EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y FACTIBILIDAD FINANCIERA DEL PROCESO DE GRANULADO HÚMEDO DE UNA FORMULACIÓN ANTISÉPTICA URINARIA UTILIZANDO UN EQUIPO DE LECHO FLUIDO

Hernández, C.; Puerta, M.; Mieres-Pitre, A.; Niño, Z.

Escuela de Ingeniería Química. Facultad de Ingeniería. Universidad de Carabobo. Valencia. Estado Carabobo. Venezuela

e-mail: carherna02@gmail.com

Resumen: El objetivo es evaluar y verificar la calidad de una formulación antiséptica urinaria después del proceso de granulación húmeda, a través del cumplimiento de las normas de calidad internacionales (Farmacopea de los Estados Unidos de América), así como la ratificación de la factibilidad financiera de la inversión realizada para sustituir el equipo de secado actual, por una nueva tecnología de lecho fluido. El equipo instalado es marca Glatt, modelo WSG-CD-120. Se determinó el tiempo de proceso con el nuevo secador, comparando con el de la tecnología anterior, determinando la existencia de diferencias significativa (P=0,05) entre ellos, mediante el método de Tukey. Con el valor actual (VA), equivalente anual (EA) y la tasa interna de retorno (T.I.R), fue determinada la factibilidad económica. La implementación de la nueva tecnología, reduce significativamente el tiempo de proceso en 16 horas, que es 45,7% menor que el secador usado anteriormente. El VA(20%) fue de 624.279,9 USD, el EA(20%) de 208.746,5 USD/año y la T.I.R fue de 29,6%, indicando que el proyecto de sustitución del secador fue rentable económicamente.

Palabras clave: Secador, lecho fluido, granulación húmeda, antiséptico urinario.

QUALITY ASSESSMENT AND FINANCIAL FEASIBILITY OF THE WET GRANULAR PROCESS OF A URINARY ANTISEPTIC FORMULATION BY USING A FLUID BED EQUIPMENT

Abstract: the objective is to evaluate and verify the quality of a urinary antiseptic formulation after the wet granulation process through compliance with international quality standards (Pharmacopoeia of the United States of America) and the ratification of the financial feasibility of the investment to replace the current drying equipment for a new fluidized bed technology. The current equipment's trademark is Glatt WSG-CD-120 model. The processing time was determined with the new dryer. Compared to the prior technology, significant differences (P=0.05) between them were determined by the Tukey method. With the present value (PV), annual equivalent (EA) and internal rate of return (IRR), the economic feasibility was determined. The implementation of new technologies significantly reduces the processing time to 16 hours, which is 45.7% less than the previously used dryer. The PV(20%) was 624,279.9 USD, the EA(20%) 208,746.5 USD/year and the IRR 29.6%, indicating that the dryer replacement project was economically viable.

Key words: Dryer, fluid bed, wet granulation, urinary antiseptic.

INTRODUCCIÓN

La buena salud es fundamental para el bienestar humano y el desarrollo económico-social sostenible de una nación, por lo que existen organizaciones a nivel mundial encargadas de fortalecer la puesta al día en la profundización del conocimiento científico de las enfermedades sino también los medicamentos que puedan actuar adecuadamente para solucionar estos problemas.

El sector farmacéutico está sometido a factores ambientales, científicos, sociales, económicos y legales, a nivel global y doméstico, que rigen las etapas de aprobación, fabricación, comercialización y venta de medicamentos. Este sector también se caracteriza por ser intensivo en capital, el cual es necesario para enfrentar la creciente dinámica de la patología humana, sus tratamientos y de los requerimientos de seguridad y calidad de los fármacos cada vez mayores, en un entorno competitivo que exige un alto componente de innovación.

La granulación húmeda es la técnica más empleada por la industria farmacéutica, para la manufactura de la mayoría de sus productos en forma sólida, representado en un 48% del total de su fabricación. La granulación, es una operación contraria a la división, que tiene como fin la aglomeración de sustancias finamente divididas o pulverizadas mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso en un líquido.

El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya una forma farmacéutica definitiva o un producto intermedio para la fabricación de comprimidos, o que sirva de material de relleno para las cápsulas. El granulado posee ciertas ventajas sobre el polvo: tiene buenas propiedades reológicas y de flujo; previene la segregación de los componentes en las mezclas de polvos, disminuye la fricción, efectos de la carga eléctrica, facilita el llenado homogéneo de envases, cápsulas y matrices con los comprimidos y es fácilmente compresible. La unión interparticular del granulado se puede lograr de dos formas: con un aglutinante o por la acción mecánica (presión o fuerza). En el primer caso, se requiere un líquido que ligue el aglutinante con las sustancia que se desee granular (Navascués, 2002).

El desarrollo del lecho fluido desde el fin de la década de los años 50 es único en la industria farmacéutica. En el inicio fue utilizado como un simple pero muy eficaz secador. Con la adición de boquillas de aspersión, los sistemas de lecho fluido rápidamente se desarrollaron como granuladores (Palma y Allemandi, 2005). Actualmente, ninguna otra tecnología en la industria farmacéutica engloba este rango tan amplio de procesos con la ventaja económica de tenerlos en un solo equipo.

Son sistemas muy empleados para la desecación y la granulación por vía húmeda. Si un gas fluye hacia arriba a través de un lecho de partículas con una velocidad superior a la velocidad de asentamiento de éstas e inferior a la de transporte neumático, el sólido se mantiene parcialmente suspendido en el flujo de gas. La mezcla resultante entre el gas y los sólidos se asemeja a un líquido y, por ello, se dice que los sólidos están fluidizados. Esta técnica sirve para secar sólidos granulares, porque cada partícula está rodeada del gas desecante. Además, la mezcla se efectúa en condiciones uniformes de temperatura, composición y distribución de las partículas por tamaños en todo el lecho. Por ello, tiene ventajas sobre el secado convencional con

bandeja cuando se trata de secar granulados destinados a la fabricación de comprimidos.
La aplicación de esta técnica se encuentra en numerosos procesos físicos metalúrgicos y químicos. La principal variable a controlar es la temperatura del lecho (Palma y Allemandi, 2005).

La marca Glatt ha tenido una influencia significativa en el desarrollo y en la expansión de la tecnología de lecho fluido en todo el mundo en las últimas cinco décadas. Estos sistemas son utilizados en las industrias farmacéutica, química, alimenticia y de alimentos para animales, así como en las industrias de cerámicas y cosméticos alrededor del mundo, para los procesos de secado, granulación, recubrimiento o producción de pellets. Glatt también se dedicó a cumplir con los requerimientos técnicos para la protección y prevención de posibles explosiones durante el desarrollo de esta tecnología.

Dentro de los secadores de lecho fluido que ofrece esta marca, se tiene la serie WSTI-G, el cual basa su desempeño en una eficiencia máxima en secado y granulación, garantizando un secado increíblemente rápido, un sólo sistema gentil y uniforme. Por lo tanto son utilizados con frecuencia junto con granuladores de *bigh shear* (mezcladores húmedos). Con la adición de una boquilla de atomización o esperado, el secador se convierte en un granulador, garantizando una gran homogeneidad de los mismos (Glatt, 2013). En estos sistemas, las partículas sólidas son parcialmente suspendidas en un flujo de gas que se mueve de forma ascendente. Las partículas alzadas caen al azar por lo que la mezcla sólido-gas resultante actúa como un líquido hirviente. El contacto sólido-gas es excelente con lo que la transferencia de masa y calor resulta muy buena (Srivastava y Mishra 2010; Kandukuri et al., 2009).

El antiséptico urinario al que se hace mención en esta investigación, es considerado un producto tipo A, con un promedio de venta anual cercano a un millón 150 mil unidades, equivalente a un 46% de la producción total, es decir posee mayor rotación de inventario en comparación con otros productos (Puerta, 2012), razón por lo cual la mejora de los procesos de manufactura tiene una significativa importancia para la empresa que lo produce, debido a que la mayor parte de la producción anual de sus productos está enfocada sobre éstos y al mejorar sus procesos mejoran tiempos de manufactura, costo de productos y calidad de ellos. En este sentido, el objetivo fue implementar una nueva tecnología de secado en la etapa de granulación humedad de un antiséptico urinario, con el fin de evaluar la calidad del producto, el rendimiento del proceso, la rentabilidad económica, los tiempos de manufactura y comparar este último parámetro con la tecnología usada actualmente por la empresa fabricante.

METODOLOGÍA

Condiciones de operación

En cuanto a los parámetros de operación a establecer para el arranque de la nueva tecnología, se asignan tomando como punto de referencia los utilizados en la tecnología anterior, el cual consiste en un secador Glatt tipo TFO 60/100.

Es necesario adicionar nuevos parámetros de operación que no estaban contemplados en la tecnología anterior, entre ellos: caudal (m^3/h), el cual junto a la temperatura de entrada del aire son variables críticas del proceso a controlar debido a que estas

impactan directamente la fluidización del producto y capacidad de evaporación, así como también el tipo, tiempo y frecuencia de sacudida. Para determinar el caudal de aire idóneo para el secado, se contempló el rango de trabajo de caudal de aire comprendido entre 3.700 y 4.100 m^3/h propuesto por el proveedor para polvos con densidades aparentes comprendidas entre (0,400-1,200) g/mL, ya que la densidad del antiséptico urinario declarado como su especificación se encuentra entre (0,500-0,900) g/mL. La figura 1, muestra un secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120.

Figura 1. Secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120

De acuerdo a lo establecido por el fabricante, el caudal de aire sugerido para alcanzar la altura adecuada del lecho debe ser de 4.000 m^3/h, de forma tal que las partículas estén suficientemente separadas entre sí, puedan moverse en el lecho y comience la verdadera fluidización (Glatt, 2013). Si se trabaja a velocidades pequeñas, el aire formará canales para pasar a través de la cama del lecho y no se levantará el polvo para su fluidización; por el contrario, si se trabaja con altos valores de caudal mayores a 4.000 m^3/h, se pueden originar pérdidas del polvo total que se estaba secando, debido a que las partículas del polvo siguen la corriente del aire y pueden elevarse más de lo deseado y sufrir transportación neumática, lo que trae como consecuencia que el polvo no se seque y se adhieran a las mangas de los filtros o paredes del equipo, como lo explica McCabe et al., (2002)

Sin embargo, McCabe et al., (2002) indican que el lecho puede operar con grandes velocidades y con muy poca o ninguna pérdida de sólido, siempre y cuando la velocidad superficial que se requiere para soportar el lecho de partículas sea mucho menor que la velocidad límite de las mismas.
En el caso de la temperatura del aire para la nueva tecnología, se definió tomando como referencia la temperatura de secado utilizada en el con el equipo anterior (45°C) pero se incrementó en 5°C por recomendaciones del proveedor (Glatt, 2013). Cabe destacar que la temperatura del aire debe mantenerse a niveles moderados (<50°C) para minimizar secados excesivos en las capas más externas del gránulo que está más expuesta a la entrada de aire de secado (Gennaro, 2003).

El tipo, tiempo y frecuencia de sacudida para este tipo de polvos fue de 24 segundos, cada 8 minutos y de acuerdo al tipo de filtro que posee este equipo, se asignó un tipo de sacudida de cámara sencilla que garantiza una sacudida más efectiva porque sacude todas las mangas de los filtros al mismo tiempo lo que permite que de manera uniforme el polvo retenido en las mangas regresen nuevamente al lecho para continuar con su secado (Glatt, 2013). La tabla N° 1, muestra las condiciones de operación del secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120. En relación al tamaño de la sección de secado y la cantidad de la misma, se determina que la capacidad de carga del equipo es de 215,1 kg.

Tabla N° 1. Condiciones operacionales del secador Glatt WSG-CD-120

Parámetros de operación	Valor
Caudal de aire (m^3/h)	4.000
Temperatura (°C)	50
Tipo de sacudida	Cámara sencilla
Tiempo de sacudida (seg)	24
Frecuencia de sacudida (min)	Cada 8
Tamaño de sección (kg)	71,70
Cantidad de secciones	3

Ensayos de calidad

Navascués (2002), señala que los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes: granulometría, que debe ser mínima, densidad aparente, friabilidad, es decir, resistencia a la erosión; humedad, dureza, disolución, desintegración, porcentaje del principio activo y el peso del comprimido.

Se llevaron a cabo los análisis de control de calidad del antiséptico urinario con la nueva tecnología, aplicando los métodos establecidos para ello, los cuales se encuentran reportados en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, 2008). Se analizaron 9 lotes de producción, una vez realizada la puesta en marcha del secador de lecho fluido en el proceso productivo. Para cada lote, los ensayos fueron realizados por triplicado, tomando al azar muestras de tabletas del antiséptico urinario. Para cada lote se reportó el promedio y el error experimental se determinó como la desviación estándar correspondiente.

La humedad mide el contenido de agua en la mezcla, expresado en porcentaje (%). El ensayo se realizó de acuerdo a lo establecido en el método Nº 731 (USP, 2008). La dureza es la resistencia a la picadura o rotura en almacenamiento o manipulación, expresada en kilopondios (kp). Para la dureza se utilizó el método N°616 (USP, 2008), utilizando un durómetro Erweka TBH425 TD. Para la densidad aparente, la cual es la cantidad de masa que ocupa un volumen determinado, expresado en g/mL, se determinó mediante el método Nº616 (USP, 2008). La granulometría se efectúo mediante el método N° 786 (USP, 2008).

El contenido de principio activo que se refiere a la concentración del principio activo presente, expresado en unidades de concentración (g/mg o g/g), se determinó por espectrofotometría. El equipo utilizado fue un espectrofotómetro modelo Génesis 10UV. Se pesaron aproximadamente 260 mg de muestra, se transfirieron a un balón de 500mL y se le adicionó 200 mL de ácido clorhídrico 0,1N. Se agitó en baño de ultrasonido por 15 min. Se enfrió y llevó a volumen con ácido clorhídrico 0,1N. Se filtró con filtro Whatman N°1 descartando los primeros 20 mL de filtrado. Luego, se tomó 5mL del filtrado claro y se llevó a 100 mL en un balón de esta capacidad con ácido clorhídrico 0,1N. Finalmente se determinó el contenido de principio activo mediante la lectura de absorbancia del estándar (Flavoxate HCl) y de la muestra. Para la preparación del estándar, fueron pesados aproximadamente 200 mg de Flavoxate HCl (estándar de trabajo secundario), llevándolo a un balón volumétrico de 500 mL y

diluyéndolo con aproximadamente 200 a 300 mL de ácido clorhídrico 0,1N. Se agitó en baño ultrasonido por 15 minutos. Enfriándolo y llevándolo a volumen con ácido clorhídrico 0,1N. Luego se filtró a través de papel filtro Whatman N°1, descartando los primeros 20 mL del filtrado. Finalmente se tomaron 5 mL del filtrado claro, se llevó a 100mL en un balón de esta capacidad, con ácido clorhídrico 0,1N.

La ecuación (1) muestra la forma en la que se determinó la concentración del principio activo (Puerta, 2012).

$$Cpa = \frac{Pest * Abm * Ptt}{Pm * Abest} \qquad (1)$$

Dónde:

Cpa: Concentración del principio activo, en mg.
Pest: Peso del estándar, en mg.
Abm: Absorbancia de la muestra, en nm.
Ptt: Peso teórico de la tableta (0,260 mg).
Pm: Peso de la muestra, en mg.
Abest: Absorbancia del estándar, 293 nm.

El porcentaje de principio activo (%) se determinó como la relación de la concentración del principio activo (Cpa), determinado con la ecuación 1, entre la concentración del principio activo declarado (Cpad) para el antiséptico urinario, el cual es de 200,0 mg.

La friabilidad se refiere a la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante envasado, manipulación y transporte, expresada en porcentaje (%). Se determinó mediante el método Nº 1216 (USP, 2008). El equipo utilizado para este ensayo fue un Friabilizador marca Erweka. El peso es la cantidad de granulado que contiene el rotulado del componente terapéutico. Se define como el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz de la tableteadora; y se expresa en gramos (g). Se hizo aplicando el método N°2091 (USP, 2008), y consistió en pesar individualmente 10 tabletas o comprimidos.

La determinación de la desintegración se realizó empelando el método N° 701 (USP, 2008). Se empleó un equipo desintegrador marca Erweka. Se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos de la cesta, colocando posteriormente agua como líquido de inmersión a 37 ºC, a cada una de ellas. Finalmente se registró el tiempo en el que todas las tabletas se desintegraron por completo.

La disolución es la cantidad de absorción y disponibilidad fisiológica del medicamento, expresada en porcentaje (%). Se realizó empelando el método Nº711 (USP, 2008), se usó el equipo Disolutor Erweka, modelo DT 80. El procedimiento consistió en el ensamblaje del vaso del aparato, colocando el volumen del medio de disolución (900 mL de HCl 0,1N), equilibrándolo a 37ºC. Se colocó 1 tableta o gragea en cada uno de los vasos del aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación. Se operó el equipo (disolutor) a la velocidad de 100 rpm durante 60 minutos. Se retiró 20 mL de las muestras a una distancia media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del canastillo o del aspa rotatoria. Luego fueron filtradas las alícuotas de las muestras tomadas a través del filtro Whatman N°1, descartando los primeros mL de filtrado. Finalmente se determinó el contenido del principio activo de las muestras disuelto mediante la absorbancia del estándar y de la muestra a las longitudes de onda correspondientes, obtenidas éstas por espectrofotometría.

Con la ecuación (2), se determinó el porcentaje de disolución. Para la preparación

del estándar que se usó en la prueba de disolución, se pesaron aproximadamente 200 mg de Flavoxate HCl (estándar de trabajo). Se diluyó en 900 mL de ácido clorhídrico 0,1N, en agitación magnética por 60 minutos y a 37°C. Se tomaron 20mL y se filtró a través de papel filtro Whatman N°1, descartando los primeros 10 mL del filtrado. Tomando posteriormente 2 mL del filtrado claro, llevando este último a 25mL en un balón de esta capacidad con ácido clorhídrico 0,1N.

$$Dis = \frac{Pest * Abm}{Cpad * Abest} * 100 \qquad (2)$$

Donde:
Dis: Porcentaje de disolución, %

Tiempos de manufactura con la nueva tecnología y comprobación de su factibilidad económica

Por otro lado, se analizó la variación de los tiempos de manufactura obtenidos con el cambio de tecnología, mediante la recopilación de los datos de tiempo de manufactura con la tecnología anterior (secador Glatt tipo TFO 60/100) y con la tecnología implementada (secador de lecho fluido Glatt tipo WSG-CD-120). El estudio de los tiempos consistió en la determinación del tiempo que requiere un operario normal, calificado y entrenado, con herramientas apropiadas, trabajando a marcha normal y bajo condiciones normales, para desarrollar un trabajo o tarea, como lo indica Palacios (2009).

Se realizaron seguimiento y toma de tiempo a 9 lotes de producción con ambas tecnologías. Se reportó el promedio de las 9 mediciones y la desviación estándar típica como una medida de la dispersión de los valores. La rentabilidad económica se determinó con el cálculo del valor actual, equivalente anual y tasa interna de retorno, con la metodología descrita por Alvarado et al., (2005). Los flujos de cajas se definieron a partir de la ganancia neta que originarán las unidades de producto adicionales obtenidas tras la puesta en marcha de la nueva tecnología. El horizonte de planeación fue de 5 años, que para este tipo proyecto se pudiera catalogar como una alternativa de inversión de seguro rendimiento, representando el tiempo en el cual los ingresos continúan ocurriendo, como lo describe White (2006).

La tasa mínima de rendimiento (TMR) fue de 20%, el precio de venta del producto se consideró en 7,34 USD/unidad, considerando una tasa de cambio de 6,3 Bs/USD, correspondiente a la tasa oficial para la fecha de estudio. Se asumió capital propio (Puerta, 2012).

Análisis de los datos

Se utilizó el método de múltiples comparaciones de Tukey, el cual compara las medias para cada par de niveles de factor, utilizando un nivel de significancia por familia, para controlar la tasa de errores de tipo de I (concluir que existe una diferencia cuando no existe ninguna). El nivel de significancia por familia es la probabilidad de cometer uno o más errores de tipo I para todo el conjunto de comparaciones (Gutiérrez y De la Vara, 2008).

Los resultados obtenidos del análisis de significancia con la prueba t se basaron en la existencia de diferencias significativas de los valores promedios de tiempo de manufactura tras la puesta en marcha del secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120 y el secador Glatt del tipo TFO 60/100 a sustituir.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla N°2 muestra los parámetros de calidad del antiséptico urinario al ser secado en el secador Glatt tipo WSG-CD-120. Se observa que todos los parámetros se mantuvieron dentro de los valores especificados, en cada uno de los lotes de producción evaluados, lo que evidencia la efectividad de la nueva tecnología empleada en este proceso de manufactura, cumpliendo con lo estipulado en las buenas prácticas de manufactura (BPM) para el sector farmacéutico, la cual establece las regulaciones mínimas para los métodos que se utilizan en la fabricación, control (especificaciones de calidad), empaque y almacenamiento de los medicamentos, con el fin de asegurar que estos cumplen con los requisitos de la FDA, y tengan la identidad, pureza, potencia y calidad que permitan darle el uso preestablecido (CDER, 2006).

Tabla N°2. Parámetros de calidad del antiséptico urinario después del secado

Parámetro de calidad	Lotes								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Humedad (%), Máximo 3, ±0,01	0,90	0,70	0.90	0,70	0,70	1,00	1,10	1,00	1,00
Dureza (kp), Máximo 15, ±0,02	10,15	11,72	14,00	12,01	13,47	11,00	12,55	12,00	14,00
Granulometría (%), 50 retenido, ±0,1	67,7	56,1	69,0	56,7	60,7	59,0	63,8	62,9	70,0
Densidad (g/mL), 0,500-0,900, ±0,001	0,517	0,502	0,624	0,539	0,584	0.531	0,572	0,519	0,616
Contenido principio activo (%), 180-220 mg/tabletas, ±0,1	198,4	198,6	197,2	207,8	198,9	199,2	196,6	200,4	197,2
Friabilidad (%), Máximo 1, ±0,03	0,11	0,01	0,10	0,10	0,09	0,00	0,10	0,10	0,10
Desintegración (min), Máximo 30, ±1	12	10	10	12	8	10	10	10	22
Disolución (%), Mínimo 80, ±3	95	102	98	90	98	96	101	97	91
Peso (mg), 260±3%, ±0,5	264,4	253,5	265,6	253,6	266,1	265,5	264,5	252,5	253,3

Analizando los valores de humedad, los cuales son muy importantes, ya que determinan el comportamiento de los polvos durante su procesado mediante la granulación húmeda, así como también la forma farmacéutica terminada. Como lo indica Gennaro (2003), si la mezcla está muy húmeda, los gránulos serán duros, se requerirá gran presión para formar las tabletas, éstas tendrán un aspecto moteado y origina inconvenientes de proceso durante su tableteado. Si la mezcla de polvos está muy seca, los gránulos resultantes serán demasiado blandos, se disgregará durante la lubricación y causará dificultades durante la compresión.

También es importante destacar que durante el secado de las granulaciones conviene conservar una cantidad residual de humedad en la granulación para mantener hidratados diversos constituyentes de la granulación, contribuir a reducir las cargas eléctricas estáticas de las partículas y también puede relacionarse la estabilidad de los productos que contienen componentes activos sensibles a la humedad.

En relación a la dureza, lo cual debido a la forma farmacéutica del antiséptico urinario, es importante destacar el efecto de la humedad de la mezcla sobre los valores de dureza de los núcleos obtenidos durante la fase del tableteado, a fin de hacer los ajustes necesarios en la máquina compresora que garantice la obtención de núcleos dentro de especificaciones. La presión dada debe ser la suficiente como para prevenir el rompimiento o desmenuzamiento de la tableta durante las manipulaciones posteriores, pero no debe ser tan grande que impida una buena desintegración (Gennaro, 2003).

La determinación de la dureza arrojó valores que oscilan entre 10-14 kp, los cuales se encuentran dentro de especificación ya que el establecido para este parámetro es de máximo 15 kp. En la tabla N°3 se muestran los tiempos de secado para ambas tecnologías.

Tabla N°3. Comparación de Tiempos de manufactura del antiséptico urinario

Lotes	Secador Glatt TFO 60/100 Tecnología anterior (horas)	Secador Glatt WSG-CD-120 Tecnología implementada (horas)
1	27,15	26,15
2	29,45	20,35
3	50,00	21,50
4	36,30	20,00
5	28,45	18,15
6	34,15	17,45
7	35,45	15,15
8	38,15	16,00
9	34,25	15,30
Promedio	35	19
Desviación estándar	6	3

Se evidencia para la nueva tecnología (secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120), un comportamiento descendente, con tiempos de horas hombres que oscilan entre 26,15 y 15,3 horas, lo cual indica la disminución de los tiempos, con respecto a los que se obtuvieron con la tecnología anterior, obteniendo productos con valores de humedad adecuados y parámetros de calidad dentro de especificaciones, sin la necesidad de realizar reprocesos para lograrlo.

A medida que se manufacturaron lotes de producto, los tiempos fueron disminuyendo en relación a los primeros, explicándose esto debido a que los primeros lotes que se manufacturaron utilizando el nuevo secador sirvieron para la puesta a punto del mismo, ajustando los parámetro de operación para su mejor funcionamiento, de igual manera, a medida que se realizaron más lotes se observa como los tiempo se mantienen relativamente constantes.

De acuerdo a los valores de la tabla N°3, se tiene que el tiempo promedio para los 9 lotes analizados para la tecnología de secado anterior (secador tipo Glatt TFO 60/100) fue de 35±6 horas y para la tecnología a implementar (secador de lecho fluido Glatt WSG-CD-120) fue de 19 ± 3 horas. Es importante mencionar que la dispersión o variabilidad en el tiempo, definida como la desviación estándar (Miller y Miller, 1993), fue menor con la tecnología implementada (±3 horas), en relación a la tecnología a sustituir (±6 horas), lo que repercute positivamente en una mejor programación de la producción y eficiencia en la etapa de secado.

La prueba de significancia, determinó que existe diferencias significativas (P=0,05) en los tiempos promedios de secado, ya que el valor de $|t|$ observado o calculado fue de 6,58 y el valor crítico de $|t|$ con grados de libertad de 16, al nivel de 5% fue 2,12 (Miller y Miller, 1993), es decir, el tiempo de proceso con la tecnología implementada en el secado del antiséptico urinario, mediante el secador Glatt WSG-CD-120, es apreciablemente y significativamente menor en comparación al registrado con la tecnología anterior, lográndose una reducción de 16 horas, equivalente a 45,7% de disminución del tiempo en la etapa de secado. En definitiva este hallazgo va en correspondencia con lo señalado por Castro (2007), quien sugiere que el empleo de un secador de lecho fluidizado origina una reducción del tiempo de secado, lo que infiere un ahorro de energía del proceso, motivado principalmente a las altas velocidades de transferencia de calor y masa, condición necesaria para el secado de productos sensibles.

Finalmente, en relación al cambio tecnológico en el sistema de secado, motivado principalmente a la calidad obtenida del antiséptico urinario y tiempo de manufactura, se puede asegurar, que el mejor método que se puede usar en la elaboración de medicamentos por vía húmeda, es el secado por lecho fluido, conocido en las industrias farmacéuticas y otras, como un solo paso cerrado de operación, debido a que varios ingredientes se pueden mezclar, granular y secar en un mismo recipiente, reduciendo el manejo de materiales y acortando los tiempos de procesos, en comparación con otros procesos de granulación humedad (Srivastava y Mishra 2010; Kandukuri et al., 2009). Coincidiendo con los señalamientos de los estudios indicados con anterioridad.

En relación al estudio económico, en la tabla N°4 se presentan los ingresos adicionales,

producto de un incremento en las ventas (unidades adicionales a producir del antiséptico urinario), como consecuencia en la reducción en el tiempo de manufactura. El horizonte de planeación o vida del proyecto estimada, fue de 5 años.

La inversión inicial determinada como el costo de adquisición de la nueva tecnología (secador de lecho fluido Glatt tipo WSG-CD-120), traslado, adecuación de espacios e instalación fue de 2.345.357 USD (Puerta, 2012).

La aplicación de los indicadores de rentabilidad o factibilidad financiera, descritos en Alvarado et al., (2005), arrojó que el valor actual a 20%, VA (20%) fue de 624.279,9 USD, el equivalente anual EA (20%) fue de 208.746,5 USD/año, y la tasa interna de retorno T.I.R fue de 29,6%. Los dos primeros indicadores mayores que cero (>0) y el último T.I.R>TMR. Lo que indica la factibilidad o viabilidad económica de la implementación de un nuevo secador, en la granulación humedad de un antiséptico urinario.

Tabla N° 4. Ingresos adicionales por mayor venta del antiséptico urinario

Años	Unidades adicionales a producir del antiséptico urinario	Ingresos (USD)
1	77.000	565.180
2	113.000	829.420
3	150.000	1.101.000
4	184.000	1.350.560
5	215.000	1.578.100

CONCLUSIONES

La calidad del antiséptico urinario, determinada por la humedad, dureza, densidad aparente, friabilidad, desintegración, disolución, contenido del principio activo, granulometría y peso, está garantizada con el cambio tecnológico en la etapa de secado, con la implementación de un secador de lecho fluido Glatt del tipo WSG modelo CD 120, ya que las variables de calidad mantienen sus valores dentro de lo especificado para el producto analizado. En relación al tiempo de secado, se encontraron diferencias significativas (P=0,05) en esta variable de proceso, cuando el secado se hace con el secador Glatt WSG-CD-120, representado ello una reducción de 16 horas, equivalente a una disminución con respecto a la tecnología anterior de 45,7%.

Un menor tiempo de secado, contribuye a producir unidades adicionales del antiséptico urinario, traduciéndose en mayores ingresos, lo que resultó en un proyecto de cambio tecnológico factible económicamente, motivado a que los indicadores de rentabilidad, valor actual y equivalente anual fueron mayores que cero y la tasa interna de retorno mayor a la tasa mínima de rendimiento del 20%.

REFERENCIAS

Alvarado, L., Ettedgui, C., González, I. y Venturina, G. (2005). Evaluación de Proyectos de Inversión. 2da. Ed. Clemente Editores C.A. Valencia-Venezuela.

Castro, F. (2007). Secado de Zanahoria (Daucus carota) en Lecho Fluidizado por lotes con ciclos de atemperado y su efecto

sobre el contenido de Carotenos. Investigación no publicada, Instituto Politécnico Nacional de México D.F. México.

Gennaro, A. (2003). Remington. Farmacia. 20ma. ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires-Argentina.

Glatt. (2013). Pharmaceutical Equipment Fluid bed drying. Glatt Process Technology GmbH. Germany.

Gutiérrez, H. y De la Vara, R. (2008). Análisis y diseño de experimentos. 2da. ed. McGraw Hill. México D.F.

Kandukuri, J., Allenki, V., Eaga, Ch., Keshetty, V. y Jannu, K. (2009). Pelletization Techniques for Oral Drug Delivery. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 1(2), pp. 63-70.

McCabe, W., Smith, J., Harriott, P. (2002). Operaciones Básicas en Ingeniería Química. 4ª edición. McGraw Hill. Madrid-España.

Miller, J.C. y Miller, J.N. (1993). Estadística para química analítica. 2ª edición. Addison-Wesley Iberoamericana. U.S.A.

Navascués, I. (2002). Notas galénicas Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). Panace@. 3(8), pp. 7-14.

Palacios, L. (2009). Ingeniería de Métodos Movimientos y Tiempos. 1ra. ed. Ecoe Ediciones. Bogotá-Colombia.

Palma, D. y Allemandi, D. (2005). El proceso de granulación como método de elaboración de formas farmacéuticas sólidas. Revista Nuestra Farmacia. 43: 40-45.

Puerta, M. (2012). Mejoras al proceso de elaboración de medicamentos por granulación húmeda en Laboratorios Elmor S.A. Tesis de maestría no publicada. Universidad de Carabobo. Naguanagua, Venezuela.

Srivastava, S. y Mishra, G. (2010). Fluid Bed Technology: Overview and Parameters for Process Selection. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. 2(4), pp. 236-246.

The United States pharmacopeial Convention (2008). Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 31). Baltimore:Book Press, Inc.

Op. Cit., Método N° 616, determinación de la dureza y densidad aparente de muestras farmacéuticas.

Op. Cit., Método N° 701, determinación de la desintegración de tabletas.

Op. Cit., Método N° 711, determinación del poder de disolución.

Op. Cit., Método N° 731, determinación de la humedad.

Op. Cit., Método N° 786, determinación de la granulometría.

Op. Cit., Método N° 1216, determinación de la friabilidad.

Op. Cit., Método N° 2091, determinación del peso de las muestras.

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (2006) Guidance for Industry Quality

Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations.USA.

White, J. (2006). Ingeniería Económica. 2da. ed. Editorial Limusa Noriega Editores S.A. México D.F. México.

Fecha de recepción: 15 de octubre de 2014

Fecha de aceptación: 18 de noviembre de 2014