura conveniente, esto quedaría a preferencia del encargado de realizar los ensayos. El panel se situará a la altura media de los ojos de un observador de estatura 1,70 m.
Opcionalmente, el panel de maniobra puede situarse empotrados y protegidos mediante puerta transparente con cerradura a llave, con el fin de poder observar todos los parámetros de control, pero evitando las manipulaciones extrañas o indeseadas y asegurarse de la no alteración de los programas introducidos.

El sistema de automatización actuará de manera que, los sensores ubicados en las parcelas, receptarán la señal y la enviarán al controlador, que regulará los equipos generadores de estas variables, apagándolos o encendiéndolos cuando los rangos de operación se salgan de las especificaciones del ensayo. El sistema de automatización tendrá los siguientes elementos:

- **Instrumentos de medición y control**

Los instrumentos de medición a utilizar estarán ubicados en cada una de las parcelas, según la variable a controlar. Así tenemos entonces:

- ✓ Termostato para desconexión a 65ºC, para la medición de la temperatura.
- ✓ Higrostato, para la medición de la humedad relativa
- ✓ Sensores de nivel en el humidificador para controlar el nivel de agua
- ✓ PLC
- ✓ Actuadores

- **PLC (Controlador lógico programable)**

Bolton, W. (2009) lo define como una especial de microprocesador basado en controles que usa una memoria programable para almacenar instrucciones y mediante estas, implementar funciones lógicas, secuenciales, de tiempo, contadoras y aritméticas con el fin de controlar máquinas y procesos y está diseñado para ser operados con ingenieros con poco conocimiento en computadoras y lenguajes de computo.[28]

Estructura interna del PLC

Está principalmente compuesto por:

- El CPU ó unidad central de procesamiento, interpreta las señales de entrada y ejecuta acciones de control en base al programa almacenado en la memoria, comunicando las acciones de decisión como señales de salida. [28]
- El suministro de alimentación, el cual convierte de VCA a VCC para alimentar el procesador y los circuitos en los módulos de entrada y salida. - El dispositivo de programación, el cual es requerido para ingresar el programa en la memoria del procesador. [28]
- La unidad de memoria, que es donde el programa es almacenado para ser usado para tomar acciones de control por el microprocesador y también es donde se almacenan los datos desde la entrada sin procesar hasta la salida.[28]

[28] (Lira Martinez 2010)

- Las secciones de entradas y salidas, de donde el procesador recibe información de dispositivos externos (entradas) y comunica información a dispositivos externos (salidas). La interface de comunicación, es usada para recibir y transmitir datos a otro dispositivo, como una computadora, o a otro PLC.[28]

Principio de funcionamiento del PLC

El diseñador desarrolla un programa de interés específico, en el cual, debe analizar la naturaleza de las entradas que tendrá el PLC y que es lo que desee hacer con ellas, en forma de salidas del PLC. Este programa se guardará en la memoria del programa y se transmitirá al CPU.[28]

El PLC entonces estará listo para recibir información externa a través de las entradas, la cual se guardará en los archivos de imágenes y procederá al CPU. Esta información, al igual que el de las salidas, es digital, es decir, 1 y 0, donde 1 es cuando existen una señal eléctrica en la entrada y 0 cuando no existe una señal eléctrica en la entrada. [28]

Una vez obtenido y guardado la información desde las entradas del PLC, esta será procesada por el CPU con instrucciones regidas por el programa hecho previamente, para enviar respuestas lógicas en forma de señales eléctricas en las salidas. Estas señales en las salidas podrán ser usadas para controlar diferentes dispositivos a disposición del interés del diseñador. [28]

Conformación interna de un PLC

Los elementos principales que forman parte de la estructura de un PLC son:

- **CPU (Unidad central de procesamiento):** Controla y procesa todas las operaciones realizadas dentro del PLC.-
- **Reloj:** Es la fuente de temporización y sincronización de todos los elementos del sistema. Su frecuencia típica ronda entre 1 y 8MHZ.
- **Sistema de bus:** Lleva información y datos desde y hacia el CPU, la memoria y las unidades de entrada/salida.

➢ **Luxómetro**

El luxómetro (también llamado luxmetro o light meter) contiene una célula fotoeléctrica que capta la luz y la convierte en impulsos eléctricos, los cuales son interpretados y

representada en un display o aguja con la correspondiente escala de lux. Se utiliza para la medición precisa de los acontecimientos luminosos en el sector de la industria, el comercio, la agricultura y la investigación puede utilizarce además para comprobar la iluminación del ordenador, del puesto de trabajo, en la decoración de escaparates y para el mundo del diseño.[29]

Principio de funcionamiento

El luxómetro moderno funciona según el principio de una celda (célula) C.C.D. o fotovoltaica; un circuito integrado recibe una cierta cantidad de luz (fotones que constituyen la "señal", una energía de brillo) y la transforma en una señal eléctrica (analógica). Esta señal es visible por el desplazamiento de una aguja, el encendido de diodo o la fijación de una cifra. Una fotoresistencia asociada a un ohmímetro desempeñaría el mismo papel.[29]

Un filtro de corrección de espectro permite evitar que las diferencias de espectro falseen la medida (la luz amarilla es más eficaz que la azul, por ejemplo, para producir un electrón a partir de la energía de un paquete de fotones). Los luxómetros pueden tener varias escalas para adaptarse a las luminosidades débiles o las fuertes (hasta varias decenas de millares de luxes).[29]

Algunos luxómetros contienen memoria o logger (datalogger) para la grabación de datos. La medición de la intensidad de luz gana cada vez más importancia en puestos de trabajo que necesiten pantallas protectoras (lux / intensidad de la luz recomendada). La técnica de medio ambiente, a la[30] cual pertenece la medición de la luz, ocupa también una posición delantera dentro de la escala de importancia. Los luxómetros con datalogger son muy apreciados, especialmente por la completa corrección del coseno del ángulo de la luz incidente. Estos luxómetros poseen una función de memoria para los valores de medición y un software para su valoración.[29]

[29] (EcuRed 2010)

- **Higrostato**

Un higrostato es un dispositivo utilizado para medir y controlar la humedad relativa. Se puede establecer un nivel de humedad deseado, el higrostato señales al humidificador para apagar el suministro de agua una vez que se alcanza ese nivel.[31]

Si bien el objetivo principal de un entorno controlado con higrostato es alcanzar un nivel de comodidad, sino que también pueden ser eficaces en la prevención de brotes de moho en interiores durante el clima particularmente caliente y húmedo.[31]

Un típico higrostato incluye un elemento de detección, hecha de un material que es sensible a la humedad del aire, y un amplificador de relé. Los aumentos o disminuciones en la humedad interior reforzar o debilitar la resistencia eléctrica que se produce entre los conductores de metal del elemento de detección. Estas variaciones son a su vez calibrado por el amplificador de relé.[31]

- **Termostato**

El termostato, inventado por el francés Andrew Ure en 1830, básicamente, es un elemento que permite controlar y por ende, manejar los grados de temperatura requeridos para determinada tarea, o bien para un determinado ambiente o sistema.[32]

También con un termostato se puede proceder a la apertura o cierre de un circuito eléctrico según el nivel de temperatura en que se gradúe. El termostato permite entonces la correcta y requerida regulación de un nivel de temperatura. El termostato es un elemento de medición utilizado en fines diversos, tanto para electrodomésticos, en calefactores y refrigeradores, como en experimentos genéticos. [32]

El uso de termostatos se da desde el nivel hogareño hasta el industrial, científico y comercial. Por ejemplo, el termostato del motor de un automóvil es fundamental porque controla que el resto de las piezas funcionen a una temperatura que permite a los componentes un rendimiento asegurado.[32]

Es justamente del termostato de quien depende que el refrigerante consiga la temperatura exacta que necesita el motor para su buen funcionamiento, pues si el motor no trabaja en

[31] (Outlet 2014)
[32] (PRO 2012)

la temperatura requerida se puede producir un choque térmico entre el frío del refrigerante y el calor generado por la combustión y asumido por las camisas de los cilindros.[32]

Sin un termostato que funcione correctamente, las camisas con el calor pueden endurecerse o cristalizarse lo que irá en detrimento de su vida útil. Es altamente dañoso para el normal funcionamiento del motor que el termostato no registre estos cambios de temperatura pues esa situación puede afectar el sellado de los anillos, por lo que es vital que el termostato verifique esa temperatura específicamente.[32]

El termostato en el automóvil está ubicado en la parte del motor donde conecta la manguera superior que viene del radiador, a veces puede venir instalado en la manguera directamente, y desde allí, como dijimos regula el tráfico de fluidos que corre por el motor. En lo particular, con los usos de los termostatos tenemos que pueden ser utilizados como protección térmica. [32]

Son detectores térmicos de tipo bimetálicos que poseen contactos de plata, están cerrados en lo general, y se abren cuando se registra un aumento de temperatura. Si la temperatura baja, el detector vuelve a su forma original y los contactos se cierran. Es el caso puntual de los termostatos utilizados como sistema de alarma y desconexión de motores eléctricos trifásicos. [32]

Otro de los tipos de termostatos utilizados es el que se instala en las cámaras conservadoras. Sin duda, que en este caso, el buen funcionamiento del termostato permite conservar los alimentos destinados a la cámara sin romper la cadena de frío, lo que implica una responsabilidad y garantía por parte de los fabricantes con el consabido desarrollo de un mercado específico a los efectos de proveerlos a restaurantes, laboratorios, morgues, frigoríficos, vinotecas. Por supuesto que el registro de las temperaturas recibe el correspondiente control bajo estrictas normas IRAM.[32]

- **Actuadores**

Un actuador es un dispositivo inherentemente mecánico cuya función es proporcionar fuerza para mover o "actuar" otro dispositivo mecánico. La fuerza que provoca el actuador proviene de tres fuentes posibles: Presión neumática, presión hidráulica, y fuerza

motriz eléctrica (motor eléctrico o solenoide). Dependiendo del origen de la fuerza el actuador se denomina “neumático”, “hidráulico” o “eléctrico”.[33]

- **Sensor de nivel**

El sensor de nivel es un dispositivo electrónico que mide la altura del material, generalmente líquido, dentro de un tanque u otro recipiente.[34]

Es integral para el control de procesos en muchas industrias, los sensores de nivel se dividen en dos tipos principales.

Los sensores de nivel de punto se utilizan para marcar una altura de un líquido en un determinado nivel prestablecido. Generalmente, este tipo de sensor funciona como alarma, indicando un sobre llenado cuando el nivel determinado ha sido adquirido, o al contrario una alarma de nivel bajo.

Los sensores de nivel continuos son más sofisticados y pueden realizar el seguimiento del nivel de todo un sistema. Estos miden el nivel del fluido dentro de un rango especificado, en lugar de en un único punto, produciendo una salida analógica que se correlaciona directamente con el nivel en el recipiente. Para crear un sistema de gestión de nivel, la señal de salida está vinculada a un bucle de control de proceso y a un indicador visual.

[33] (Eugenio 2011)
[34] (OMEGA 2014)

9. ANÁLISIS DE LOS DATOS

9.1. Verificación de los objetivos

Dentro del desarrollo del diseño de la investigación, se plantearon los objetivos general y específicos que van a deli mitar el presente estudio.

Luego de haber realizado todo el estudio para el diseño de la cabina climatizada, se procederá a revisar la verificación de los objetivos que fueron planteados en la realización del presente trabajo.

9.1.1. Investigación de conceptos sobre estudios de estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada a que son sometidos las sustancias en la industria.

Para la recolección de conceptos sobre estudios de estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada, se realizó una extensa revisión bibliográfica de fuentes de información secundaria. Se recolectó información de libros, artículos de internet, páginas web, entre otros.

Se pudo encontrar una gran variedad de sectores industriales donde se utilizan los ensayos antes mencionados, para determinar la calidad y vida útil de sus materias primas, de sus insumos o de sus productos terminados.

Uno de los sectores que utilizan estos ensayos con mayor frecuencia y de manera escrupulosa es el sector farmacéutico. Lo que tratan de probar estas industrias es la fecha de vencimiento, vida de estante y estabilidad de sus productos ante una serie de factores ambientales.

Se pueden reseñar los siguientes conceptos, características y aplicaciones de cada uno de los ensayos estudiados:

Tabla 15: Conceptos, generalidades y aplicaciones de los ensayos estudiados

ENSAYOS	CONCEPTO	GENERALIDADES	APLICACIONES
Estabilidad	La estabilidad se define como la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación.	• Directriz ICH • Estabilidad con sus tiempos de operación reales o a largo plazo. • **Rango de operación:** 25°C±2°C-60%HR±5% 30°C±2°C-65%HR±5% (12 meses)	• Medicamentos terminados y principios activos • Cosméticos • Aditivos alimenticios • Sustancias alimenticias • Materias primas en polvo • Combustibles • Emulsiones • Productos de industrias de la pintura
Fotoestabilidad	La fotoestabilidad busca medir la sensibilidad de las sustancias ante una fuente lumínica. Es un caso especial de la estabilidad, y las directrices para las pruebas de fotoestabilidad se presentan como un anexo a la estabilidad.	• Directriz ICH Q1B • Semejanza con luz del día. • **Rango de operación:** 1.2 millones LUX sobre la muestra (6 meses)	
Estabilidad acelerada	Ensayo que sirve como auxiliar para la determinación de la estabilidad de la formulación El objetivo es predecir el período de validez en condiciones normales, reduciendo el tiempo de ensayo.	• Directriz ICH • Simulación de estabilidad modificando sus tiempos de operación. • **Rangos de operación:** 40°C±2°C-75%HR±5%(6 meses)	

Fuente: (elergonomista 2005)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

9.1.2. Determinación de los parámetros de sometimiento del ácido acetil salicílico en cuanto a procesos de estudios de estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada.

La sustancia a estudiar en la cabina climatizada que se está diseñando es el ácido acetilsalicílico. Una vez revisado la información acerca de este producto y sobre los ensayos que se le realizan para determinar su vida útil, se procederá a especificar cuáles son esos ensayos con los rangos de operación de cada una de las variables que intervengan. Cada uno de los ensayos se realizaran en parcelas con condiciones ambientales diferentes y a continuación se procede a detallar cada uno de estos:

- **Estudio de degradación forzada (fotoestabilidad)**

Las medidas de esta parcela serán mayores a las demás, debido a que para este ensayo es necesario tener una mayor capacidad de almacenamiento en el ensayo. Las medidas aproximadas son 1.85 m de largo – 0.35 de ancho – 0.60 de profundidad

Las condiciones de operación de esta prueba serán durante 6 meses y procurará que una fuente de luminosidad artificial cubra las muestras para poder revisar la estabilidad del producto analizado ante dicha fuente luminosa.

Dicha fuente luminosa será en este caso, una luz fluorescente blanca fría que simula la luz del día en espacios interiores y a una lámpara que emite radiación ultravioleta.

- **Estudios confirmativos (estabilidad acelerada)**

Este ensayo se lo realizará en una parcela de aproximadamente 0.85 m de largo – 0.35 m de ancho – 0.60 de profundidad. Las muestras irán en rejillas ubicadas una debajo de otra a una distancia considerable entre ellas.

Esta prueba consiste en modificar el ensayo de estabilidad a tiempo real, y se lo hace alterando las condiciones ambientales y sus tiempos de operación.

Entonces podemos decir que las condiciones de operación serán las siguientes:

Temperatura: 40°C ± 2°C

Humedad relativa: 75% HR ± 5% por 6 meses.

- **Pruebas de estrés (estabilidad a tiempo real):**

Este ensayo se lo realizará en una parcela de aproximadamente 0.85 m de largo – 0.35 m de ancho – 0.60 de profundidad. Las muestras irán en rejillas ubicadas una debajo de otra a una distancia considerable entre ellas.

Este ensayo tiene como finalidad medir la estabilidad de los productos sometidos a condiciones ambientales constantes durante un tiempo de 12 meses

Las condiciones de operación serán las siguientes:

Temperatura: 30°C ± 2°C

Humedad relativa: 65% HR ± 5% durante 12 meses.

En resumen, podemos anotar lo siguiente:

Tabla 16: Condiciones ambientales de sometimiento del ácido acetilsalicílico en los diferentes ensayos

CONDICIONES AMBIENTALES DE SOMETIMIENTO DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LOS DIFERENTES ENSAYOS		
Estudios de degradación forzada (fotoestabilidad)	**Estudios confirmatorios (estabilidad acelerada)**	**Pruebas de estrés (estabilidad a tiempo real)**
Temperatura: 24 ° C	**Temperatura:** 40°C ± 2°C	**Temperatura:** 30°C ± 2°C
Humedad relativa: 30 %	**Humedad relativa:** 75 % ± 5 %	**Humedad relativa:** 65 % ± 5 %
Luminosidad: 12 millones de Lux	**Tiempo de estudio:** 6 meses	**Tiempo de estudio:** 12 meses
Tiempo de estudio: 6 meses		

Fuente: (elergonomista 2005)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

9.1.3. Diseño de una cabina climatizada con 3 parcelas y con los diferentes elementos de control, para procurar mantener condiciones de temperatura, humedad relativa y luminosidad distintas para cada sección.

Después de haber realizado todo el estudio preliminar sobre los estudios de estabilidad, estabilidad acelerada y fotoestabilidad, además de todos los argumentos sobre los mecanismos de control y de regulación de procesos, se procederá a realizar el diseño de la cabina que se va a recomendar a la empresa DAN QUIMICA C.A.

Este diseño se lo realizó tomando en cuenta todas las condiciones ambientales a las que debe ser sometido el ácido acetilsalicílico y todas las especificaciones que se recibió de la empresa.

Para hacer una cabina climatizada con 3 secciones en las cuales habrá condiciones ambientales diferentes se procedió a diagramar la estructura total de la cabina, es decir, todas sus medidas en general para de esta manera, poder tener argumentos para el dimensionamiento por parcelas.

Según los requerimientos de la empresa, para realizar sus estudios se necesitará una cabina con las siguientes dimensiones aproximadas: 1.85 m de largo – 0.80 m de ancho – 0.60 m de profundidad.

Luego se diseñó las dimensiones de las parcelas y se realizó los cálculos necesarios para determinar las condiciones ambientales que se necesitan en cada una de las parcelas.

Como resumen de todos los datos obtenidos mediante cálculos y mediante la revisión bibliografía, se puede resumir todas las especificaciones en la siguiente tabla:

Tabla 17: Especificaciones de la cabina climatizada

FOTOESTABILIDAD		ESTABILIDAD ACELERADA		ESTABILIDAD A TIEMPO REAL	
Espesor del aislante	esp= 4cm	**Espesor del aislante**	esp= 4cm	**Espesor del aislante**	esp= 4cm
N de rejillas	N =7	**Espesor del aislante entre la parcela de Estabilidad a tiempo real**	esp= 6cm	**Espesor del aislante entre la parcela de Estabilidad a tiempo real**	esp= 6cm
Iluminancia	E=12083,33Lux	**N de rejillas**	N =3	**N de rejillas**	N =3
Intensidad luminosa	I=230,77cd	**Masa de aire dentro de la parcela**	m=0,19kg	**Masa de aire dentro de la parcela**	m=0,19kg
Radiación que recibe un cuerpo	=	**Resistencia**	R=916Ω	**Resistencia**	R=916Ω
Altura de la cavidad local	hm=1,72m	**Calor generado por la resistencia**	Q= 60456J	**Calor generado por la resistencia**	Q= 60456J
Índice K	K=1,71	**Temperatura generada por la resistencia**	T=333,4 °C	**Temperatura generada por la resistencia**	T=333,4 °C
Coeficiente de utilización	Cu=0,75	**Masa de agua evaporada en el tanque**	mv=3,2kg	**Masa de agua evaporada en el tanque**	mv=1,2kg
Factor de mantenimiento	Fm=0,93	**Punto de rocio**	Pt=36	**Punto de rocio**	Pt=25
Flujo luminoso total requerido	tot=4213,92Lm	**Humedad absoluta**	Hr=33g/kg	**Humedad absoluta**	Hr=20g/kg
N de luminarias requeridas	N=2 luminarias	**Temperatura de bulbo húmedo**	Tbs=35,2 °C	**Temperatura de bulbo húmedo**	Tbs=26,3 °C
		Entalpia	H=124 KJ/Kg de aire seco	**Entalpia**	H=82 KJ/Kg de aire seco
		Volumen de aire seco	V=0,932 m^2/kg de aire seco	**Volumen de aire seco**	V=0,88m^2/kg de aire seco

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

Además, se analizaron los elementos de control necesarios para automatizar el proceso de la cabina, para lo cual se puede anotar lo siguiente:

Tabla 18: Requerimientos de instrumentos de control

Instrumento de control	Cantidad requerida
Actuadores	5
Higrostato	2
Luxómetro	1
Pantalla digital	3
PLC	3
Sensor de nivel	1
Termostato	2

Fuente: Macías Rosa (2015)
Elaborado por: Macías Rosa (2015)

10.ELABORACIÓN DEL REPORTE DE RESULTADOS

10.1. DISCUSIÓN

En este estudio se puede resaltar un gran número de aspectos que fueron desarrollados, los cuales en su totalidad se enmarcan dentro de diseños de equipos y estudios para empresas, privadas o públicas, dentro de la provincia y el país.

Las cabinas climatizadas para estudios de estabilidad, fotoestabilidad y otros factores ambientales, es un tema que no ha sido totalmente desarrollado dentro de la provincia, debido a que son pocas las industrias que requieren de estos ensayos.

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, se ha logrado recolectar información sobre los requerimientos de la empresa DAN QUIMICA C.A., para de esta manera poder hacer una extensa revisión bibliográfica y recoger directrices para el diseño de la cabina climatizada que será instalada en el laboratorio de la empresa en mención.

Realizando un análisis del contexto global del diseño, se puede citar que se han utilizado ecuaciones de diseño en áreas como eléctrica, termodinámica, transferencia de calor, control automático de procesos, entre otros. Se puede decir que el presente estudio se relaciona con varios campos de la Ingeniería Química.

Una vez finalizado este trabajo, en la empresa DAN QUIMICA C.A. tendrán una alternativa de diseño para la cabina climatizada que necesitan en su laboratorio para realizar los ensayos antes mencionados, además, se aporta al desarrollo de futuras investigaciones sobre esta temática, debido a que esto va a hacer un material de referencia válido.

10.2. CONCLUSIONES

Una vez que se ha cumplido con el cronograma de actividades, y que se han verificado con los objetivos planteados, se puede concluir lo siguiente:

- Se logró investigar y diferenciar claramente conceptos sobre estabilidad, fotoestabilidad y estabilidad acelerada y sus aplicaciones en el aseguramiento de calidad de diferentes industrias. Estos ensayos sirven para determinar la vida útil de las sustancias que se analizan, además de determinar el tiempo de estante o tiempo que pueden estar almacenados. Se puede acotar que la finalidad principal de estos ensayos es determinar el nivel de degradación de las muestras analizadas durante un tiempo determinado de exposición a condiciones ambientales manipuladas.
- Se pudo encontrar cuales son los parámetros de las condiciones ambientales a los que serán sometidas las muestras de ácido acetilsalicílico para la realización de estos ensayos, estos son la temperatura y humedad relativa del aire, la luz, y otro tipo de factores externos que pueden degradar las muestras. Los periodos de operación necesarios para obtener resultados son seis meses para fotoestabilidad (luminosidad), estabilidad acelerada (humedad relativa 75%-temperatura 40°C) y doce meses para estabilidad a condiciones normales (humedad relativa 75%-temperatura 30°C).
- Se logró recoger lineamientos de varias temáticas, para así poder realizar cálculos necesarios para el diseño de una cabina climatizada con 3 parcelas donde se tenga condiciones ambientales diferentes. Se realizaron cálculos para cada parcela dependiendo de las condiciones de trabajo de cada una, para poder recomendar los equipos adecuados que serán los responsables en generar las condiciones ambientales requeridas.
- Fue necesaria la implementación de diferentes instrumentos de control, como son el luxómetro, termostato, higrostato, actuadores, sensor de nivel y PLC los cuales serán los encargados de mantener las condiciones adecuadas para los 3 ensayos.
- Con este estudio finalizado, se consigue aportar al campo investigativo sobre esta temática, debido a que este tipo de investigaciones y diseños no son realizados con repetitividad en la provincia y en el país.

10.1. RECOMENDACIONES

Una vez concluido el presente estudio se puede recomendar lo siguiente:

- Acudir a fuentes de información veraz y actualizada, para de esta manera, estar de acorde a todas las tecnologías actuales en lo que se refiere a cabinas climatizadas. Al trabajar con información antigua, se corre el riesgo de tener errores estructurales en el diseño.
- Recolectar directrices de gente que sea profesional en el tema, para poder realizar el trabajo con facilidad y poder recomendar la mejor opción a la empresa.
- Entregar junto al diseño de la cabina, todas las especificaciones técnicas que sean necesarias y al momento de la construcción de la misma, se cumplan todos los lineamientos establecidos en este estudio.
- En el momento de elegir los equipos e instrumentos de control a utilizar, tener en cuenta la disponibilidad de estos en nuestro mercado, para así evitar costos mayores de importaciones. Además es necesario, requerir información técnica de todos los equipos que se recomienden en este estudio.
- Realizar los protocolos de validación de la cabina por ensayo a realizar, donde se deben incluir todos los pasos a seguir en los diferentes ensayos, además de los controles de mantenimiento y calibración que se les debe hacer a la cabina para que esta prolongue su buen funcionamiento

11.PRESUPUESTO

TEMA:

"Estudio para el diseño de una cabina climatizada para análisis de estabilidad y fotoestabilidad y otros factores ambientales del ácido acetilsalicílico en la empresa DAN QUÍMICA"

ENTIDAD: Empresa privada DAN QUÍMICA C A.
POSTULANTE: Rosa Katherine Macías Zambrano

ÍTEM	DESCRIPCIÓN	TOTAL
1	Adquisición de materiales	$1650
2	Adquisición y Recolección de muestras e insumos	$100
3	Internet	$80
4	Copias	$40
5	Transporte	$120
6	Alimentación	$80
7	Sustentación	$90
8	Gastos Varios	$150
TOTAL		$ 2310

Son: DOS MIL TRESCIENTOS DIEZ DÓLARES AMERICANOS

MACÍAS ZAMBRANO ROSA KATHERINE

12.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del proyecto																				
Entrega de proyecto																				
Aceptación del tema de trabajo de titulación																				
Reunión con tutor de trabajo de titulación																				
Recolección del material bibliográfico																				
Revisión de técnicas a realizar																				
Elaboración del diseño metodológico																				
Análisis de resultados																				
Reunión con tutor de trabajo de titulación																				
Correcciones generales del trabajo de titulación																				
Entrega y corrección del trabajo final																				
Fijación de fecha de sustentación																				
Sustentación ante el tribunal de defensa de trabajo de titulación																				

13.BIBLIOGRAFÍA

Acedo Sánchez, José. *Control avanzado de procesos: (Teoría y Práctica).* Madrid: Diaz de Santos S.A., 2003.

Alfonso, R. *Remington Farmacia Vol 1.* 2003.

Arántegui, Javier. *Control de Procesos.* 2011.

Arbós Pere, Ponsa, y Ramon Vilanova. *Automatización de procesos mediante la guia GEMMA.* UPC, 2005.

Arias, Thomas. *Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso.* Washintong D.C., 1999.

Bello Gutierrez, Jose. *Calidad de vida, Alimentos y Salud Humana: Fundamentos científicos.* Madrid: Diaz de Santos, 2005.

Castellano, Patricia. «Garantía de Calidad de Medicamentos.» *Universidad Nacional de Rosario.* 2015. http://www.fbioyf.unr.edu.ar/evirtual/pluginfile.php/116968/mod_resource/content/1/12 Estabilidad.pdf (último acceso: 15 de 09 de 2015).

CCI-CALIDAD.blogspot. *CCI-CALIDAD.* s.f. http://cci-calidad.blogspot.com/ (último acceso: 10 de Octubre de 2015).

controles electricos . Instituto Tecnologico de Cancun , s.f.

Creus Solé, Antonio. *INSTRUMENTACION INDUSTRIAL-Octava Edición.* Barcelona: Marcombo S.A., 2011.

DMLE. *Diccionario manual de la lengua Española.* Larousse Editorial, 2007.

EcuRed. *EcuRed-Conocimiento con todos y para todos.* 2010. http://www.ecured.cu/index.php/Lux%C3%B3metro.

elergonomista. *www.elergonomista.com.* 2005. http://www.elergonomista.com/galenica/medi.htm (último acceso: 15 de 09 de 2015).

Enríquez Harper, Gilberto. *El ABC de la instrumentación en el control de procesos industriales.* Mexico DF: LIMUSA S.A., 2012.

Escoto Salinas, Lilian. «Monografias.com.» 27 de Octubre de 2009. http://www.monografias.com/trabajos75/estabilidad-medicamentos/estabilidad-medicamentos2.shtml (último acceso: 12 de Octubre de 2015).

Eugenio, Vildósola. «ACTUADORES.» 2011. http://www.aie.cl/files/file/comites/ca/abc/actuadores.pdf (último acceso: 2 de 11 de 2015).

Gennaro, Alfonso. *Remington Farmacia.* Buenos Aires: Panamericana, 2003.

ICH. «ESTUDIO DE ESTABILIDAD: ESTUDIO DE FOTOESTABILIDAD DE NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y FÁRMACOS Q1B.» Noviembre de 2005. https://www.google.com.ec/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CBwQFjAAahUKEwj9wfSl8N7IAhXKFR4KHb5sDco&url=http%3A%2F%2Fwww.cofepris.gob.mx%2FAS%2FDocuments%2FRegistroSanitarioMedicamentos%2FGuias%2FQ1B_Guideline%2520DEF_ES%2520(0).pdf&usg=AFQjCN (último acceso: 25 de Octubre de 2015).

Indigo Tecnologia, Ltda. *Indigo Tecnologia.* s.f. http://www.indigotecnologia.com/productos/camaras-climatizadas.html (último acceso: 10 de Octubre de 2015).

Lira Martinez, Manuel. «CONTROLES ELECTRICOS-PROGRAMACIO DE PLC.» 26 de 11 de 2010. http://www.monografias.com/trabajos-pdf4/programacion-plc/programacion-plc.pdf (último acceso: 01 de 11 de 2015).

Mendoza Patiño, Nicandro. *Farmacologia medica/Medical Pharmacology.* Ed. Medica panamericana, 2008.

Montero Angel, Luis Fernando. *Estabilidad de las formulaciones farmaceuticas.* Valencia, 2014.

OMEGA. *OMEGA-Su única funte para la Medición y Control de procesos.* 2014. http://es.omega.com/prodinfo/sondas-de-nivel-medicion.html (último acceso: 1 de 11 de 2015).

Outlet, Catalogo. *Outlet Catalogo-articulos informativos y noticias.* 3 de 09 de 2014. http://outletcatalogo.com/2014/09/page/1908/ (último acceso: 2 de 11 de 2015).

Pallás Areny, Ramón. *Instrumentos electrónicos básicos.* 2006.

Piechocki, Joseph, y Karl Thoma. *Pharmaceutical Photostability and Stabilization Technology.* Taylot & Francis Group, 2007.

PRO, MAQUINARIA. *MAQUINARIA PRO- MAQUINARIAS.* 2012. http://www.maquinariapro.com/maquinarias/termostato.html (último acceso: 2 de 11 de 2015).

QuimiNet. *QuimiNet.com.* 26 de Octubre de 2007. http://www.quiminet.com/articulos/estudios-de-estabilidad-estabilidad-acelerada-23142.htm (último acceso: 15 de SEPTIEMBRE de 2015).

QuimiNet.com. *QuimiNet.* 18 de Enero de 2007. http://www.quiminet.com/articulos/en-que-consiste-la-validacion-de-una-camara-climatica-o-cuarto-de-estabilidad-17734.htm (último acceso: 5 de Octubre de 2015).

Roca Cusido, Alfredo. *Control automatico de procesos industriales: con practicas de simulacion y analisis por ordenador PC.* Diaz de Santos, 2014.

Schmid, Steven, y Serope Kalpakjian. *Manufactura, ingeniería y tecnología.* Mexico D.F.: Pearson Educación, 2002.

Shinskey, F. *Sistemas de control de procesos (Aplicación, Diseño y Sintonización).* McGraw-Hill, 2000.

Smith, Carlos, y Armando Corripio. *CONTROL AUTOMATICO DE PROCESOS TEORIA Y PRACTICA.* Mexico : LIMUSA, 2011.

Steele, R. *Understanding and Measuring te Shelf life of Food.* Abington: Woodhead Publishing Limited, 2004.

Vargas, María Eugenia. *"DESARROLLO DE UNA PREFORMULACION PARA UN MEDICAMENTO CON ACTIVIDAD ANALGESICA, ANTIPIRETICA Y ANTINFLAMATORIA"* . CUAUTITLAN IZCALLI, 2009.

14.ANEXOS

- **Protocolo de estabilidad acelerada**

1. Objetivo:

Monitorear las características, propiedades y condiciones del ácido acetil salicílico para confirma su estabilidad durante el periodo de 6 meses por medio de análisis y observaciones en la cámara del mismo.

2. Alcance:

Aplica a los lotes de producto terminado del ácido acetil salicílico.

3. Responsable:

Jefe de aseguramiento de la calidad

4. Definiciones:

Estabilidad: se define como el tiempo en el cual un producto se mantiene dentro de sus límites físicos y químicos establecidos por la farmacopea.

5. Contenido:

a. La estabilidad acelerada se define como un incremento de la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de las sustancias mediante condiciones de almacenamiento extremas. El objetivo es predecir el período de validez en condiciones normales, reduciendo el tiempo de ensayo.

b. Las muestras deben mantenerse en su estado natural:

Bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado

Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente.

El total de la muestra por lote será de seis, a largo plazo, y se harán análisis cada 3 meses durante 6 meses.

c. La prueba se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Riqueza
- Ácido salicílico libre
- Perdida por secado

Las diferencias principales de las especificaciones se encuentran, una investigación completa se llevar a cabo, incluyendo los lotes producidos antes y después de la partida en el estudio.

d. las condiciones ambientales para la muestra deberán se:

Estabilidad acelerada:

- Temperatura: 40±2 ℃
- Humedad relativa: 75±5 %
- Análisis a 0, 3, 6 meses (6 meses)

e. El acceso a la sala de almacenamiento de muestras de estabilidad, solo está autorizado al personal de aseguramiento de la calidad.

f. Los métodos de análisis son los establecidos según la farmacopea de los estados unidos de usp 36 que figura en la monografía de estabilidad

g. El personal de aseguramiento de calidad evaluara el programa de estabilidad asi como:

- Almacenamientos de datos de condición: la temperatura y la humedad.
- Los resultados de las pruebas y ensayos
- Resultados
- Aprobación

6. Documento de referencia

Condiciones ambientales, registros de análisis de estabilidad

7. Registros

Carpeta de estabilidad

- **Protocolo de estabilidad a tiempo real**

1. Objetivo:

Monitorear las características, propiedades y condiciones del ácido acetil salicílico para confirma su estabilidad durante el periodo de 1 año por medio de análisis y observaciones en la cámara del mismo.

2. Alcance:

Aplica a los lotes de producto terminado del ácido acetil salicílico.

3. Responsable:

Jefe de aseguramiento de la calidad

4. Definiciones:

Estabilidad: se define como el tiempo en el cual un producto se mantiene dentro de sus límites físicos y químicos establecidos por la farmacopea.

5. Contenido:

a. La estabilidad se define como el momento que un producto se mantiene dentro de sus límites físicos q y químicos especificados. Manteniendo bajo el uso adecuado de condiciones de almacenamiento, las mismas propiedades y características que poseía durante el proceso de fabricación. Hay factores ambientales como: temperatura, humedad, aire, que afectan la estabilidad del producto. El departamento de aseguramiento de la calidad se hace responsable del programa de estabilidad. Los resultados serán utilizados para apoyar las condiciones apropiadas de almacenamiento y vida útil de la fecha de vencimiento.

b. Las muestras deben mantenerse en su estado natural:

Bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado

Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente.

El total de la muestra por lote será de seis, a largo plazo, y se harán análisis cada 3 meses durante 1 años.

c. La prueba se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Riqueza
- Ácido salicílico libre

- Perdida por secado

Las diferencias principales de las especificaciones se encuentran, una investigación completa se llevar a cabo, incluyendo los lotes producidos antes y después de la partida en el estudio.

d. las condiciones ambientales para la muestra deberán se:

Estabilidad acondicionada:

- Temperatura: 30±2 ℃
- Humedad relativa: 75±5 %
- Análisis a 0, 3, 6, 9,12 meses (1 año)

e. El acceso a la sala de almacenamiento de muestras de estabilidad, solo está autorizado al personal de aseguramiento de la calidad.

f. Los métodos de análisis son los establecidos según la farmacopea de los estados unidos de usp 36 que figura en la monografía de estabilidad.

g. El personal de aseguramiento de calidad evaluara el programa de estabilidad así como:

- Almacenamientos de datos de condición: la temperatura y la humedad.
- Los resultados de las pruebas y ensayos
- Resultados
- Aprobación

6. Documento de referencia

Condiciones ambientales, registros de análisis de estabilidad

7. Registros

Carpeta de estabilidad

- **Protocolo de fotoestabilidad**

1. Objetivo:

Monitorear las características, propiedades y condiciones del ácido acetil salicílico para confirma su estabilidad durante el periodo de 6 meses por medio de análisis y observaciones en la cámara del mismo.

2. Alcance:

Aplica a los lotes de producto terminado del ácido acetil salicílico.

3. Responsable:

Jefe de aseguramiento de la calidad

4. Definiciones

Fotoestabilidad: El tema de la fotoestabilidad ha sido tratado por el Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) como un caso especial de la estabilidad, y las directrices para las pruebas de fotoestabilidad se presenta como un anexo a la estabilidad

5. Contenido:

a. Las pruebas de fotoestabilidad, presentan muchas dificultades únicas en comparación con pruebas térmicas y de humedad esbozado por ICH Q1A. Cuestiones tales como la elección de la fuente de fotones, la homogeneidad de la irradiación, contenedores / soportes de muestra, espesor de la muestra, y la orientación son sólo algunos de los parámetros que son fundamentales para la evaluación significativa de la fotoestabilidad de una sustancia fármaco o producto.

b. Las muestras deben mantenerse en su estado natural:

Bolsas de polietileno dentro de una caja de cartón corrugado

Cada muestra será de un aproximado de 1 kg empaquetada individualmente.

El total de la muestra por lote será de seis, a largo plazo, y se harán análisis cada 3 meses durante 1 años.

c. La prueba se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Riqueza
- Ácido salicílico libre
- Perdida por secado

Las diferencias principales de las especificaciones se encuentran, una investigación completa se llevar a cabo, incluyendo los lotes producidos antes y después de la partida en el estudio.

d. las condiciones ambientales para la muestra deberán se:

Estabilidad acondicionada:

- Luminosidad
- Análisis a 0, 3, 6 meses (6 meses)

e. El acceso a la sala de almacenamiento de muestras de estabilidad, solo está autorizado al personal de aseguramiento de la calidad.

f. Los métodos de análisis son los establecidos según la farmacopea de los estados unidos de usp 36 que figura en la monografía de estabilidad.

g. El personal de aseguramiento de calidad evaluara el programa de estabilidad asi como:

- Almacenamientos de datos de condición: la temperatura y la humedad.
- Los resultados de las pruebas y ensayos
- Resultados
- Aprobación

6. Documento de referencia

Condiciones ambientales, registros de análisis de estabilidad

7. Registros

Carpeta de estabilidad

- **Conferencia Internacional De Armonización (ICH)**

- Transcripción de Normas ICH
- Estabilidad: Q1A - Q1F.
- Validación analítica: Q2
- Impurezas: Q3A - Q3D
- Farmacopeas: Q4 - Q4B
- Calidad de los productos biotecnológicos: Q5A - Q5E
- Especificaciones: Q6A - Q6B
- Buenas prácticas de manufactura: Q7
- Desarrollo farmacéutico: Q8
- Gestión de riesgos de calidad: Q9
- Sistema de Calidad farmacéutica: Q10
- Desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas: Q11 NORMAS ICH Selección de lotes Los estudios deben incluir la evaluación de los fármacos que son susceptibles a cambiar durante el almacenamiento y que pueden influir sobre la calidad, seguridad y eficacia

El estudio debe cubrir aspectos físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, se debe utilizar un método validado indicador de estabilidad. Estudio bajo estrés Conferencia Internacional de Armonización Europa, Japón, EEUU Directrices Resumen ICH Q1A (R2)

- Pruebas de estabilidad para nuevas sustancias y productos farmacéuticos Están específicos los protocolos de pruebas de estabilidad incluyen T° y HR para cada una de las zonas climáticas para reducir al máximo las diferentes condiciones de almacenamiento. ICH Q1B
- Pruebas de estabilidad: Pruebas de fotoestabilidad para nuevas sustancias y productos farmacéuticos Proporciona un protocolo de pruebas básicas para evaluar la sensibilidad a la luz y la estabilidad para nuevos medicamentos. ICH Q1C
- Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación Se amplía la norma principal de la estabilidad de las nuevas formulaciones ya aprobados y define cuando los datos de estabilidad reducidos pueden ser aceptados. ICH Q1D
- Planes de muestreo reducido para la prueba de estabilidad de las nuevas sustancias y productos farmacéuticos Describe los principios generales de las pruebas de estabilidad en un plan de muestreo reducido de corchetes (Bracketing) y de matrices (Matrixing) ICH Q1E

- Evaluación de datos de estabilidad Explica las posibles situaciones en las que la extrapolación de los períodos de prueba en la estabilidad natural puede ser apropiada, proporciona ejemplos de métodos para el análisis de los datos de estabilidad. ICH Q1F
- Estabilidad del paquete de datos para aplicaciones de registro en zonas climáticas III y IV Se definen de las condiciones de almacenamiento en las zonas climáticas III y IV de las respectivas regiones y la OMS. ICH Q1A (R2) Pruebas de estabilidad para nuevas sustancias y productos farmacéuticos

Directrices

Sustancia y Producto farmacéuticos. (Ensayos bajo estrés, selección de lotes, sistema de envase y cierre, especificación, frecuencia de análisis, condiciones de almacenamiento, aseguramiento de la estabilidad, evaluación, leyendas y etiquetado).

Glosario.

Los estudios de estabilidad bajo estrés ayudan a identificar los productos de degradación, las rutas de descomposición, la estabilidad de la molécula que poseen los procedimientos analíticos. Los estudios de estabilidad bajo estrés depende del ingrediente farmacológicamente activo y del tipo de producto terminado; se pueden llevar a cabo estos estudios sobre (1) lote del fármaco deben incluir la T° con incrementos de 10°C por encima de la T°C usada en la estabilidad acelerada y HR 75% o mayor cuando sea apropiado la oxidación y fotolisis del fármaco. Se debe evaluar la susceptibilidad del fármaco a la hidrólisis cuando está en solución o suspensión por medio de un estudio dentro de valores de pH justificados. Se evalúan las pruebas de fotoestabilidad. Los lotes deben estar fabricados a escala piloto utilizando la misma ruta sintética, el método de elaboración y demás procedimientos que simulen el proceso final que se utilizara en lotes industriales.

La calidad de los lotes fármaco debe ser representativa de la calidad del que será realizado en producción industrial. Sistema de envase y cierre Los estudios se deben realizar con el mismo sistema de envase y cierre que se propone para su almacenamiento y distribución. Especificación Caso general Evaluación Fármacos destinados a ser almacenados en un congelador Frecuencia de análisis Estudios a largo plazo:

Debe ser lo suficiente para establecer el perfil de estabilidad del fármaco donde se propone un periodo de re análisis o de vida útil de (12) meses, la frecuencia de los ensayos a condiciones de almacenamiento de largo plazo es de cada (3) meses el primer año, cada (6) meses el segundo año, y anualmente hasta llegar el periodo de vida útil propuesto. Estudios de estabilidad acelerados: Se realiza un estudio de (6) meses en donde incluya por lo menos (3) puntos de ensayo con un punto inicial y final (0, 3, 6 meses). Si hay sospecha que los resultados tienen un "cambio

significativo" o incumpla las especificaciones se debe incrementar el número de ensayos. Condiciones de almacenamiento Se debe evaluar la estabilidad térmica del fármaco en condiciones de almacenamiento lo suficiente para cubrir el transporte y el almacenamiento Las tolerancias son las variaciones aceptadas de T° y HR en los sitios de almacenamiento. Estabilidad a largo plazo: Debe cubrir mínimo 12 meses de duración de por lo menos (3) lotes primarios debe continuar durante un período de tiempo suficiente para cubrir el periodo de repetición. Estudio Natural (Largo plazo).

Intermedio

Acelerado Condiciones de almacenamiento 25°C +/- 2°C / 60% HR +/- 5% HR o 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% HR 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% HR 40°C +/- 2°C / 75% HR +/- 5% HR Mínimo periodo de tiempo cubierto de acuerdo a los datos suministrados 12 meses 6 meses 6 meses Fármacos destinados a ser almacenados en un refrigerador.

Acelerado Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo de tiempo cubierto de acuerdo a los datos suministrados 5°C +/- 3°C 25°C +/- 2°C / 60% HR +/- 5% HR 12 meses 6 meses Si ocurren cambios significativos se debe realizar un análisis crítico de la situación con datos adicionales para empezar el re análisis. Estudio Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo de tiempo cubierto a los datos suministrados Natural (Largo Plazo) -20°C +/- 5°C 12 meses Para fármacos destinados a ser almacenados en un congelador se realizan ensayos sobre solo (1) lote a una T° elevada de 5°C +/- 3°C o 25°C +/- 2°C por un tiempo apropiado para observar el efecto de las salidas a corto plazo por fuera de las condiciones de almacenamiento propuestas (transporte y manipulación). Fármacos destinados a ser almacenados por debajo de -20*C Los fármacos destinados a ser almacenados por debajo de -20°C deben ser manejados sobre la base de caso por caso Compromisos de estabilidad Cuando los datos de estabilidad a largo plazo sobre los lotes principales no cubren el periodo de reprueba propuesto para su aprobación, se debe hacer un compromiso para continuar con los estudios de estabilidad con el fin de establecer firmemente el período de reprueba o de vida útil. El propósito del estudio es establecer con base en estudios un periodo de re análisis aplicables a todos los lotes futuros Ensayos de estabilidad en sustancias farmacológicamente activas Ensayos de estabilidad para productos farmacéuticos Los estudios de estabilidad se debe basar en el comportamiento y propiedades de la sustancia farmacológicamente activa información obtenida en los estudios de estabilidad de la misma. Leyenda y etiquetado Con base en la evaluación de estabilidad del fármaco se establece un informe para el almacenamiento con el fin de colocarlo en la etiqueta anexando las instrucciones específicas sobre las tolerancias a las diferentes temperaturas.

El periodo de re análisis debe derivarse de la información de estabilidad y debería estar desplegada sobre la etiqueta del envase. Pruebas de fotoestabilidad Las pruebas de fotoestabilidad debe llevarse a cabo en al menos un lote primario del producto terminado cuando sea apropiado. Selección de lotes Los datos provenientes del estudio deben estar basados por lo menos en (3) primeros lotes que deben tener la misma formulación y el mismo sistema de envase y cierre en el que se propone para su comercialización así como su proceso de elaboración debe simular al que va a ser aplicado en lotes industriales con la misma calidad y cumplir con las especificaciones. (2) de los (3) lotes deben ser a escala piloto y el ultimo puede ser a una escala menor; los estudios de estabilidad deben realizarse en cada presentación y envase individual con estudios de muestreo reducidos (bracketing / matrixing) Sistema envase y cierre.

Los estudios deben llevarse a cabo en la forma de dosificación (presentación) y en el sistema de envase / cierre propuesto para la comercialización (incluyendo el empaque y etiqueta del envase). Los estudios realizados en medicamentos fuera de su envase o en otros materiales de envasado forman parte de la prueba y puede considerarse como información de apoyo. Especificación Es una lista de las pruebas, análisis, procedimientos analíticos, y criterios de aceptación, incluyendo los diferentes conceptos de especificaciones del producto.

Los estudios de estabilidad deben incluir los ensayos de estos atributos del producto terminado que son sensibles a cambiar durante el almacenamiento y pueden influir en la calidad, la seguridad y eficacia. La prueba debe cubrir las características físicas, químicas, biológicas microbiológicas y el contenido de conservantes, con pruebas de funcionalidad. Los procedimientos analíticos deberán ser validados y ser indicadores de estabilidad. Para evaluar la efectividad del conservante microbiano se debe evaluar (1) lote del producto terminado con el fin de verificar el tiempo de vida útil.

Frecuencia de ensayo

(Muestreo) Largo plazo: La frecuencia de los ensayos debe ser la suficiente para establecer el perfil de estabilidad del producto. Para un producto con un periodo de vida útil de (12) meses, la frecuencia de los ensayos en condiciones de almacenamiento es cada (3) meses el primer año, cada (6) meses el segundo año y anualmente hasta cubrir el tiempo de vida útil propuesto. Acelerado: Se realiza un estudio de mínimo (6) meses con mínimo de 3 puntos de tiempos de muestreo con un punto final e inicial (0, 3 y 6 meses) y cuando exista un "cambio significativo" se debe incrementar la frecuencia de los estudios adicionando muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el estudio Cuando al final del estudio acelerado se produce el "Cambio significativo" se debe prolongar el estudio hasta (12) meses para confirmar la validez (0, 6, 9 y 12 meses). Condiciones de almacenamiento El producto debe ser evaluado bajo

condiciones de almacenamiento que prueban su estabilidad térmica y su sensibilidad a la humedad o perdida de solvente.

Las condiciones de almacenamiento y duración de los estudios deben ser lo suficiente para cubrir el almacenamiento, transporte y uso del producto. Los estudios de estabilidad de productos terminados después de la constitución o disolución deben llevarse a cabo para proporcionar información en el etiquetado de la preparación, condiciones de almacenamiento y el período de uso del producto. Las pruebas a largo plazo deben realizarse en un mínimo de 12 meses en al menos (3) lotes primarios y debe tener un período de tiempo suficiente para cubrir el período de validez propuesto. Caso general Estudio Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo de tiempo cubierto por los datos Natural (Largo plazo)

Intermedia

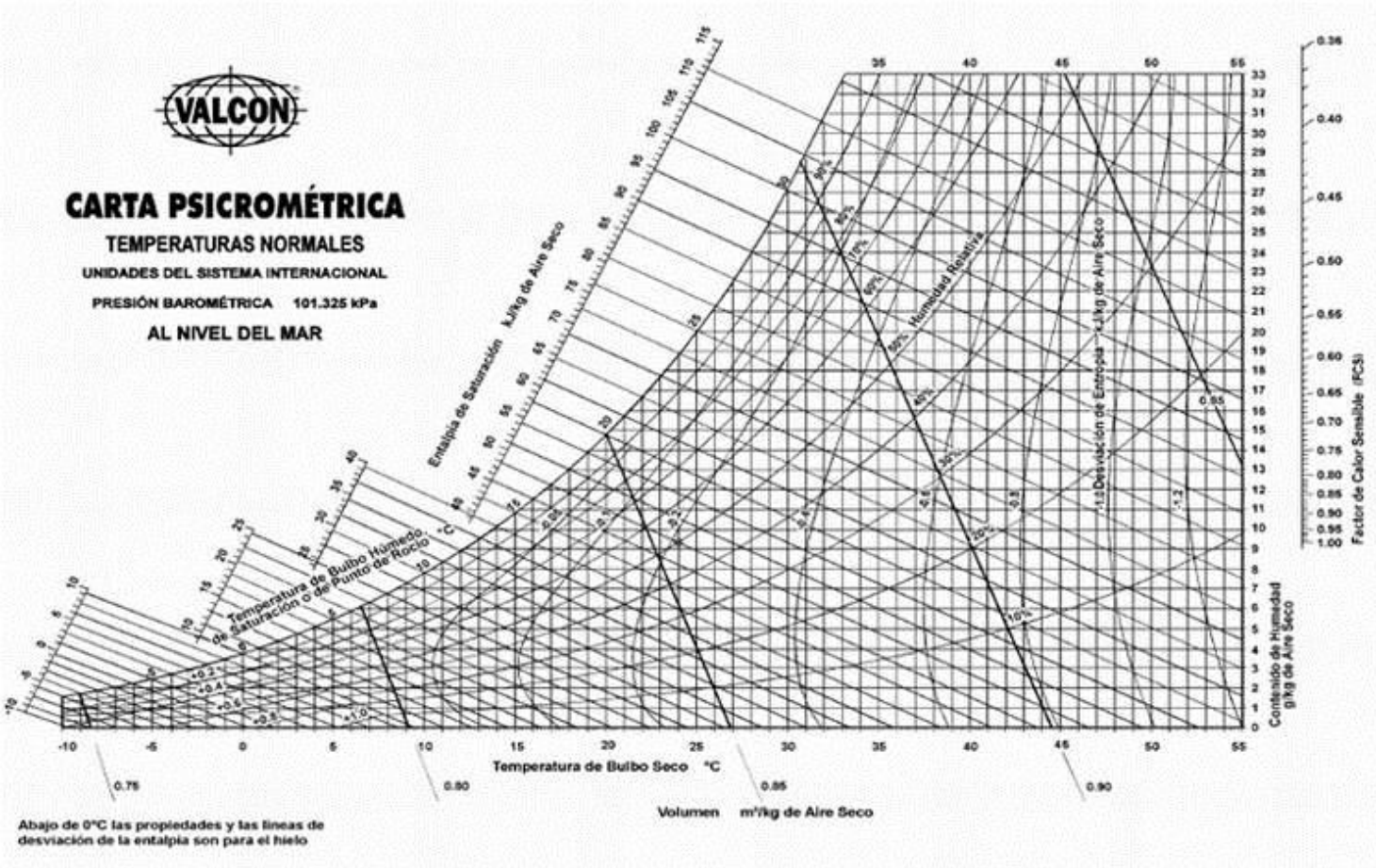
Acelerada 25°C +/- 2°C / 60% HR +/- 5% HR o 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% HR 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% HR 40°C +/- 2°C / 75% HR +/- 5% HR 12 meses 6 meses 6 meses Se define como "cambio significativo" al cambio del fármaco en un 5% o más o falla para cumplir criterios de potencia o cualquier criterio de aceptación (apariencia, atributos físicos, ensayos de funcionalidad) igual para las formas de dosificación al no cumplir el pH. Productos envasados en recipientes impermeables La sensibilidad a la humedad o a la perdida potencial del solvente no es una preocupación del envase pues suministran una barrera permanente al paso de la humedad o del solvente, para productos almacenados en envases impermeables pueden ser desarrollados en cualquier condición controlada. Productos envasados en recipientes semipermeables Se deben evaluar para establecer la perdida potencial de agua además de la estabilidad física, química, biológica y microbiológica esta evaluación puede ser llevada a cabo en condiciones de baja HR para demostrar que estos recipientes pueden resistir estos ambientes. Estudio Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo de tiempo cubierto por los datos Natural (Largo plazo)

Intermedio Acelerado 25°C +/- 2°C / 40% HR +/- 5% HR o 30°C +/- 2°C / 35% HR +/- 5% HR 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% HR 40°C +/- 2°C / no más de (NMD) 25% HR 12 meses 6 meses 6 meses Se considera un "Cambio significativo" cuando después de su almacenamiento de (3) meses a 40°C no más de 25% de HR con una pérdida de agua de un 5% con respecto a su valor inicial. Una aproximación alternativa a los estudios de HR baja es desarrollar los estudios en una HR mayor y relacionar la perdida de agua por medio de cálculos.

Productos destinados a ser almacenados en refrigerador Estudio Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo cubierto por los datos Largo plazo Acelerado 5°C +/- 3°C 25°C +/- 2°C / 60% HR +/- 5% 12 meses 6 meses Si el producto esta envasado en un recipiente semi-permeable, se

debe evaluar la pérdida de agua. Si se produce un "cambio significativo" entre (3) y (6) meses en las condiciones de almacenamiento acelerado, el período de validez propuesto debe basarse en los datos obtenidos en las condiciones de almacenamiento a largo plazo. Productos destinados a ser almacenados en congelador Estudio Condiciones de almacenamiento Mínimo periodo cubierto por los datos Largo plazo -20°C +/- 5°C 12 meses

La vida útil de estos productos debe estar fundamentada en los datos obtenidos en la estabilidad a largo plazo, en ausencia del estudio de estabilidad acelerada se deben desarrollar ensayos sobre (1) solo lote a T° elevada (5°C +/- 3°C o 25°C +/- 2°C) por un periodo de tiempo apropiado. Productos destinados a ser almacenados por debajo de -20°*C Los productos terminados destinados a ser almacenados a T° por debajo de -20°C deben ser tratados caso por caso. Aseguramiento de la estabilidad Cuando los datos de estudios de estabilidad de largo plazo realizado sobre los primeros lotes o con una selección de números de lotes menor a la especificada no cubra el tiempo de vida útil se debe garantizar la continuación de los estudios siguientes con el fin de establecer la vida útil definitiva por (6) meses además de poner lotes de producción adicionales hasta completar (3) lotes en el estudio de largo plazo en la vida útil propuesta. Evaluación Se debe obtener una aproximación sistemática en donde se incluyan resultados físicos, químicos, biológicos y microbiológicos además de parámetros importantes en formas de dosificación. Con estos estudios se puede establecer la vida útil y las condiciones de almacenamiento para anexarlo en la etiqueta y ser aplicado a todo el producto en general Cuando un producto con tan poca degradación y variabilidad que por inspección se puede garantizar la vida útil se puede omitir un análisis estadístico. Leyendas y etiquetado Se debe establecer una leyenda de almacenamiento para colocarla en la etiqueta de acuerdo con los requisitos nacionales / regionales pertinentes. La leyenda debe basarse en la evaluación de la estabilidad del producto terminado. Las características deben incluirse principalmente para los productos que no toleran la congelación.

Debe haber una relación directa entre el estado de almacenamiento de la etiqueta y la estabilidad demostrada del fármaco. La fecha de caducidad se debe mostrar en la etiqueta del envase. Si un análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña se pueden combinar los datos y realizar una sola estimación de lo contrario el periodo de vida útil se debe basar en el tiempo mínimo al que un lote pueda permanecer dentro de los criterios de aceptación.

- **Carta psicométrica**