

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

ESCUELA POLITÉCNICA SUPERIOR Y
FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES



PROYECTO FIN DE CARRERA

INGENIERÍA QUÍMICA

DISEÑO DE UNA PLANTA PARA LA FABRICACIÓN DE
ESPECIALIDADES DE TANATO DE GELATINA

DIRECTOR: José Luis Casas López

ALUMNA: Irene del Mar Quesada Ventura

Almería, Diciembre 2013

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	3
DOCUMENTO N°1 MEMORIA JUSTIFICATIVA.....	7
DOCUMENTO N°2 MEMORIA DESCRIPTIVA.....	45
DOCUMENTO N°3: ANEJOS.....	94
DOCUMENTO N°4: PLANOS.....	118
DOCUMENTO N°5: PLIEGO DE CONDICIONES	125
DOCUMENTO N°6: PRESUPUESTO	162

RESUMEN

Existe una gran preocupación por la desnutrición y mortalidad infantil en el mundo, la segunda mayor causa de mortalidad en niños menores de dos años es causada por enfermedades diarreicas. En 2004 fallecieron 1'5 millones de niños por estas enfermedades, de los cuales el 80% eran menores de 2 años.

Durante el tiempo de duración de la diarrea, el cuerpo se queda sin agua y sales, por lo que las muertes son producidas por deshidratación grave y pérdida de líquidos. Una diarrea grave, llegando al caso de mortal, es más propensa de sufrirla niños malnutridos y personas con enfermedades como el VIH.

Han sido clasificadas como Agudas, Persistentes o Crónicas, dependiendo de la duración de la diarrea.

El tratamiento principal para la diarrea es la rehidratación y la alimentación, pero cuando no funciona se recurre a los antibióticos y antidiarreicos.

En el mercado español existen tres tipos:

- 1) Agente peristáltico, Fortasec. Es un medicamento que reduce la movilidad del intestino.
- 2) Agente antisecretor, Tiorfan, evita que las paredes intestinales expulsen agua y electrolitos.
- 3) Agentes adsorbentes, Tanagel, adsorbe el agua excretado por el intestino.

De las tres especialidades estudiadas, se elige el Tanagel debido a sus tres especialidades de presentación y con ellas la facilidad de llegar a todo el público, desde lactantes hasta personas de avanzada edad.

En este proyecto, se diseñará una planta de fabricación de las especialidades de Tanagel desde la producción de su principio activo, Tanato de Gelatina.

La producción de Tanato de Gelatina, consta de diferentes fases:

1. Mezclado y precipitación
2. Filtración-Centrífuga
3. Laminado
4. Secado

Mezclado y Precipitación

Se obtiene por la mezcla de ácido tánico y gelatina bajo unas condiciones muy controladas el Tanato de Gelatina.

Filtración-Centrífuga

El sólido obtenido en la precipitación debe filtrarse lo mejor posible para extraer la mayor cantidad agua posible en la que está en solución.

Laminado

Es una fase previa al secado para homogeneizar el tamaño de partícula de tanato de gelatina pues al salir en forma de torta de la filtración el secado no sería homogéneo.

Secado a vacío

Se lleva a cabo en un tambor rotatorio en el cuál mediante una bomba se consigue disminuir la presión lo suficiente para evitar calentar a altas temperaturas nuestro sólido extrayendo la mayor humedad posible.

Tras la obtención del principio activo se pasa a la fase de fabricación, siendo común en las tres especialidades algunas de sus fases:

TANAGEL SOBRES	TANAGEL CÁPSULAS	TANAGEL COMPRIMIDOS
MOLIDO		
PESADA	PESADA Y FORMULACIÓN	
DOSIFICACIÓN	ENCAPSULADORA	COMPRIMIDORA
	EMBLISTADO	
ESTUCHADO		

Cada una de las fases es llevada a cabo por una máquina específica que se detalla en el proyecto su función y forma de procesado del producto.

El proyecto describirá cada una de las máquinas implicadas en la fabricación de estas especialidades.

El diseño de la planta de fabricación de las especialidades del Tanagel está proyectado para una fabricación de 19 toneladas al año, repartidas en sus tres especialidades, Tanagel Sobres en 110 lotes de 14000 estuches cada uno. Tanagel Cápsulas, en 66 lotes de 12000 estuches. Y Tanagel Comprimidos con 55 lotes de 11400 estuches cada lote.

El coste de inmovilizado de esta planta supondrá 943783,19€, y con una previsión en ventas de unos 16 millones de euros anuales se ha pedido un crédito una entidad financiadora para 1.685.733'92€ a 5 años al 4% de interés.

En el estudio de viabilidad se ha obtenido los siguientes datos:

VAN=51180234,1€

TIR= 16,47%

Dando una alta rentabilidad al proyecto.

DOCUMENTO

Nº1:

**MEMORIA
JUSTIFICATIVA**

ÍNDICE DOCUMENTO N°1

1. Introducción	9
2. Qué es la diarrea y cuál es su causa	11
3. Tipos de diarrea	12
4. Tratamiento de la diarrea	13
5. Tipos antidiarreicos	16
Agentes peristálticos o antimotilidad.....	16
Antisecretores	21
Agentes adsorbentes	27
Conclusiones	37
Glosario	39

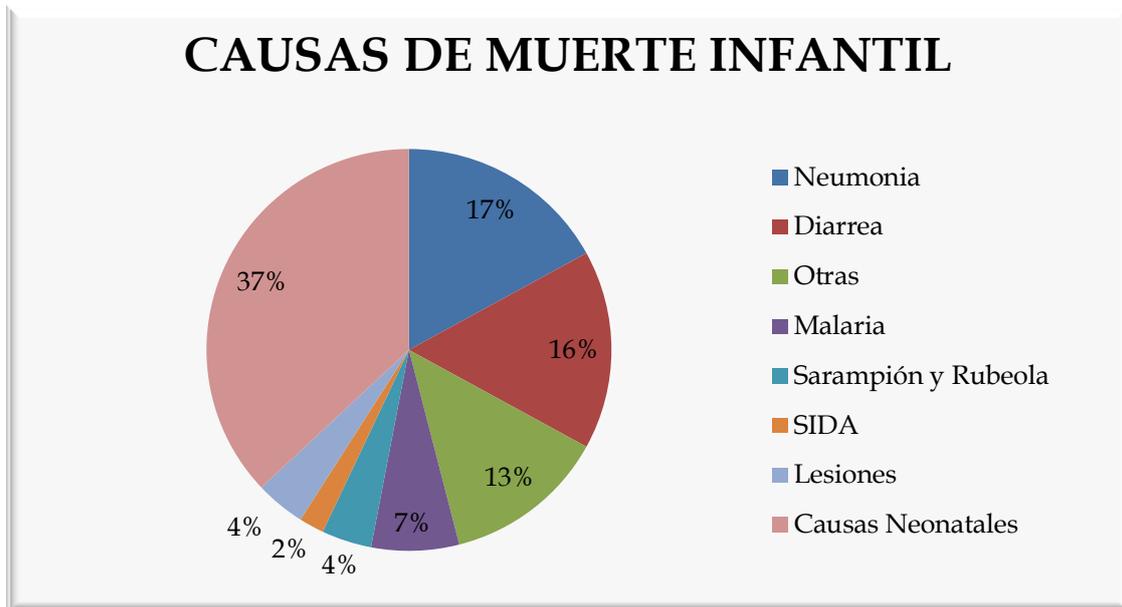
1. Introducción

Las enfermedades diarreicas son la segunda causa principal de muerte en niños menores de cinco años. A nivel mundial hay cerca de 1'7 millones de casos de enfermedades diarreicas cada año.

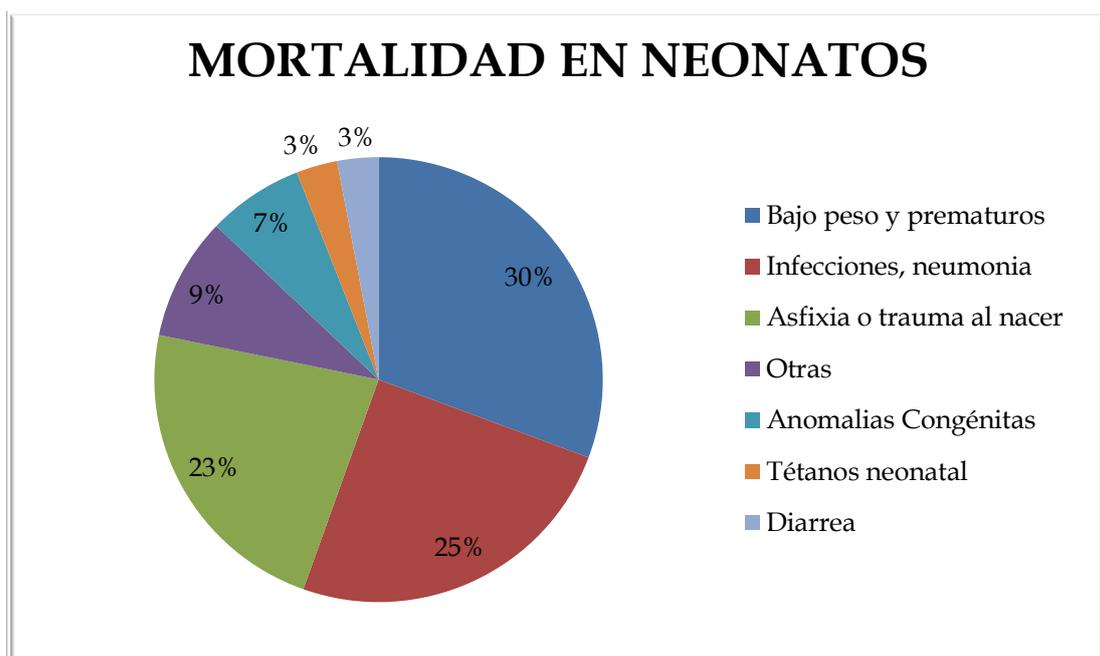
La diarrea puede durar varios días, y puede dejar el cuerpo sin el agua y las sales que son necesarias para la supervivencia. La mayoría de las personas que mueren de diarrea, en realidad, mueren por deshidratación grave y pérdida de líquidos. Los niños que están desnutridos o con alteraciones de la inmunidad, así como las personas que viven con el VIH están en mayor riesgo de diarrea potencialmente mortal.

En 2004 las enfermedades diarreicas fueron la tercera mayor causa de muerte en países de ingresos bajos, donde ocasionaron el 6'9% de los fallecimientos. Son la segunda mayor causa de muerte en niños menores de cinco años, tras la neumonía. De los 1'5 millones de niños que fallecieron por enfermedades diarreicas en 2004, el 80% tenían menos de dos años. En países en desarrollo, los niños menores de tres años sufren, de promedio, tres episodios de diarrea al año. Cada episodio priva al niño de nutrientes necesarios para su crecimiento. En consecuencia, la diarrea es una importante causa de malnutrición y los niños malnutridos son más propensos a enfermar por enfermedades diarreicas.

En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un estudio a nivel mundial sobre las causas de las muertes en niños por debajo de los cinco años.



Este gráfico muestra que el 17% y el 16% de niños por debajo de los cinco años mueren por neumonía y diarrea respectivamente. Pero estos porcentajes no incluyen las muertes durante el tiempo neonatal que son las primeras cuatro semanas de vida. En cuyo caso el porcentaje es del 3% las muertes causadas por diarrea.



Finalmente queda una suma total del 19% de muertes infantiles por diarrea en el 2004.

2. Qué es la diarrea y cuál es su causa

La diarrea se define como el paso de tres o más deposiciones blandas o líquidas por día.

La diarrea es un síntoma de infecciones ocasionadas por muy diversos organismos bacterianos, víricos y parásitos, la mayoría de los cuales se transmiten por el agua con contaminación fecal. La infección es más común cuando hay escasez de agua limpia para beber, cocinar y lavar. Las dos causas más comunes de enfermedades diarreicas en países en desarrollo son los rotavirus y *Escherichia Coli*.

También causan diarrea otras enfermedades como la simple indigestión, colon irritable, disentería, cáncer de colon, enfermedad celíaca, cólera, enfermedad del viajero, entre otras.

Más del 90% de los casos son por infecciones y se acompañan a menudo de vómitos, fiebre y dolor abdominal. El otro 10% se debe a la ingesta de medicamentos o sustancias tóxicas, isquemia y otros procesos.

➡ Diarrea con origen infeccioso:

-Bacterias: *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio Cholerae*, *Clostridium*.

-Vírica: Rotavirus, virus Norwalk, hepatitis A, B y Adenovirus.

-Micótica: *Cándida*, *Actinomicces*, histoplasma

-Protozoos: *GiardiLambliia*, *Entanoebahistolytica*, *Griptosporidium*, *Balatidium Coli*, *Microsporidium*.

-Helmintos: *Trichiristrichiura*, *AscarisLumbicoides*, *Strongyloidesstercolaris*.

➤ Diarrea no infecciosa:

-Tóxica: hongos, mercurio, plomo

-Causas dietéticas: alimentos irritantes, alcohol, fármacos (colchicina), sustitutos del azúcar (sorbitol, manitol)

-Otras causas: apendicitis diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, Síndrome de Steven-Johnson, enterocolitis pseudomenbranosa, cirugía previa, diarrea idiopática del SIDA.

➤ Diarrea del viajero:

La prevalencia de diarrea en turistas del mundo occidental de viaje por áreas subdesarrolladas o en países en vías de desarrollo se cifra en el 30-40% y se calcula que afecta a más de un millón de personas por año. Hay que tener en cuenta que en 2009 según la Organización Mundial del Turismo, las llegas de turistas de todo el mundo alcanzaron los 880 millones y para 2020 se espera que alcancen los 1.600 millones.

En general se trata de un proceso leve y autolimitado, pero puede tener ciertas consecuencias en pacientes con enfermedades de base, y no deja de ser un trastorno. La mayoría de los episodios de diarrea del viajero son producidos por *E. Coli*.

La diarrea suele aparecer varios días después de haber llegado a la zona y, en ocasiones, incluso después del regreso al país de origen.

3. Tipos de diarrea

Las Enfermedades Infecciosas Intestinales (EII, diarreas) han sido clasificadas de muy diversas formas a lo largo del siglo pasado. En los

últimos años la Organización Mundial de la Salud las ha clasificado según su tiempo de duración:

- Aguda: duración menor a 14 días
- Persistente: como aguda pero más de 14 días
- Crónicas: más de 30 días, asociada a la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y otros.

4. Tratamiento de la diarrea

Rehidratación

Rehidratación I

Es el principal elemento terapéutico, ya que en la mayoría de los casos al ser cuadros autolimitados permiten sobrellevar la enfermedad sin mayores consecuencias, si se mantiene un adecuado nivel de hidratación durante unos días.

En los casos leves y moderados puede realizarse por vía oral y en el domicilio sin necesidad de emplear soluciones específicas, aunque se recomienda que contengan sodio y glucosa. Pueden emplearse agua e infusiones, refrescos sin cafeína, zumos o soluciones para rehidratación en deportistas.

Rehidratación II

La pauta a nivel de ambulatorio es la siguiente:

- 1 litro de agua
- Media cucharada de bicarbonato
- Media cucharada de sal
- 2 cucharadas de azúcar
- Zumo de dos limones

Rehidratación III

Para los pacientes con deshidratación severa, pérdida de peso o alteraciones de la sensibilidad, o en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades de base se precisa rehidratación parenteral.

Hay que tener en cuenta que según los tipos de diarrea las pérdidas hídricas pueden alcanzar entre 10 y 200 ml/Kg peso corporal/día. Una deshidratación de esta magnitud y que sucede en horas, puede consistir una situación de emergencia.

Rehidratación IV

En estos casos deben utilizarse preparados específicos con aporte bien equilibrado de glucosa y electrolitos.

La Organización Mundial de la Salud en estos casos recomienda que contenga 90mmol/l de Sodio, 20mmol/l Potasio, 80mmol/l Cloro, 30mmol/l de bicarbonato y 110mmol/l de glucosa.

Rehidratación V

Como regla general en deshidratación severa, recibirán 100 ml/Kg rápidamente en 4-6 horas o en 2-4 horas si hay shock. En deshidratación moderada la cantidad es 50-75ml/Kg.

Alimentación

No existen evidencias científicas que avalen el beneficio de suspender la alimentación oral en la diarrea. Por ello, debe mantenerse la ingesta evitando especialmente la leche y otros productos lácteos a

excepción del yogurt, ya que tanto los virus como las bacterias patógenas suelen provocar un déficit transitorio de lactasa en el intestino.

Se toleran bien los carbohidratos del arroz, cereales, patata, carnes magras y algunas frutas, es una dieta algo más amplia que la dieta BRAT (banana, arroz, manzana y tostadas).

Antibióticos

Los antibióticos están indicados raramente en la diarrea infecciosa a pesar de la existencia de invasión e inflamación. De hecho el tratamiento antibiótico debe evitarse en la mayoría de los casos, ya que puede prolongar la duración de la excreción fecal de gérmenes y por tanto la contaminación, favoreciendo la aparición de resistencias. La mayoría de los casos se resuelve por los mecanismos de defensa del huésped.

No obstante sí se recomienda la administración empírica de antibióticos en los siguientes casos:

- Quinolonas en general
- Diarrea persistente en excursionistas
- Pacientes con tratamiento antibiótico previo

Antidiarreicos

En general, no deben emplearse los antidiarreicos en:

- Diarrea inflamatoria, con heces sanguinolentas
- Oclusión intestinal
- Insuficiencia hepática grave

5. Tipos antidiarreicos

En el mercado existen distintos tipos de antidiarreicos diferenciados en su principio activo y mecanismo de acción.

Agentes peristálticos o antimotilidad

Loperamida clorhidrato, el agente antimotilidad por excelencia, es quizás el antidiarreico más conocido.

Loperamida (Fortasec ®) está autorizada en España para el tratamiento sintomático de los procesos diarreicos agudos o crónicos, en adultos y niños mayores de dos años.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de los procesos diarreicos agudos y crónicos.

Posología y forma de administración

- ☞ Niños menores de 2 años

No se recomienda el tratamiento con loperamida.

- ☞ Adultos y niños mayores de 5 años.

Diarrea aguda: La dosis inicial es de 2 cápsulas (4 mg) para adultos y de 1 cápsula (2 mg) para niños seguida de 1 cápsula tras cada deposición.

Diarrea crónica: La dosis inicial es de 2 cápsulas (4 mg) al día para adultos y 1 cápsula (2 mg) al día para niños. Esta dosis inicial debería ajustarse hasta conseguir 1-2 deposiciones al día, que normalmente suele alcanzarse manteniendo una dosis de 1-6 cápsulas (2 mg-12 mg) al día.

La dosis máxima para la diarrea aguda y crónica es de 8 cápsulas (16 mg) al día en adultos. En niños la dosis máxima debe ajustarse al peso corporal (3 cápsulas/20Kg)

➔ Ancianos

No se precisa de ajuste en pacientes ancianos.

➔ Pacientes con insuficiencia renal

No se precisa ajuste de dosis.

➔ Pacientes con insuficiencia hepática

Aunque no se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con alteración hepática, Fortasec debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Contraindicaciones

- Fortasec está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a loperamida clorhidrato o a alguno de sus componentes.
- No se recomienda el uso de Fortasec en pacientes menores de 2 años.
- Fortasec no debe usarse como terapia principal en:
 - Pacientes con disentería aguda, caracterizada por la presencia de sangre en las heces y fiebre elevada.
 - Pacientes con colitis ulcerosa aguda
 - Pacientes con enterocolitis bacteriana causada por organismos invasivos incluyendo *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*.
 - Pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

En general, Fortasec no debe administrarse cuando quiera evitar la inhibición del peristaltismo debido a un posible riesgo de secuelas significativas, como íleo, megacolon y megacolon tóxico. Debe discontinuarse rápidamente el tratamiento si se presentara estreñimiento, distensión abdominal o íleo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con diarrea, especialmente en ancianos y niños, se puede presentar depleción de fluidos y electrolitos. En tales casos, la medida terapéutica más importante es la administración de fluidos apropiados y la reposición de electrolitos. Fortasec no debe administrarse a niños menores de 6 años sin control médico.

En la diarrea aguda, si no se observa mejoría clínica en 48 horas, se interrumpirá el tratamiento. Los pacientes deben ser informados de que deben consultar a su médico en el caso que esta situación ocurriera.

Los pacientes con SIDA que son tratados con Fortasec para la diarrea deben discontinuar el tratamiento al primer signo de distensión abdominal. Se ha informado de casos aislados de megacolon tóxico en pacientes con SIDA y colitis infecciosa tanto por patógenos virales como bacterianos que eran tratados con loperamida clorhidrato.

Aunque no se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática, Fortasec debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. Debe monitorizarse a los pacientes con insuficiencia hepática por si aparecieran síntomas neurológicos.

A pesar que la mayor parte del fármaco es metabolizado, y los metabolitos o el fármaco inalterado se excretan por las heces, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Fortasec cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada e ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo: Aunque no hay constancia de que loperamida presente propiedades teratogénicas o embiotóxicas, antes de administrarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben considerar los beneficios terapéuticos descritos frente a los posibles riesgos potenciales.

Lactancia: Pueden aparecer pequeñas cantidades de loperamida en leche materna. No se recomienda el uso de Fortasec durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Puede aparecer cansancio, mareo o somnolencia durante el tratamiento de la diarrea con Fortasec, por lo que se aconseja no utilizar maquinaria ni conducir vehículos.

Reacciones adversas

- a) **Efectos adversos en pacientes con diarrea aguda**

	LOPERAMIDA CLORHIDRATO	PLACEBO
Nº Pacientes tratados	231	236
Trastornos gastrointestinales Estreñimiento	2'6%	0'8%

Efectos adversos en pacientes con diarrea crónica

	LOPERAMIDA CLORHIDRATO	PLACEBO
Nº Pacientes tratados	285	277
Trastornos gastrointestinales Estreñimiento	5'3%	0'0%
Trastorno del sistema nervioso central y periférico Mareos	1'4%	0'7%

Sobredosificación

Síntomas: se puede presentar como depresión del sistema nervioso central (estupor, coordinación anormal, somnolencia, miosis, hipertonia muscular, depresión respiratoria), retención urinaria, atonía del íleon. Los niños son más sensibles a los efectos sobre el sistema nervioso central que los adultos.

Tratamiento: Si se presentaran síntomas por sobredosis, se puede administrar naloxona como antídoto. Puesto que la acción de la loperamida es mayor que la de naloxona (1 a 3 horas) podría estar indicado un tratamiento repetitivo con naloxona. Por tanto, el paciente

debe ser monitorizado atentamente durante al menos 48 horas para detectar posible depresiones del sistema nervioso central.

Propiedades farmacodinámicas

Loperamida se une a los receptores opiáceos en la pared intestinal. Como consecuencia, inhibe la secreción de acetilcolina y prostaglandinas, por lo tanto reduce el peristaltismo propulsivo, incrementando el tiempo de tránsito en el intestino. Loperamida incrementa el tono del esfínter anal, y así reduce la incontinencia y urgencia.

Debido a su alta afinidad a la pared intestinal y por su metabolismo de primer paso, loperamida difícilmente llega a la circulación sistémica.

Propiedades farmacocinéticas

Loperamida es fácilmente absorbida por el intestino, pero es extraída por completo en el hígado, donde se metaboliza, conjuga y excreta por vía biliar.

La vida de loperamida es de aproximadamente 11 horas dentro de un rango de 9 a 14 horas.

Forma especialidad y composición

Fortasec se presenta en cápsulas cuya composición es: Loperamida Clorhidrato, lactosa, talco, estearato magnésico y dióxido de silicio.

Antisecretores

Racecadotril es un antidiarreico antisecretor intestinal, que ofrece una alternativa terapéutica a los agentes más antiguos del mismo grupo

terapéutico, cuya utilización fue desaconsejada en niños para tratar la diarrea.

Racecadotriilo (Tiorfan®) está autorizado en España para el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de tres meses) y en niños cuando la rehidratación oral y las medidas de apoyo habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.

1) Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de los procesos diarreicos agudos

1) Posología y forma de administración

- Lactantes con más de 3 meses y niños.

La dosis recomendada se determina en función del peso corporal: 1'5mg/Kg por toma, 3 veces al día.

La duración del tratamiento debe mantenerse hasta que se produzcan dos deposiciones normales. El tratamiento no debe prolongarse más de 7 días.

- Adultos y Ancianos

Una cápsula (100mg) tres veces al día, preferentemente antes de las comidas principales, durante no más de 7 días.

- Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda su administración

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda su administración

2) Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Diarrea enteroinvasiva, caracterizada por fiebre y sangre en las deposiciones.
- Diarreas provocadas por antibioterapia
- Embarazo

3) Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lactantes y niños

La administración de Tiorfan Lactantes y Tiorfan Niños no modifica las pautas habituales de rehidratación. Es indispensable recomendar que los niños beban abundante líquido.

En caso de diarrea grave o prolongada con vómitos importantes o falta de apetito, deberá considerarse una rehidratación por vía intravenosa.

La presencia de deposiciones con sangre o pus y fiebre puede indicar la presencia de bacterias invasivas causantes de la diarrea o la existencia de otra enfermedad grave. Por otra parte, no se han realizado estudios con racecadotril en la diarrea causada por antibióticos. Por tanto, racecadotril no deberá administrarse en estos casos.

Tiorfan contiene lactosa. Debido a esto los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la galactosa como insuficiencia

de lactasa de Lapp, por problemas de adsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Este producto no ha sido suficientemente estudiado en la diarrea crónica.

El producto no debe administrarse a lactantes menores de 3 meses, ya que no se han realizado ensayos clínicos en esta población.

El producto no debe administrarse a niños con insuficiencia renal o hepática, cualquiera que sea la gravedad, debido a la falta de información en este grupo de pacientes.

A causa de una posible reducción en la biodisponibilidad, el producto no debe administrarse en caso de vómitos prolongados o incontrolados.

Adultos

Las precauciones tomadas deben ser las mismas que en los pacientes anteriores.

4) Embarazo y lactancia

Embarazo: los estudios de reproducción no muestran efecto tóxico sobre el feto en las especies estudiadas (ratas y conejos). Sin embargo, al carecerse de estudios clínicos específicos, Tiorfan no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Lactancia: debido a la falta de datos sobre el paso de Tiorfan a la leche materna, no debe administrarse a mujeres durante el periodo de lactancia.

5) Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

6) Reacciones adversas

Se han descrito algunos casos de somnolencia durante los ensayos clínicos.

Los efectos adversos descritos, tales como náuseas, vértigo, sed y estreñimiento, son de naturaleza leve y su frecuencia e intensidad son similares a las observadas con el placebo.

Racecadotriilo no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) por lo que no tiene efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Efectos adversos con una incidencia significativa:

RACECADOTRIILO	
Nº Pacientes tratados	473
Estreñimiento	3'4%
Distensión abdominal	1'7%
Dolor de cabeza	2'1%
Dolor abdominal	0'2%

7) Sobredosificación

Se han administrado dosis superiores a 2 gramos en una sola toma, el equivalente a 20 veces la dosis terapéutica, sin que se hayan observado efectos nocivos.

No se han descrito casos de sobredosis.

8) Propiedades farmacodinámicas

Tiorfan es un inhibidor de la encefalinasa, la enzima responsable de la degradación de las encefalinas. De forma selectiva, Tiorfan protege a las encefalinas endógenas fisiológicamente activas a nivel del tubo digestivo.

Es un antisecretor intestinal puro. Disminuye la hipersecreción intestinal de agua y electrolitos inducida por la toxina cólera o la inflamación y no tiene efectos sobre la secreción basal. Tiorfan ejerce una actividad antidiarreica rápida, sin modificar el tiempo de tránsito intestinal.

No produce estreñimiento secundario ni distensión abdominal.

Por vía oral, su actividad es exclusivamente periférica, sin efectos sobre el sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral, racecadotril se absorbe rápidamente. La actividad sobre la encefalinasa plasmática aparece ya a los treinta minutos.

La duración y extensión del efecto del racecadotril están en función de la dosis administrada. El pico de actividad sobre la encefalinasa plasmática se observa aproximadamente 2 horas después de la administración y corresponde a una inhibición del 75% con la dosis de 100mg. La semivida biológica del racecadotril es de 3 horas.

La biodisponibilidad del racecadotriilo no se modifica si se administra con los alimentos, pero la actividad se retrasa aproximadamente una hora y media.

9) Forma especialidad y composición

Tiorfan para lactantes y niños se presenta en sobres que contienen racecadotriilo, lactosa, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.

Tiorfan adultos, en cápsulas, contiene racecadotriilo, gelatina, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

Agentes adsorbentes

Tanato de gelatina es el único agente adsorbente autorizado para uso en niños.

Tanato de gelatina (Tanagel®) está autorizado en España para el tratamiento de diarreas comunes de lactantes y niños, enterocolitis disenteriforme de la infancia, exacerbación de la flora intestinal, diarreas agudas y crónicas.

1) Indicaciones terapéuticas

- Tanagel Polvo 250 mg está indicado en el uso sintomático de diarreas comunes de lactantes y niños, enterocolitis disenteriforme y exacerbación de la flora intestinal.
- Tanagel Comprimidos y Tanagel Cápsulas están indicados en el tratamiento de todas las diarreas del adulto, dispepsias, gastroenteritis, colitis y disentería.

2) Posología y forma de administración

➤ Tanagel sobres 250 mg

El control de los episodios diarreicos varía en función de las necesidades de cada paciente y de la situación clínica asociada.

En general, son de 1.000-1.500 mg/día, lo que se traduce en 4 a 6 sobres, en varias tomas, en la administración a lactantes y niños, en casos de diarrea común, enterocolitis disenteriforme de la infancia y exacerbación de la flora intestinal.

➤ Tanagel Comprimidos y Cápsulas

Tanagel cápsulas, de cuatro a seis cápsulas al día al igual que para Tanagel comprimidos, lo que hace unos 2000-3000 mg/día.

➤ Pacientes con insuficiencia renal

No existe información específica referida al empleo de Tanagel Cápsulas duras y Tanagel Comprimidos por lo que no se deben administrar estos medicamentos a estos pacientes.

➤ Pacientes con insuficiencia hepática

No existe información específica referida al empleo de Tanagel Cápsulas duras y Tanagel Comprimidos por lo que no se deben administrar estos medicamentos a estos pacientes.

3) Contraindicaciones

- Tanagel polvo 250 mg

El producto está contraindicado en las siguientes circunstancias:

Hipersensibilidad al tanato de gelatina, ácido tánico o gelatina.

Existencia de bacterias enteroinvasivas y procesos ulcerativos e inflamatorios gastrointestinales.

Si se produce sangrado rectal o fiebre elevada

- Tanagel comprimidos y cápsulas.

Está contraindicado en las siguientes situaciones:

-Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Estados convulsivos.

Insuficiencia renal en fase terminal.

Insuficiencia hepática en fase terminal.

Pancreatitis.

Estenosis pilórica.

4) Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Tanagel polvo 250 mg

La depleción de electrolitos que puede producirse en pacientes con diarrea hace necesaria la reposición de agua y electrolitos.

-No se debe administrar el producto en pacientes que presenten náuseas, vómitos o dolor abdominal no diagnosticado, salvo mejor criterio médico.

-No se debe utilizar más de dos días o en presencia de fiebre, salvo mejor criterio médico.

-Se debe usar con precaución en caso de que el paciente sufra hepatopatías y nefropatías.

- Tanagel comprimidos y cápsulas

Debido al tipo de afecciones tratadas con estos medicamentos, se recomiendan las siguientes pautas referidas a alimentación y bebidas:

-Mientras dure la administración es conveniente beber gran cantidad de agua y otros líquidos.

-Para que este medicamento sea efectivo es recomendable seguir una dieta pobre en fibra, incluyendo: arroz, zanahoria, pan tostado, zumo de limón, etc.

-Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico positivo en control de dopaje.

5) Embarazo y lactancia

➤ Tanagel polvo 250 mg

No se ha encontrado información específica al respecto, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo o la lactancia sin consultar previamente con el médico.

➤ Tanagel comprimidos y cápsulas

No se ha encontrado información específica al respecto, sin embargo, teniendo en cuenta los componentes activos por separado, se puede concluir lo siguiente.

Embarazo: no se han realizado estudios controlados en humanos con la asociación, no obstante, los alcaloides del extracto de belladona como los del extracto de opio atraviesan la barrera placentaria, por lo que no se

recomienda el uso de estos medicamentos en mujeres embarazadas.

Lactancia: debe tenerse en cuenta la relación riesgo-beneficio, ya que los alcaloides del extracto de belladona como los del extracto de opio se excretan en la leche materna.

6) *Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria*

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

7) *Reacciones adversas*

El perfil de seguridad del medicamento se relaciona con los respectivos perfiles de seguridad de ácido tánico y gelatina por separado en el caso de Tanagel Polvo, para Tanagel Comprimidos y Cápsulas debemos incluir también, extracto de belladona y extracto de opio.

a) *Gelatina*

Se realizó un estudio sobre la eficacia de gelatina en la prevención de diarrea. Para ello estudiaron a 60 pacientes ingresados en Unidades Médico-Quirúrgicas y de Cuidados Intensivos en los que se inició alimentación enteral por sonda, administrándoseles a algunos gelatina en dicha alimentación. 15 de los 60 sujetos estudiados (25%) desarrollaron diarrea. Los pacientes que recibieron gelatina presentaron un número significativamente menor de deposiciones líquidas y un número mayor de deposiciones con heces normales que el grupo que no recibió el preparado de gelatina. En este estudio igualmente se indicó que el uso

abusivo de sustancias de tipo gelatina era susceptible de provocar cuadros obstructivos intestinales.

Tanino/Tanatos

En un estudio se notificó un caso de intoxicación con lesiones histológicas que comprendían nefrosis, edema intersticial del músculo y despegamiento de los villi intestinales. En el análisis patológico y bioquímico de los especímenes, se encontró un elevado contenido en tanino tanto en hígado como en tracto gastrointestinal.

Otra experiencia clínica, relacionada con el uso de sales de tanino en el tratamiento de episodios diarreicos, estudiaron a 186 pacientes que fueron asignados a recibir de modo aleatorio sales de tanino o carbón activado. En el grupo que recibía sales de tanino la frecuencia de de quejas en relación con la aparición de dolor abdominal de intensidad moderada a severa fue menor que en el grupo de carbón activado (50% frente a 82%). La tolerancia de ambos preparados fue buena.

Extracto de belladona/Atropina

A las dosis contenidas en Tanagel Cápsulas y Tanagel Comprimidos y siguiendo la posología prescrita, la toxicidad derivada de la administración de belladona resulta mínima tal y como ha quedado demostrado en las experiencias clínicas analizadas. No obstante, los teóricos efectos adversos causados por la administración de un preparado anticolinérgico, derivan de su acción antimuscarínica. Los efectos adversos descritos comprenden sequedad de boca, visión borrosa, fotofobia y taquicardia. Ocasionalmente se han descrito reacciones de hipersensibilidad con rash cutáneo.

Extracto de opio/morfina

Al igual que se ha referido en el epígrafe correspondiente a belladona, a las dosis contenidas en Tanagel Cápsulas y Tanagel Comprimidos y siguiendo la posología prescrita la toxicidad derivada de la administración de opio resulta mínima tal y como ha quedado demostrado en las experiencias clínicas analizadas. No obstante desde una perspectiva teórica los eventuales efectos adversos que se pudieran derivar de la administración de este fármaco comprenden:

- náuseas y vómitos,
- depresión del sistema nervioso central,
- dependencia física y tolerancia.

Otros efectos secundarios son la concentración de las pupilas, somnolencia, miosis, letargia, bradicardia, bradipnea, hipotensión, hipotermia.

8) Sobredosificación

➤ Tanagel polvo 250 mg

Dada la concentración en la que se encuentran el principio activo, es prácticamente imposible que una sobredosificación con Tanagel Polvo para suspensión oral.

➤ Tanagel Comprimidos y Cápsulas

Dada la concentración en la que se encuentran los principios activos, es prácticamente imposible que una sobredosificación con Tanagel Cápsulas o Tanagel Comprimidos produzca ningún síntoma, sin embargo, si

los hubiera serían de tipo anticolinérgico, como sequedad de boca, visión borrosa, taquicardia o fotofobia, por la presencia de atropina, así como náuseas, vómitos o depresión del sistema nervioso central, por la presencia de morfina.

9) Propiedades farmacodinámicas

a) Tanato de Gelatina

La gelatina es una proteína de carácter hidrófilo que se obtiene a partir del colágeno o de sustancias vegetales que actúa protegiendo mecánicamente la mucosa inflamada contra los ácidos y álcalis que las fermentaciones bacterianas o putrefacciones producen en el trayecto entérico.

El tanato de gelatina es un preparado astringente cuyo mecanismo de acción consiste en precipitar las proteínas superficiales de la mucosa gastrointestinal, impidiendo las secreciones. Adicionalmente es capaz de formar precipitados insolubles con metales pesados, alcaloides y glicósidos.

El tanato de gelatina crea un mal ambiente para el crecimiento de gérmenes.

Extracto de Belladona

Las drogas anticolinérgicas actúan como antagonistas competitivos en los receptores colinérgicos muscarínicos, previniendo el acceso de la acetilcolina. Esta interacción no produce los normales cambios en la membrana celular que son vistos con la acetilcolina. Los efectos de las drogas anticolinérgicas pueden ser superados por el

aumento de la concentración local de acetilcolina en el receptor muscarínico. Hay diferencias entre la potencia de las drogas anticolinérgicos (atropina, escopolamina, y glicopirrolato), que pueden ser explicadas por las subclases de receptores muscarínicos colinérgicos y por la variación en la sensibilidad de los diferentes receptores colinérgicos. Por ejemplo los efectos de la gastrointestinal son mayores que con la escopolamina.

Extracto de Opio

Su acción antidiarreica se debe a la activación de receptores μ y d situados en las terminaciones nerviosas de los plexos mientéricos, a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, produciendo una inhibición de la liberación de neurotransmisores implicados en la regulación de la motilidad intestinal. Su acción también se debe, en mayor o menor medida, según su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, a su acción sobre el sistema nervioso central. El resultado es un retraso en el vaciamiento gástrico y en el tránsito intestinal, por disminución del peristaltismo propulsivo. Este retraso aumenta el tiempo de contacto del contenido intestinal con la mucosa, permitiendo mayor absorción de agua y electrolitos, conduciendo a un aumento de la consistencia de las heces. Además tiene discreto efecto reductor de la secreción intestinal, sobre todo la provocada por la toxina del cólera, e impiden la liberación de prostaglandinas.

Las dosis antidiarreicas son inferiores a las necesarias para producir analgesia, siendo su efecto mayor por vía oral.

El extracto de opio presenta un efecto antidiarreico por su baja dosis de morfina, insuficiente para analgesia.

Específicamente en relación con morfina, la principal sustancia activa del extracto de opio, este fármaco es responsable fundamental de la actividad del opio aunque el resto de alcaloides también pueden contribuir. A nivel de tracto gastrointestinal produce disminución de la actividad rítmica propulsiva, induciendo un retraso en el tiempo de tránsito intestinal y espasmo del esfínter anal provocando en su conjunto al estreñimiento. Adicionalmente produce retraso en el vaciamiento gástrico y enlentecimiento de la absorción de medicaciones orales administradas de forma simultánea.

Los mecanismos de actuación implican tanto efectos centrales como acciones periféricas sobre receptores opioides en el plexo entérico.

10) Propiedades farmacocinéticas

a) Tanato de Gelatina

La actividad de tanato de gelatina se ejerce localmente a nivel de tracto digestivo. La administración conjunta con gelatina permite que la hidrólisis del fármaco se produzca en estómago con lo que se uniría a la mucosa gástrica. La presencia de gelatina hace que dicha hidrólisis se verifique en intestino donde el ácido tánico puede actuar de forma directa ejerciendo sus propiedades astringentes y antiinflamatorias.

Extracto de Belladona

La atropina, como la escopolamina, es una amina terciaria soluble en lípidos y capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer algunos efectos sobre el Sistema Nervioso Central. La vida media de eliminación de la atropina es de 2-3 horas, con sólo el 18% de la atropina excretada sin cambios. La atropina parece que experimenta hidrólisis en

plasma con la formación de metabolitos inactivos de ácido trópico y tropina.

Extracto de Opio

Morfina presenta, en condiciones basales, una rápida absorción, una amplia distribución y un rápido aclaramiento plasmático que se verifica fundamentalmente a través de biotransformación hepática con un efecto de primer paso del 70%. Se metaboliza a ácido 3 glucurónico que es farmacológicamente inactivo. Por su parte el ácido 6 glucurónico es un metabolito ampliamente activo de efectos clínicos no determinados en su totalidad. Otra vía metabólica es la N-desmetilación a normorfina. Los metabolitos polares se aclaran en riñón. Al ser una sustancia relativamente hidrofílica su penetración y eliminación del Sistema Nervioso Central es relativamente lenta.

11) Forma especialidad y composición

- Tanagel Polvo 250 mg contiene solamente Tanato de Gelatina.
- Tanagel Comprimidos consta de Tanato de Gelatina, extracto de Belladona, extracto de Opio, Almidón de arroz y estearato de magnesio.
- Tanagel Cápsulas contiene los mismos principios activos y excipientes que Tanagel Comprimidos pero en unas concentraciones diferentes.

Conclusiones

En este proyecto se desea exponer un producto farmacéutico que disponga de la mayor variedad de especialidades disponible pues dicha

característica permite llegar a todos los consumidores. A pesar de ser un medicamento, no deja de ser un producto que tiene que dar beneficios y dejar fuera del mercado a parte de la población como son los niños y lactantes excluiría a los pacientes que más sufren de la dolencia a la que va destinado el producto. Esta característica excluye a Fortasec, que sólo se permite su uso a niños mayores de dos años, y que al tener sólo una especialidad en forma de cápsulas duras hace difícil su consumo a la mayoría de niños.

Entre Tiorfan y Tanagel se elegirá a éste último pues tiene una comercialización de 3 especialidades con autorización en España. Si además se estudia la capacidad de acción del medicamento, en las especialidades de Tanagel cápsulas y Comprimidos cumple su capacidad de antidiarreico adsorbente y además por los extractos de belladona y opio tiene capacidad antimotilidad, lo cual le confiere dos propiedades antidiarreicas en un solo medicamento. Además, estudios recientes sobre la capacidad del Tanagel en lactantes de 4 meses como en estudios bioquímicos resaltan sus buenos resultados frente a otras terapias de recuperación de la diarrea como por sus propiedades antiinflamatorias, lo cual hace que el Tanagel sea un producto con un potencial de comercialización sin explotar en su totalidad.

Glosario

Acetilcolina: Mediador químico de los nervios colinérgicos. Produce vasodilatación de las arterias y de los capilares, refuerza las contracciones del tubo digestivo y desencadena la contracción y la hipersecreción de los bronquios.

Alcaloide: Cada uno de los compuestos orgánicos nitrogenados de carácter básico producidos casi exclusivamente por vegetales. En su mayoría producen acciones fisiológicas características, en que se basa la acción de ciertas drogas, como la morfina, la cocaína y la nicotina. Muchos se obtienen por síntesis química.

Antibioterapia: Empleo terapéutico de sustancias antibióticas.

Anticolinérgico: Fármaco o sustancia que bloquea la acción de la colina, así como la transmisión sináptica de los nervios parasimpáticos.

Atropina: Alcaloide de la Belladona. Tiene efecto anticolinérgico, disminución de las secreciones y relajación de la musculatura lisa digestiva y urinaria.

Barrera Hematoencefálica: Pared de los capilares encefálicos, rodeada de glía, que dificulta o impide el paso de determinadas sustancias de la sangre al sistema nervioso.

Bradycardia: Disminución de la frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto. Puede ser un fenómeno fisiológico y asintomático en casos de vagotonía, en los deportistas, etc.

Bradipnea: Frecuencia respiratoria anormalmente baja.

Citoquina: Polipéptido responsable del crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células.

Colitis: Inflamación de la mucosa del intestino grueso, que origina síntomas de diarrea, dolor y distensión abdominal, flatulencia y deshidratación.

Disenteriforme: Dícese de la enteritis en las cuales las evacuaciones se parecen a las de la disentería.

Distensión: Estado dilatado de cavidades orgánicas (abdomen), órganos huecos (intestino, estómago, pericardio, abdomen, vejiga, vesícula biliar, vena cava) y órganos macizos (cápsula hepática, etc.), que pueden experimentar un cierto grado de aumento de su contenido sin romperse.

Encefalina: Endorfina natural con acción analgésica que se encuentra en el cerebro y que tiene gran afinidad con los receptores de la morfina; regula el dolor.

Encefalinasa: Enzima implicada en la degradación metabólica de determinados péptidos reguladores circulantes.

Enfermedad celíaca: Enfermedad autoinmune caracterizada por una inflamación crónica de la parte proximal del intestino delgado yeyuno, causada por la gliadina, un elemento del gluten presente en cereales como el trigo, cebada, centeno, etc.; la gliadina provoca una reacción en el intestino delgado con inflamación que causa aplanamiento de las vellosidades que recubren el intestino e interfiere en la absorción de nutrientes.

Enfermedad de Crohn: Enfermedad crónica inflamatoria que puede afectar a cualquier tramo del intestino delgado (duodeno, yeyuno o íleon) o grueso, caracterizada por una inflamación aguda y crónica que afecta a todo el espesor de la pared intestinal.

Enteritis: Inflamación de la mucosa intestinal.

Enterocolitis disenteriforme: inflamación intestinal debida a una infección.

Escopolamina: Fármaco antagonista de receptores colinérgicos muscarínicos, con acciones semejantes a las de la atropina.

Estenosis pilórica: Es un estrechamiento del píloro, la abertura que va del estómago al intestino delgado.

Folato: Sustancia necesaria para la síntesis, la reparación y el funcionamiento del ADN y el ARN.

Glía: O Neuroglia, conjunto de células provistas de largas prolongaciones ramificadas, que están situadas entre las células y fibras nerviosas, tanto en la sustancia gris como en la blanca, y que, al parecer, desempeñan una función trófica.

Glicopirrolato: Pertenece a una clase de medicamentos llamados anticolinérgicos. Reduce la producción de acidez del estómago al bloquear la actividad de cierta sustancia natural en el cuerpo.

Hepatopatía: Nombre genérico dado a todas las afecciones del hígado.

Hipotensión: Tensión sanguínea por debajo de la requerida para un buen funcionamiento del metabolismo.

Hipotermia: Disminución de la temperatura corporal que desciende por debajo de 35°C. Las causas pueden ser la exposición al frío, la desnutrición, el hipotiroidismo, etc.

Íleo paralítico: Disminución o ausencia de peristaltismo intestinal, que puede aparecer tras la cirugía abdominal, tras una lesión peritoneal o asociado a distintas patologías. Se caracteriza por hipersensibilidad y distensión

abdominal, ausencia de ruidos intestinales, náuseas y vómitos. También se denomina íleo adinámico.

Íleo: Paralización del movimiento peristáltico del intestino, que se puede manifestar por una distensión abdominal, náuseas y vómitos.

Inervación: Acción del sistema nervioso en las funciones de los demás órganos del cuerpo del animal.

Insuficiencia renal: Fallo agudo de la función de los riñones que se manifiesta por una detección total o casi total de la emisión espontánea de la orina.

Isquemia: Disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo de una parte del cuerpo, producida por una alteración normal o patológica de la arteria o arterias aferentes a ella.

Letargia: Estado de somnolencia o estupor profundo.

Letargo: Síntoma de varias enfermedades nerviosas, infecciosas o tóxicas, caracterizado por un estado de somnolencia profunda y prolongada.

Metabolismo de primer paso: inactivación que puede sufrir un fármaco antes de alcanzar la circulación sistémica. Algunos fármacos (ácido acetilsalicílico, petidina, propanolol) son metabolizados en proporción importante debido a este primer paso por el hígado, lo que determina disminución de su biodisponibilidad. Por extensión, en ocasiones también se refiere como metabolización de primer paso, la que pueda tener lugar en la luz intestinal (a cargo de bacterias intestinales)

Metabolito: Sustancia que toma parte en algún proceso metabólico.

Miosis: Estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris.

Morfina: Alcaloide sólido, muy amargo y venenoso, que cristaliza en prismas rectos e incoloros; se extrae del opio, y sus sales, en dosis pequeñas, se emplea en medicina como medicamento soporífero y anestésico. La morfina se metaboliza principalmente en la morfina-3-glucurónido (M3G) y la morfina-6-glucurónido (M6G) a través de. Alrededor del 60% de la morfina se convierte en M3G, y 10.6% se convierte en M6G. La morfina también puede ser metabolizada en pequeñas cantidades de normorfina, la codeína y la hidromorfona

Motilidad gastrointestinal: es la acción fisiológica del tubo digestivo encargada de desplazar el contenido de la boca hacia el ano. La actividad de las células musculares circulares son las responsables del desplazamiento del quino por el tubo digestivo. Ayuda a las funciones de digestión, secreción y adsorción de sustancias.

Muscarínico: Se dice del receptor acetilcolinérgico que es activado por la muscarina.

N-desmetilación: Reacción química por la cual una sustancia pierde un radical metilo.

Nefropatía: Nombre genérico de todas las afecciones de los riñones. Según que afecten electivamente los glomérulos, los tubos, el tejido intersticial o los vasos, se distinguen: las glomerulopatías, las tubulopatías, las nefropatías intersticiales y las vasculares.

Plexo mientérico: Plexo situado en la túnica muscular del intestino (entre el estrato de fibras circulares y longitudinales), de naturaleza parasimpática. Está constituido por fibras y neuronas y regula (aumentan) la tonicidad y el peristaltismo intestinal. También se le denomina plexo de Auerbach.

Probiótico: Alimento que contiene microorganismos vivos beneficiosos para quien los ingiere al permanecer vivos en el intestino y contribuir al equilibrio de la flora bacteriana; así el yogur, leche fermentada, etc.

Prostaglandina: Sustancias derivadas de ácidos grasos no saturados con la misma estructura carbonada formada por un núcleo pentagonal y dos cadenas laterales. Se conocen numerosas prostaglandinas, distribuidas en 6 clases (denominadas de la A a la F) según la estructura del núcleo y en 3 series según la fórmula de las cadenas laterales.

Prostaglandina: Uno de los compuestos perteneciente a los ácidos grasos básicos de 20 carbonos, que contienen un anillo ciclopentano.

Quinolona: Antibacteriano quimioterápico que actúa inhibiendo la actividad de la topoisomerasa, enzima que produce el superenrollamiento de la cadena del DNA bacteriano.

Resección intestinal: extirpación de una parte del intestino.

Tenesmo rectal: Deseo continuo, doloroso e ineficaz de defecar debido a una irritación del recto.

**DOCUMENTO
Nº2:**

**MEMORIA
DESCRIPTIVA**

ÍNDICE DOCUMENTO N°2

1. Localización	47
2. Descripción del proceso de producción de Tanato de Gelatina	48
3. Descripción del proceso de fabricación	51
Diagrama de bloques	51
Fabricación Tanagel Sobres	52
Tanagel Cápsulas	53
Tanagel Comprimidos	54
5. Producción	91
6. Legislación	92

1. Localización

La ubicación de la planta de producción de Tanagel se efectuará en el Parque Científico-Tecnológico de Almería, a partir de ahora nos referiremos a él como PITA.



1 Situación PITA

La parcela escogida por su ubicación dentro del PITA teniendo en cuenta las necesidades logísticas para la carga y descarga de materias ha sido la numerada como SA2-37. Una parcela con una superficie de 3232'97 m².

La localización de este centro tecnológico es extremadamente buena debido a su unión directamente con la autovía A-7 del Mediterráneo para un transporte de las materias primas como productos terminados excelente. Y llegado el caso de ampliar la producción internacional PITA se encuentra a menos de 6 kilómetros del aeropuerto.

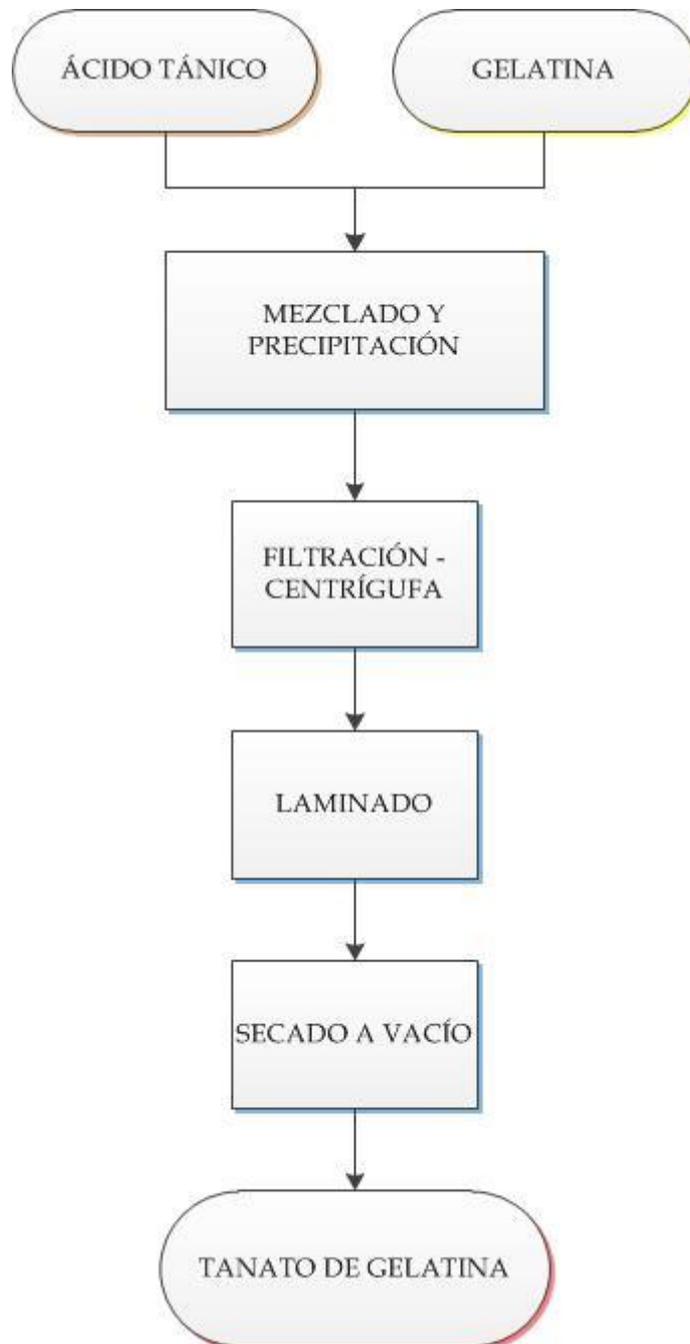


2 Parcelario

2. Descripción del proceso de producción de Tanato de Gelatina

Al año, esta planta fabricará unas 19'36 Toneladas al año de Tanato de Gelatina, repartidas en las especialidades por lotes.

En la producción de Tanato de Gelatina se tarda en obtener un lote 24 horas y queda resumido dicho proceso como:



1 Diagrama de bloques de fabricación Tanato de Gelatina

La producción de Tanato de Gelatina comienza con la disolución de sus materias primas, gelatina, generalmente de origen porcino, aunque en ocasiones se puede fabricar con origen bovino, y el ácido

tánico. Ambos se disuelven muy bien en sus respectivos reactores a temperaturas distintas para ser mezclados en un reactor discontinuo de capacidad nominal de 528l (Anejo I). En dicho reactor se lleva a cabo la reacción entre la gelatina y el ácido tánico formando el Tanato de Gelatina., esta mezcla es agitada por unas palas de flujo axial con una potencia de 4'97J/s.

Esta reacción es muy rápida y necesita supervisión continua para en el caso que necesite rectificar alguno de sus factores se haga lo más rápidamente posible y así favorecer la precipitación del producto de forma libre pero controlada. Tras un tiempo de reacción de unas 5 horas (Anejo I) se extrae el precipitado.

La siguiente fase en la producción es la filtración-centrífuga, llevada a cabo en dos veces. Durante esta parte del proceso, el producto pasa de ser un producto muy húmedo a pasar a ser algo menos húmedo pero necesita ser extraída toda la humedad posible.

El producto al salir de la filtración-centrífuga, lo hace de forma muy compacta en la torta extraída y es necesario adecuar el tamaño de partícula lo más homogéneo posible. Para ello se usa una laminadora, inicialmente esta máquina se usaba para el procesado de cacao. Se compone en la tolva de llenado de dos filas de dientes para una primer molienda y ruptura de los bloques pasando a una cinta transportadora que los lleva a unos rodillos los cuales pulverizan los pequeños pedazos anteriormente formados, cayendo a unos barreños a través de los cuales se lleva el producto a la fase de secado.

El secado a vacío se hace a través de un secadero rotatorio de forma bicónico, de manera que se facilite el vaciado el producto seco.

Este secadero consigue un vacío casi completo reduciendo la temperatura de evaporación del agua drásticamente, de esa forma el producto no sufre por temperaturas elevadas y se consigue extraer no sólo la humedad libre sino también la acumulada en los poros internos del producto, por eso es tan importante que el Tanato de Gelatina llegue a esta fase homogéneo en su forma, para garantizar el secado de toda su masa por igual.

3. Descripción del proceso de fabricación

El objetivo de la planta es la fabricación de las tres especialidades de Tanagel a partir de su principio activo, Tanato de Gelatina y los excipientes correspondientes, según especialidad.

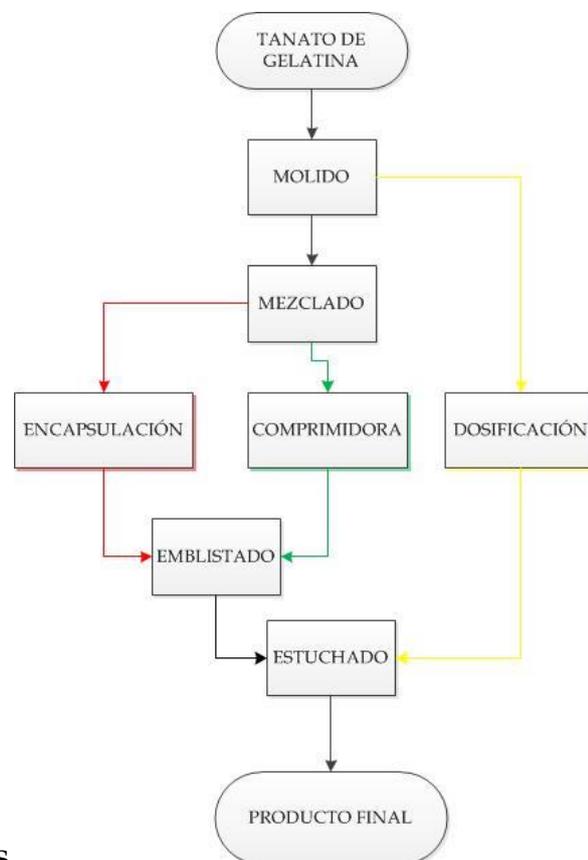


Diagrama de bloques

2 Diagrama de bloques producción

Las tres especialidades parten de un mismo punto, que es el molino, pero a partir de ahí las tres sufren distintos tratamientos.

Fabricación Tanagel Sobres



3 Estuche Tanagel sobres

Esta especialidad parte del tanato de gelatina sin moler, cuando se asigna un lote del principio activo a esta especialidad pasa a la fase de molino y de ahí a la dosificación, en la cual, el polvo homogéneo del molido es introducido en sobres de celulosa para la presentación de Tanagel sobres.



Ya es esta fase los sobres pasan a la fase de estuchado, siendo colocados dentro del estuche junto con el prospecto.

El tamaño de un lote parte de 70 kg de Tanato de gelatina, lo cual da aproximadamente una producción de 14.000 estuches de 20 sobres por estuche.

Tanagel Cápsulas



4 Estuche Tanagel Cápsulas

La especialidad del Tanagel Cápsulas se compone de varias sustancias que tras el molido del principio activo, se mezclan en un molino biconico y pasan a la encapsuladora.



Un tamaño de lote de 100 kg da una producción aproximada de 12000 estuches, a 15 cápsulas por estuche.

Una vez que se tienen las cápsulas pasan a la máquina de emblistado que forma un blíster por cada 15 capsulas los cuales continúan a la fase de estuchado para obtener el producto final.

Tanagel Comprimidos



5 Estuche Tanagel comprimidos

Un lote de Tanagel Comprimidos una vez formulado pasa a la fase de mezclado y posteriormente a la fase de compresión, en la cual se obtienen los comprimidos listos para el emblistado y estuchado.



100 kg de mezcla nos da una producción de unos 11400 estuches, con 15 comprimidos cada estuche.

A continuación se pasa a detallar cada fase de todas las especialidades de una forma más detallada.

Molido

La primera fase, en todas las especialidades es la misma, la homogenización del Tanato de Gelatina a través del molido. Se lleva a cabo a través del molino FitzMill, modelo M5A. El diseño del FitzMill permite al usuario tratar tanto productos mojados como secos, con la capacidad de variar el tamaño del producto final.



6 Molino Fitz Mill

El producto se alimenta por gravedad desde la bandeja que está unida en una sola pieza con el cuello y llega al rotor, de cuchilla /impacto reversibles. La arista de impacto pulveriza, emulsiona y

convierte en puré, y el borde en cuchilla, granula, pica y determina tamaños.



7 Cuchillas del molino Fitz Mill

El Tanato de gelatina pulverizado cae a un contenedor en el cuál es guardado en producto intermedio hasta su uso en la siguiente fase.

Dosificación de sobres

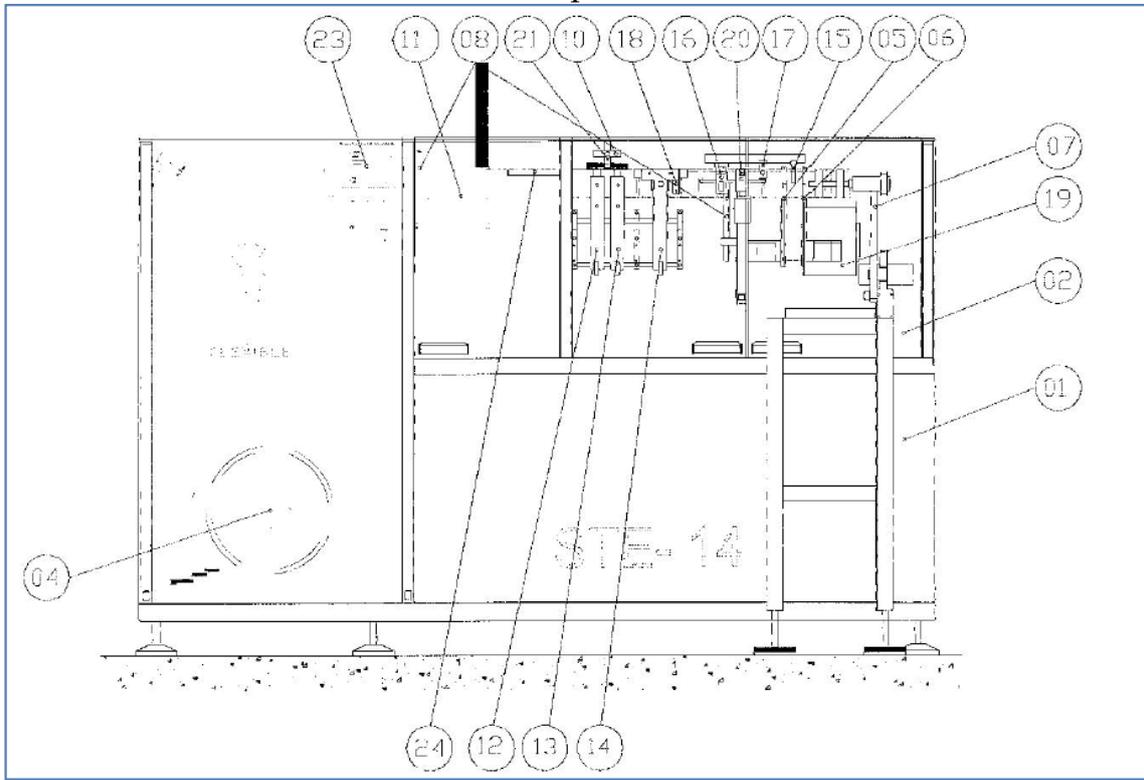
La dosificación de sobres se lleva a cabo en la máquina ensobradora STE-14D, es una máquina diseñada para el envasado en sobres de fondo plano confeccionados a partir de bobina de material termosoldable.

El formato de Tanagel Sobres es el de sobre unido con incisiones



8 Presentación de sobres

Una vista frontal de la máquina:



Cuyas partes señaladas son:

Tabla 1 Partes de la ensobradora STE

01 Bancada	13 Soldador vertical
02 Protecciones	14 Soldador superior
03 Grupo motriz	15 Arrastre de papel
04 Desbobinador	16 Fococélula
05 Tijeras	17 Muesca de desgarre
06 Tijeras dobles	18 Codificadora a presión
07 Transfer	19 Rampa de salida
08 Guías papel	20 Incisiones
09 Encoder	21 Boca de aspiración
10 Accionamiento dosificador	22 Cinta de salida
11 Soldador inferior	23 Cuadro Display
12 Soldador vertical	24 Abridor

Al iniciar el ciclo productivo se debe dotar a la ensobradora del material necesario para el confeccionamiento de los sobres. Se coloca la bobina en su lugar (04), una vez desbobinada y bien ajustada se llena el grupo de dosificación con Tanato de Gelatina y se pone en marcha la máquina teniendo precaución de que las puertas estén cerradas pues el sistema de alarma de la máquina no dejaría funcionar a ésta si están abiertas.

El funcionamiento de la máquina ensobradora va pasando la bobina desenrollada por una serie de rodillos, los cuales van guiando el papel hasta llegar a las Guías papel (08), en este grupo conviene introducir suavemente la bobina en forma de "V", quedando la cara termosoldable de la bobina en la parte interior de la "V".

La función de éstas es la de llevar guiada la bobina por las diferentes estaciones de conformado, para llegar a confeccionar el producto final.

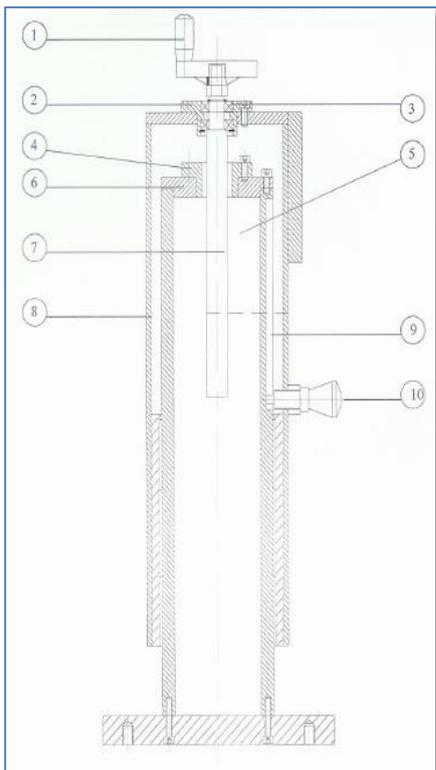
En la siguiente estación se encuentra el Abridor (24) que tiene la función de abrir la bobina doblada en "V". Como nuestro modelo es Dúplex, incorpora la Soldadura Vertical Dúplex (13) entre la Soldadura Vertical (12) y la Soldadura Superior (14), con la función de soldar el lateral del 2º sobre. Al ser modelo dúplex también se duplicará la boquilla para dosificar los dos sobres.

- Soldadura Inferior (11): Tiene la función de soldar la parte inferior del sobre, se sitúa entre las Guías de Papel (08) y el Abridor (24).
- Muesca de desgarre o de fácil apertura (17): Hay dos tipos, la lineal situada en los soldadores verticales y la triangular situada entre las Incisiones (20) y el Arrastre de Papel (15), está accionada a través de un pistón neumático.

- Incisiones (20): tiene la función de perforar ligeramente la unión de los sobres para facilitar la posterior separación de éstos, está situada entre la Fotocélula (16) y la Muesca de Desgarre (17).
- Transfer de Salida (07) Está situado delante del sobre en la zona de corte y a través de las ventosas sujeta el sobre y lo traslada.
- Cinta de salida (22): Es el lugar donde son depositados los sobres y está situada delante de la Rampa de Salida (19) de la máquina.
- Bocas de Aspiración (21): Puede estar situado delante o en los laterales del Accionamiento del Dosificador (10) y no llega al sobre.
- Codificación por Presión (18): Está situado entre el Soldador Superior (14) y la Fotocélula (16), su función es darle una codificación al sobre.
- Vibrador de Embudo: Está situado en un lateral del embudo y su función es la de hacer vibrar el embudo para que el producto deslice fácilmente por el embudo sin posibilidad de que quede ningún resto de producto en él.
- Tijera dúplex (6): está situada entre la Tijera (5) y la Rampa de Salida, su función es la de hacer un segundo corte el papel.
- Introdutor de Producto: Está situado encima del Accionamiento del Dosificador (10), su función es introducir el producto en el interior del sobre.

- Soldadura Vertical Dúplex (13): Está situada entre la Soldadura Superior (14) y la Soldadura Vertical (12), su función es la de hacer una segunda soldadura al papel.

El producto es dosificado en el sobre desde el Equipo Dosificador Sinfín, situado sobre el introductor del producto, en las tolvas, con una capacidad de 17 kg cada una.



<u>1</u>	<u><i>Volante de regulación</i></u>
<u>2</u>	<u><i>Caja de rodamiento</i></u>
<u>3</u>	<u><i>Rodamiento □15x□32x9</i></u>
<u>4</u>	<u><i>Casquillo centraje husillo</i></u>
<u>5</u>	<u><i>Soporte caja bornes</i></u>
<u>6</u>	<u><i>Centraje husillo</i></u>
<u>7</u>	<u><i>Husillo</i></u>
<u>8</u>	<u><i>Soporte cuerpo</i></u>
<u>9</u>	<u><i>Columna</i></u>
<u>10</u>	<u><i>Pomo posicionador</i></u>

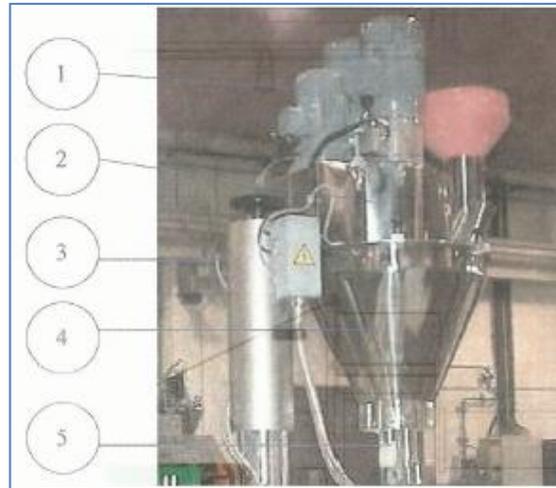
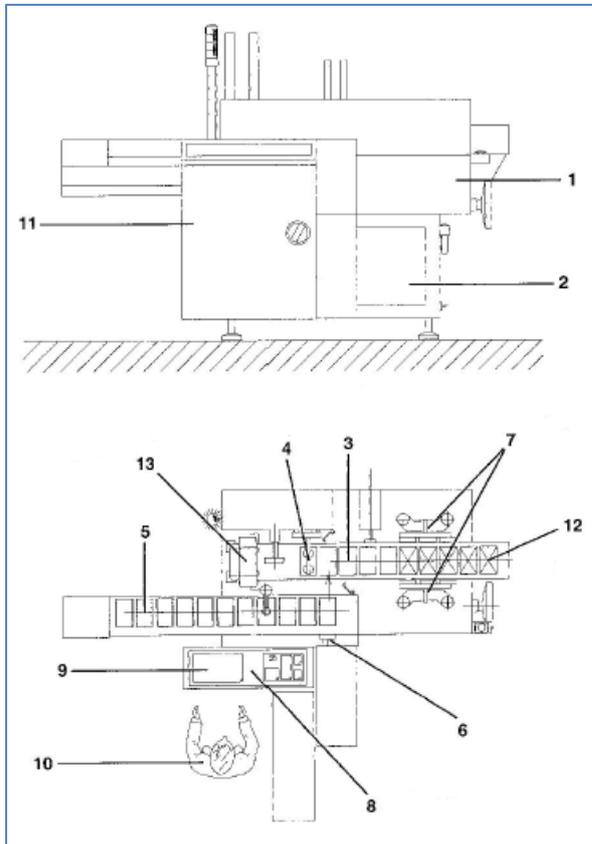


Tabla 2 Grupo Tolva

1	<i>Grupo motriz</i>
2	<i>Grupo protecciones Sinfín</i>
3	<i>Grupo estructura Sinfín</i>
4	<i>Grupo Tolva</i>
5	<i>Utillaje</i>

Estuchado

El estuchado de los sobres se lleva a cabo por la Estuchadora Horizontal con movimiento intermitente K150. Esta máquina permite estuchar todos los productos farmacéuticos fabricados en Laboratorios Durban S.A., tanto sobres como blíster de comprimidos y cápsulas, el funcionamiento es exactamente el mismo, tan sólo varía el material de acondicionamiento usado y sus dimensiones.



9 Vista frontal y cenital

Tabla 3 Partes de la estuchadora

1	Base
2	Motorización
3	Transporte de estuches
4	Abertura estuches
5	Transporte de producto
6	Introducción de producto
7	Cierre de estuches
8	Armario aparatos eléctricos
9	Panel operador
10	Posición operador
11	P.L.C. (Interior armario equipos eléctricos)
12	Salida estuche confeccionado
13	Almacén estuches vertical

La K150 es una máquina automática que permite para la introducción de productos en forma individual y múltiple dentro de un estuche previamente formado. Además permite la introducción junto a los productos de accesorios de servicio como los prospectos.

La máquina dispone de un almacén de estuches, en el cual por medio de ventosas y de un sistema para el vacío Venturi se retiran los estuches y se depositan en la cadena de transporte.

El estuche arrastrado por las cadenas de transporte es posicionado en una línea paralela a la cadena de cajones denominada cadena de estuches.

Durante el desplazamiento a lo largo de la línea por medio de dientes de la cadena de estuches, el estuche es formado y preparado para recibir el producto.

El producto, en este caso sobres de Tanagel, pero podrían ser los blíster de Tanagel cápsulas o comprimidos, se introducen dentro de los estuches por medio de empujadores.

Los empujadores disponen de un dispositivo de seguridad que hace retroceder la guía de los mismos en la eventualidad que el producto entre con dificultad.

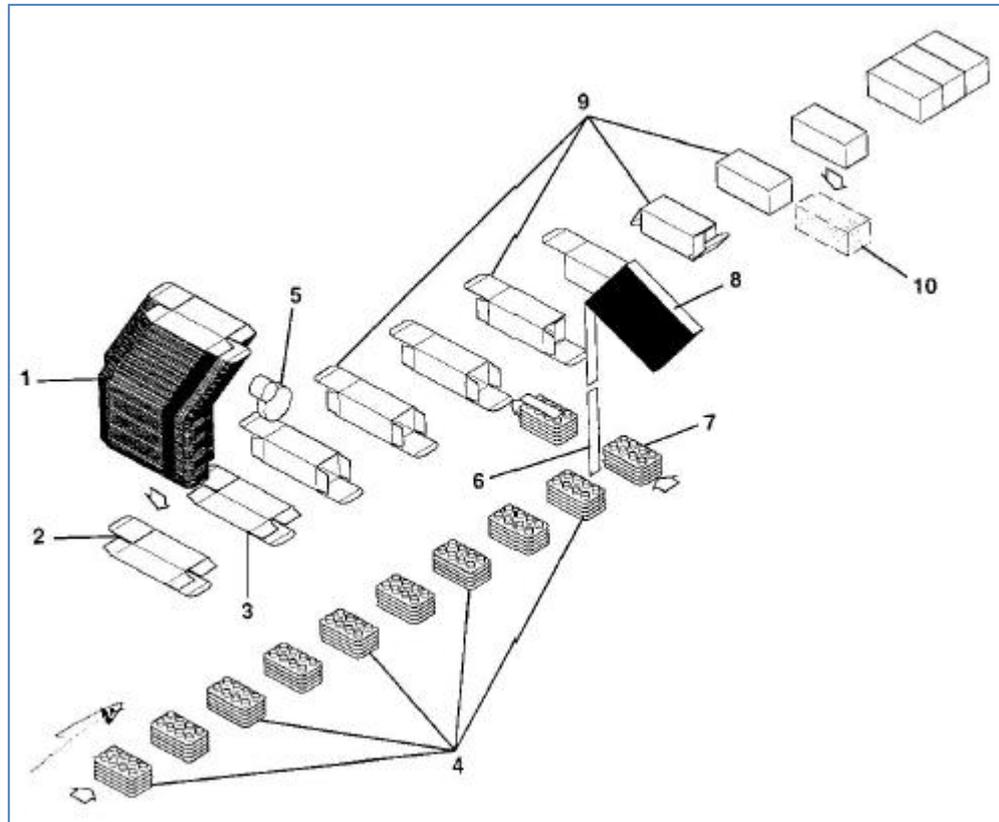
El producto desplazado por el empujador se introduce en la tolva que lo guía dentro del estuche.

Los prospectos se introducen (ya plegados) en el interior de sus guías y del almacén.

Las ventosas retiran el folleto de instrucciones del almacén girándolo hasta ubicarlo en posición vertical.

Las pinzas retiran el folleto y lo posicionan hacia abajo en la zona de introducción de producto.

Flujo Operativo:



10 Flujo operativo estuchadora

Del almacén de estuches (1) el estuche (2) es retirado individualmente por las ventosas y desplazado a las secciones de formación (3).

Al mismo tiempo el producto que se debe confeccionar llega a la cinta de alimentación (4).

El estuche formado es marcado por medio del marcador (5) en el borde al lado contrario del operador y recibe el producto (7) con el prospecto (6), que es retirado del almacén (8).

El estuche se cierra definitivamente a través del encastrado de los bordes, por medio de específicos dispositivos (9) y sale de la línea del sistema K150.

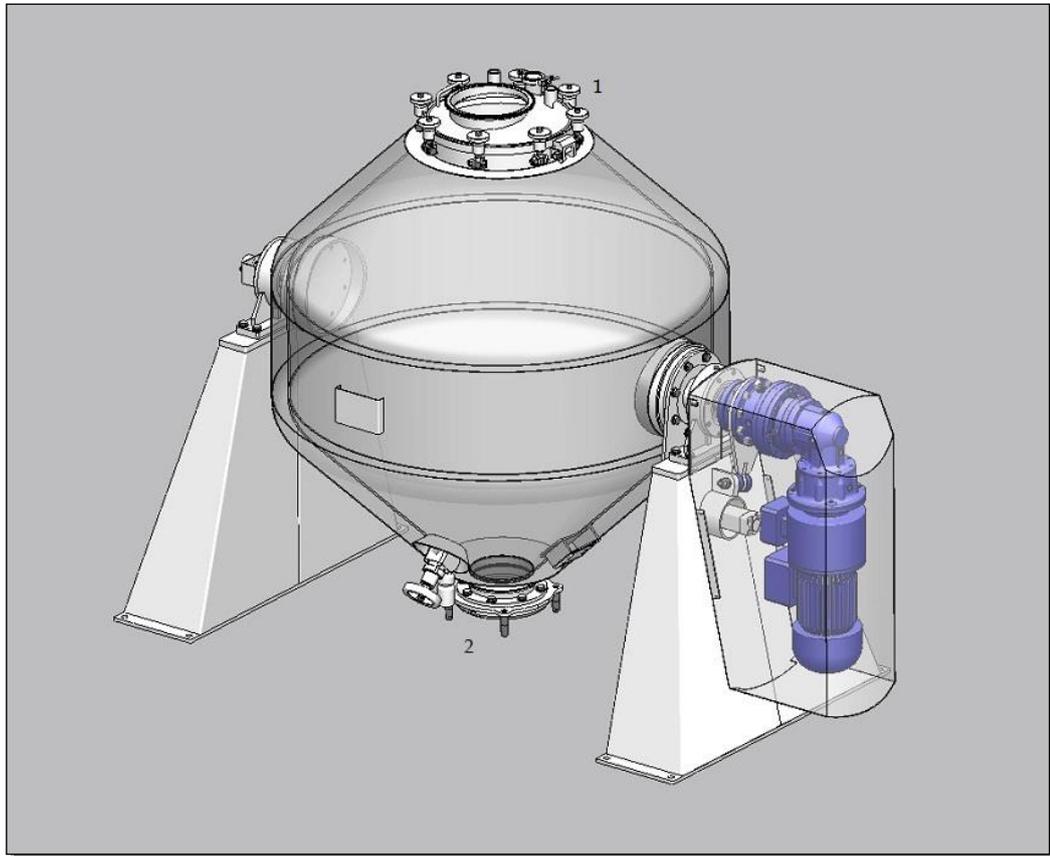
Los estuches que durante el recorrido del confeccionamiento no resulten conformes los controles son retirados por un grupo específico (10).

Una vez que el producto sale de la línea de fabricación y cae a la caja que lo recibe, el operario verifica que el estuche esté bien marcado y sin daños, coloca éste en la caja debidamente y así hasta completar el lote completo. Se completan las cajas necesarias, se etiquetan en un lateral con el nombre del producto, lote asignado, caducidad y número de estuches que hay en el interior. El lote de Tanagel Sobres ya está listo para pasar a cuarentena hasta que se haya aprobado su utilización y distribución.

Mezclador

Bombo rotativo a baja velocidad, que hace deslizar suavemente el producto por sus paredes lisas interiores, realizándose la mezcla no forzada del producto, manteniendo el producto con todas sus características reológicas intactas.

Por su forma característica y al girar a una velocidad crítica, obtenemos una mezcla homogénea sin utilizar palas deflectoras ni otros dispositivos mecánicos. Su aplicación principal es la de mezclas no intensivas, homogeneización de lotes y en general todos aquellos procesos que requieran un mezclado de sólidos suave, evitando la rotura de partículas y aglomerados.



11 Mezclador bicónico

La mezcla se introduce por la abertura de entrada (1) y se conecta el mezclador un tiempo estimado tras el cual se extrae a través de la abertura de salida (2) sobre el propio bidón quedando la fórmula preparada para la fase de llenado de cápsulas.

Encapsuladora

Suprema es un rellenedor de las cápsulas de movimiento continuo, adecuada para producciones medias, lo que permite dosis de productos farmacéuticos tales como polvo o gránulos.

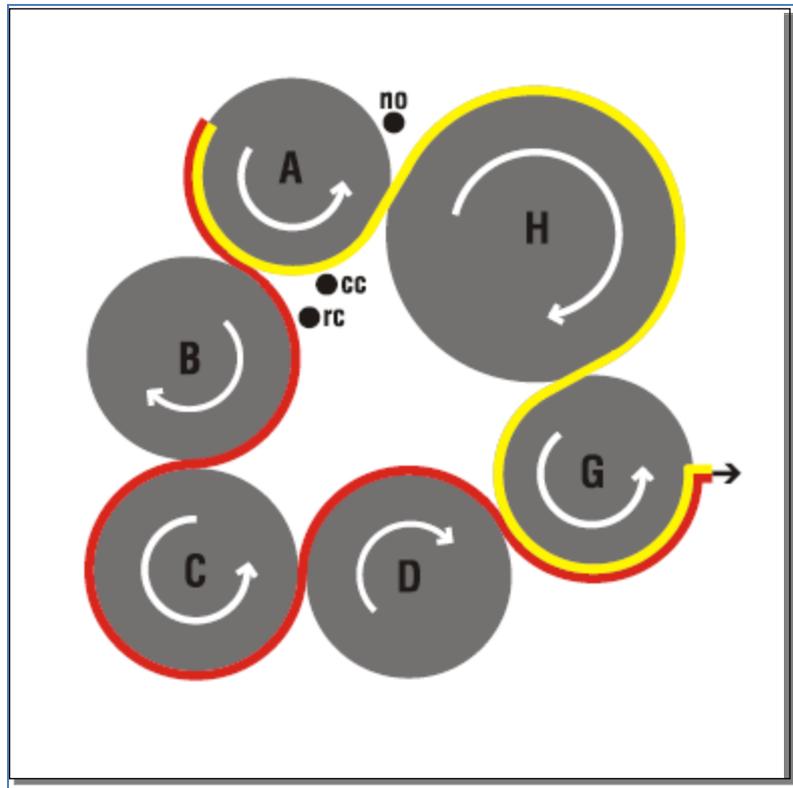
La alta sofisticada tecnología de fabricación utilizada para las partes móviles garantiza la precisión de todas las funciones de la máquina.

Para la fase en encapsulación se utiliza una Encapsuladora
Suprema MG2:



12 Encapsuladora

Esta encapsuladora lleva dos tolvas, una para el producto y la segunda para las cápsulas vacías. Las cápsulas son abiertas por unos rodillos que las sujetan mediante vacío:



13 Flujo de llenado de cápsulas

- A → Alimentación de cápsulas y la unidad de orientación
- B → Estación de control de la cápsula vacía
- C → Estación para la dosificación en polvo
- D → Estación intermedia
- G → Estación de cierre de cápsulas
- H → Estación de transferencia tapa de cápsula
- rc → Sensor de presencia cápsula
- cc → Dispositivo de control de la cápsula sin abrir
- no → Recipiente de recogida de cápsulas sin abrir



14 Partes de encapsuladora

1.- Dosificación del polvo a través de unos pistones huecos



15 Pistón usado en el llenado de cápsulas

2.- Contenedor de cápsulas vacías

3.- Aspirador que elimina el polvo sobrante al rellenar la cápsula

Las cápsulas pasan una máquina auxiliar, que es una máquina de pulido con un clasificador incorporado que pule cápsulas, elimina el polvo suelto y las cápsulas vacías o rotas las separadas de las llenas.



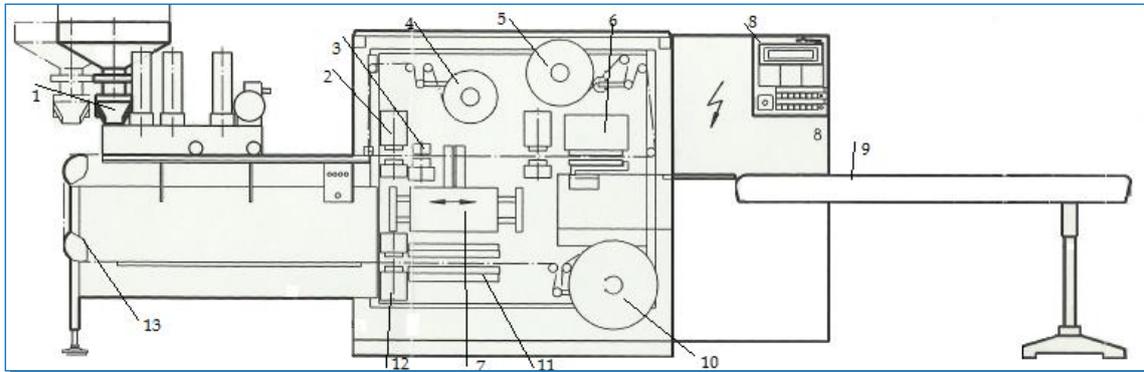
16 Máquina clasificadora

Las cápsulas ya están listas para la siguiente fase.

Emblistado

Se lleva a cabo por la máquina Uhlmann UPS 300, una máquina de moldeo térmico estructurada con dos niveles separados de trabajo y accionamiento.

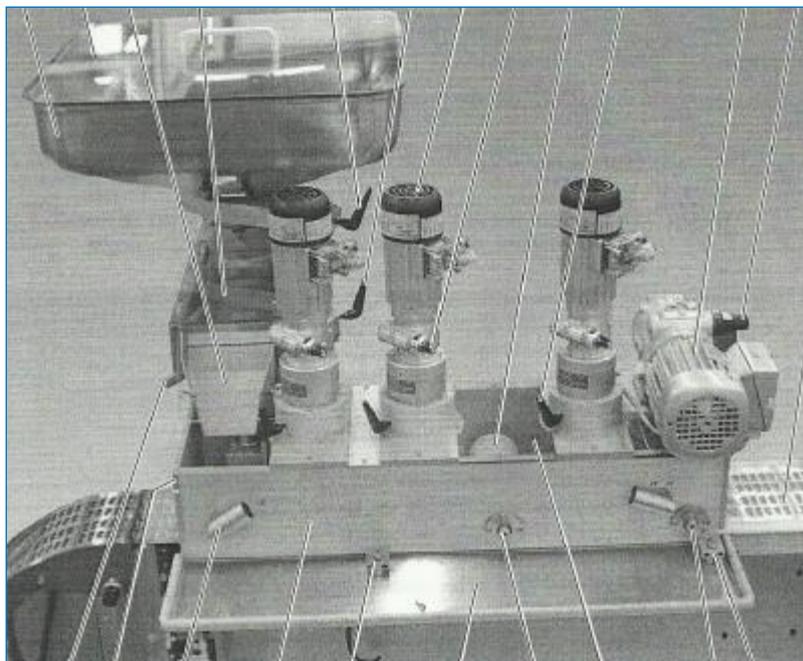
La película usada para formar los alveolos del blíster de Tanagel Cápsulas es de PVC termosellado con Aluminio para formar el blíster.



17 Vista Frontal

1.- Alimentación

La alimentación por cepillado distribuye el producto de llenado con ayuda de una estación de vibración y lo cepilla hacia el interior de las cavidades moldeadas en la película.



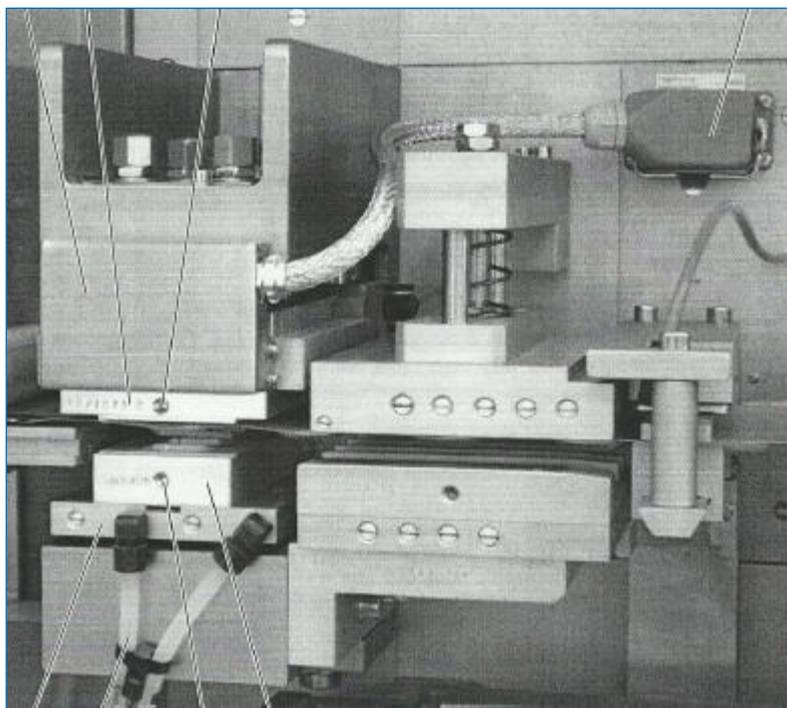
18 Alimentación

2.- Estación de sellado

En la estación de sellado se sella la película de cubierta a una temperatura determinada y bajo presión sobre la película moldeada y llenada.

El calentamiento se produce a través de cartuchos calentadores y la temperatura se regula y controla en el tablero de mando. El control de la temperatura se realiza a través de un termosensor.

La estación está formada por la “herramienta de sellado superior” y la “herramienta de sellado inferior”. Las cavidades moldeadas con el producto van en la “herramienta de sellado inferior”. La “herramienta de sellado superior” se calienta para sellar la película de cubierta. Para el sellado, la estación de sellado se cierra, levantándose la “herramienta de sellado inferior”.

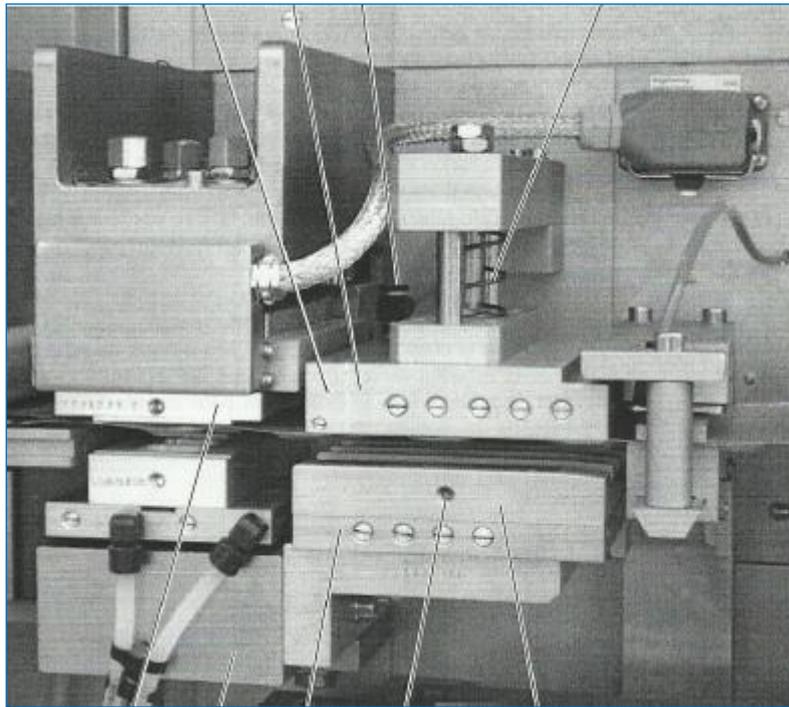


19 Estación de sellado

3.- Estación de refrigeración

Se enfría la cinta de película en la estación de sellado en ciclos entre las placas de refrigeración superior e inferior. Esta medida permite que el tratamiento posterior de la cinta de película se produzca de forma segura.

En las placas de refrigeración se encuentran canales por los cuales fluye agua de refrigeración. La conexión del agua de refrigeración se encuentra en la parte posterior de la máquina.

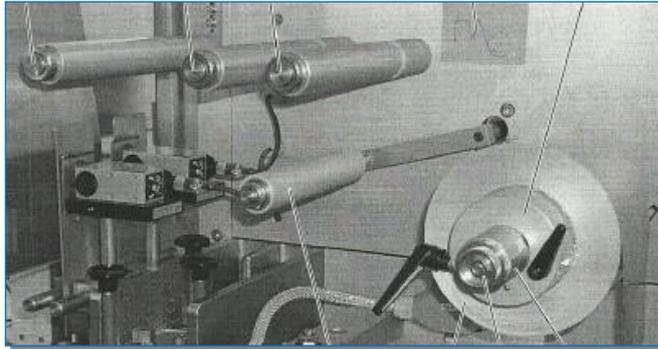


20 Estación de refrigeración

4.- Alojamiento de rollo de película de cubierta

El rollo de película de cubierta se coloca, centra y fija en el mandril de sujeción y se desbobina de forma forzada. Cuando la máquina está

parada el rollo de película de cubierta se detiene mediante un freno integrado en la parte posterior de la máquina.

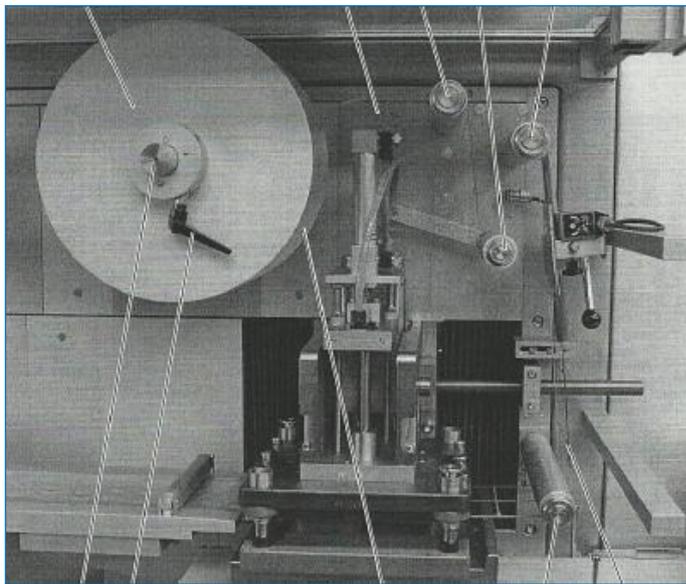


21 Rollo de película de cubierta

5.- Bobinadora de residuos

La bobinadora de residuos bobina la rejilla residual resultante del proceso de corte.

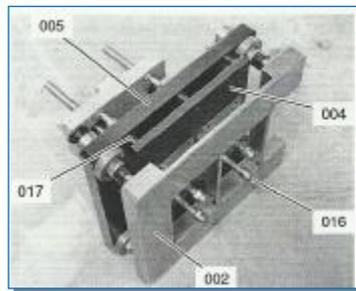
En el corte de los blíster a partir de la cinta de película resulta como residuo una rejilla. Para mantener reducido el espacio de los residuos, éstos se bobinan en un rodillo de bobinado.



22 Bobinadora de residuos

6.- Estación de estampado y corte

La herramienta de corte se compone de una placa de corte (002), un pisador (004) con muelles de compresión (017) y una placa de estampado (005).



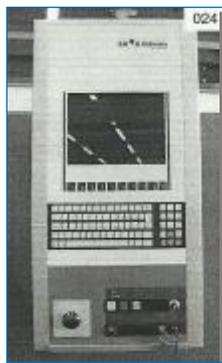
23 Estampado y corte

El proceso de corte, en cada ciclo de la máquina la placa de corte 002 se eleva contra la placa de estampado 005. La cinta de película se encuentra atrapada entre el pisador 004 y la placa de corte 002.

7.- Avance previo al estampado con corte

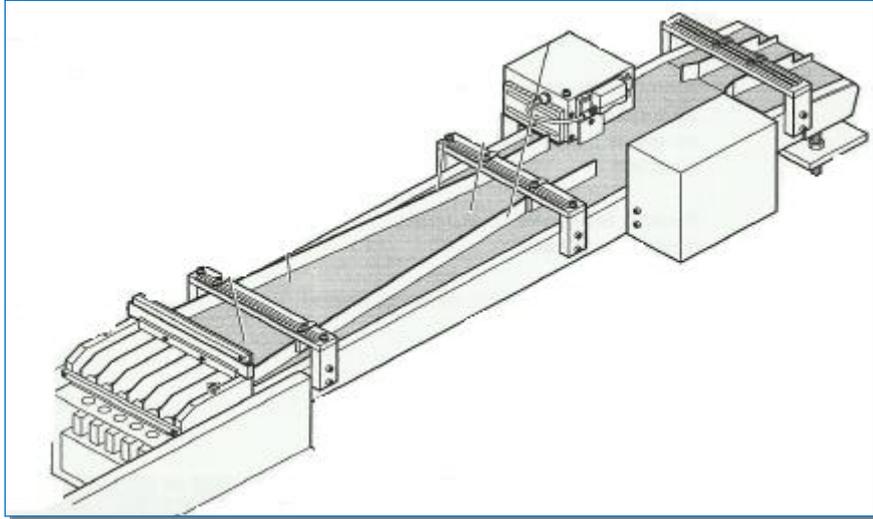
El dispositivo de avance mueve la película en ciclos a lo largo de la máquina.

8.- Tablero de mando



24 Cuadro de mando

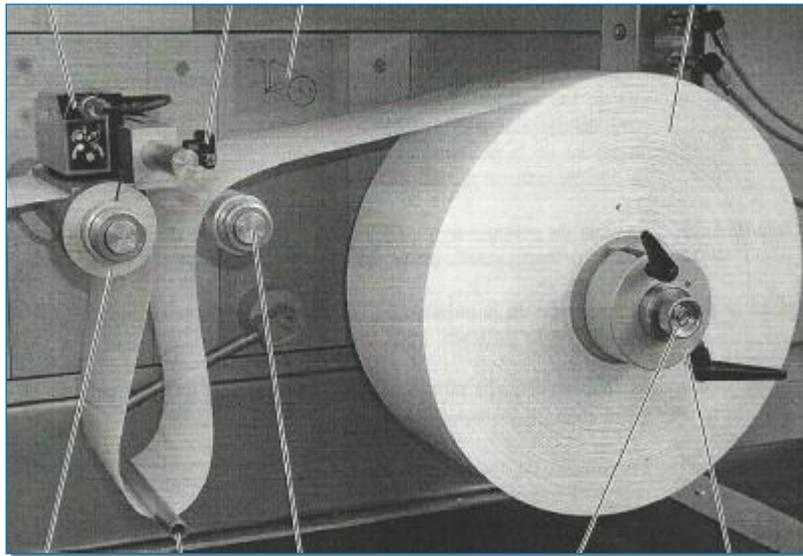
9.- Cinta transportadora de blíster



25 Cinta transportadora

10.- Alojamiento de rollo de película de moldeo

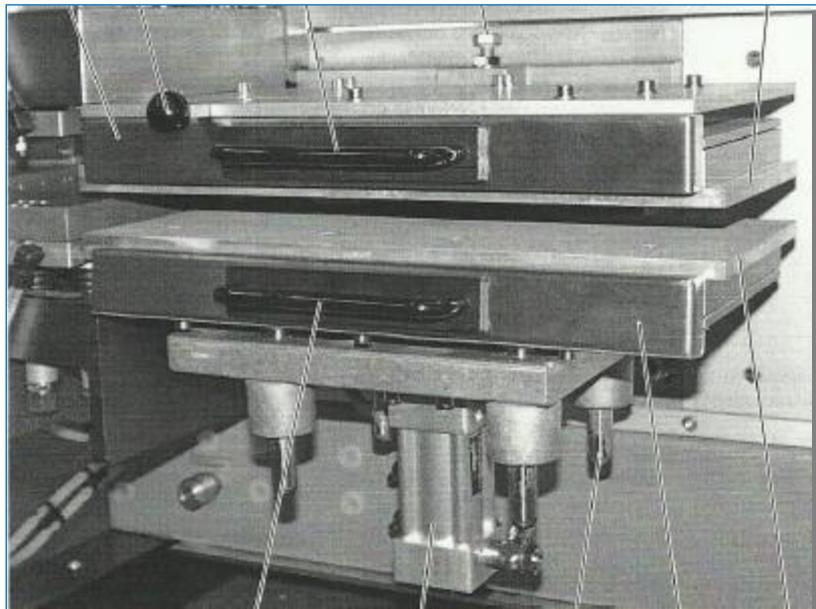
En el mandril de sujeción se coloca el rollo de película de moldeo, centrado y fijado con el tensor de película.



26 Alojamiento película de moldeo

11.- Estación de calentamiento

En la estación de calentamiento continuo calentada eléctricamente, la película de moldeo término, que en nuestro caso es PVC, pasa entre ambas placas de calentamiento. Aquí la película de moldeo térmico se calienta hasta la temperatura de moldeo para dar a las cavidades la forma necesaria en la estación de moldeo. Si el material de moldeo fuese distinto, como aluminio, esta estación no entraría en funcionamiento.



27 Estación de calentamiento

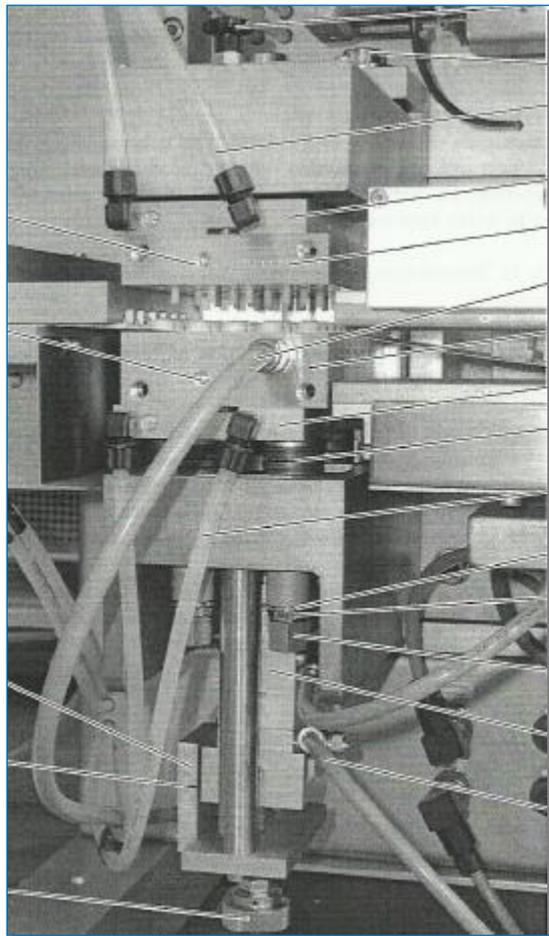
12.- Estación de moldeo

En la estación de moldeo, las películas de moldeo térmico se moldean las cavidades de llenado en la película. Para realizar el moldeo, la herramienta está formada por una herramienta superior y otra inferior de moldeo. En la "herramienta de moldeo inferior" se encuentran las cavidades y en la "herramienta de moldeo superior" se encuentra la cámara de aire de moldeo.

El moldeo de la película de moldeo térmico calentada en la estación de calentamiento se produce por medio de aire comprimido.

Una vez que las herramientas de moldeo están juntas. La película que ha quedado atrapada entre ellas se sopla aire comprimido hacia el interior de las divisiones de la herramienta inferior.

Las herramientas de moldeo se refrigeran por medio de las placas de refrigeración.



28 Estación de moldeo

13.- Compensación de encogimiento

El dispositivo de encogimiento es necesario en el funcionamiento con películas de moldeo térmico. En caso de parada de la máquina, el dispositivo de compensación de encogimiento reduce la distancia entre

la estación de moldeo y la de sellado hasta un valor predeterminado e iguala el encogimiento de la película de moldeo térmico calentada durante el enfriamiento.

Una vez acabado el Emblistado quedan de la siguiente forma:



29 Blíster acabados

Listos para pasar a la máquina de estuchado.

Compresión

La máquina usada en la compresión es la prensa XL 100, es una prensa rotativa de alto rendimiento para la elaboración de tabletas (comprimidos) y núcleos de grageas de masas pulverizadas y de granulados.



30 Prensa rotativa

Este modelo puede trabajar a una velocidad de 72.000 tabletas por hora, esto depende de la velocidad del rotor, entre 20-120 r.p.m., y del

número de machos en la estación de prensado. Estos machos dan forma al comprimido, pueden ser de distintas formas:



31 Tipos de machos

La carga máxima suministrada por tableta depende el formato de ésta:

punch diameter d (mm)	cross-sectional area A (mm ²)	flat (bipolar) 0.8 kN/mm ²	flat bevelled edge 0.7 kN/mm ²	curved r=1.5 d to 2.0d 0.7 kN/mm ²	dragee curved r=0.7 d to 0.9 d 0.45 kN/mm ²	ball 0.30 kN/mm ²
3.0	7.07	5.0	4.9	4.9	3.0	2.0
4.0	12.57	10.0	8.7	8.7	5.6	3.7
5.0	19.64	15.0	13.0	13.0	8.8	5.8
6.0	28.27	22.0	19.0	19.0	12.0	8.5
7.0	38.48	30.0	26.0	26.0	17.0	11.0
8.0	50.27	40.0	35.0	35.0	22.0	15.0
9.0	63.62	50.0	43.0	43.0	28.0	19.0
10.0	78.54	60.0	54.0	54.0	35.0	23.0
11.0	95.03	70.0	66.0	66.0	42.0	27.0
12.0	113.10	90.0	79.0	79.0	50.0	33.0
13.0	132.70	100.0	92.0	92.0	59.0	39.0
14.0	153.90	120.0	100.0	100.0	67.0	46.0
15.0	176.70	130.0	123.0	123.0	78.0	53.0
16.0	201.10	160.0	140.0	140.0	90.0	60.0
17.0	227.00	180.0	158.0	158.0	102.0	68.0
18.0	254.40	203.0	178.0	178.0	114.0	74.0
19.0	283.50	226.0	198.0	198.0	127.0	85.0
20.0	314.20	251.0	219.0	219.0	141.0	94.0

Tabla 4 Presión ejercida según tamaño

Como se ve en la tabla, hay distintas formas de presentación, el caso de los comprimidos de Tanagel es el tercer caso, comprimido con borde plano y biselado. Los comprimidos miden unos 14 mm de diámetro por lo que pueden llegar a alcanzar unos 100 kN/mm², aunque no hace falta que tengan tanta dureza.

Los criterios más importantes para la producción de comprimidos son el peso de éstos, su dureza y su grosor. Estos criterios son independientes entre sí. Si se han fijado dos de estos criterios, el tercero resulta de la siguiente manera:

- Del peso y del grosor se obtiene la dureza
- Del peso y de la dureza se obtiene el grosor
- Del grosor y de la dureza se obtiene el peso

Para ajustar la máquina a estos criterios, se tendrán que cambiar el ajuste de dos parámetros de la máquina. La profundidad de relleno y la altura de las tabletas.

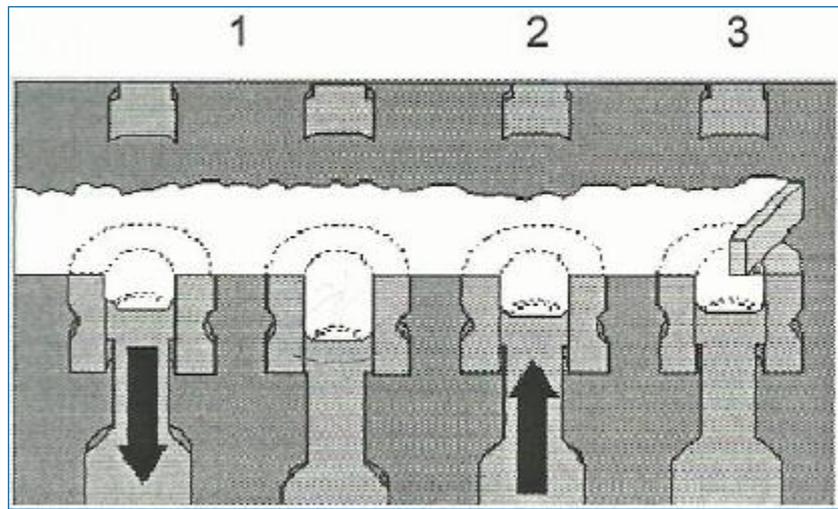


32 Partes de la comprimidora

El material a prensar llega desde la tolva a la zapata de carga, la cámara de prensador con ventanas. Por debajo de la zapata de carga, los machos (punzones) inferiores son desplazados hacia abajo por la leva de relleno (leva de machos inferiores) por un valor fijo, y las matrices son rellenas con el material a prensar. En este caso, la cantidad de material rellena es mayor que la cantidad realmente necesaria (dosificación de exceso).

En conexión a la leva de relleno, los machos (punzones) inferiores son levantados tanto por la unidad de dosificación hasta que el material

que queda en las matrices equivalga a la cantidad de relleno deseada. Esta cantidad la ajusta el operario con la rueda de mano, Profundidad de relleno. El material a prensar sobrante es retornado de nuevo a la zapata de carga.



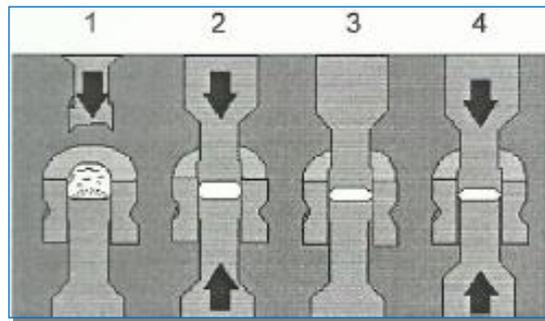
33 Relleno de matrices, dosificación y retorno del material a prensar

1. Relleno de las matrices en la zona de la leva de relleno
2. Dosificación conforme a la profundidad de relleno ajustada en la zona de la unidad de dosificación
3. Retorno del material a prensar sobrante por un rascador

A continuación, los machos superiores son descendidos por la salida de leva superior de tal modo que los machos superiores penetren en las matrices. Los machos inferiores son conducidos al rodillo de presión previa por un carril de transferencia.

Al pasar por la estación de presión se efectúa otra penetración de los machos en las matrices. El material es prensando previamente. Al

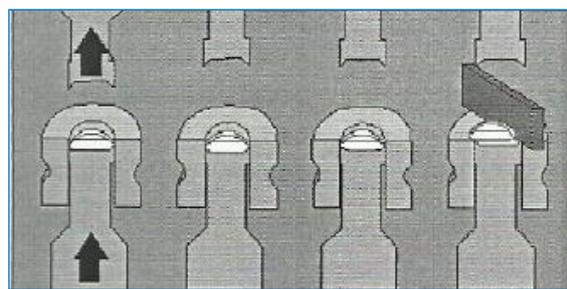
pasar inmediatamente por la estación de presión principal, las piezas a
prensar adquieren su grosor y dureza definitivos.



34 Prensado de tabletas

1. Descenso del macho superior
2. Estación de presión previa
3. La pieza a prensar en comprimida previamente
4. Estación de presión principal

Después de la operación de prensado, los machos superiores son subidos por la salida de leva superior a la posición más alta. Al mismo tiempo, los machos inferiores son levantados por el dispositivo de expulsión de tal modo que los comprimidos sean expulsados de las matrices. El extractor de comprimidos desprende a continuación las tabletas y las conduce al resbaladero de descarga.



35 Expulsión y extracción de los comprimidos

Los comprimidos ya están listos para la fase de Emblistado.

4. **Distribución en planta**

La producción se trata de una interacción de personas, material y maquinaria en un sistema ordenado que permita maximizar beneficios.

Para obtener la distribución en planta adecuada necesitamos conocer los elementos y particularidades de cada factor de producción, su ordenación, los procedimientos y técnicas que le afecten.

Para esto se hace un estudio de cada factor que repercute en la distribución del laboratorio farmacéutico:

1) **FACTOR MATERIAL:**

Es el factor más importante. El objetivo de la producción es transformar o tratar unas materias primas de forma que se cambien sus características, hasta obtener el producto o productos finales. De ahí que la distribución de elementos de producción dependa del producto deseado y de las materias primas con que se trabaje.

2) **FACTOR MAQUINARIA:**

La información sobre la maquinaria (máquinas de producción, equipos de proceso, aparatos de medición y prueba, cuadros de control, maquinaria de mantenimiento o limpieza) es fundamental para una ordenación apropiada de la misma.

También es necesario conocer la relación hombre-máquina, es decir, el número de máquinas que puede manejar un operario.

3) FACTOR PERSONAS:

Como factor de producción, el trabajador es más flexible que cualquier material o maquinaria, ya que se le pueden asignar varios trabajos, enseñarle nuevas operaciones y en general encajarle en cualquier distribución que sea apropiada para las operaciones deseadas.

En lo referente a las condiciones de trabajo, la distribución debe ser confortable para los operarios, jefe de planta, técnicos de laboratorio, etc.

4) FACTOR MOVIMIENTO:

En el diseño de la distribución en planta han de tenerse en cuenta los movimientos de los tres elementos básicos de la producción (materiales, trabajador y maquinaria), aunque, generalmente, en este aspecto los movimientos más importantes son los de los materiales (materiales primas, productos acabados, materias primas rechazadas, subproductos o productos secundarios, etc.).

En este sentido se han de tener en cuenta consideraciones como especificaciones del producto, características físicas y químicas, cantidad, diversidad y variabilidad de las materias primas, etc.

5) FACTOR ESPERA:

Se ha de tener en cuenta que las materias primas y productos pueden esperar almacenados en áreas determinadas, dispuestas aparte. Para ello los almacenes diferenciados de materias primas y producto terminado.

6) FACTOR SERVICIO:

Los servicios de una planta se clasifican en servicios al personal, al material y a la maquinaria.

- En cuanto al personal deben tenerse en cuenta: las vías de acceso, las instalaciones y equipos para uso del personal, la protección contra incendios, las instalaciones de seguridad y salud, la iluminación, calefacción, ventilación, oficinas, etc.
- En cuanto al material se tienen en cuenta: los controles de calidad, controles de producción y control de residuos.
- En cuanto a la maquinaria ha de tenerse en cuenta: el mantenimiento, la distribución en línea de servicios auxiliares y la protección contra incendios.

7) FACTOR EDIFICIO:

Algunas industrias pueden operar en cualquier edificio industrial; otras en cambio requieren estructuras especialmente diseñadas para albergar operaciones más específicas. El edificio cubre tanto a los operarios como a la maquinaria, siendo también parte integrante de la distribución en planta.

8) FACTOR CAMBIO:

Las condiciones de trabajo estarán siempre cambiando y la distribución en planta debería facilitar lo más posible estos posibles cambios. Los cambios conllevan modificaciones en los elementos básicos de la producción, como los trabajadores, materiales y maquinaria. Uno de los cambios más frecuentes y más importantes es el de la demanda de producto, ya que si ésta varía habrá que reajustar la producción y por tanto la distribución en planta.

Tenidos en cuenta todos los puntos anteriores, se diseña una distribución en planta lo más eficiente posible para los requisitos de una Industria Farmacéutica, el diagrama está disponible en el Plano 1.

Este diseño ha sido estudiado bajo las Normas de Correcta Fabricación que dice que los locales destinados a producción de especialidades farmacéuticas deben situarse en un entorno que contenga un riesgo mínimo de contaminación de los materiales o productos, de ahí la localización, pues al ser parcelas aisladas de núcleos urbanos garantiza esta condición.

La iluminación, temperatura y humedad del Laboratorio está enteramente destinada al producto que se fabrica, por lo que podrá ser regulable de forma independiente en cada sala de producción y almacenamiento como en Control de Calidad y Microbiología.

En la distribución en planta puede observarse que las zonas de producción, control de calidad y almacenamiento no están al paso de personal no autorizado, pues no deben usarse esas zonas como zonas de paso. La zona de despachos está claramente diferenciada a pesar de no existir una separación física.

Junto a los despachos se tiene la muestroteca, necesaria para llevar un registro de todos los medicamentos fabricados durante su caducidad para poder disponer de muestras en caso de ser requeridas por la Agencia Española del Medicamento o por necesidad del algún análisis interno.

La biblioteca y sala de formación se usa para los cursos de reciclaje y formación llevados cada año tanto para los operarios de producción como técnicos y directivos.

Para entrar a la zona de producción y con el fin de minimizar el riesgo de contaminación tanto del producto como del personal que entra, se hace a través de unas esclusas en las cuales todo personal que no lleve el uniforme de operario, se ha poner encima de la ropa unas batas de un solo uso para evitar que caigan partículas de la ropa, y todos, sin excepción, deben colocarse gorro y cubre zapatos para poder entrar en la zona de producción, que se retirarán al salir y depositarán en la basura que hay en la esclusa para su destrucción, evitando así la salida de producto de la zona de producción.

Los locales dentro de la zona de producción se han dispuesto de una forma que la producción pueda realizarse en orden lógico, correspondiente a la secuencia de producción comenzando por la fabricación del principio activo, Tanato de Gelatina, que al finalizar su producción y liberación con el apto de control de calidad pasa a producto intermedio a esperar a ser asignado a un producto. Cuando esto sucede la siguiente fase es el molino y su pesada. Si tuviese que ser mezclado la siguiente sala es esa seguida de la encapsuladora o comprimidora. Si fuese a un lote de sobres se salta las tres últimas salas y va directamente a dosificación. Ya con el producto en esta fase las siguientes salas en la emblistadora y la estuchadora. Todas las salas colocadas en orden de producción del medicamento. Entre una fase y otra puede darse el caso que el producto deba esperar a que la siguiente máquina esté lista para un nuevo lote, por lo que el producto pasará a la sala de Producto intermedio en la cual esperará hasta que pueda ser tratado en su fase

correspondiente. Ya que están los estuches hechos y colocados en sus cajas pasan a la zona del almacén y paquetería donde se montan los pedidos recibidos y salen directamente al camión que los recoja.

Los controles durante el proceso se harán en la sala de control en proceso, tras la cual el personal de control de calidad puede entrar a producción a través de su propia esclusa para realizar controles aleatorios de las distintas fases del producto.

Las materias primas recibidas entran directamente a una zona de cuarentena en la cual han de permanecer hasta que control de calidad permita su uso con la liberación del producto tras su análisis y comprobación de características. En ese momento son colocados en el almacén de materias primas hasta que el operario que las necesite los coja.

5. Producción

Se va a producir el máximo número de lotes de Tanato de Gelatina al año, unos 231 lotes al año entre las tres especialidades, calculados en 11 meses de 22 días cada uno, así dejamos un mes a lo largo del año para paradas técnicas de mantenimiento, reparaciones y vacaciones.

En principio activo, Tanato de Gelatina, se fabricará 19'36 toneladas al año. De esta manera mantenemos un stock de 300 kg de tanato de gelatina por mes para poder continuar la producción de las especialidades de Tanagel durante las paradas de mantenimiento de la planta de fabricación de Tanato de Gelatina.

Para esta estimación se ha usado el Diagrama de Gantt durante la fabricación en 22 días de un mes laborable. Dicho diagrama está representado en el Anejo IV.

6. Legislación

La industria farmacéutica se rige por unas normas muy estrictas tanto de seguridad industrial como de fabricación en la elaboración de los medicamentos. Estas directrices están recogidas en lo que se conoce como Las Normas de Correcta Fabricación (NCF), se definen como “la parte de la garantía de calidad que asegura que los medicamentos son elaborados y controlados de acuerdo con las normas de calidad apropiadas para el uso al que están destinados”.

En España, a través del Real Decreto 2183/2004, se incorporó a nuestro ordenamiento jurídico interno la Directiva 2003/94/CE por las que desarrollan y regulan el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamento y la garantía de calidad en su fabricación industrial.

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios establece que los laboratorios farmacéuticos deberán cumplir las normas de correcta fabricación de medicamentos publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, conforme a las directrices establecidas en el marco comunitario y que, asimismo, los fabricantes de sustancias activas utilizadas en la fabricación de medicamentos deberán cumplir las Normas de Correcta Fabricación de sustancias activas, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Real Decreto 1344/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula la
farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

DOCUMENTO

Nº 3:

ANEJOS

ÍNDICE DOCUMENTO N°3

ANEJO I: MEZCLADO Y PRECIPITACIÓN	97
ANEJO II: FILTRACIÓN - CENTRÍFUGA.....	106
ANEJO III: SECADO A VACÍO	112
ANEJO IV: DIAGRAMA DE GANTT	116

ANEJO I:

**MEZCLADO Y
PRECIPITACIÓN**

ANEJO I: MEZCLADO Y PRECIPITACIÓN

Mezclado: Esta fase del proceso de producción de Tanato de Gelatina se lleva a cabo en un reactor discontinuo mezcla perfecta. Son frecuentemente utilizados para reacciones en fase líquida y aunque raramente son utilizados a escala industrial en este caso se usa por su gran versatilidad y facilidad de limpieza entre parada y puesta en marcha.

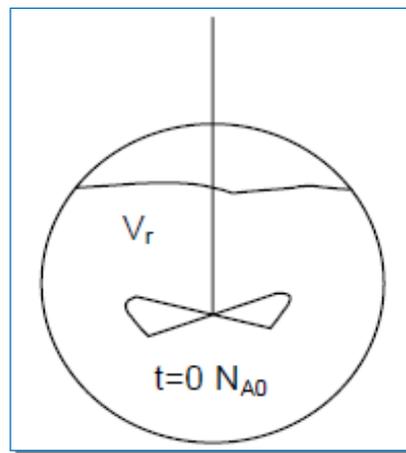


Figura 2 Reactor discontinuo mezcla perfecta

Los reactivos se cargan inicialmente en el reactor, se mezclan muy bien y se deja que reaccionen un cierto tiempo. Luego la mezcla resultante se descarga. Es una operación en estado no estacionario en la que la composición va variando con el tiempo; sin embargo, la composición en cada instante es uniforme en todos los puntos del reactor.

Se plantea el balance de materia para el volumen de mezcla reaccionante V_r y en un diferencial de tiempo dt ya que la composición cambia con el tiempo pero es homogénea en todo el reactor. Queda así:

Entrada de A en V_r durante un dt	+	Generación de A en V_r durante un dt	=	Salida de A de V_r durante un dt	+	Acumulación de A en V_r durante un dt
0	+	$-(-r_a) V_r dt$	=	0	+	dN_a

Al ser un sistema cerrado: $N_a = N_{ar}(1-x_a) \rightarrow dN_a = -N_{ar}dx_a$

N_a : número de moles del reactivo limitante A en un instante dado, en el caso en estudio es la gelatina.

N_{ar} : número de moles del reactivo limitante en el estado de referencia (inicial).

Sustituyendo la ecuación de velocidad de reacción queda como:

$(-r_a)V_r dt = N_{a0} dx_a$, separamos variables e integramos:

$$t_r = N_{a0} \int_{x_{a0}}^{x_{af}} \frac{dx_a}{(-r_a)V_r}$$

Ecuación 1

Esta ecuación nos indica el tiempo necesario para que se alcance una conversión x_a en condiciones de operación isotérmica o no isotérmica. El volumen del fluido reaccionante y la velocidad de reacción permanecen dentro de la integral debido a que, en general, varían durante el transcurso de la reacción. Dado que la densidad del fluido permanece constante la ecuación 1 queda como:

$$t = C_{A0} \int_0^{x_A} \frac{dX_A}{-r_A} = - \int_{C_{A0}}^{C_A} \frac{dC_A}{-r_A} \quad \text{para } \varepsilon_A = 0$$

Ecuación 2

Para calcular el volumen del reactor se necesita conocer la velocidad de reacción dada $(-r_a) = 0.2h^{-1} \cdot C_a$. La concentración en la alimentación del reactivo limitante es $C_{a0} = 2 \text{ M}$, el tiempo muerto del

reactor es de 0'7h y la capacidad de la instalación de 100 l/h. Se quiere consumir el 100 % del reactivo limitante, por lo que $C_{af}=0$. Con estos datos se realizan los siguientes cálculos:

$$t_R = \int_0^2 \frac{dCa}{0'2 * Ca} = 4'58 \text{ horas}$$

$$V = (t_r + t_{muerto}) * Capacidad = (4'58 + 0'7) * 100 = 528l$$

Por seguridad se tomará una capacidad geométrica 20% superior a la nominal, el volumen total será:

$$V_t = V / 0'8 = \frac{528}{0'8} = 660l$$

El diámetro del tanque, debido a la agitación necesaria se calcula mediante:

$$D = \sqrt[3]{\frac{3 * V_{tanque}}{\pi}} = 0'85m$$

Así queda definido todas las dimensiones del tanque.

Hay gran cantidad de funciones de procesamiento que se llevan a cabo en recipientes agitados mediante impulsores giratorios:

- Mezcla de líquidos miscibles
- Puesta en contacto o dispersión de líquidos no miscibles
- Dispersión de un gas en un líquido
- Fomento de la transferencia de calor entre un líquido agitado y una superficie de intercambio de calor
- Suspensión o dispersión de partículas sólidas en un líquido para producir uniformidad, fomentar la transferencia de masas o iniciar una reacción química y ayudarla
- Reducir el tamaño de partículas aglomeradas.

Es de uso normalizado que el agitador cubra varias de estas necesidades.

Los impulsores se pueden dividir en dos clases, Flujo axial y de Flujo radial, dependiendo del ángulo que forman las aspas con el plano de rotación del impulsor.

1) Impulsor de flujo axial: incluyen todos los que tienen aspas que forman un ángulo de menos de 90° con el plano de rotación. Las hélices y las ruedas de paletas o turbinas de aspas inclinadas son representativas de los impulsores de flujo axial. Con frecuencia se utilizan hélices para la agitación en tanques de menos de $3'8 \text{ m}^3$ o menos de $1'8 \text{ m}$ de diámetro.

2) Impulsor de flujo radial: Este tipo de impulsores tienen aspas paralelas al eje de la flecha motriz. Los más pequeños de aspas múltiples, se conocen como turbinas, los mayores, de velocidades más bajas, con dos o cuatro aspas, se denominan ruedas de paletas.

El impulsor elegido dadas las dimensiones del tanque es de flujo axial.

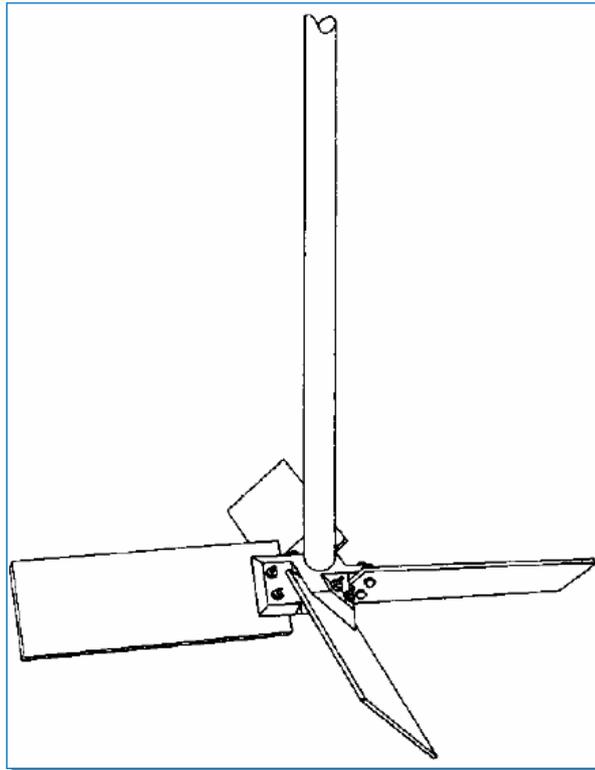


Ilustración 36 Turbina de aspas inclinadas

Al agitar un líquido de baja viscosidad sin pantallas deflectoras, hay tendencia que se desarrolle un vórtice, reduciéndose el grado de agitación. Puesto que las pantallas deflectoras en el tanque de precipitación suponen un punto crítico en la limpieza y una mayor potencia de agitación, se soluciona el problema de la formación del vórtice colocando la hélice en posición excéntrica con entradas por la parte superior.

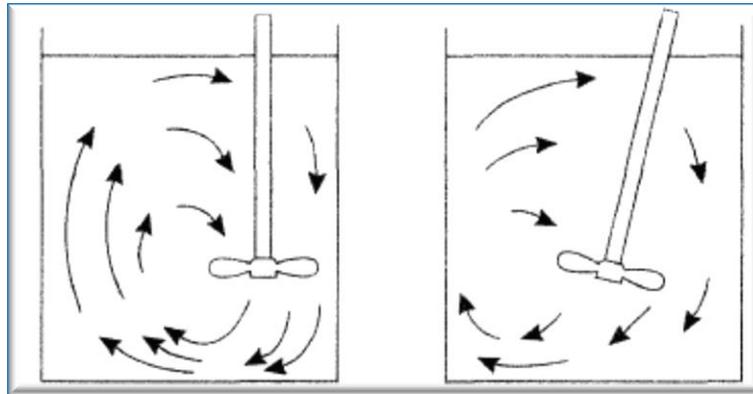


Ilustración 37 Modelo de flujo con agitador excéntrico

Un factor trascendental en el diseño de un recipiente de agitación es la potencia necesaria para mover el impulsor. Puesto que la potencia requerida para un sistema dado no puede predecirse teóricamente, se tienen correlaciones empíricas para estimar los requerimientos de potencia.

La primera consideración es el Número de Reynolds que está relacionado con la potencia y la turbulencia del medio: $Re = \frac{D_a^2 * N * \rho}{\mu}$

D_a =diámetro del agitador, m

N =Velocidad del agitador, rev/s

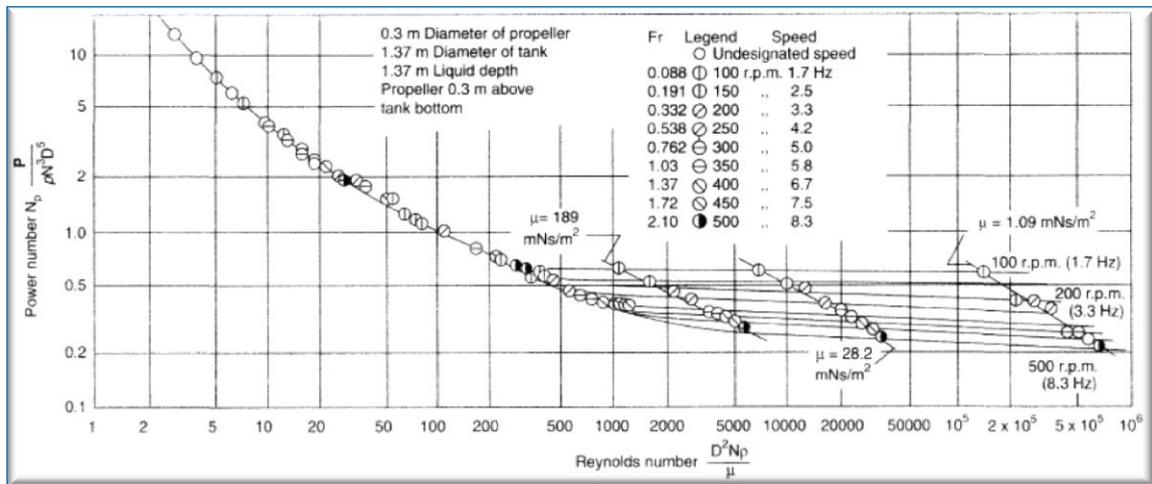
ρ =Densidad del fluido, Kg/m³

μ = Viscosidad del fluido, N*s/m²

Mediante experimentación en el laboratorio se obtiene una viscosidad para esta mezcla de 0'034N*s/m² y una densidad de 0'151 kg/m³. El diámetro del agitador es $D_a=D/2=0'425$ m, pues la mezcla tiene un flujo laminar. La velocidad de agitación, escogemos un valor de $N= 400 \text{ rpm} =6'67 \text{ rev/s}$.

$Re=5'35 \rightarrow$ Régimen laminar

Mediante el siguiente gráfico se relaciona la potencia con el flujo de la mezcla.



El número de potencia N_p es análogo a un factor de fricción o a un coeficiente de rozamiento. Es proporcional a la relación entre la fuerza de rozamiento que actúa sobre una unidad de área del agitador y la fuerza inercial. Ésta a su vez está relacionada con el flujo de cantidad de movimiento correspondiente al movimiento global del fluido.

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

A través de la gráfica anterior vemos que para un régimen laminar de $5'35$, $N_p \sim 8$

La potencia se calcula mediante la ecuación:

$$P = N_p * D_a^5 * N^3 * \rho \rightarrow P = 8 * 0'425^5 * 6'67^3 * 0'151 = 4'97 J / s$$

Precipitación: de la precipitación se obtienen sólidos amorfos, insolubles en agua, por lo que el tipo de precipitación dada es con no-disolvente, pero también con la temperatura. Las temperaturas del agua donde se disuelven las materias primas de gelatina y ácido tánico deben estar muy controladas pues de ellas depende que al mezclarse en el reactor comience la precipitación. La precipitación ocurre de forma instantánea al ser mezclados ambos reactivos y ello conlleva el control de la velocidad de mezcla.

Esta precipitación es ajustada sólo de forma empírica y dado que la producción de Tanato de Gelatina es única en el mundo por este laboratorio no se puede explicar nada más de ésta precipitación por secreto industrial.

ANEJO II:

FILTRACIÓN -

CENTRÍFUGA

ANEJO II: FILTRACIÓN - CENTRÍFUGA

Es una filtración realizada mediante una fuerza centrífuga. Se utiliza una centrífuga de cesto de fondo sólido por lotes, estas centrífugas se utilizan en operaciones a pequeña escala.

Es un cilindro poroso en línea con un medio filtrante de baja resistencia al flujo. Se basa en considerar el flujo a través de una torta de sólidos, por lo que se fundamenta más en los principios de la filtración que en los de la centrifugación.

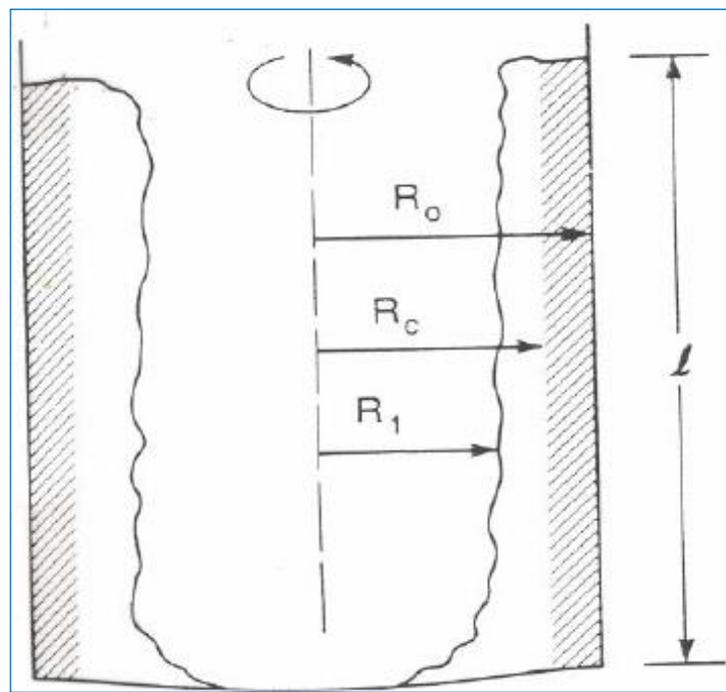


Ilustración 38 Filtración - Centrífuga

$R_0 \rightarrow$ Distancia del eje de rotación al medio filtrante

$R_1 \rightarrow$ Distancia del eje de rotación a la superficie del líquido

$R_c \rightarrow$ Distancia del eje de rotación a la superficie de la torta

Esta centrífuga funciona con una velocidad constante durante el secado, siendo el caudal menor al aumentar la torta, llegando a detenerse.

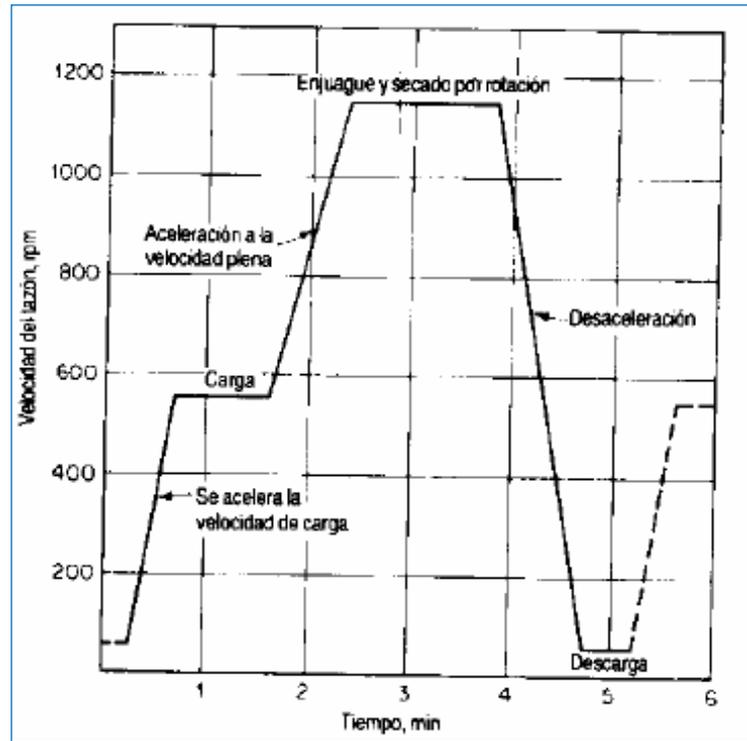


Ilustración 39 Ciclo operacional de filtración - centrífuga por lotes

Los ciclos están automatizados para disminuir el factor humano en dicha fase y así obtener unas tortas de sólidos lo más homogéneas posibles pues el secado depende directamente de cómo estén de secas las tortas extraídas.

Para tortas planas, como es el caso, partiendo de la ecuación de Karman-Kozeny para las tortas de filtración en régimen laminar:

$$\frac{\Delta P}{l} = \frac{150 \cdot (1 - \varepsilon)^2}{\varepsilon^3 \cdot dp^2} \cdot \mu \cdot v$$

Ecuación 3 Karman-Kozeny

$l \rightarrow$ espesor de la torta

$v \rightarrow$ velocidad superficial

$\varepsilon \rightarrow$ Porosidad del lecho

$\alpha \rightarrow$ Resistencia específica de la torta:

$$\alpha = \frac{150 \cdot (1 - \varepsilon)}{\varepsilon^3 \cdot dp^2 \cdot \rho_s}$$

$\rho_c \rightarrow$ Densidad aparente de la torta, $\rho_c = \rho_s(1-\varepsilon)$

Estas dos ecuaciones anteriores las sustituimos en la ecuación 3 quedando:

$$\frac{\Delta P}{l} = \alpha \cdot \rho_c \cdot \mu \cdot v$$

Ecuación 4 Caída de presión para tortas planas

Dado que el caudal no es constante, Q y R_c son función del

$$Q = \frac{dV}{dt} = \frac{2\pi L \Delta P}{\alpha \cdot \mu \cdot \rho_c \cdot \ln \frac{R_0}{R_c}}$$

tiempo:

Debemos obtener el tiempo que tarda en obtenerse una torta de espesor deseado: $R_0 - R_c$, a la cual se alcanzará la velocidad de secado. Para obtener ese tiempo debemos relacionar V y R_c con el tiempo:

$$m = s \cdot V = \pi \cdot (R_0^2 - R_c^2) \cdot L \cdot \rho_c$$

$$dV = \frac{\pi \cdot L \cdot \rho_c}{s} \cdot (-2R_c) dR_c$$

$$\frac{\pi \cdot L \cdot \rho_c}{s} \cdot (-2R_c) \frac{dR_c}{dt} = \frac{2\pi L \Delta P}{\alpha \mu \rho_c \ln \frac{R_0}{R_c}}$$

$$dt = \frac{\alpha \mu \rho_c^2}{s \Delta P} \left(-R_c \ln \frac{R_0}{R_c} \right) dR_c \rightarrow \text{Integrando } (t=0, R_c = R_0)$$

$$t = \frac{\alpha \cdot \mu \cdot \rho_c^2 \cdot R_c^2}{4s \cdot \Delta P} \left[\left(\frac{R_0}{R_c} \right)^2 - 2 \ln \left(\frac{R_0}{R_c} \right) - 1 \right]$$

Ecuación 5 Tiempo en obtener un espesor de torta

Con esto nos queda una expresión de caída de presión:

$$\Delta P = \frac{\rho \cdot \omega^2 (R_0^2 - R_1^2)}{2}$$

Ecuación 6 Caída de presión por fuerza centrífuga

Los datos estimados del producto por experimentación son:

$$\alpha\mu = 110 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$$

$$\rho_c = 1.5 \text{ g/cm}^3$$

$$\rho = 1 \text{ g/cm}^3$$

$$s = 0.2 \text{ g/cm}^3$$

Y la filtración - centrífuga que se tiene es:

$$R_0 = 50 \text{ cm}$$

$$R_c = 7 \text{ cm}$$

$$L = 40 \text{ cm}$$

$$\omega = 1200 \text{ rpm}$$

Vamos a calcular el tiempo necesario de filtración para el tanato de gelatina. Lo primero que se hace es calcular R_c a partir de la masa de sólidos a tratar: $m = s \cdot V$, siendo $V = 400000 \text{ cm}^3$, puesto que la concentración es 0.2 g/cm^3 , $m = 80000 \text{ g}$

$$m = s \cdot V = \pi \cdot (R_0^2 - R_c^2) \cdot L \cdot \rho_c \rightarrow$$

$$80000 = 1.5 \cdot (50^2 - R_c^2) \cdot \pi \rightarrow R_c = 45.56 \text{ m}$$

$$R_0 = 50 \text{ cm} > R_c = 45.56 \text{ cm} > R_1 = 43 \text{ cm} \quad (R_1 = 50 - 7)$$

Para calcular el tiempo primero necesitamos conocer la caída de presión:

$$\Delta P = \frac{1 \cdot (1200 \cdot \frac{2\pi}{60})^2 (50^2 - 43^2)}{2} = 5140089.97 \text{ dyn/cm}^2$$

$$t = \frac{110 \cdot 10^6 \cdot 1.5^2 \cdot 45.56^2}{4 \cdot 0.2 \cdot 5140089.97} \cdot \left(\left(\frac{50}{45.56} \right)^2 - 2 \cdot \ln \left(\frac{50}{45.56} \right) - 1 \right) = 2301.2 \text{ s} = 0.64 \text{ h}$$

Comprobando el volumen del tambor de la centrífuga:
 $V = \pi \cdot R_o^2 \cdot L = 314'16 \text{ l}$, lo cual no es suficiente para centrifugar de una vez,
así que se hará en dos cargas.

ANEJO III:

SECADO A

VACÍO

ANEJO III: SECADO A VACÍO

Los secadores rotatorios al vacío son equipos que operan por lotes. Consiste en una cubierta cilíndrica estacionaria, montada horizontalmente, en la cual hay un conjunto de aspas de agitador montadas en un eje central agitando el sólido húmedo a tratar. El calor se suministra por circulación de agua caliente a través de un encamisado que rodea el casco. El secador se carga a través de una abertura en la parte superior y se vacía por una boquilla de descarga, en la base. El vacío se aplica y mantiene a través de una bomba de vacío.

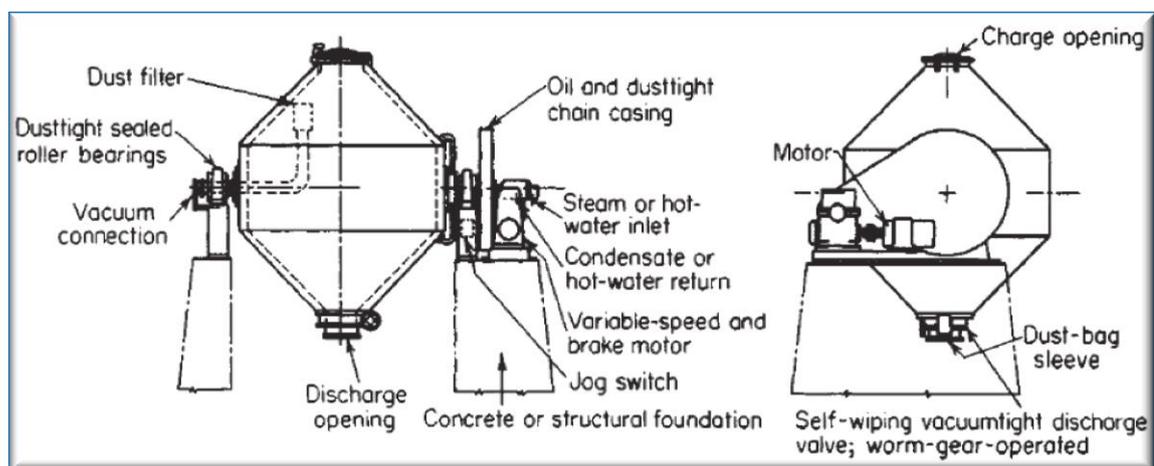


Ilustración 40 Bombo de vacío rotatorio

En el procesamiento y la desecación al vacío, el objetivo es crear una gran fuerza impulsora de la temperatura entre la chaqueta o cubierta de calentamiento y el producto. Para lograr este propósito a temperaturas de cubierta más o menos bajas, es necesario reducir la presión interna de proceso, de tal modo que el líquido que se está separando hierva a una presión de vapor menor.

La velocidad de transferencia de calor del medio de calentamiento a través de la pared del secador hasta los sólidos se expresa como: $Q = UA\Delta t_m$

$Q \rightarrow$ Flujo calorífico, J/s (Btu/h)

$U \rightarrow$ Coeficiente global de transmisión de calor, J/m^2sK (Btu/hft²)

$A \rightarrow$ área total de la cubierta, m²

$\Delta t_m \rightarrow$ Media logarítmica de la fuerza impulsora de la temperatura del medio de calentamiento a los sólidos, K.

La velocidad global de transmisión de calor depende de casi por completo del coeficiente de la película entre la pared de la cubierta interna y los sólidos que dependen en gran parte de las características de los sólidos. Los coeficientes globales varían de 30 a 200 J/m^2sK , con base en la superficie total si las paredes del secador se mantienen razonablemente limpias. Se obtendrán coeficientes reducidos del orden de 5 o 10 si se forman capas de depósito en las paredes.

Estos bombos de secado están regulados por su capacidad de trabajo y eficiencia según el sólido que se disponga a secar, pero el Tanato de Gelatina queda fuera de las tablas de consulta.

El eligió este tipo de secado por su gran facilidad de trabajo por lotes y la accesibilidad del operario dentro del bombo para su limpieza, las dimensiones escogidas:

Tabla 5 Bombos rotatorios estándar

Working capacity, m ³	Total volume, m ³	Heating surface, m ²	Drive, kW	Floor space, m ²
0.085	0.130	1.11	.373	2.60
0.283	0.436	2.79	.560	2.97
0.708	1.09	5.30	1.49	5.57
1.42	2.18	8.45	3.73	7.15
2.83	4.36	13.9	7.46	13.9
4.25	6.51	17.5	11.2	14.9
7.08	10.5	*38.7	11.2	15.8
9.20	13.9	*46.7	11.2	20.4
11.3	16.0	*56.0	11.2	26.0

Según esta tabla se elige el bombo cuya capacidad 4'25m³. Así se posee una capacidad de trabajo en la planta de Tanato de Gelatina.

El diseño interno de este bombo no se llevará a cabo por motivos de secreto industrial ya que se adentraría en las humedades del producto y las temperaturas alcanzadas.

ANEJO IV:

**DIAGRAMA DE
GANTT**

ANEJO IV: DIAGRAMA DE GANTT

Este diagrama es la representación gráfica del tiempo que se dedicará a cada una de las tareas de la producción y fabricación de las distintas especialidades de Tanagel partiendo de la producción del principio activo, Tanato de Gelatina.

En este diagrama se identifican los lotes por colores, cada color representa un nuevo lote y hasta que no se libera dicho lote como producto final no vuelve a entrar en el diagrama, por ejemplo, el color celeste representa un lote que se fabrica el día 2, dicho lote tarda 24 horas en pasar a la siguiente fase de molido y puesto que se destina a sobres el tercer día para a la fase de dosificación y tras ella el cuarto día a estuchado.

Se ha realizado para un mes de trabajo representativo con 22 días laborables cuya jornada laboral es de 7 horas ininterrumpidas. Se contabilizan solamente los lotes acabados de las especialidades, no los lotes de principio activo o los kilos que quedan es stock.

JORNADA DE TRABAJO, 7h																						
ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Fabricación PA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Molido	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mezclado		■		■			■		■		■	■	■	■		■		■		■	■	■
Encapsular	■				■				■			■			■					■		
Comprimir			■				■				■			■		■		■			■	
Dosificación	■	■		■		■	■	■		■			■			■		■		■		■
Emblistado		■	■	■		■			■		■		■	■		■	■		■		■	■
Estuchado		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lotes totales		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Lotes cápsulas			1				2					3			4			5				6
Lotes sobres		1		2	3			4	5		6		7			8			9		10	
Lotes comprimidos						1				2				3			4			5		

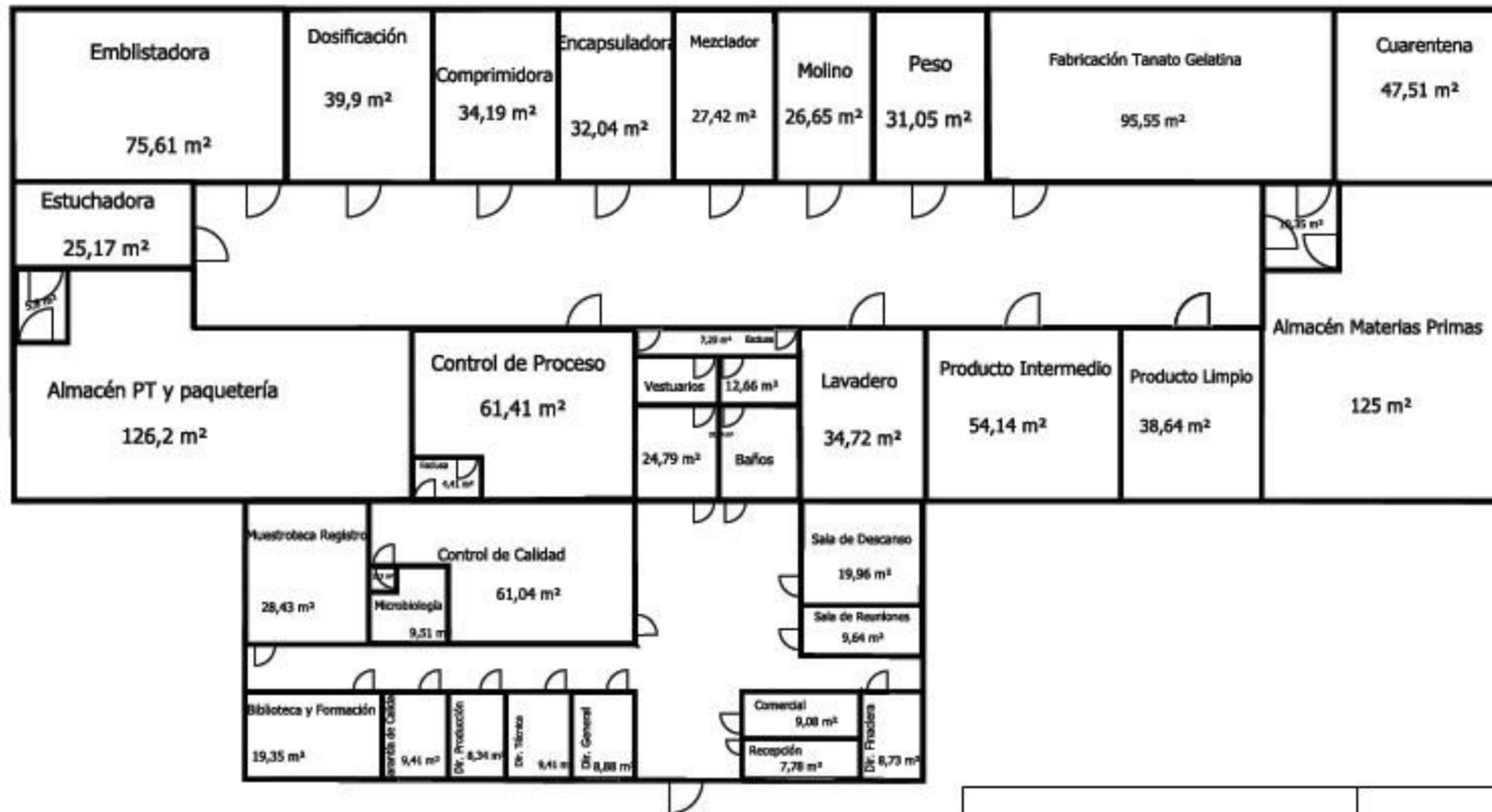
DOCUMENTO

Nº4:

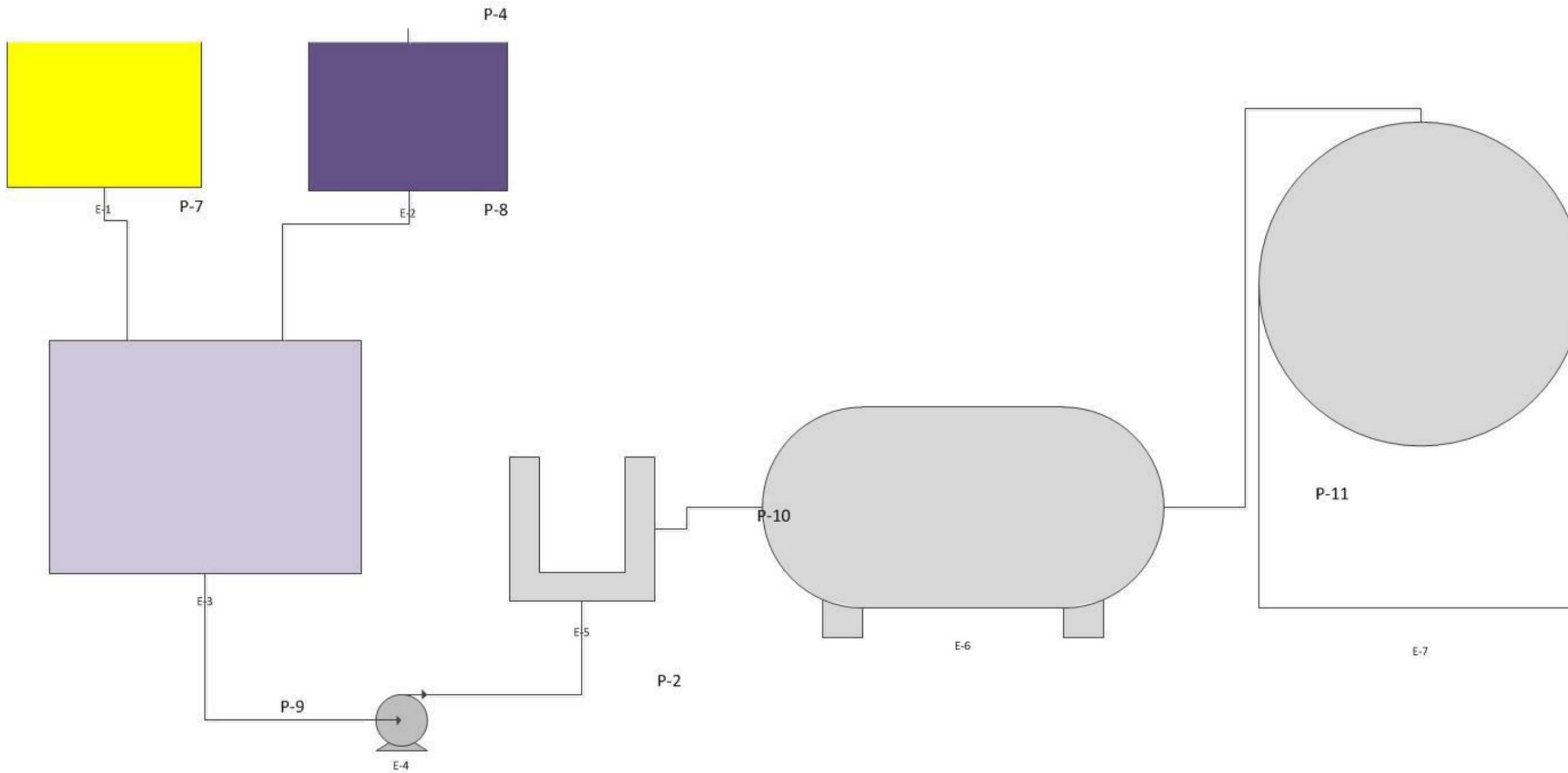
PLANOS

ÍNDICE DOCUMENTO N°4

PLANO DISTRIBUCIÓN EN PLANTA	¡Error! Marcador no definido.
DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN TANATO DE GELATINA	¡Error! Marcador no definido.1
DIAGRAMA DE FLUJO DE TANAGEL CÁPSULAS	¡Error! Marcador no definido.
DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANAGEL COMPRIMIDOS.....	¡Error! Marcador no definido.
DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANAGEL SOBRES.	¡Error! Marcador no definido.

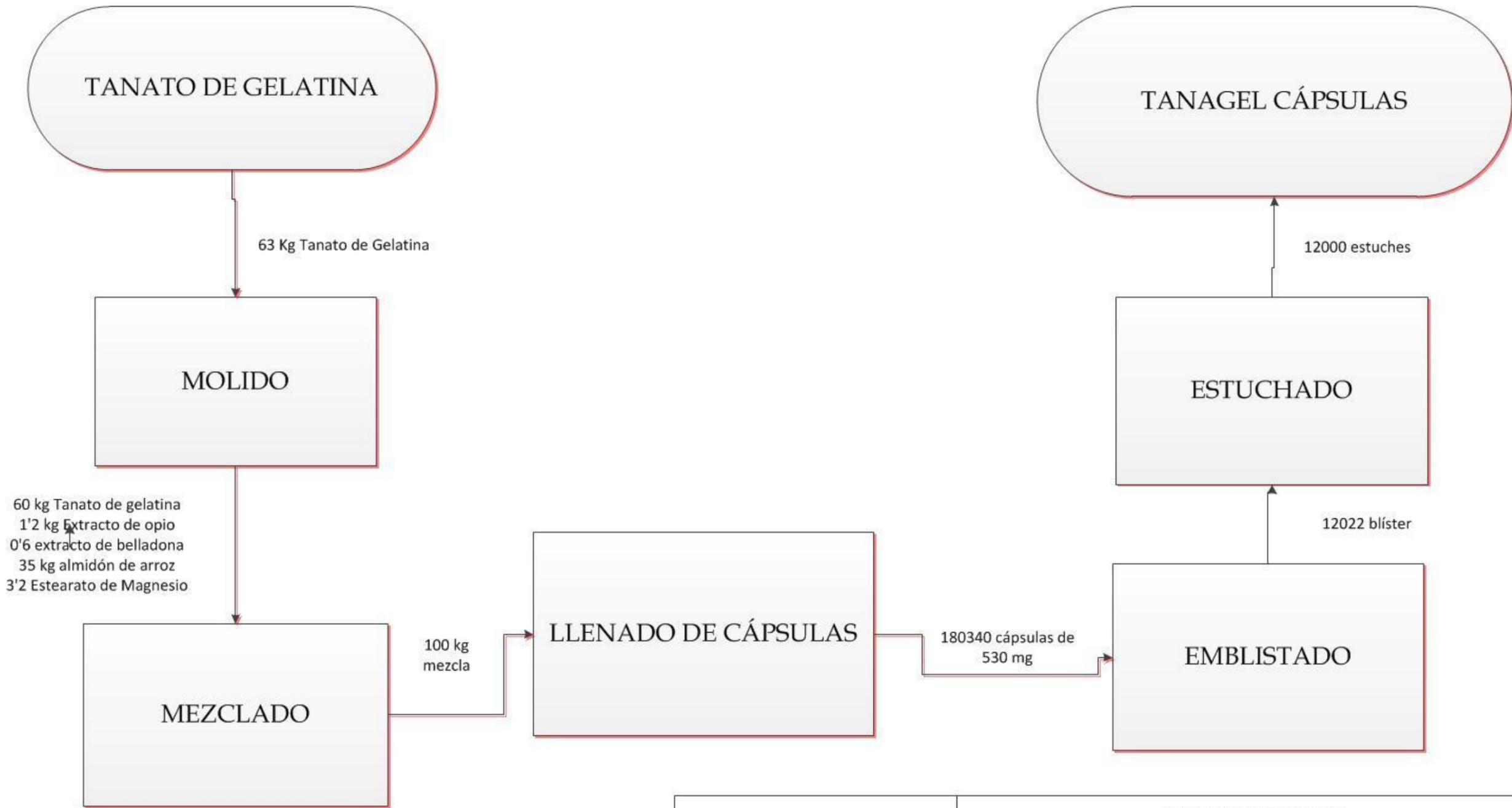


<h1>PLANO 1</h1>	INGENIERÍA QUÍMICA UNIVERSIDAD DE ALMERÍA			
	DISTRIBUCIÓN EN PLANTA			
IRENE DEL MAR QUESADA VENTURA	SIZE A-3	ISCM NO ---	DWG NO 1	REV 00
DICIEMBRE 2013	SCALE 1:251		SHEET	1 OF 5

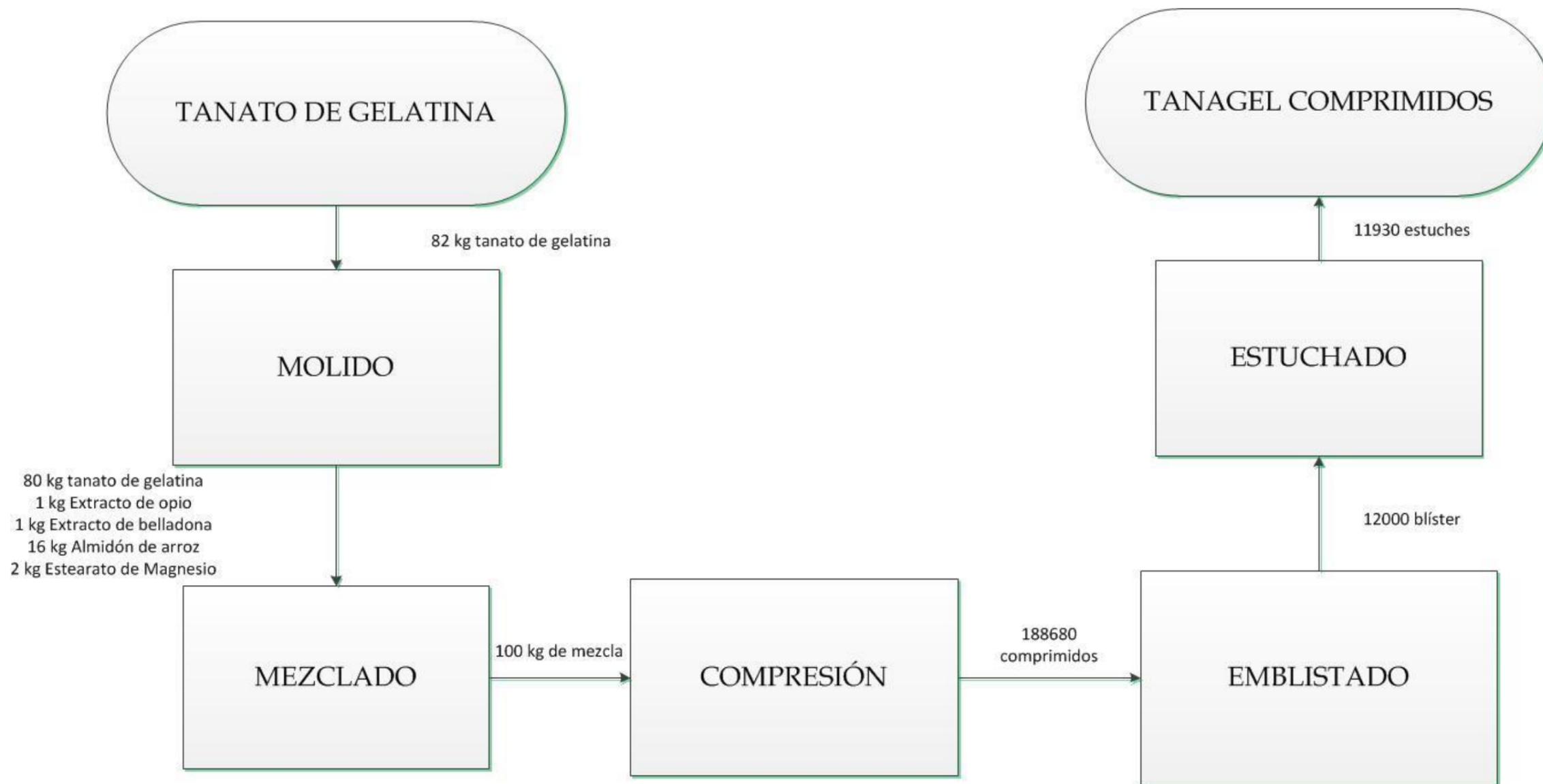


Equipment List	
Displayed Text	Description
E-1	Tanque de Gelatina
E-2	Tanque de Ácido Tánico
E-3	Tanque precipitación Tanato de Gelatina
E-4	Bomba centrífuga
E-5	Filtración - Centrifugación
E-6	Laminadora
E-7	Bombo a Vacío

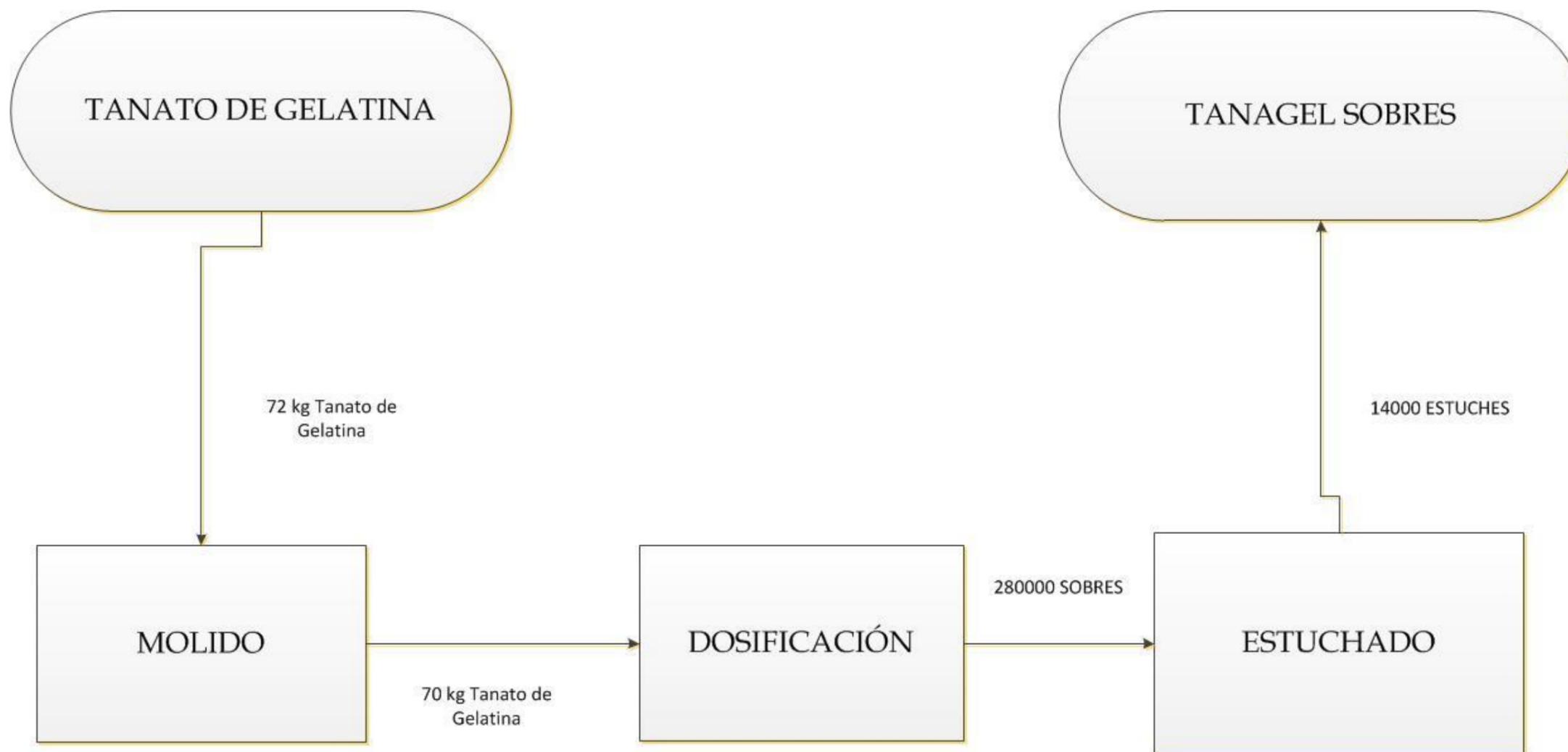
<h1>PLANO 2</h1>	INGENIERÍA QUÍMICA UNIVERSIDAD DE ALMERÍA			
	DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANATO DE GELATINA			
IRENE DEL MAR QUESADA VENTURA	SIZE A 4	FSCM NO --	DWG NO 2	REV 00
DICIEMBRE 2013	SCALE SIN ESCALA		SHEET	2 OF 5



PLANO 3	INGENIERÍA QUÍMICA UNIVERSIDAD DE ALMERIA			
	DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANAGEL CÁPSULAS			
IRENE DEL MAR QUESADA VENTURA	SIZE A 3	FSCM NO ---	DWG NO 3	REV 00
DICIEMBRE 2013	SCALE SIN ESCALA		SHEET	3 OF 5



PLANO 4	INGENIERÍA QUÍMICA UNIVERSIDAD DE ALMERÍA			
	DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANAGEL COMPRIMIDOS			
IRENE DEL MAR QUESADA VENTURA	SIZE A 3	FSCM NO ---	DWG NO 4	REV 00
DICIEMBRE 2013	SCALE SIN ESCALA		SHEET	4 OF 5



PLANO 5	INGENIERÍA QUÍMICA UNIVERSIDAD DE ALMERÍA			
	DIAGRAMA DE FLUJO DE FABRICACIÓN DE TANAGEL SOBRES			
IRENE DEL MAR QUESADA VENTURA	SIZE A 4	PSCM NO ---	DWG. NO 5	REV 00
DICIEMBRE 2013	SCALE SIN ESCALA		SHEET	5 OF 5

DOCUMENTO

Nº5:

**PLIEGO DE
CONDICIONES**

ÍNDICE DOCUMENTO N°5

CAPÍTULO I: DISPOSICIONES GENERALES.....	127
CAPÍTULO II: CONDICIONES DE ÍNDOLE TÉCNICA.....	130
CAPÍTULO III: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE FACULTATIVA	139
CAPÍTULO IV: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE ECONÓMICA	148
CAPÍTULO V: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE LEGAL.....	158

CAPÍTULO I: DISPOSICIONES GENERALES

ARTÍCULO 1.- OBRAS OBJETO DEL PRESENTE PROYECTO

Se consideran sujetas a las condiciones de este Pliego, todas las obras características, diseño de maquinaria y presupuestos, se adjuntan en las partes correspondientes del presente Proyecto.

ARTÍCULO 2.- OBRAS ACCESORIAS NO ESPECIFICADAS EN EL PLIEGO

Si en el transcurso de los trabajos se hiciera necesario ejecutar cualquier clase de obras o instalaciones que no se encuentren descritas en este Pliego de Condiciones, el Adjudicatario estará obligado a realizarlas con estricta sujeción a las órdenes que, al efecto, reciba de la Dirección de Obra y, en cualquier caso, con arreglo a las reglas del buen arte constructivo y cumpliendo las normativas de las Buenas Prácticas de Fabricación en el caso que corresponda.

La dirección de obra tendrá plenas atribuciones para sancionar la idoneidad de los sistemas empleados, los cuales estarán expuestos para su aprobación de forma que, a su juicio, las obras o instalaciones que resulten defectuosas total o parcialmente, deberán ser demolidas, desmontadas o recibidas en su totalidad o en parte, sin que dé derecho a ningún tipo de reclamación por parte del Adjudicatario.

ARTÍCULO 3.- DOCUMENTOS QUE DEFINEN LAS OBRAS

Los documentos que definan las obras y que la Propiedad entregue al Contratista, pueden tener carácter contractual o meramente informativo.

Son documentos contractuales, Diseño en planta, Pliego de Condiciones, Cuadros de Precios y Presupuestos Parcial y Total, en su caso, que se incluyen en el presente Proyecto.

Los datos incluidos en la Memoria y Anejos, así como la justificación de precios tienen carácter meramente informativo.

Cualquier cambio en el planteamiento de la Obra que implique un cambio sustancial respecto de lo proyectado deberá ponerse en conocimiento de la Dirección Técnica para que lo apruebe, si procede, y redacte el oportuno Proyecto reformado.

ARTÍCULO 4.- COMPATIBILIDAD Y RELACIÓN ENTRE LOS DOCUMENTOS

En caso de contradicción entre el Diseño en planta y el Pliego de Condiciones, prevalecerá lo prescrito en este último documento. Lo mencionado en el resto de documentos y omitido en el Pliego de Condiciones o viceversa, habrá de ser ejecutado como si estuviera expuesto en ambos documentos.

ARTÍCULO 5.- DIRECTOR DE LA OBRA

La Propiedad nombrará en su representación a un Técnico titulado, en quien recaerán las labores de dirección, control y vigilancia de las obras del presente Proyecto. El Contratista proporcionará toda clase de facilidades para que la Dirección de Obra, o sus subalternos, puedan llevar a cabo su trabajo con el máximo de eficacia.

No será responsable ante la Propiedad de la tardanza de los Organismos competentes en la tramitación del Proyecto. La tramitación es ajena al director, quien una vez conseguidos todos los permisos, dará la orden de comenzar la obra.

ARTÍCULO 6.- DISPOSICIONES A TENER EN CUENTA

- Ley de contratos del Estado aprobada por Decreto 923/1965 de 8 de abril.
- Reglamento General de Contratación para aplicación de dicha Ley aprobado por Decreto 3354/1967 de 28 de diciembre.
- Pliegos de Prescripciones Técnicas Generales vigentes del Ministerio de Fomento.
- Normas Básicas (NBE) y Tecnológicas (NTE) de la Edificación.
- Instrucción EHE de hormigón estructural.
- Instrucción EP-93 para el proyecto y la ejecución de obras de hormigón pretensado.
- Métodos y Normas de Ensayo de Laboratorio Central del Ministerio de Fomento.
- Reglamento Electrotécnico de Alta y Baja Tensión y Normas MIBT complementarias.
- Reglamento sobre recipientes y aparatos a presión.
- Resolución General de Instrucciones para la construcción de 31 de octubre de 1966.
- Real Decreto 2183/2004, Régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos.
- Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

CAPÍTULO II: CONDICIONES DE ÍNDOLE TÉCNICA

ARTÍCULO 7.- REPLANTEO

Antes de dar comienzo las obras, la Dirección, auxiliada del personal subalterno necesario y en presencia del Contratista o su representante, procederá al replanteo general de la obra. Una vez finalizado el mismo, se levantará acta de comprobación del replanteo.

Los replanteos de detalle se llevarán a cabo de acuerdo con las instrucciones y órdenes de la Dirección de la Obra, quien realizará las comprobaciones necesarias en presencia del Contratista o de su representante.

El Contratista se hará cargo de las estacas, señales y referencias que se dejen en el terreno como consecuencia del replanteo.

ARTÍCULO 8.- MOVIMIENTO DE TIERRAS

Se refiere el presente artículo a los desmontes y terraplenes para dar al terreno la rasante de explanación, la excavación a cielo abierto realizada con medios manuales y/o mecánicos y a la excavación de zanjas y pozos.

Se adoptan las condiciones generales de Seguridad en el Trabajo, así como las condiciones relativas a los materiales, control de la ejecución valoración y mantenimiento que especifican las normas:

- NTE-AD "Acondicionamiento del terreno. Desmontes".
- NTE-ADE "Explanaciones".
- NTE-ADV "Vaciados".
- NTE-ADZ "Zanjas y pozos".

ARTÍCULO 9.- RED HORIZONTAL DE SANEAMIENTO

Contempla el presente artículo las condiciones relativas a los diferentes aspectos relacionados con los sistemas de captación y conducción de aguas del subsuelo para protección de la obra contra la humedad. Se adoptan las condiciones generales de ejecución y Seguridad en el Trabajo, condiciones relativas a los materiales y equipos de origen industrial, control de la ejecución, criterios relativos a la prueba de servicio, criterios de valoración y normas para el mantenimiento del terreno, establecidas en la NTE "Saneamientos, Drenajes y Arrendamientos", así como lo establecido en la Orden del Ministerio de Fomento de 15 de septiembre de 1986.

ARTÍCULO 10.- CIMENTACIONES

Las secciones y cotas de profundidad serán las que la Dirección de Obra señale. No se rellenarán los cimientos hasta que lo ordene la Dirección de Obra.

La Dirección de Obra queda facultada para introducir las cimentaciones especiales o modificaciones que juzgue oportuno en función de las características particulares que presente el terreno.

Se adoptan las condiciones relativas a materiales. Control, valoración, mantenimiento y seguridad especificados en las normas:

- NTE-CSZ "Cimentaciones superficiales. Zapatas".
- NTE-CSC "Cimentaciones superficiales corridas".
- NTE-CSL "Cimentaciones superficiales. Losas".

ARTÍCULO 11.- FORJADOS

Regula el presente artículo los aspectos relacionados con la ejecución de forjados pretensados autorresistentes armados de acero o de

cualquier otro tipo con bovedillas cerámicas de hormigón y fabricado en obra o prefabricado bajo cualquier patente.

Las condiciones de ejecución, de Seguridad en el Trabajo, de control de ejecución, de valoración y de mantenimiento, son las establecidas en las Normas NTE-EHU y NTE-EHR, así como en el R.D. 1630/1980 de 18 de julio y en la NTE-EAF.

ARTÍCULO 12.- HORMIGONES

Se refiere el presente artículo a las condiciones relativas a los materiales y equipos de origen industrial relacionados con la ejecución de las obras de hormigón en masa o armado o pretensado fabricados en obra o prefabricados, así como las condiciones generales de ejecución, criterios de medición, valoración y mantenimiento.

Regirá lo prescrito en la Instrucción EHE de hormigón estructural y la Instrucción EP-93 para las obras de hormigón pretensado. Asimismo, se adopta lo establecido en las normas NTE-EH "Estructuras de hormigón" y NTE-EME "Estructuras de madera. Encofrados".

ARTÍCULO 13.- ACERO LAMINADO

Se establecen en el presente artículo condiciones relativas a los materiales y equipos industriales relacionados con los aceros laminados utilizados en las estructuras de edificación, tanto en sus elementos estructurales, como en sus elementos de unión. Asimismo, se fijan las condiciones relativas a la ejecución, Seguridad en el Trabajo, control de la ejecución, valoración y mantenimiento. Se adopta lo establecido en las normas:

- NBE-MV-102: "Ejecución de las estructuras de acero laminado en edificación", donde se fijan los tipos de uniones, la ejecución en taller, el montaje en obra, las tolerancias y las protecciones.

- NBE-MV-103: “Acero laminado para estructuras de edificaciones”, donde se fijan las características del acero laminado, la determinación de sus características y los productos laminados actualmente utilizados.
- NBE-MV-105: “Roblones de acero”.
- NBE-MV-106: “Tornillos ordinarios calibrados para estructuras de acero”.
- NBE-EA: “Estructuras de acero”.
- NBE-EA/95: “Estructuras de acero en la edificación”.

ARTÍCULO 14.- CUBIERTAS Y COBERTURAS

Se refiere el presente artículo a la cobertura de edificios con placas, tejas o plaquetas de fibrocemento, chapas finas o paneles formados por doble hoja de chapa con interposición de aislamiento de acero galvanizado, chapas de aleaciones ligeras, piezas de pizarra, placas de poliéster reforzado, cloruro de polivinilo rígido o polimetacrilato de metilo, tejas cerámicas o de cemento o chapas lisas de zinc, en el que el propio elemento proporciona la estanqueidad. Asimismo, se regulan las azoteas y los lucernarios.

Las condiciones funcionales y de calidad relativa a los materiales y equipos de origen industrial y control de la ejecución, condiciones generales de ejecución y seguridad en el trabajo, así como los criterios de valoración y mantenimiento son los especificados en las siguientes normas:

- NTE-QTF: “Cubiertas. Tejados de fibrocemento”.
- NTE-QTG: “Cubiertas. Tejados galvanizados”.
- NTE-QTL: “Cubiertas. Tejados de aleaciones ligeras”.

- NTE-QTP: "Cubiertas. Tejados de pizarra".
- NTE-QTS: "Cubiertas. Tejados sintéticos".
- NTE-QTT: "Cubiertas. Tejados de tejas".
- NTE-QTZ: "Cubiertas. Tejados de zinc".
- NTE-QAA: "Cubiertas. Azoteas ajardinadas".
- NTE-QAN: "Cubiertas. Azoteas no transitables".
- NTE-QAT: "Cubiertas. Azoteas transitables".
- NTE-QLC: "Cubiertas. Lucernarios. Claraboyas".
- NTE-QLH: "Cubiertas. Lucernarios de hormigón translúcido".
- NBE-MV-301/1970 sobre impermeabilización de cubiertas con materiales bituminosos. (Modificada por R.D. 2085/86 de 12 de septiembre).

ARTÍCULO 15.- ALBAÑILERÍA

Se refiere el presente artículo a la fábrica de bloques de hormigón, ladrillo o prefabricados y revestimientos de paramentos, suelos, escaleras o techos. Las condiciones funcionales y de calidad relativa a los materiales y equipos de origen industrial, control de ejecución y seguridad en el trabajo, así como los criterios de valoración y mantenimiento, son los que especifican las normas:

- NTE-FFB: "Fachadas de bloque".
- NTE-FFL: "Fachadas de ladrillo".
- NTE-EFB: "Estructuras de fábrica de bloque".
- NTE-EFL: "Estructuras de fábrica de ladrillo".

- NTE-EFP: "Estructuras de fábrica de piedra".
- NTE-RPA: "Revestimiento de paramentos. Alicatados".
- NTE-RPE: "Revestimiento de paramentos. Enfoscado".
- NTE-RPG: "Revestimiento de paramentos. Guarnecidos y enlucidos".
- NTE-RPP: "Revestimiento de paramentos. Pinturas".
- NTE-RPR: "Revestimiento de paramentos. Revocos".
- NTE-RSC: "Revestimiento de suelos continuos".
- NTE-RSF: "Revestimiento de suelos flexibles".
- NTE-RCS: "Revestimiento de suelos y escaleras continuos".
- NTE-RSS: "Revestimiento de escaleras y suelos. Soleras".
- NTE-RSB: "Revestimiento de escaleras y suelos. Terrazos".
- NTE-RSP: "Revestimiento de escaleras y suelos. Placas".
- NTE-RTC: "Revestimiento de techos. Continuos".
- NTE-PTL: "Tabiques de ladrillo".
- NTE-PTP: "Tabiques prefabricados".

ARTÍCULO 16.- CARPINTERÍA Y CERRAJERÍA

Se refiere el presente artículo a las condiciones de funcionalidad y calidad que han de reunir los materiales y equipos industriales relacionados con la ejecución y montaje de puertas, ventanas y demás elementos utilizados en particiones y accesos interiores.

Asimismo, el presente regula las condiciones de ejecución, medición, valoración y criterios de mantenimiento. Se adoptará lo establecido en las normas:

- NTE-PPA: "Puertas de acero".
- NTE-PPM: "Puertas de madera".
- NTE-PPV: "Puertas de vidrio".
- NTE-PMA: "Mamparas de madera".
- NTE-PML: "Mamparas de aleaciones ligeras".

ARTÍCULO 17.- AISLAMIENTOS

Los materiales a emplear y la ejecución de la instalación de aislamiento estará de acuerdo con lo prescrito en la norma NBE-CT/79 sobre condiciones térmicas de los edificios que en su anexo 5 establece las condiciones de los materiales empleados para el aislamiento térmico, así como el control, recepción y ensayo de dichos materiales, y en el anexo 6 establece diferentes recomendaciones para la ejecución de este tipo de instalaciones.

ARTÍCULO 18.- RED VERTICAL DE SANEAMIENTO

Se refiere el presente artículo a la red de evacuación de aguas pluviales y residuos desde los puntos donde se recogen hasta la acometida a la red de alcantarillado, fosa séptica, pozo de filtración o equipo de depuración, así como a estos medios de evacuación.

Las condiciones de ejecución, condiciones funcionales de los materiales y equipos industriales, control de la ejecución, Seguridad en el Trabajo, medición, valoración y mantenimiento son las establecidas en las normas:

- NTE-ISS: "Instalaciones de salubridad y saneamiento".
- NTE-ISD: "Depuración y vertido".
- NTE-ISA: "Alcantarillado".

ARTÍCULO 19.- INSTALACIÓN ELÉCTRICA

Los materiales y ejecución de la instalación eléctrica cumplirán lo establecido en el Reglamento Electrotécnico de Alta y Baja Tensión y Normas MIBT complementarias. Asimismo, se adoptan las diferentes condiciones previstas en las normas:

- NTE-IEB: "Instalación eléctrica de baja tensión".
- NTE-IEE: "Alumbrado exterior".
- NTE-IEI: "Alumbrado interior".
- NTE-IEP: "Puesta a tierra".
- NTE-IER: "Instalaciones de electricidad. Red exterior".

ARTÍCULO 20.- INSTALACIONES DE FONTANERÍA

Regula el presente artículo las condiciones relativas a la ejecución, materiales y equipos industriales, control de la ejecución, Seguridad en el Trabajo, medición, valoración y mantenimiento de las instalaciones de abastecimiento y distribución de agua. Se adopta lo establecido en las normas:

- NTE-IFA: "Instalaciones de fontanería".
- NTE-IFC: "Instalaciones de fontanería. Agua caliente".
- NTE-IFF: "Instalaciones de fontanería. Agua fría".

ARTÍCULO 21.- INSTALACIONES DE CLIMATIZACIÓN

Se refiere el artículo a las instalaciones de ventilación, refrigeración y calefacción. Se adoptan las condiciones relativas a funcionalidad y calidad de materiales, ejecución, control, Seguridad en el

Trabajo, pruebas de servicio, medición, valoración y mantenimiento establecidos en las normas:

- Reglamento de Seguridad para plantas e instalaciones frigoríficas e instrucciones MIIF complementarias.
- Reglamentos vigentes sobre recipientes a presión.
- NTE-ICI: "Instalaciones de climatización industrial".
- NTE-ICT: "Instalaciones de climatización. Torres de refrigeración".
- NTE-ID: "Instalaciones de depósitos".
- NTE-ISV: "Ventilación".
- Reglamento de instalaciones de calefacción, climatización y agua caliente sanitaria (R.D. 1618/1980 de 4 de julio).
- NOM-073-SSA1-2005 dicta los requerimientos de estabilidad para medicamentos; incluye los requisitos de fabricación y empaque, entre ellos las condiciones de humedad, luz, temperatura, presión y en calidad del aire en una planta farmacéutica.

ARTÍCULO 22.- INSTALACIONES DE PROTECCIÓN

Se refiere el presente artículo a las condiciones de ejecución, de los materiales de control de la ejecución, Seguridad en el Trabajo, medición, valoración y mantenimiento, relativas a las instalaciones de protección contra fuegos y rayos.

Se cumplirá lo prescrito en las normas NBE-CPI-91 y NBE-CPI-96 sobre condiciones de protección contra incendios y se adoptará lo establecido en la norma BTE-IPF "Protección contra el fuego". Asimismo, se adoptará lo establecido en la norma NTE-IPP "Pararrayos".

ARTÍCULO 23.- OBRAS O INSTALACIONES NO
ESPECIFICADAS

Si en el transcurso de los trabajos fuera necesario ejecutar alguna clase de obra no regulada en el presente Pliego de Condiciones, el Contratista queda obligado a ejecutarlo con arreglo a las instrucciones que reciba de la Dirección de Obra, quien, a su vez, cumplirá la normativa vigente sobre el particular. El Contratista no tendrá derecho a reclamación alguna.

CAPÍTULO III: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE FACULTATIVA

EPÍGRAFE I. OBLIGACIONES Y DERECHOS DEL
CONTRATISTA

ARTÍCULO 24.- REMISIÓN DE SOLICITUD DE OFERTAS

Por la Dirección Técnica se solicitarán ofertas a las empresas especializadas del sector para la realización de las instalaciones especificadas en el presente Proyecto, para lo cual se pondrá a disposición de los ofertantes un ejemplar del citado Proyecto o un extracto con los datos suficientes. En el caso de que el ofertante lo estime de interés deberá presentar, además de la mencionada, la o las soluciones que recomiende para resolver la instalación.

El plazo máximo fijado para la recepción de las ofertas será de un mes.

ARTÍCULO 25.- RESIDENCIA DEL CONTRATISTA

Desde que se dé comienzo a las obras hasta su recepción definitiva, el Contratista o un representante suyo autorizado deberá residir en un punto próximo al de ejecución de los trabajos, y no podrá

ausentarse de él sin previo conocimiento de la Dirección de Obra y notificándole expresamente la persona que, durante su ausencia, le ha de representar en todas sus funciones. Cuando se falte a lo anteriormente prescrito, se considerarán válidas las notificaciones que se efectúen al individuo más caracterizado o de mayor categoría técnica de los empleados u operarios de cualquier ramo que, como dependientes de la contrata, intervengan en las obras, y, en ausencia de ellos, las depositadas en la residencia, designada como oficial, de la Contrata en los documentos del proyecto, aun en ausencia o negativa de recibo por parte de los dependientes de la Contrata.

ARTÍCULO 26.- RECLAMACIONES CONTRA LAS ÓRDENES DE DIRECCIÓN

Las reclamaciones que el Contratista quiera hacer contra las órdenes emanadas de la Dirección de Obra, sólo podrá presentarlas a través del mismo ante la Propiedad, si ellas son de orden económico, y de acuerdo con las condiciones estipuladas en los Pliegos de Condiciones correspondientes.

Contra disposiciones de orden técnico o facultativo de la Dirección de Obra, no se admitirá reclamación alguna, pudiendo el Contratista salvar su responsabilidad, si lo estima oportuno, mediante exposición razonada dirigida al Director, el cual podrá limitar su contestación al acuse de recibo que, en todo caso, será obligatorio para este tipo de reclamaciones.

ARTÍCULO 27.- DESPIDO POR INSUBORDINACIÓN, INCAPACIDAD Y MALA FE

Por falta del cumplimiento de las instrucciones de la Dirección de Obra o sus subalternos de cualquier clase, encargados de la vigilancia de las obras, por manifiesta incapacidad o por actos que

comprometan y perturben la marcha de los trabajos, el Contratista tendrá obligación de sustituir a sus dependientes y operarios cuando la Dirección de Obra lo reclame.

ARTÍCULO 28.- COPIA DE LOS DOCUMENTOS

El Contratista tiene derecho a sacar copias, a su costa, de los Pliegos de Condiciones, Presupuestos y demás documentos de la contrata. La Dirección de Obra, si el Contratista solicita éstos, autorizará las copias después de contratadas la obras.

EPÍGRAFE II. TRABAJOS, MATERIALES Y MEDIOS AUXILIARES

ARTÍCULO 29.- LIBRO DE ÓRDENES

En la casilla y oficina de la obra, tendrá el Contratista el Libro de Órdenes, es el que se anotarán las que la Dirección de Obra precise dar en el transcurso de la misma.

El cumplimiento de las órdenes expresadas en dicho Libro es tan obligatorio para el Contratista como las que figuran en el Pliego de Condiciones.

ARTÍCULO 30.- COMIENZO DE LOS TRABAJOS Y PLAZO DE EJECUCIÓN

Obligatoriamente y por escrito, deberá el Contratista dar cuenta al Director del comienzo de los trabajos, antes de transcurrir veinticuatro horas de su inicio. Previamente, se habrá suscrito en acta de replanteo en las condiciones establecidas en el Artículo 7.

El adjudicatario comenzará las obras dentro del plazo de quince días desde la fecha de adjudicación. Dará cuenta al Director,

mediante oficio, del día en que se propone iniciar los trabajos, debiendo éste dar acuse de recibo.

Las obras quedarán terminadas dentro del plazo establecido.

El Contratista está obligado al cumplimiento de todo cuanto se dispone en la Reglamentación Oficial del Trabajo.

ARTÍCULO 31.- CONDICIONES GENERALES DE EJECUCIÓN DE LOS TRABAJOS

El Contratista debe emplear los materiales y mano de obra que cumplan las condiciones exigidas en las “Condiciones Generales de Índole Técnica” del Pliego General de Condiciones Varias de la Edificación y realizará todos y cada uno de los trabajos contratados de acuerdo con lo especificado también en dicho documento.

Por ello, y hasta que tenga lugar la recepción definitiva de la obra, el Contratista es el único responsable de la ejecución de los trabajos que ha contratado y de las faltas y defectos que en estos puedan existir, por su mala ejecución o por la deficiente calidad de los materiales empleados o aparatos colocados, sin que pueda servirle de excusa ni le otorgue derecho alguno la circunstancia de que la Dirección de Obra o sus subalternos no le hayan llamado la atención sobre el particular, ni tampoco el hecho de que hayan sido valorados en las certificaciones parciales de la obra que siempre se supone que se extienden y abonan a buena cuenta.

ARTÍCULO 32.- TRABAJOS DEFECTUOSOS

Como consecuencia de lo anteriormente expresado, cuando la Dirección de Obra o su representante en la obra adviertan vicios o defectos en los trabajos ejecutados, o que los materiales empleados o los

aparatos colocados no reúnen las condiciones preceptuadas, ya sea en el curso de la ejecución de los trabajos, o finalizados éstos y antes de verificarse la recepción definitiva de la obra, podrán disponer que las partes defectuosas sean demolidas y reconstruidas de acuerdo con lo contratado, todo ello a expensas de la contrata. Si ésta no estimase justa la resolución y se negase a la demolición y reconstrucción ordenadas, se procederá de acuerdo con lo establecido en el artículo 35.

ARTÍCULO 33.- OBRAS Y VICIOS OCULTOS

Si la Dirección de Obra tuviese fundadas razones para creer en la existencia de vicios ocultos de construcción en las obras ejecutadas, ordenará efectuar en cualquier tiempo y antes de la recepción definitiva, las demoliciones que crea necesarias para reconocer los trabajos que suponga defectuosos.

Los gastos de la demolición y de la reconstrucción que se ocasionen serán cuenta del Contratista, siempre que los vicios existan realmente; en caso contrario correrán a cargo del Propietario.

ARTÍCULO 34.- MATERIALES NO UTILIZABLES O DEFECTUOSOS

No se procederá al empleo y colocación de los materiales y aparatos sin que antes sean examinados y aceptados por la Dirección de Obra, en los términos que prescriben los Pliegos de Condiciones, depositando al efecto del Contratista las muestras y modelos necesarios, previamente contraseñados, para efectuar con ellos comprobaciones, ensayos o pruebas preceptuadas en el Pliego de Condiciones.

Los gastos que ocasionen los ensayos, análisis, pruebas, etc. antes indicados serán a cargo del Contratista.

Cuando los materiales o aparatos no fueran de la calidad requerida o no estuviesen perfectamente preparados, la Dirección de Obra dará orden al Contratista para que los reemplace por otros que se ajusten a las condiciones requeridas en los Pliegos o, a falta de éstos, a las órdenes de la Dirección de Obra.

ARTÍCULO 35.- MEDIOS AUXILIARES

Es obligación de la Contrata ejecutar cuanto sea necesario para la buena construcción y aspecto de las obras aun cuando no se halle expresamente estipulado en los Pliegos de Condiciones, siempre que, sin separarse de su espíritu y recta interpretación, lo disponga la Dirección de Obra, y dentro de los límites de posibilidad que los presupuestos determinen para cada unidad de obra y tipo de ejecución.

Será de cuenta y riesgo del Contratista los andamios, cimbras, máquinas y demás medios auxiliares que para la debida marcha y ejecución de los trabajos se necesiten, no cabiendo por tanto al Propietario responsabilidad alguna por cualquier avería o accidente personal que pueda ocurrir en las obras por insuficiencia de dichos medios auxiliares.

Serán asimismo de cuenta del Contratista los medios auxiliares de protección y señalización de la obra, tales como vallado, elementos de protección provisionales, señales de tráfico adecuadas, señales luminosas nocturnas, etc. y todas las necesarias para evitar accidentes previsibles en función del estado de la obra y de acuerdo con la legislación vigente.

EPÍGRAFE III. RECEPCIÓN Y LIQUIDACIÓN

ARTÍCULO 36.- RECEPCIONES PROVISIONALES

Para proceder a la recepción provisional de las obras será necesaria la asistencia del Propietario, de la Dirección de Obra y del Contratista o su representante debidamente autorizado.

Si las obras se encuentran en buen estado y han sido ejecutadas con arreglo a las condiciones establecidas, se darán por recibidas provisionalmente, comenzando a correr en dicha fecha el plazo de garantía, que se considerará de un año.

Cuando las obras no se hallen en estado de ser recibidas se hará constar en el acta y se especificarán en la misma las precisas y detalladas instrucciones que la Dirección de Obra debe señalar al Contratista para remediar los defectos observados, fijándose un plazo para subsanarlos, expirado el cual se efectuará un nuevo reconocimiento en idénticas condiciones, a fin de proceder a la recepción provisional de la obra.

Después de realizar un escrupuloso reconocimiento y si la obra estuviese conforme con las condiciones de este Pliego, se levantará un acta por duplicado, a la que acompañarán los documentos justificantes de la liquidación final. Una de las actas quedará en poder de la Propiedad y la otra se entregará al Contratista.

ARTÍCULO 37.- PLAZO DE GARANTÍA

Desde la fecha en que la recepción provisional quede hecha, comienza a contarse el plazo de garantía que será de un año. Durante este periodo, el Contratista se hará cargo de todas aquellas reparaciones de desperfectos imputables a defectos y vicios ocultos.

ARTÍCULO 38.- CONSERVACIÓN DE LOS TRABAJOS RECIBIDOS PROVISIONALMENTE

Si el Contratista, siendo su obligación, no atiende a la conservación de la obra durante el plazo de garantía, en el caso de que el edificio no haya sido ocupado por el Propietario, procederá a disponer todo lo necesario para que se atienda a la guardería, limpieza y todo lo que fuere menester para su buena conservación, abonándose todo aquello por cuenta del Contratista.

Al abandonar el Contratista el edificio, tanto por buena terminación de las obras como por rescisión del contrato, está obligado a dejarlo desocupado y limpio en el plazo que la Dirección de Obra fije.

Después de la recepción provisional del edificio y en el caso de que la conservación del mismo corra a cargo del Contratista, no deberá haber en él más herramientas, útiles, materiales, muebles, etc. que los indispensables para su guardería y limpieza y para los trabajos que fuere preciso realizar.

En todo caso, ocupado o no el edificio, está obligado el Contratista a revisar la obra durante el plazo expresado, procediendo en la forma prevista en el presente Pliego de Condiciones Económicas.

El contratista se obliga a destinar a su costa a un vigilante de las obras que prestará su servicio de acuerdo con las órdenes recibidas de la Dirección Facultativa.

ARTÍCULO 39.- RECEPCIÓN DEFINITIVA

Terminado el plazo de garantía, se verificará la recepción definitiva con las mismas condiciones que la provisional, y si las obras están bien conservadas y en perfectas condiciones, el Contratista quedará relevado de toda responsabilidad económica. En caso contrario, se

retrasará la recepción definitiva hasta que, a juicio de la Dirección de Obra y dentro del plazo que se marque, queden las obras del modo y forma que se determinan en este Pliego.

Si tras el nuevo reconocimiento resultare que el Contratista no hubiera cumplido, se declarará rescindida la contrata con pérdida de la fianza, a no ser que la Propiedad crea conveniente conceder un nuevo plazo.

ARTÍCULO 40.- LIQUIDACIÓN FINAL

Terminadas las obras, se procederá a la liquidación, que incluirá el importe de las unidades de obra realizadas y las que constituyen modificaciones del Proyecto, siempre y cuando hayan sido previamente aprobadas por la Dirección Técnica con sus precios. De ninguna manera tendrá derecho el Contratista a formular reclamaciones por aumentos de obra que no estuviesen autorizados por escrito por la Propiedad con el visto bueno de la Dirección de Obra.

ARTÍCULO 41.- LIQUIDACIÓN EN CASO DE RESCISIÓN

En este caso, la liquidación se hará mediante un contrato liquidatorio, que se redactará de acuerdo por ambas partes. Incluirá el importe de las unidades de obra realizadas hasta la fecha de la rescisión.

EPÍGRAFE IV. FACULTADES DE LA DIRECCIÓN DE OBRAS

ARTÍCULO 42.- FACULTADES DE LA DIRECCIÓN DE OBRAS

Además de todas las facultades particulares que corresponden al Director, expresadas en los artículos precedentes, es misión específica suya la Dirección de Obra y vigilancia de los trabajos que en las obras se realicen, bien por sí o por medio de sus representantes técnicos, y ello con autoridad técnica legal, completa e indiscutible, incluso en todo lo no previsto específicamente en el Pliego

General de Condiciones Varias de la Edificación, sobre las personas y cosas situadas en la obra y en relación con los trabajos que para la ejecución de los edificios y obras anejas se lleven a cabo, pudiendo incluso, pero con causa justificada, recusar al Contratista, si considera que el adoptar esta resolución es útil y necesaria para la debida marcha de la obra.

CAPÍTULO IV: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE ECONÓMICA

EPÍGRAFE I. BASE FUNDAMENTAL

ARTÍCULO 43.- BASE FUNDAMENTAL

Como base fundamental de estas Condiciones Generales de Índole Económica, se establece el principio de que el Contratista debe percibir el importe de todos los trabajos ejecutados, siempre que éstos se hayan realizado con arreglo y sujeción a las Condiciones Generales y Particulares que rigen la construcción del edificio y obra aneja contratada.

EPÍGRAFE II. GARANTÍAS DE CUMPLIMIENTO Y FIANZAS

ARTÍCULO 44.- GARANTÍAS

La Dirección de Obra podrá exigir al Contratista la presentación de referencias bancarias o de otras entidades o personas, al objeto de cerciorarse de si éste reúne todas las condiciones requeridas para el exacto cumplimiento del contrato. Dichas referencias, si le son pedidas, las presentará el Contratista antes de la firma del contrato.

ARTÍCULO 45.- FIANZAS

Se podrá exigir al Contratista para que responda del cumplimiento de lo contratado, una fianza del 10% del presupuesto de las obras adjudicadas.

ARTÍCULO 46.- EJECUCIÓN DE LOS TRABAJOS CON CARGO A LA FIANZA

Si el Contratista se negara a hacer por su cuenta los trabajos precisos para utilizar la obra en las condiciones tratadas, la Dirección de Obra, en nombre y representación del Propietario, los ordenará ejecutar a un tercero, o directamente por administración, abonando su importe con la fianza depositada, sin perjuicio de las acciones legales a que tenga derecho el Propietario en el caso de que el importe de la fianza no baste para abonar el importe de los gastos efectuados en las unidades de obra que no fueran de recibo.

ARTÍCULO 47.-DEVOLUCIÓN DE LA FIANZA

La fianza depositada será devuelta al Contratista en un plazo que no excederá de ocho días, una vez firmada el acta de recepción definitiva de la obra, siempre que el Contratista haya acreditado, por medio de certificado del Alcalde del municipio en cuyo término se halla emplazada la obra contratada, que no existe reclamación alguna contra él por los daños y perjuicios que sean de su cuenta o por deudas de los jornales o materiales, ni por indemnizaciones derivadas de accidentes ocurridos en el trabajo.

EPÍGRAFE III. PRECIOS Y REVISIONES.

ARTÍCULO 48.- PRECIOS CONTRADICTORIOS

Si ocurriera algún caso por virtud del cual fuera necesario fijar un nuevo precio, se procederá a estudiarlo y convenirlo contradictoriamente de la siguiente forma:

El adjudicatario formulará por escrito bajo su firma el precio que, a su juicio, debe aplicarse a la nueva unidad. La Dirección Técnica estudiará el que, según su criterio, deba utilizarse.

Si ambos son coincidentes se formulará por la Dirección Técnica el Acta de Avenencia, igual que si cualquier pequeña diferencia o error fuera salvado por simple exposición y convicción de una de las partes, quedando así formalizado el precio contradictorio.

Si no fuera posible conciliar por simple discusión los resultados, el Director propondrá a la Propiedad que adopte la resolución que estime conveniente, que podrá ser aprobatoria del precio exigido por el Adjudicatario o, en otro caso, la segregación de la obra o instalación nueva para ser ejecutada por administración o por otro adjudicatario distinto.

La fijación del precio contradictorio habrá de proceder necesariamente al comienzo de la nueva unidad, puesto que, si por cualquier motivo ya se hubiera comenzado, el Adjudicatario estará obligado a aceptar el que quiera fijarle el Director y a concluir la satisfacción de éste.

ARTÍCULO 49.- RECLAMACIONES DE AUMENTO DE PRECIOS

Si el contratista no hubiera hecho antes de la firma del contrato la reclamación u observación oportuna, no podrá bajo ningún

pretexto de error u omisión reclamar aumento de los precios fijados en el cuadro correspondiente del presupuesto que sirve de base para la ejecución de las obras.

Tampoco se le admitirá reclamación de ninguna especie fundada en indicaciones que, sobre las obras, se hagan en la Memoria, por no servir este documento de base a la Contrata. Las equivocaciones materiales o errores aritméticos en las unidades de obra o en su importe se corregirán en cualquier época que se observen, pero no se tendrán en cuenta a los efectos de rescisión de contrato, señalados en los documentos relativos a las Condiciones Generales o Particulares de Índole Facultativa, sino en el caso de que la Dirección de Obra o el Contratista los hubieran hecho notar dentro del plazo de cuatro meses contados desde la fecha de la adjudicación. Las equivocaciones materiales no alterarán la baja proporcional hecha en la Contrata, respecto del importe del presupuesto que ha de servir de base a la misma, pues esta baja se fijará siempre por la relación entre las cifras de dicho presupuesto, antes de las correcciones y la cantidad ofrecida.

ARTÍCULO 50.- REVISIÓN DE PRECIOS

Contratándose las obras a riesgo y ventura, es natural por ello que no se debe admitir la revisión de los precios contratados. No obstante, y dada la variabilidad continua de los precios de los jornales y sus cargas sociales, así como la de los materiales y transportes, que es característica de determinadas épocas anormales, se admite durante ellas la revisión de los precios contratados, bien en alza o en baja, y en anomalía con las oscilaciones de los precios en el mercado.

Por ello, y en los casos de revisión en alza, el Contratista puede solicitarla del Propietario, en cuanto se produzca cualquier alteración de precio que repercuta, aumentando los contratos. Ambas

partes convendrán el nuevo precio unitario antes de comenzar o de continuar la ejecución de la unidad de obra en que intervenga el elemento cuyo precio en el mercado, y por causa justificada, especificándose y acordándose también previamente, la fecha a partir de la cual se aplicará el precio elevado y revisado, para lo cual se tendrá en cuenta y cuando así proceda el acopio de materiales de obra en el caso de que estuviesen total o parcialmente abonados por el Propietario.

Si el Propietario o la Dirección de Obra en su representación no estuviera conforme con los nuevos precios de los materiales, transportes, etc. que el Contratista desea percibir como normales en el mercado, aquel tiene la facultad de proponer al Contratista, y éste la obligación de aceptarlos, los materiales, transportes, etc. a precios inferiores a los pedidos por el Contratista, en cuyo caso lógico y natural, se tendrán en cuenta para la revisión los precios de los materiales, transportes, etc. adquiridos por el Contratista merced a la información del Propietario.

Cuando el Propietario o la Dirección de Obra en su representación no estuviera conforme con los nuevos materiales, transportes, etc. concertará entre las dos partes la baja a realizar en los precios unitarios vigentes en la obra, en equidad por la experimentada por cualquiera de los elementos constitutivos de las unidades de obra y la fecha en que empezarán a regir los precios revisados.

Cuando entre los documentos aprobados por ambas partes figurase el relativo a los precios unitarios contratados descompuestos, se seguirá un procedimiento similar al preceptuado en los casos de revisión por alza de precios.

ARTÍCULO 51.- ELEMENTOS COMPRENDIDOS EN EL PRESUPUESTO

Al fijar los precios de las diferentes unidades de obra en el presupuesto, se ha tenido en cuenta el importe de andamiaje, vallado, elevación y transporte del material, así como toda suerte de indemnizaciones, multas o pagos que tengan que hacerse por cualquier concepto, con los que se hallen gravados o se graven los materiales o las obras por el Estado, provincia o municipio. Por esta razón no se abonará al Contratista cantidad alguna por estos conceptos.

En el precio de cada unidad también van comprendidos los materiales accesorios y las operaciones necesarias para dejar la obra completamente terminada y en disposición de recibirse.

EPÍGRAFE IV. VALORACIÓN Y ABONO DE LOS TRABAJOS

ARTÍCULO 52.- VALORACIÓN DE LA OBRA

La medición de la obra concluida se hará por el tipo de unidad fijada en el correspondiente presupuesto.

La valoración deberá obtenerse aplicando a las diversas unidades de obra el precio que tuviera asignado en el Presupuesto, añadiendo a este importe el de los porcentajes que corresponden al beneficio industrial y descontando aquellos que correspondan a la baja en la subasta hecha por el Contratista.

ARTÍCULO 53.- MEDICIONES PARCIALES Y FINALES

Las mediciones parciales se verificarán en presencia del Contratista, de cuyo acto se levantará acta por duplicado que será firmada por ambas partes. La medición final se hará después de terminadas las obras con precisa asistencia del Contratista.

En el acta que se extienda, de haberse verificado la medición de los documentos que se le acompañan, deberá aparecer la conformidad del Contratista o de su representación legal. En caso de no haber conformidad lo expondrá sumariamente y a reserva de ampliar las razones que a ello obliga.

ARTÍCULO 54.- EQUIVOCACIONES EN EL PRESUPUESTO

Se supone que el Contratista ha hecho detenido estudio de los documentos que componen el Proyecto, y por tanto al no haber hecho ninguna observación sobre posibles errores o equivocaciones en el mismo, se entiende que no hay lugar a disposición alguna en cuanto afecta a medidas o precios de tal suerte, que la obra ejecutada con arreglo al Proyecto contiene mayor número de unidades de las previstas, no tiene derecho a reclamación alguna. Si por el contrario el número de unidades fuera inferior, se descontará del presupuesto.

ARTÍCULO 55.- VALORACIÓN DE OBRAS INCOMPLETAS

Cuando por consecuencia de rescisión u otras causas fuera preciso valorar las obras incompletas, se aplicarán los precios del presupuesto, sin que pueda pretenderse hacer la valoración de la unidad de obra fraccionándola en forma distinta a la establecida en los cuadros de descomposición de precios.

ARTÍCULO 56.- CARÁCTER PROVISIONAL DE LAS LIQUIDACIONES PARCIALES

Las liquidaciones parciales tienen carácter de documentos provisionales a buena cuenta, sujetos a certificaciones y variaciones que resulten de la liquidación final, no suponiendo tampoco dichas certificaciones aprobación y recepción de las obras que comprenden. La Propiedad se reserva en todo momento, y especialmente al hacer

efectivas las liquidaciones parciales, el derecho de comprobar que el Contratista ha cumplido los compromisos referentes al pago de jornales y materiales invertidos en la obra, a cuyo efecto deberá presentar el Contratista los comprobantes que se le exijan.

ARTÍCULO 57.- PAGOS

Los pagos se efectuarán por el Propietario en los plazos previamente establecidos y su importe corresponderá, precisamente, al de las Certificaciones de Obra expendidas por la Dirección de Obra, en virtud de las cuales se verifican aquellos.

ARTÍCULO 58.- SUSPENSIÓN POR RETRASO DE PAGOS

En ningún caso podrá el Contratista, alegando retraso en los pagos, suspender trabajos ni ejecutarlos a menor ritmo de que les corresponda, con arreglo al plazo en que deben terminarse.

ARTÍCULO 59.- INDEMNIZACIÓN POR RETRASO DE LOS TRABAJOS

El importe de la indemnización que debe abonar el Contratista por causas de retraso no justificado en el plazo de terminación de las obras contratadas será el importe de la suma de perjuicios materiales causados por imposibilidad de ocupación del inmueble, debidamente justificados.

ARTÍCULO 60.- INDEMNIZACIÓN POR DAÑOS DE CAUSA MAYOR AL CONTRATISTA

El Contratista no tendrá derecho a indemnización por causa de pérdidas, averías o perjuicios ocasionados en las obras, sino en los casos de fuerza mayor. Para los efectos de este artículo, se considerarán como tales casos únicamente los que siguen:

La indemnización se referirá exclusivamente

- Incendios causados por electricidad atmosférica.
- Daños producidos por terremotos y maremotos.
- Daños producidos por vientos huracanados, mareas y crecidas de los ríos superiores a las que sean de prever en el país, siempre que exista constancia inequívoca de que el Contratista tomó las medidas posibles, dentro de sus medios, para evitar o atenuar los daños.
- Daños que provengan de movimientos del terreno en que estén construidas las obras.
- Destrozos ocasionados violentamente, a mano armada, en tiempo de guerra, por movimientos sediciosos populares o por robos tumultuosos.

La indemnización se referirá exclusivamente al abono de las unidades de obra ya ejecutadas o materiales acopiados a pie de obra, en ningún caso comprenderá medios auxiliares, maquinaria o instalaciones propiedad de la Contrata.

EPÍGRAFE V. VARIOS

ARTÍCULO 61.- MEJORAS DE OBRAS

No se admitirán mejoras de obra más que en el caso en que la Dirección de Obra haya ordenado por escrito la ejecución de los trabajos nuevos o que mejoren la calidad de los contratados, así como la de los materiales y aparatos previstos en el contrato. Tampoco se admitirán aumentos de obra en las unidades contratadas, salvo caso de error en las mediciones del Proyecto, a menos que la Dirección de Obra ordene por escrito la ampliación de las contratadas.

ARTÍCULO 62.- SEGURO DE LOS TRABAJOS

El Contratista está obligado a asegurar la obra contratada durante todo el tiempo que dure su ejecución hasta la recepción definitiva. La cuantía del seguro coincidirá en todo momento con el valor que tengan por contrata los objetos asegurados. El importe abonado por la Aseguradora en caso de siniestro se ingresará a cuenta a nombre del Propietario para que con cargo a ella se abone la obra que se construya y a medida que ésta se vaya realizando. El reintegro de dicha cantidad al Contratista se efectuará por certificaciones, como el resto de los trabajos de la construcción. En ningún caso, salvo conformidad expresa del Contratista hecha en documento público, el Propietario podrá disponer de dicho importe para menesteres ajenos a los de la construcción de la parte siniestrada. La infracción de lo anteriormente expuesto será motivo suficiente para que el Contratista pueda rescindir la contrata, con devolución de la fianza, abono completo de gastos, materiales acopiados, etc. y una indemnización equivalente al importe de los daños causados al Contratista por el siniestro y que no le hubieran abonado, pero sólo en proporción equivalente a lo que suponga la indemnización abonada por la Aseguradora respecto del importe de los daños causados por el siniestro, que serán tasados por la Dirección de Obra.

En las obras de reforma o reparación se fijará previamente la proporción de edificio que se debe asegurar y su cuantía, y si nada se previese, se entenderá que el seguro ha de comprender toda la parte de edificio afectada por la obra.

Los riesgos asegurados y las condiciones que figuran en la póliza de seguros, los pondrá el Contratista en conocimiento del Propietario antes de contratarlos, al objeto de recabar de éste su previa conformidad o reparos.

CAPÍTULO V: PLIEGO DE CONDICIONES DE ÍNDOLE LEGAL

ARTÍCULO 63.- JURISDICCIÓN

Para cuantas cuestiones, litigios o diferencias pudieran surgir durante o después de los trabajos, las partes se someterán a juicio de amigables componedores nombrados en número igual por ellas y presidido por la Dirección de Obra, en último término, a los Tribunales de Justicia del lugar en que radique la Propiedad, El PITA, con expresa renuncia del fuero domiciliario.

El Contratista es responsable de la ejecución de las obras en las condiciones establecidas en el Contrato y en los documentos que componen el Proyecto.

El Contratista se obliga a lo establecido en la Ley de Contratos de Trabajo y además a lo dispuesto por la Ley de Accidentes de Trabajo, Subsidio Familiar y Seguros Sociales.

Serán de cargo y cuenta del Contratista el vallado y la policía del solar, cuidando de la conservación de sus líneas de linde y vigilando que, por los poseedores de las fincas contiguas, si las hubiere, no se realicen durante las obras actos que mermen o modifiquen la propiedad.

Toda observación referente a este punto será puesta inmediatamente en conocimiento de la Dirección de la Obra.

El contratista es responsable de toda falta relativa a la política urbana y a las Ordenanzas Municipales a estos aspectos vigentes en la localidad en que la edificación está emplazada.

ARTÍCULO 64.- ACCIDENTES DE TRABAJO Y DAÑOS A
TERCEROS

En casos de accidentes ocurridos con motivo y en el ejercicio de los trabajos para la ejecución de las obras, el Contratista se atenderá a lo dispuesto a este respecto en la legislación vigente, siendo en todo caso único responsable de su cumplimiento y sin que por ningún concepto pueda quedar afectada la Propiedad por responsabilidades en cualquier aspecto.

El Contratista está obligado a adoptar todas las medidas de seguridad que las disposiciones vigentes preceptúan para evitar, en lo posible, accidentes a los obreros o viandantes, no sólo en los andamios, sino en todos los lugares peligrosos de la obra.

De los accidentes o perjuicios de todo género que al no cumplir el Contratista lo legislado sobre la materia pudieran acaecer o sobrevenir, será éste, o sus representantes en la obra, el único responsable, ya que se considera que en los precios contratados están incluidos todos los gastos precisos para cumplimentar debidamente dichas disposiciones legales.

El Contratista será responsable de todos los accidentes que, por inexperiencia o descuido, sobrevinieran tanto en la edificación donde se efectúen las obras como en las contiguas. Será por tanto de su cuenta el abono de las indemnizaciones a quien corresponda y cuando a ello hubiera lugar, de todos los daños y perjuicios que puedan causarse en las operaciones de ejecución de las obras.

El Contratista cumplirá los requisitos que prescriben las disposiciones vigentes sobre la materia, debiendo exhibir cuando ello fuera requerido, el justificante de tal cumplimiento.

ARTÍCULO 65.- PAGO DE ARBITRIOS

El pago de impuestos y arbitrios en general, municipales o de otro origen, sobre vallas, alumbrado, etc. cuyo abono debe hacerse durante el tiempo de ejecución de las obras por concepto inherente a los propios trabajos que se realizan correrá a cargo de la Contrata, siempre que en las condiciones particulares del Proyecto no se estipule lo contrario. No obstante, el Contratista deberá ser reintegrado del importe de todos aquellos conceptos que la Dirección de Obra considere justo hacerlo.

ARTÍCULO 66.- CAUSAS DE RESCISIÓN DEL CONTRATO.

Se consideran causas suficientes de rescisión las que a continuación se señalan:

- La muerte o incapacidad del Contratista.
- La quiebra del Contratista.

En los casos anteriores, si los herederos o síndicos ofrecieran llevar a cabo las obras bajo las mismas condiciones estipuladas en el contrato, el Propietario puede admitir o rechazar el ofrecimiento, sin que en este último caso tengan aquellos derechos a indemnización alguna.

- Las alteraciones del contrato por las causas siguientes:
 - a) La modificación del Proyecto en forma tal que presente alteraciones fundamentales del mismo a juicio de la Dirección de Obra, y en cualquier caso siempre que la variación del presupuesto de ejecución, como consecuencia de estas modificaciones represente en más o menos del 40% como mínimo de algunas unidades del Proyecto modificadas.

- b) La modificación en unidades de obra, siempre que estas modificaciones representen variaciones en más o menos del 40% como mínimo de las unidades del Proyecto modificadas.
- La suspensión de la obra comenzada y, en todo caso, siempre que por causas ajenas a la contrata, no se dé comienzo a la obra adjudicada dentro del plazo de tres meses a partir de la adjudicación. En este caso, la devolución de la fianza será automática.
 - La suspensión de la obra comenzada, siempre que el plazo de suspensión haya excedido un año.
 - No dar comienzo la Contrata a los trabajos dentro del plazo señalado en las Condiciones Particulares del Proyecto.
 - El incumplimiento de las condiciones del contrato, cuando implique descuido o mala fe, con perjuicio de los intereses de la obra.
 - La conclusión del plazo de ejecución de la obra, sin haber llegado a ésta.
 - El abandono de la obra sin causa justificada.
 - La mala fe en la ejecución de los trabajos.

DOCUMENTO
Nº6:

PRESUPUESTO

ÍNDICE DOCUMENTO N°6

Presupuesto	164
Estudio de viabilidad	167

Presupuesto

A continuación se detallan los costes de los equipos principales en la fabricación de las especialidades de Tanagel:

Equipos	Coste, €	Montaje, €
Peso	4000	800
Molino	7800	1560
Mezcladora	5700	1140
Encapsuladora	77000	15400
Comprimidora	64000	12800
Ensobradora	69000	13800
Emblistadora	89000	17800
Estuchadora	18000	3600
TOTAL	334500	66900

Estos equipos tienen un gasto anual de mantenimiento y puesta a punto que varía según el dispositivo, pero que en ningún caso baja de los 6000€ por equipo.

En este apartado incluimos el capital fijo de la inversión necesario para el proceso diseñado:

1.Equipo principal adquirido	334500,00
2.Costes de instalación	66900,00
3.Instrumentación y control	22573,90
4.Electricidad	45147,80
5.Edificio	90295,60
6.Facilidades de servicio	90295,60

7.Ingeniería y supervisión	135443,40
8.Gastos de construcción	76751,260
9.Honorarios del contratista	38375,630
10.Contingencias	43500,00
Capital Inmovilizado Total (€)	943783,19

La industria farmacéutica está regida por el convenio de Industrias Químicas por el que se regula los sueldos mínimos garantizados a los trabajadores:

Puesto del trabajador	Nº empleados	Coste Anual €/trabajador	Gastos sociales	Coste Anual €
Dirección				
Departamentos	4	37.777,25	11333,175	196441,70
Técnicos	5	29.794,13	8938,239	193661,85
Operarios en planta	10	16.536,47	4960,941	214974,11

Los costes de fabricación un lote de las especialidades de Tanagel son:

Tanagel Cápsulas	Materia prima usada, kg	Coste por lote fabricado, €
Tanato gelatina	60	416,4
Extracto de opio	1,2	87,132
Almidón de arroz	35	73,5
Estearato de magnesio	3,2	23,2
Extracto de belladona	0,6	42,144
	TOTAL	642,376

Tanagel Comprimidos	Materia prima usada, kg	Coste por lote fabricado, €
Tanato gelatina	80	555,2
Extracto de opio	1	72,61
Almidón de arroz	16	33,6
Estearato de magnesio	2	14,5
Extracto de belladona	1	70,24
	TOTAL	746,15

Tanagel Sobres	Materia prima usada, Kg	Coste por lote fabricado, €
Tanato gelatina	70	485,8

Realizando un cálculo de los lotes estimados en la producción anual del Laboratorio y su precio de venta comprobamos la ganancia bruta anual del Laboratorio con estas especialidades:

Producto	Coste Fabricación un lote	Precio de venta por estuche, €	Estuches por lotes	Lotes por año	Estuches totales	Ingreso por lote, €
Tanagel Sobres	485,8	5,65	14000	110	1540000	8701000
Tanagel Cápsulas	642,376	5,7	12000	66	792000	4514400
Tanagel Comprimidos	746,15	5,5	11400	55	627000	3448500

Estudio de viabilidad

Este proyecto requiere una inversión inicial de 943783,19€. La inversión total necesaria a cubrir en el capital inmovilizado y el circulante, 1.685.733'92€ se va a cubrir a través de financiación a 5 años, con un interés del 4%, quedando la tabla de amortización:

tabla de amortización			
Años	Balance	Interés total	Pago
1	1374962,61	61772,96	372544,27
2	1051530	110884,62	745088,54
3	714920,24	146819,14	1117632,81
4	364596,49	169039,64	1490177,08
5	0	176987,44	1862721,36

La evaluación de la rentabilidad de un proyecto se lleva a cabo a través del VAN y TIR.

VAN: Valor Neto Actual, es un procedimiento que permite calcular el valor presente de un determinado número de flujos de caja futuros, originados por una inversión. Cuando el VAN>0, indica una inversión que produce excedentes, por lo tanto el proyecto es rentable.

TIR: Tasa Interna de Rentabilidad, es el máximo interés que se puede pagar por el capital invertido a lo largo de la vida de la inversión sin perder. Un proyecto es rentable cuando el TIR>15%.

$VAN=51180234,1€$

$TIR= 16,47\%$

Dados estos datos esta inversión es altamente rentable.