

59
2 es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"DISEÑO DE UN AREA DE FABRICACION PARA FORMAS FARMACEUTICAS EFERVESCENTES INCLUYENDO SISTEMAS SEMIAUTOMATIZADOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA : JOSE EDUARDO PERUSQUIA GARCIA

ASESOR: M. en C. VICENTE ALONSO PEREZ

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

260668 1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA F.E.S.-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Jaime de Anda Montañez
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S.-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes
incluyendo sistemas semiautomatizados"

que presenta el pasante: José Eduardo Perusquia García
con número de cuenta: 9001822-2 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 25 de febrero

de 1998

PRESIDENTE	M. en C. Vicente Alonso Pérez	
VOCAL	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
SECRETARIO	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
RIMER SUPLENTE	Dca. Raquel López Arellano	
SEGUNDO SUPLENTE	M. en C. Efrén Hernández Baltazar	

QUIERO AGRADECER A

Papá y Mamá, *Eduardo Perusquia Montoya* y *Cecilia García Ruiz*, por todos sus esfuerzos para ayudarme a llegar a este momento de mi vida.

Mi Profesor de Tecnología Farmacéutica II, Asesor de Tesis y Jefe, *M. en C. Vicente Alonso Pérez*, por el apoyo que me ha brindado para concluir con mi formación académica e iniciar mi actividad profesional.

Laboratorios Sanofi Winthrop, S. A. de C. V., donde inicié mi actividad profesional y desarrollé el trabajo que aquí presento, en especial a los Departamentos de *Servicios Técnicos, Logística e Ingeniería* que me proporcionaron los datos y la información necesarios para llevar a término este trabajo.

Q. F. B. Juan Manuel Ponce, Gerente de Producción de la Planta 2 de *Farmacéuticos Lakeside*, y a todos aquellos que de alguna u otra forma contribuyeron en el desarrollo de esta tesis y que sería muy largo nombrar.

Erika Ibarra López, por la corrección en la redacción y *Ricardo Jiménez Díaz* por las fotos e imágenes escaneadas.

Un agradecimiento muy especial a Mamá, Jorge Omar y al Heptovirión V3867543, que fueron catalizadores para la redacción del trabajo.

Cuautlán Izcalli, México, Enero de 1998.

DEDICO ESTE TRABAJO A

LA VIDA

MAMÁ, PAPÁ, MAURICIO YOMAR

ERIKA IBARRA LÓPEZ, EL AMOR DE MI VIDA

VICENTE ALONSO PÉREZ

RAÚL MORALES RUEDA (IN MEMORIAM)

*ALEX, JOSÉ LUIS, JUAN, JUANITA, LUCHO, PAUL,
RICARDO, RUBÉN, SHEKE, VÍCTOR Y LA GENERACIÓN*

XX DE Q. F. B.

INDICE

I. OBJETIVOS	12
II. INTRODUCCIÓN	14
1. GENERALIDADES	15
2. LA INSTALACIÓN IDEAL	20
FLUJO DE MATERIALES	21
SISTEMAS CERRADOS: CONCEPTO DE CONTENCIÓN TOTAL	24
ISLAS AUTOMATIZADAS DE PRODUCCIÓN	27
SISTEMAS DE SEGREGACIÓN: ÁREAS TÉCNICAS Y SEMITÉCNICAS	29
CONTROL DEL FLUJO DE AIRE	32
EL ROL DEL CONTROL QUÍMICO Y EL CONTROL EN PROCESO	35
3. RUTAS DE FABRICACIÓN	39
4. ACONDICIONAMIENTO	44
5. FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES	47
FUENTES ÁCIDAS	48
FUENTES DE CARBONATO	49
DILUENTES	51
AGLUTINANTES Y GRANULANTES	51
LUBRICANTES	52
OTROS INGREDIENTES	53
PROCESO DE MANUFACTURA	53
EMPAQUE	55
III. DESARROLLO	57
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	58
2. SECUENCIA PROGRAMÁTICA	59
3. ANTECEDENTES	61

3. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA GRANULACID66	
ZONA I: TRANSPORTE DE MATERIAS PRIMAS _____	68
ZONA II: FABRICACIÓN _____	74
ZONA III: MEZCLADO Y LAVADO DE CONTENEDORES _____	83
ZONA IV: ENSOBRETADO _____	85
ZONA V: ACONDICIONADO _____	88
COSTO DE LAS INSTALACIONES PARA GRANULACID _____	89
TIEMPOS DE PROCESO _____	90
PERSONAL REQUERIDO PARA LA MANUFACTURA DE GRANULACID _____	91
5. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA P500 _____	92
ZONAS I Y II _____	94
ZONAS IV Y V _____	103
COSTO DE LAS INSTALACIONES _____	107
TIEMPOS DE PROCESO _____	107
PERSONAL OPERARIO REQUERIDO PARA CADA PROPUESTA _____	108
6. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA A300, A500 Y	
AI _____	109
ZONA I _____	112
ZONA II _____	116
ZONAS IV Y V _____	120
COSTO DE LAS INSTALACIONES _____	123
TIEMPOS DE PROCESO _____	123
PERSONAL _____	124
7. DISTRIBUCIÓN FINAL, EQUIPOS, COSTOS Y PERSONAL COMUNES DEL	
ÁREA DE EFERVESCENTES _____	125
IV. DISCUSIÓN _____	127
1. PROPUESTA DEFINITIVA PARA GRANULACID _____	128
2. PROPUESTA DEFINITIVA PARA P500 _____	134

3. PROPUESTA DEFINITIVA PARA A300, A500 Y AI _____	137
4. RESUMEN DE LAS PROPUESTAS DEFINITIVAS PARA EL ÁREA DE EFERVESCENTES _____	143
V. CONCLUSIONES _____	145
VI. APÉNDICES _____	147
APÉNDICE A. PROCESOS DE MANUFACTURA _____	148
APÉNDICE B. LISTA DE EQUIPO REQUERIDO Y COSTOS PARA CADA LÍNEA DE PRODUCCIÓN _____	166
APÉNDICE C. TIEMPOS DE PROCESO _____	174
APÉNDICE D. PERSONAL REQUERIDO PARA CADA LÍNEA DE PRODUCCIÓN _____	185
REFERENCIAS _____	191

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. A, B, C, D. FLUJOS MODERNOS DE MATERIALES. _____	23
FIGURA 2 A, B. DISTRIBUCIÓN DE LOS EQUIPOS DE ACUERDO A LOS FLUJOS MODERNOS DE MATERIAL. _____	24
FIGURA 3. CONTENEDOR INTERMEDIARIO DE GRANELES O CIG. _____	26
FIGURAS 4 A, B. TRANSFERENCIA DE MATERIALES EN LAS PLANTAS MODERNAS. _____	27
FIGURA 5, ISLAS DE PRODUCCIÓN. . A: ISLA DE TABLETEO, B: ISLA DE ENCAPSULADO, C: ISLA DE GRANULACIÓN, D: ISLA DE PESADO Y MEZCLADO. _____	28
FIGURA 6. ARREGLOS TRADICIONALES (LADO DERECHO) Y PROPUESTOS (LADO IZQUIERDO) PARA DIFERENTES EQUIPOS. _____	31
FIGURA 7. TIPOS DE FLUJO DE AIRE. _____	32
FIGURA 8 A, B. ÁREA SEMITÉCNICA ILUSTRADA EN UN CUBÍCULO DE TABLETEO. _____	34
FIGURA 9. TERMINADOS DE LAS MÁQUINAS QUE FAVORECEN O NO AL FLUJO DE AIRE. A: ACABADOS RECTANGULARES. B: ACABADOS REDONDEADOS. _____	35
FIGURA 10. COMPACTADOR DE RODILLOS CHILSONATOR® (FITZMILL). _____	41
FIGURA 11. A: HORNO DE LECHO ESTÁTICO. B: SECADOR DE LECHO FLUIDO. _____	41
FIGURA 12. RUTAS DE FABRICACIÓN. A: GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA. B: PRECOMPRESIÓN POR TABLETEO. C: COMPRESIÓN DIRECTA _____	43
FIGURA 13. ESQUEMATIZACIÓN DE LA MANUFACTURA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS SEGÚN LOS CONCEPTOS DE PLANTAS MODERNAS POR GRANULACIÓN HÚMEDA. _____	44
FIGURA 14. A: ESQUEMA DE UNA ENCELOFANADORA SIEBLER. B: STRIP PACK. _____	45
FIGURA 15. BLISTER _____	46
FIGURA 16. ESQUEMA DE UNA EMBLISTADORA IMA. _____	47
FIGURA 17. ENCARTONADORA SEMIAUTOMÁTICA CAM. _____	47
FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN INICIAL PROPUESTA PARA EL ÁREA DE EFERVESCENTES. _____	64
FIGURA 19. ESQUEMA DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS ZONAS DE PRODUCCIÓN DENTRO DEL ÁREA DE EFERVESCENTES _____	65
FIGURA 20. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE GRANULACID. _____	67
FIGURA 21. ESQUEMA DE UNA ESTACIÓN DE DESCARGA PARA MAXI SACOS. _____	70
FIGURA 22. TRANSFERENCIA DE MATERIALES A TRAVÉS DE BOMBAS DE VACÍO PARA GRANULACID. _____	70

FIGURA 23. A: ESQUEMA DE UN MOLINO DE ALTO CORTE QUADRO COMIL [®] , B: PROPUESTA DE UBICACIÓN DEL MOLINO PARA MOLER EL MATERIAL ANTES DE COLOCARLO EN EL CONTENEDOR DE ALMACENAMIENTO. _____	71
FIGURA 24. FUNCIONAMIENTO DEL MOLINO DE ALTO CORTE QUADRO COMIL [®] . _____	72
FIGURA 25. TRANSPORTE DE MATERIALES PARA GRANULACID HACIA LAS ESTACIONES DE DESCARGA OBTENIENDO LA SAL BÁSICA DE CARBONATO DEL PROVEEDOR. _____	74
FIGURA 26. RUTA DE FABRICACIÓN I PROPUESTA PARA GRANULACID. _____	75
FIGURA 27. RUTA DE FABRICACIÓN II PROPUESTA PARA GRANULACID. _____	76
FIGURA 28. A, B: SISTEMAS DE PESADO GRAVIMÉTRICO. _____	77
FIGURA 29 A, B, C, D Y E. PROCESO DE MANUFACTURA ACTUAL DE GRANULACID UTILIZANDO EQUIPO DE CONTENCIÓN TOTAL. _____	79
FIGURA 30 A, B. PROPUESTAS DE MANUFACTURA I Y III PARA GRANULACID. _____	81
FIGURA 31. A, B (PÁGINA 82). PROPUESTAS DE MANUFACTURA II Y IV PARA GRANULACID. _____	81
FIGURA 32. MEZCLADORES PARA CIG. A: MEZCLADOR DE UN SOLO PEDESTAL. B: MEZCLADOR DE DOBLE PEDESTAL. _____	84
FIGURA 33. A: ESTACIÓN DE LAVADO DE CONTENEDORES DE PROCESO. B: UBICACIÓN DE LA ZONA III Y LA ESTACIÓN DE LAVADO DE LOS CONTENEDORES. _____	84
FIGURA 34. A: COLUMNA DE ELEVACIÓN. B: MANEJO DE CONTENEDORES MEDIANTE COLUMNAS DE ELEVACIÓN. _____	85
FIGURA 35. PLATAFORMA DE DESCARGA. _____	86
FIGURA 36. SISTEMAS DE TRASLADO DE LOS CIG: A: PALETA ELÉCTRICA, B: MONTACARGAS. _____	86
FIGURA 37 A, B, C. ETAPAS DE ENSOBRETADO Y ACONDICIONADO PARA GRANULACID CON 3 OPCIONES DIFERENTES PARA EL MANEJO DEL GRANEL. _____	88
FIGURA 38. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE P500. _____	93
FIGURA 39. RUTA DE FABRICACIÓN I, PROPUESTA PARA P500. _____	95
FIGURA 40. DIAGRAMA DE UN SECADOR ROTATIVO AL VACÍO TELSTAR [®] . _____	96
FIGURA 41. RUTA DE FABRICACIÓN II, PROPUESTA PARA P500 (ELIMINANDO EL TRATAMIENTO TÉRMICO DE LA SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO). _____	97
FIGURAS 42 A, B, C, D, E. TRANSFERENCIA DE MATERIALES Y PROPUESTA DE MANUFACTURA I PARA P500. _____	100
FIGURA 43. A, B, C, D (PÁGINAS 101 Y 102). TRANSFERENCIA DE MATERIALES Y PROPUESTA DE MANUFACTURA II PARA LA FABRICACIÓN DE P500. _____	100

FIGURA 44. A, B, C, D. PROPUESTAS PARA TABLETEADO, ENVASADO PRIMARIO Y ACONDICIONADO DE P500. _____	105
FIGURA 45. SISTEMAS DE TRANSPORTE POR GRAVEDAD DE TABLETAS. A: UNIDAD DESACELERADORA DE TABLETAS [®] (GEI-GALLAY); B: SISTEMA TOBOGA [®] (ZANCHETTA).	106
FIGURA 46 PROCESO DE MANUFACTURA ACTUAL DE A300 Y A500. _____	110
FIGURA 47. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE AI. _____	112
FIGURA 48. A, B. TRANSPORTE DE MATERIAS PRIMAS HACIA EL ÁREA DE ALMACENAMIENTO PARA A300, A500 Y AI. _____	115
FIGURA 49. ALIMENTACIÓN DE INGREDIENTES EN BAJA CANTIDAD A LOS CONTENEDORES DE PROCESO PARA LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. _____	116
FIGURA 50. RUTA DE FABRICACIÓN PROPUESTA PARA AI. _____	118
FIGURA 51. PROCESO DE MANUFACTURA PROPUESTO PARA A300 Y A500. _____	119
FIGURA 52. PROCESO DE MANUFACTURA PROPUESTO PARA AI. _____	120
FIGURA 53 A, B, C. PROPUESTAS PARA LAS ZONAS IV Y V DE A300, A500 Y AI, CON TRES OPCIONES PARA LA DESCARGA DE LOS GRANELES. _____	122
FIGURA 54. TABLETEADORA CON DOS ESTACIONES DE COLECCIÓN DE TABLETAS. _____	123
FIGURA 55. DISTRIBUCIÓN FINAL DEL ÁREA DE FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES. _____	126
FIGURA 56 A, B, C, D, E (PÁGINAS 131 A 133). GRÁFICOS DE LA PRODUCCIÓN DIARIA DE GRANULAD PARA TODAS LAS PROPUESTAS DE PROCESO. _____	130
FIGURA 57. GRÁFICOS DEL TIEMPO DE PRODUCCIÓN POR LOTE DE P500 PARA AMBAS PROPUESTAS. _____	136
FIGURA 58 (PÁGINAS 139 A 142). GRÁFICOS DE LA PRODUCCIÓN MENSUALES DE A500, A300 Y AI. _____	138

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. TIPOS DE SEGREGACIÓN DE PERSONAL. _____	29
TABLA 2 (PÁGINA 38). COMPARACIÓN DE LOS CONCEPTOS PARA DISEÑAR PLANTAS FARMACÉUTICAS DESDE EL PUNTO DE VISTA TRADICIONAL Y MODERNO. _____	37
TABLA 3. CANTIDADES A PRODUCIR DE CADA FORMA FARMACÉUTICA EN 1998. _____	61
TABLA 4. FÓRMULA ACTUAL DEL GRANULADO ANTIÁCIDO GRANULACID. _____	66
TABLA 5. FÓRMULA PROPUESTA PARA EL GRANULADO ANTIÁCIDO GRANULACID. _____	68
TABLA 6. CANTIDADES REQUERIDAS POR SEMANA Y PRESENTACIÓN DEL PROVEEDOR DE LOS MATERIALES REQUERIDOS PARA LA PRODUCCIÓN DE GRANULACID (CANTIDADES BASADAS EN LA FÓRMULA PROPUESTA QUE APARECE EN LA TABLA 5). _____	69
TABLA 7. COSTOS DE LAS INSTALACIONES PARA LA MANUFACTURA DE GRANULACID. _____	90
TABLA 8. TIEMPOS TOTALES DE PROCESO ACTUAL Y ESTIMADOS PARA LA MANUFACTURA DE UN LOTE DE GRANULACID. _____	91
TABLA 9. PERSONAL OPERARIO REQUERIDO PARA LA MANUFACTURA DE GRANULACID POR TURNO. _____	91
TABLA 10. FÓRMULA ACTUAL DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL P500. _____	92
TABLA 11 (CONTINUACIÓN). CANTIDADES REQUERIDAS POR SEMANA Y PRESENTACIÓN DEL PROVEEDOR DE LOS MATERIALES REQUERIDOS PARA P500. _____	94
TABLA 12. COSTOS DE LAS INSTALACIONES PARA P500. _____	107
TABLA 13. TIEMPOS DE PROCESO REALES PARA LA FABRICACIÓN DE P500. _____	108
TABLA 14. PERSONAL OPERARIO PARA FABRICAR P500. _____	109
TABLA 15. FÓRMULA DE LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A500 Y A300. _____	109
TABLA 16. FÓRMULA DE LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO AI. _____	111
TABLA 17. CANTIDADES DE INGREDIENTES A UTILIZAR DURANTE LOS MESES DE MENOR PRODUCCIÓN PARA A300, A500 Y AI. _____	114
TABLA 18. CANTIDAD DE LOTES A PRODUCIR MENSUALMENTE DURANTE 1998 DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. _____	116
TABLA 19. PROGRAMA DE PRODUCCIÓN PROPUESTO PARA LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DURANTE 1998. _____	117
TABLA 20. COSTOS DE LAS INSTALACIONES POR CADA PROPUESTA. _____	123
TABLA 21. TIEMPOS DE PROCESO ACTUALES Y ESTIMADOS PARA CADA PROPUESTA. _____	124

TABLA 22. PERSONAL REQUERIDO PARA CADA PROPUESTA POR TURNO. _____	124
TABLA 23. COSTOS DE EQUIPO E INGENIERÍA CIVIL PARA EL ÁREA DE EFERVESCENTES. _____	125
TABLA 24. COSTO TOTAL DEL ÁREA DE EFERVESCENTES. _____	143
TABLA 25. RESUMEN DE PERSONAL Y TIEMPO DE PROCESO PARA LAS PROPUESTAS DEFINITIVAS DEL ÁREA DE EFERVESCENTES. _____	144

FALTAN PAGINAS

De la: 1

A la: 11

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

I. Objetivos

I. OBJETIVOS

CAPÍTULO I: OBJETIVOS

GENERAL:

Diseñar y desarrollar una planta farmacéutica para producir productos sólidos efervescentes de alto volumen.

PARTICULARES:

1. Establecer las ventajas de ejecutar las operaciones de manufactura, acondicionado y transporte de materias primas, graneles y productos terminados con equipo moderno —semiautomatizado y automatizado— en las plantas farmacéuticas.
2. Proponer, de acuerdo a las tendencias actuales en equipos y distribución de espacios para la manufactura semiautomatizada de formas farmacéuticas, los equipos apropiados y un flujo de materiales óptimo para diseñar una nueva área de producción de efervescentes, que cumpla con las Buenas Prácticas de Fabricación.
3. Adecuar los procesos de manufactura actuales de las formas farmacéuticas efervescentes a la nueva área en desarrollo, con el objetivo de eficientizar el proceso.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

II. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II: INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

Al inicio de la década de los ochenta se inició una revolución que, en ese entonces, era de poca importancia en la Industria Farmacéutica. Sus efectos son ahora cada vez más evidentes, mostrando una nueva generación de plantas automatizadas, en las cuales se utiliza el flujo de materiales por gravedad, sistemas de contenedores cerrados y aislados del ambiente, transporte automatizado dentro de las instalaciones, el diseño de planta en multiniveles y áreas técnicas muy grandes en contraposición a demasiados cubículos (o "cuartos") de producción. Una de las principales ventajas de estos diseños son su extensión a los beneficios de la automatización tanto a operaciones de producción que requieren pocos procesos como a los de procesos múltiples^{1,2,3}.

La Industria Farmacéutica comienza a implementar las tecnologías necesarias para introducir información y sistemas de manufactura integrados por computadora⁴. Según Stahr, "sólo con estos cambios la Industria Farmacéutica estará lista para obtener todos los beneficios posibles". Estos sistemas son caros y para que puedan ser utilizados, se necesita un cambio en la forma de pensar de los empresarios farmacéuticos; recientemente, en Puerto Rico, se automatizó un proceso de producción por vía húmeda para tabletas antiácidas, donde inclusive el pesado de las materias primas se realiza de acuerdo a los datos que se introducen en los sistemas computarizados que controlan el proceso⁵. El

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

resultado ha sido benéfico desde el punto de vista de la calidad del producto y la productividad, debido a la disminución en los tiempos de proceso y de errores atribuibles al manejo humano de los materiales.

Para lograr cambios como éste, es necesario contar con un volumen de producción que justifique las inversiones necesarias y permita observar la productividad y la eficiencia que se puede alcanzar.

Cuando una compañía quiere adquirir nueva maquinaria, lo primero que considera, generalmente, es su desempeño. Lhoest define el Factor de Desempeño (FD)

$$FD = \frac{\text{Producción Efectiva Anual}}{\text{Capacidad Nominal/Hora} \times 24 \text{ Hrs} \times 365 \text{ Días}}$$

y concluye que la industria farmacéutica se caracteriza por un desempeño bajo, el cual atribuye a diversos factores⁶, los que incluyen:

- Factores Sociales
 - a) falta de operación nocturna
 - b) ausencia de producción durante fines de semana y periodos de vacaciones
 - c) descansos y cambios de turno
 - d) ausentismo
- Factores Mecánicos

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

- a) tiempo de preparación de las máquinas de proceso
 - b) tiempo de desensamble de las máquinas de proceso
 - c) tiempos de limpieza, tanto de máquinas como de material
 - d) tiempos de organización
 - e) descomposturas
 - f) inspecciones mecánicas y revisiones
- Factores de los productos
 - a) lotes pequeños de producción, que traen como consecuencia los cambios frecuentes
 - b) producción discontinua
 - c) inspecciones y controles
 - d) revalidaciones

Algo aun más importante que acelerar la velocidad de manufactura o la capacidad de los equipos por hora, es cambiar los equipos por otros tecnológicamente más avanzados, la disminución y confiabilidad en el tiempo de limpieza y la ejecución de las operaciones productivas en forma continua^{6,7}.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

La importancia y el impacto que estas características tienen en la calidad de un rediseño de planta, su funcionalidad, las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF, o GMP's por sus siglas en inglés) y la eficiencia global son muy altas¹ y actualmente los dueños de las Industrias Farmacéuticas las están considerando y comenzando a implementar.

Dos puntos básicos para obtener una buena eficiencia es planear adecuadamente los *Circuitos y las Circulaciones de los Recursos* dentro de la planta y el diseño o elección de la maquinaria. Para lograrlo es necesario desarrollar:

- Sistemas eficientes de flujo de material, iniciando desde la organización y operación de un dispensario de materias primas eficiente⁸.
- Sistemas eficientes de circulación del personal.
- Sistemas eficientes de flujo de aire.
- Sistemas eficientes para control y protección del ambiente.
- Sistemas eficientes para que la limpieza de la maquinaria y equipo se realice en el menor tiempo posible —concepto de *Limpieza en Sitio* o *Cleaned In Place, CIP*⁹—.
- Otros puntos importantes, tales como la función de la maquinaria farmacéutica y su ubicación dentro de la planta.

Algunas plantas farmacéuticas fabrican lotes productivos de 10 Kg y más de 1500 Kg, y son capaces de operar con varios productos al mismo tiempo. Por tanto, los puntos clave a ser considerados e implementados en la remodelación de una planta —desde el punto de vista del proceso— son¹⁰:

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

1. *Transferencia del producto.* La tendencia actual es permitir el flujo del material por gravedad, de un piso superior a uno inferior, con lo cual se evita el transporte de un cuarto de producción a otro, por ejemplo, del cuarto de mezclado al de tableteado.
2. *Tipos de contenedores.* Hasta ahora, los productos se han almacenado en cuñetes, bolsas de plástico, latas, frascos de vidrio y otro tipo de envases. Una de las principales tareas en el diseño de instalaciones farmacéuticas modernas es estudiar, optimizar y estandarizar los contenedores, así como facilitar su acoplamiento al alimentador o a la salida de una máquina.
3. *Transporte.* Se pueden implementar sistemas de transporte de materiales más estrechos de tal forma que se permita disminuir la anchura de corredores, con lo que puede ser utilizado favorablemente el espacio.

El flujo del personal dentro de la planta farmacéutica tiene una gran importancia¹. Deben optimizarse las formas de segregación del personal operario del de mantenimiento. Este aspecto es muy importante considerando que el personal puede ser una fuente primaria de contaminación en caso de que los materiales tuvieran que exponerse al ambiente durante alguna etapa.

Por otro lado, Lhoest¹ advierte que algunos componentes de la maquinaria y equipo necesitan estar en contacto directo con el producto mientras otros no; así, propone la creación de *áreas técnicas*, dentro de las cuales deben estar los componentes que no requieren tener un contacto directo con la producción, lo que proporciona ventajas que se tratan más adelante.

II. Introducción

Hablando del aspecto de la validación de la planta y los nuevos procesos a introducir, es necesario ponerla en marcha desde las primeras fases de la remodelación —es decir, desde la planeación— y debe cumplir dos metas: validar los sistemas base de las instalaciones de acuerdo a las BPF más recientes, y después validar los procesos y el equipo involucrado en estos. Esto implica la planeación de la validación de la instalación, su inspección, las revisiones a la construcción y la validación de los sistemas¹¹.

2. LA INSTALACIÓN IDEAL

Según Lhoest y Froment¹², la planta farmacéutica ideal debe cumplir estos requisitos:

- Integrar a la totalidad de las máquinas de producción y eliminar las técnicas de transferencia y almacenamiento tradicionales.
- Eliminar completamente las fuentes de contaminación de los productos (y, en consecuencia, la contaminación cruzada).
- Minimizar las inversiones de capital y costos de operación.
- Asegurar la máxima flexibilidad en los procesos de manufactura.
- Permitir optimizar los tamaños de lote para reducir los costos de análisis, trabajo de escritorio (o administrativo) por la manufactura de lotes pequeños.
- Minimizar los tiempos “muertos” (como el tiempo de limpieza, cambio de formatos y mantenimiento preventivo de las máquinas).

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

- Debe adaptarse a cualquier capacidad de producción, tanto baja (50 millones de tabletas/cambio/año) como alta (5 billones de tabletas/cambio/año).
- Minimizar pérdidas de producto y rechazo.
- Asegurar que la planta puede expandirse en cualquier momento y sin perturbar las operaciones.
- Debe ser capaz de que las operaciones pueden enlazarse a una computadora —en cualquier momento y con un costo mínimo— trabajando en tiempo real y aportando información acerca de cada lote.
- Finalmente, debe cumplir, si es justificable, la completa automatización de los procesos de manufactura.

Las características mencionadas llevan a observar ciertas tendencias, que se abordan a continuación.

FLUJO DE MATERIALES

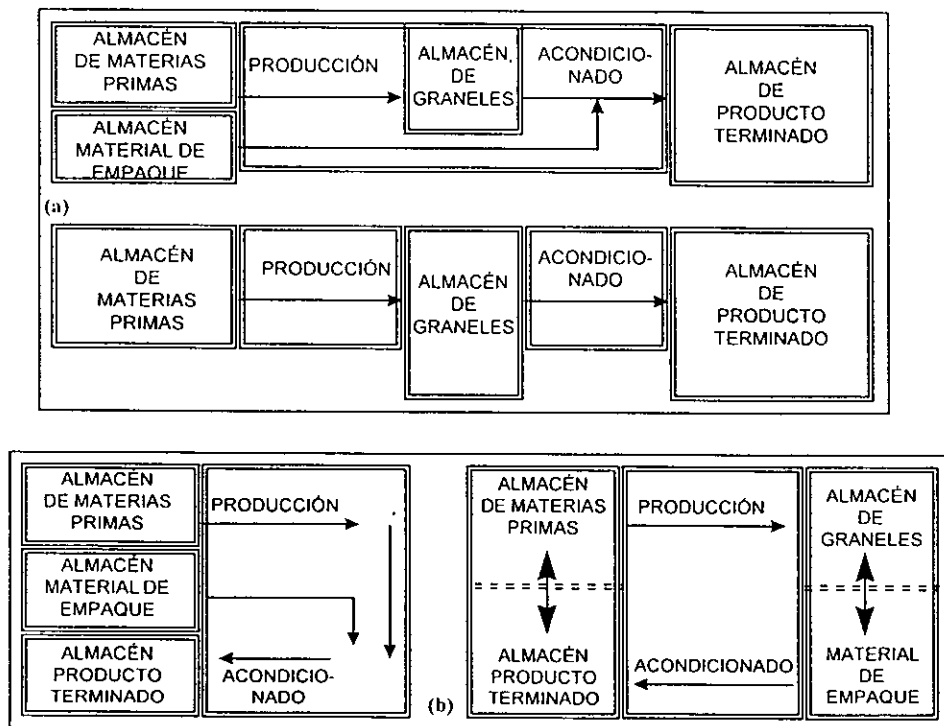
Los circuitos y las circulaciones dentro de la planta moderna, trátense de materiales, desechos, aire, gente o productos, deben cumplir con los siguientes criterios¹:

- Deben ser simples.
- Unidireccionales.
- Los circuitos y circulaciones de diferente clasificación de limpieza nunca deben cruzarse o superponerse entre sí.

II. Introducción

El mismo criterio se aplica al equipo de producción farmacéutica debido a que representa la principal vía de enlace entre el producto, el personal y el aire.

Muchos de los procesos de manufactura implican que los productos se encuentren en diferentes niveles de limpieza o que requieran de un ambiente diferente al entrar y al salir de una máquina —lavado de viales, esterilidad, humedad relativa, temperatura, intensidad de luz y limpieza del aire.—. Esto nos lleva a pensar que lo ideal es proporcionar a estas máquinas una total separación entre los lugares de entrada y salida del producto y en consecuencia, un *flujo unidireccional del material* (figuras 1 y 2).



II. Introducción

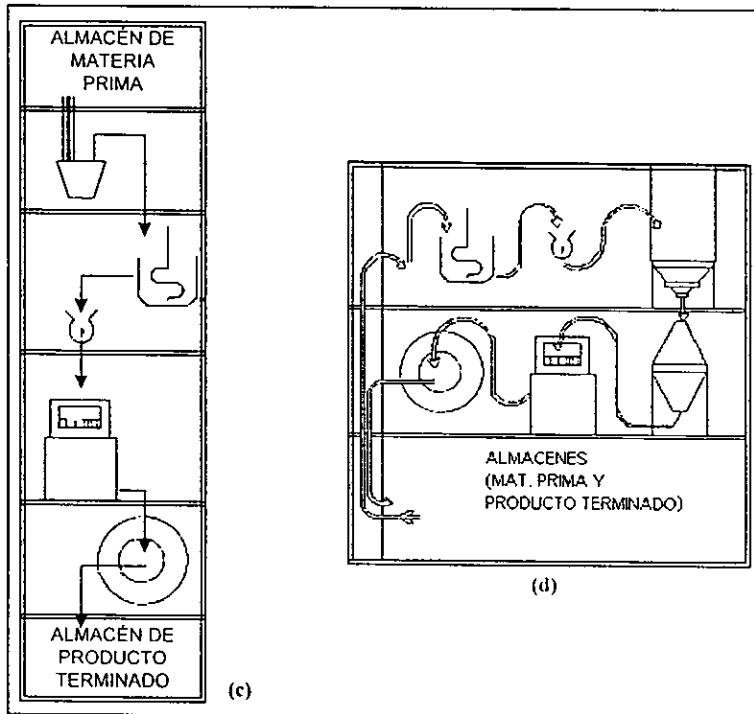


FIGURA 1. A, B, C, D. FLUJOS MODERNOS DE MATERIALES.

La figura 1a y 1b esquematizan el flujo de materiales en plantas horizontales: 1a ilustra dos tipos de flujo lineal y 1b flujos en "U". La figura 1c muestra el flujo en una planta de tipo vertical o "de torre", ubicando los almacenes en la parte superior e inferior de la planta, respectivamente. En 1d se ilustra un flujo mixto (una planta de tres niveles) colocando ambos almacenes en la planta baja.

II. Introducción

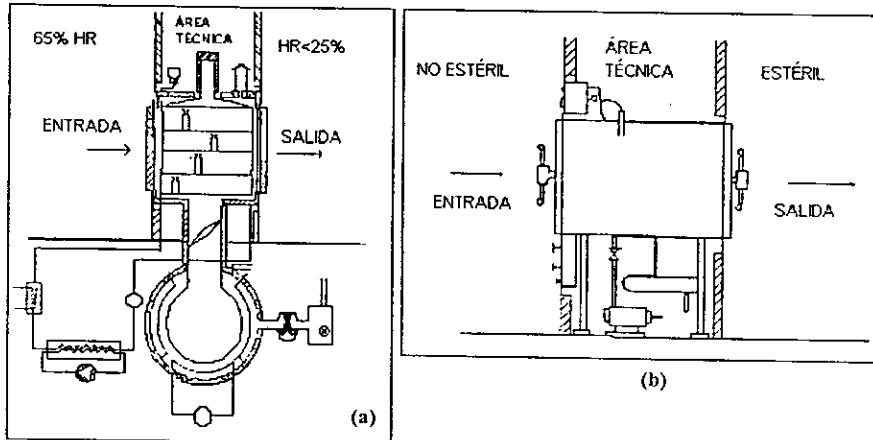


FIGURA 2 A, B. DISTRIBUCIÓN DE LOS EQUIPOS DE ACUERDO A LOS FLUJOS MODERNOS DE MATERIAL.

Se ilustran dos equipos: en a, una estufa para secado de viales, en el que los envases son introducidos por un área con humedad y son retirados por otro cubículo que tiene la humedad controlada. B muestra un autoclave en el que el material se coloca en un área no estéril y se recibe en el área estéril. En ambos casos las zonas denominadas como áreas técnicas, son utilizadas para llevar a cabo el mantenimiento de los equipos.

SISTEMAS CERRADOS: CONCEPTO DE CONTENCIÓN TOTAL

Las materias primas y los productos intermedios que forman la base de la manufactura en la industria farmacéutica de gran escala son de naturaleza diversa. A medida que avanza la Farmacología, se van introduciendo principios activos cada vez más potentes, y, en algunos casos, tóxicos. Además, la necesidad de prevenir la contaminación de productos costosos (como hormonas o alcaloides) y la protección a los operadores de estos materiales, ha llevado al concepto de *aislamiento* o *contención total*. Nichols lo define como “*el aislamiento de un material peligroso mediante un sistema que previene la exposición de formas de vida susceptibles*”¹³. Esto significa que previene la liberación de los materiales que causarían daño al exponer a los operadores y al ambiente del área de

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

proceso. Se han creado sistemas que proveen la contención completa de polvos en fases críticas de los procesos, los cuales se conocen como *Contenedores Intermediarios de Graneles* (CIG, del inglés *Intermediate Bulk Container, IBC*)¹⁴. Dichos sistemas están diseñados para (figura 3):

- Prevenir la fuga de materiales hacia el ambiente.
- Prevenir la contaminación y la contaminación cruzada de los materiales durante el proceso.
- Permitir la manufactura de varios productos a la vez.
- Permitir validar las operaciones en lotes piloto facilitando el escalamiento.
- Mantener la higiene de los equipos y sistemas.
- Facilitar el transporte y la descarga a casi cualquier máquina, porque cuentan con bases estandarizadas.
- Acoplarse a procesos automatizados.

Nichols distingue dos tipos de contenedores: *Primarios* y *Secundarios*. Los contenedores primarios pueden considerarse como la “línea frontal” de protección. Usualmente, esta “defensa” consiste en el diseño de equipo de procesos o instalaciones especiales para éste capaces de proteger al personal y al ambiente. Los contenedores secundarios protegen el ambiente externo de la planta^{1,8,9,10}.

Existe un problema con los contenedores tradicionales: no siempre es posible obtener una descarga controlada y que garantice la salida total de los materiales. Para

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

contrarrestar esta situación, los CIG utilizan vibración o inyección de aire comprimido. El diseño de su parte inferior permite una descarga más eficiente, porque el ángulo formado en su salida (de unos 60°) obliga el flujo incluso de materiales cohesivos; están fabricados con acero inoxidable y pulidos en su interior *a espejo*, lo que proporciona una superficie sumamente lisa que disminuye la adherencia entre el material y el CIG y facilita su limpieza. Los sistemas de cerrado son herméticos, garantizándose el aislamiento total del ambiente.

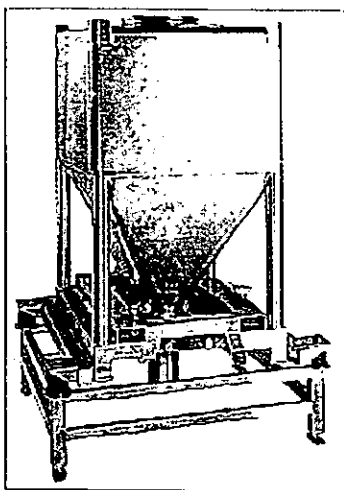


FIGURA 3. CONTENEDOR INTERMEDIARIO DE GRANELES O CIG.

Debemos tomar en cuenta la forma en que los CIG deben ser llenados y descargados: esto significa que los sistemas de transferencia a utilizar también deben proteger al ambiente. Pueden utilizarse dos tipos de transferencia:

1. *Por succión.* Cuando se requiere transferir un material a un nivel superior, por ejemplo, de una tableteadora a un CIG que después se enviará a la máquina emblistadora (figura

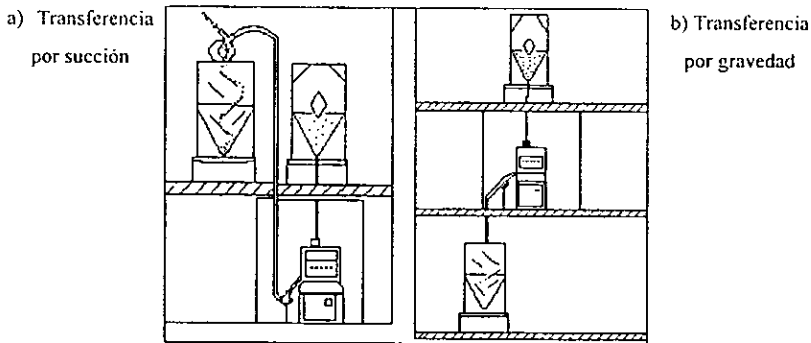
Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

4a). En estos casos se utilizan bombas de vacío, que succionan los materiales para enviarlos a través de mangueras al lugar de destino.

2. *Por gravedad.* Cuando la transferencia del material es de un piso superior a otro inferior, o desde la parte superior de un piso hacia la tolva de alimentación de una máquina o al CIG (figura 4b).

Como se observa, la contención completa y total de polvos está en la actualidad al alcance¹⁰. Es también factible tener el control total de la transferencia sin segregación o degradación del producto durante las operaciones de llenado, pesado, mezclado, descarga, dosificado y muestreo. Actualmente, muchos autores se refieren a la creación de *Islas Automatizadas de Producción*^{3,10} para una protección más eficiente.



FIGURAS 4 A, B. TRANSFERENCIA DE MATERIALES EN LAS PLANTAS MODERNAS.

ISLAS AUTOMATIZADAS DE PRODUCCIÓN

Una planta farmacéutica moderna y totalmente automatizada estará constituida por *Islas de Producción*¹². Una isla se define como *la unidad más pequeña capaz de trabajar de manera independiente al resto de la planta*^{12,15}. El flujo de materiales siempre es hacia

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

otro piso, ya sea superior o inferior, y la transferencia entre las islas se lleva a cabo con Vehículos Guiados Automáticamente (VGA), Carros de Transferencia y otros sistemas similares.

En la figura 5 se muestran algunos ejemplos: en **a**, la tableteadora está automatizada, cambiando los CIG cuando se requiere. En **b**, las cápsulas y el granulado fluyen desde dos CIG distintos en un piso superior, y se recolectan en el inferior. La figura **c** muestra una isla de granulación, donde existe un granulador conectado a un horno de lecho fluido y un molino oscilante. La figura **5d** muestra una isla de pesado y mezclado.

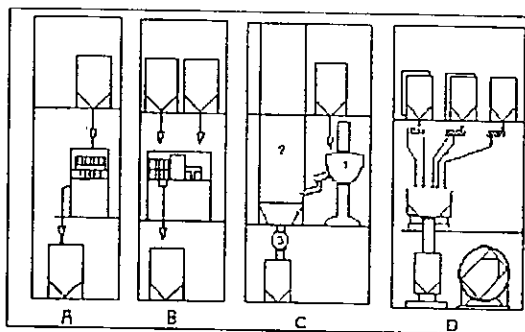


FIGURA 5. ISLAS DE PRODUCCIÓN. . A: ISLA DE TABLETEO, B: ISLA DE ENCAPSULADO, C: ISLA DE GRANULACIÓN, D: ISLA DE PESADO Y MEZCLADO.

Para que esto sea posible, las máquinas deben ser capaces de:

- Alimentarse continuamente y procesar un lote completo.
- Evaluar su propio trabajo.
- Reajustar sus parámetros automáticamente.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

- Detectar que ninguna de sus partes sufra sobrecalentamiento o presente alguna anomalía.
- Monitorear la producción para realizar el control en proceso.

SISTEMAS DE SEGREGACIÓN: ÁREAS TÉCNICAS Y SEMITÉCNICAS

Circulación de personal. Áreas grises. El personal puede ser una fuente muy importante de contaminación, por lo que debe ser primordial establecer una segregación que minimice el contacto con los productos. La segregación ideal propuesta por Lhoest¹ se muestra en la siguiente tabla:

TIPOS DE SEGREGACIÓN	
PERSONAL DE PRODUCCIÓN	PERSONAL DE MANTENIMIENTO
PERSONAL DE PLANTA	VISITANTES
PERSONAL DE PRODUCCIÓN	PERSONAL ADMINISTRATIVO
OPERADORES DE ÁREAS ASÉPTICAS	OTRO TIPO DE PERSONAL DE PRODUCCIÓN
OPERADORES DE LLENADOS ASÉPTICOS	PERSONAL DE COFIA
OPERADORES EN CONTACTO DE SUSTANCIAS ALTAMENTE POTENTES	OTRO TIPO DE PERSONAL DE PRODUCCIÓN
PERSONAL EN CONTACTO DIRECTO CON ACTIVOS EN EMPAQUE	OTRO TIPO DE PERSONAL DE EMPAQUE
PERSONAL DE BIOTERIOS O CUARTOS DE ANIMALES	OTRO TIPO DE PERSONAL

TABLA I. TIPOS DE SEGREGACIÓN DE PERSONAL.

Podemos dividir a los equipos de manufactura farmacéuticos en dos series de componentes: los que están en contacto directo con el producto, como tolvas, ductos,

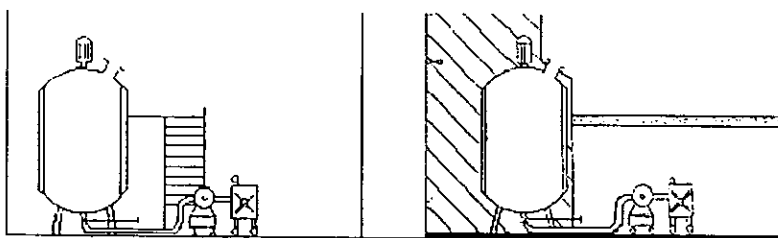
Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

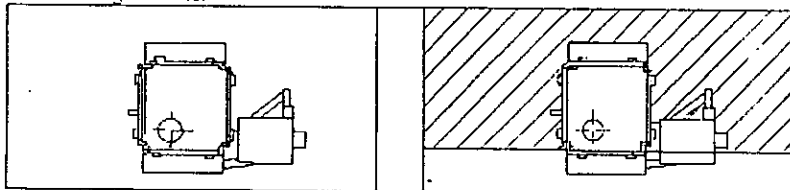
bombas e inyectores; y los que no están en esa situación, como los que proporcionan, modifican, controlan o eliminan energía y movimiento.

Para poder cumplir las BPF, y por razones económicas y operacionales, deben mantenerse los componentes indispensables de la máquina en el cubículo de producción (los que estén en contacto directo con el producto y los controles indispensables para los operadores). Bajo este criterio, los componentes de la máquina que pertenezcan al segundo tipo —componentes electrónicos, mecánicos, eléctricos, neumáticos e hidráulicos, junto con ductos, válvulas, bombas, tanques de gas— se localizarán en *cuartos o corredores técnicos* adyacentes a los cubículos de producción y con fácil acceso para el personal de mantenimiento.

Las siguientes figuras ilustran cómo pueden realizarse las mejoras para tener una buena distribución del equipo.



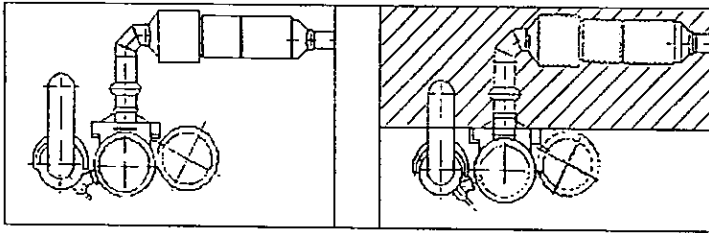
a) Tanques de Manufactura. La escalinata se sustituye por una plataforma o un piso, que facilita la adición de ingredientes.



b) Tableteadoras (vista superior).

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción



c) Secadores de Lecho Fluido (vista superior).

FIGURA 6. ARREGLOS TRADICIONALES (LADO DERECHO) Y PROPUESTOS (LADO IZQUIERDO) PARA DIFERENTES EQUIPOS.

Ventajas. Desde el punto de vista de BPF, la situación mejora notablemente. Los cuartos de producción no se contaminarán más a causa de las partes mecánicas del equipo y el personal de mantenimiento no se expondrá a los productos; el tamaño de los cubículos de producción pueden reducirse a más del 50%; se reducen las dimensiones de las instalaciones de aire controlado, y la mayor parte del calor generado por las máquinas se transfiere a las áreas técnicas donde puede ser eliminado a un costo bajo —incluso por ventilación natural—.

La parte del equipo que se ubica en el área técnica (o *área gris*) puede construirse de una forma más sencilla debido a que no requiere acabados sanitarios, y por el contrario, puede dejarse descubierto para un fácil mantenimiento y liberación de calor.

El personal de mantenimiento puede tener acceso a la máquina libremente sin interferir en la producción, lo que acarrea un beneficio en los costos del equipo.

II. Introducción

CONTROL DEL FLUJO DE AIRE

Básicamente, en la industria farmacéutica se utilizan tres tipos de flujo de aire (se mencionan en orden de importancia):

1. *Flujo Laminar*, compuesto de corrientes de aire limpio que circula a velocidad constante en direcciones paralelas (Figura 7a).
2. *Flujo unidireccional*, usando una cadena de turbulencias que se mueven suavemente en una misma dirección (Figura 7b).
3. *Flujo turbulento*, una combinación de corrientes que circulan de manera caótica y a velocidades variables (Figura 7c); este es el menos deseable porque tiende a levantar los polvos y contaminantes.

La distribución adecuada del flujo de aire se requiere para eliminar el polvo del producto o para mantener un nivel de limpieza o esterilidad.

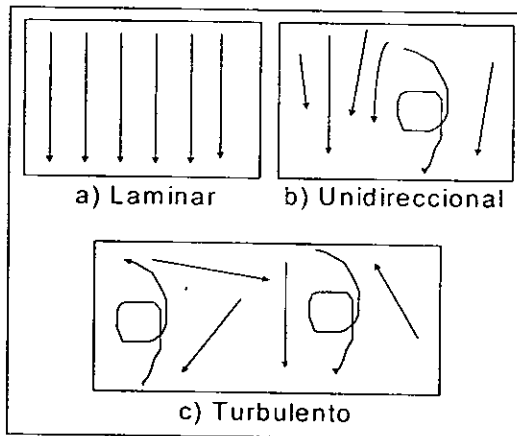


FIGURA 7. TIPOS DE FLUJO DE AIRE.

II. Introducción

Para obtener el flujo óptimo, es recomendable observar lo siguiente:

- El aire debe aportarse a través de una superficie adecuada (filtro HEPA, platos perforados) y a una velocidad constante, que idealmente va de 0.3 a 1.5 m/s. Esta velocidad va de acuerdo al número de cambios de aire que requiere cada cubículo de producción.
- El aire debe alcanzar el objeto crítico (viales, tabletas, cápsulas) directamente, en trayectorias paralelas sin que se generen turbulencias por el contacto con las partes de la máquina.
- El aire debe ser eliminado después de pasar el objeto crítico, usualmente por medio de una bomba de vacío.
- El aire debe extraerse a través de un área igual a la de inyección.
- El aire debe viajar a través de superficies paralelas.

Mientras se encuentra el diseño ideal de una máquina para que pueda distribuirse entre las áreas técnicas y de producción, se puede utilizar este concepto para eliminar el aire de la parte principal del cubículo de producción. Esto puede lograrse colocando una barrera física (una "pared") con perforaciones distribuidas en esta, dividiendo el cubículo en dos zonas (Figura 8 a, b): una que podemos considerar como la de producción y otra como técnica.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

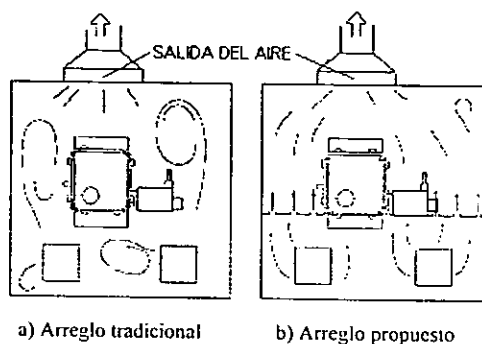


FIGURA 8 A, B. ÁREA SEMITÉCNICA ILUSTRADA EN UN CUBÍCULO DE TABLETEO.

Se observa que el área correspondiente a la zona técnica recibe polvos. Entonces, no es un cuarto técnico propiamente dicho, y se define como un *área semitécnica* —para ingresar a esta debe usarse ropa del área de producción—.

Las áreas semitécnicas proporcionan ciertas ventajas:

1. El flujo de aire dentro del cubículo de producción mejora notablemente, pasando de una distribución turbulenta a unidireccional.
2. La calidad en la distribución del aire en el cuarto semitécnico aumenta, ya que se elimina la inducción y la turbulencia. Como resultado, el tiempo de limpieza del cuarto se reduce hasta en una quinta parte.
3. Existe un ahorro del 30% sobre el volumen total del aire.
4. Este tipo de paredes permite la segregación del personal en máquinas tradicionales.

Consideraciones adicionales. Algunas partes de los equipos —soportes, manijas, etc.— son obstáculos para el aire y se originan turbulencias; un diseño que permita el flujo mejora la situación. En general las formas rectangulares o los ángulos rectos son menos

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

favorables que los acabados redondeados (Figuras 9a, 9b). El aire no cambia su dirección al chocar con ángulos rectos y se crea una mayor turbulencia y depresiones donde los polvos se acumulan rápidamente. Los acabados redondeados facilitan la limpieza y dan a la máquina un aspecto moderno.

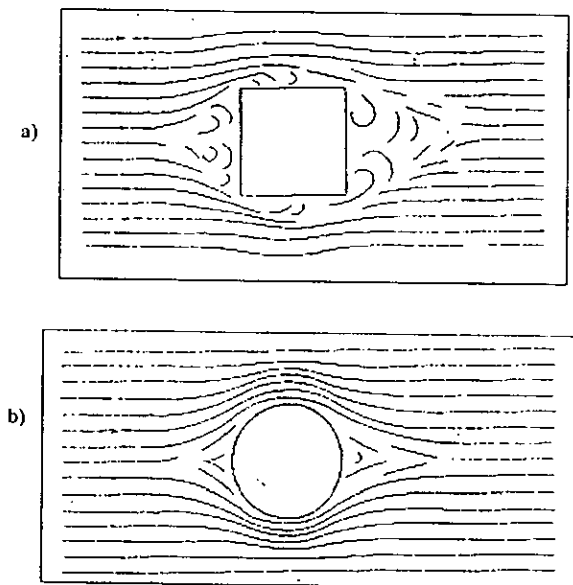


FIGURA 9. TERMINADOS DE LAS MÁQUINAS QUE FAVORECEN O NO AL FLUJO DE AIRE. A: ACABADOS RECTANGULARES. B: ACABADOS REDONDEADOS.

EL ROL DEL CONTROL QUÍMICO Y EL CONTROL EN PROCESO

Cuando se alcanza la automatización de los procesos, las máquinas trabajan cada vez más rápido, se vuelven más independientes, disminuyen notablemente los tiempos de proceso y se obtiene un flujo continuo de material. El laboratorio de Control Químico (CQ) y el Control en Proceso (CP) deben evolucionar y adaptarse ante tal situación. Es necesario

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

contar con métodos de control que indiquen rápidamente el status del producto en cada fase del proceso. Las tendencias actuales son:

1. El CQ y el CP deben trasladarse de los laboratorios hacia las líneas de producción.
2. Se requieren métodos de análisis físicos, no destructivos y de respuesta inmediata, que pueda ser traducida a impulsos eléctricos.
3. Requieren ser simples y que utilicen la muestra sin necesidad de tratamiento previo (pesado, disolución, mezclado).

Lo más utilizado es el control de peso (para tabletas, cápsulas y llenado de líquidos), y la determinación del punto final de la granulación o del agua residual por espectroscopía de reflexión infrarroja. Existen otras pruebas que pueden basarse en⁶:

- Ensayo continuo de uno o varios activos por espectroscopía de reflexión infrarroja.
- Medición continua de constantes dieléctricas, índice de refracción o conductividad.
- Identificación directa de polvos en las tolvas y ductos por IR conectado a fibras ópticas.
- Registro e interpretación del consumo de energía de las máquinas.
- Medición de humedad relativa.
- Mediciones del pH.
- Conteo de partículas.

Para que estos análisis se desarrollen plenamente, es necesaria la cooperación entre la química analítica y el diseño de equipos. La automatización de la química analítica nos

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

Llevaría al desarrollo de nuevos sistemas analíticos, capaces de trabajar en línea con las máquinas de producción y proporcionar resultados instantáneos, mientras que la automatización de los equipos permitiría que ellos mismos leyeran el resultado analítico y lo emplearan para realizar las correcciones necesarias para asegurar la calidad del producto, sin necesidad de supervisión humana.

Debe destacarse también el papel que juegan la Validación Analítica y de Procesos. En la medida que el proceso y que el método analítico situado en la línea de producción sean confiables, reproducibles, exactos y robustos se logrará una disminución en el tiempo de proceso y prácticamente aseguramos la calidad del producto.

La tabla 2, en la siguiente página, muestra una comparación entre los conceptos de una planta farmacéutica tradicional contra las tendencias actuales.

TABLA 2 (PÁGINA 38). COMPARACIÓN DE LOS CONCEPTOS PARA DISEÑAR PLANTAS FARMACÉUTICAS DESDE EL PUNTO DE VISTA TRADICIONAL Y MODERNO.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

CONCEPTO	PLANTA TRADICIONAL	PLANTA MODERNA
TRANSFERENCIA DEL PRODUCTO	ELEVACIÓN ENTRE CADA FASE DEL PROCESO	FLUJO POR GRAVEDAD ENTRE PISO Y PISO O POR SUCCIÓN
TIPO DE CONTENEDORES	DIVERSOS	ESTANDARIZADOS
TRANSPORTE	MONTACARGAS, PATINES	CARROS DE TRANSFERENCIA Y VEHÍCULOS GUIADOS AUTOMÁTICAMENTE
CORREDORES DE CIRCULACIÓN	MUY ANCHOS	ESTRECHOS Y EXCLUSIVOS PARA EL PERSONAL
DISTRIBUCIÓN DE LA PLANTA	SECUENCIA LÓGICA DE LOS PROCESOS	SISTEMAS DE MANUFACTURA FLEXIBLE
OPERACIÓN	MANUAL	COMPUTARIZADA
MANEJO DE AIRE	TOTAL DE LA PLANTA	SÓLO $\frac{1}{3}$ O $\frac{1}{2}$ DEL VOLUMEN TOTAL
EXPOSICIÓN DEL PRODUCTO	EXPOSICIÓN AL AMBIENTE	SISTEMAS CERRADOS
FLEXIBILIDAD	LIMITADA	ILIMITADA
CIRCULACIÓN	CRUZADA	SEGREGADA
MANTENIMIENTO	DENTRO DE LOS CUBÍCULOS DE PRODUCCIÓN	BÁSICAMENTE, FUERA DE LOS CUBÍCULOS DE PRODUCCIÓN
CONTROL DE CALIDAD	EN EL LABORATORIO	EN LAS LÍNEAS
REGISTROS DE LOTES	PAPELEO	ELECTRÓNICO (CINTAS, DISCOS, ETC.)
AUTOMATIZACIÓN	SOLAMENTE PARA PRODUCCIÓN EN MASA, BASADA SOBRE EL FLUJO CONTINUO	ES POSIBLE PARA LOTES PEQUEÑOS, BASADOS EN SISTEMAS DE MANUFACTURA FLEXIBLES

3. RUTAS DE FABRICACIÓN

Para la producción de formas farmacéuticas sólidas orales (tabletas), existen tres procesos: *granulación húmeda* (GH), *precompresión* (PCMP) y *compresión directa* (CD). Estos procesos están constituidos por varias operaciones que se emplean en diferentes etapas y a veces en más de una ocasión. Estas operaciones son:

1. **Pesado.** Se utiliza para asegurar la cantidad requerida de las materias primas por la formulación, en la determinación del rendimiento o para hacer ajustes de potencia de principios activos que se van degradando con el paso del tiempo. Esta operación se aplica en los tres procesos mencionados.
2. **Molienda o Tamizado.** Consiste en la disminución del tamaño de partícula o la eliminación de *aglomerados o grumos* en los ingredientes o productos intermedios del proceso. Tiene como finalidad obtener tamaños de partícula que impartan propiedades óptimas de flujo y compresibilidad de los materiales¹⁶. Esta operación también se emplea en los tres procesos de manufactura.
3. **Mezclado.** La finalidad de esta operación es obtener una dispersión homogénea de diversos materiales, por efecto de aplicación de energía, que propicia que las partículas de la misma naturaleza se separen¹⁷ y se incorporen con partículas de otros materiales.
4. **Granulación.** Cuando una mezcla de polvos farmacéuticos *per se* no es compresible, no fluye ni se humecta bien¹⁸, debe recurrirse a la *granulación*, que mejora u otorga estas características. La granulación se puede obtener por dos vías: húmeda y seca.

A) Granulación Húmeda. Consiste en adicionar a los materiales una sustancia *aglutinante*, en forma de pasta o dispersa en un solvente, la cual puede prepararse con agua o algún otro solvente como el alcohol. Esta masa húmeda se *granula* pasándola a través de una malla en un molino oscilante, o por una placa perforada en

II. Introducción

un molino tornado. La compresibilidad mejora por la adición del aglutinante, la fluidez por un incremento en el tamaño de partícula y la humectación por la adición de un aglutinante hidrofílico¹⁸.

B) Granulación Seca. Esta variante se utiliza cuando no se pueden emplear solventes de ningún tipo en la formulación. Se pueden utilizar dos técnicas: la *precompresión* y la *compactación por rodillos*. En la primera, los polvos son sometidos a presiones altas por medio de máquinas tableteadoras provistas de punzones y cámaras de compresión de tamaño mayor que el de las tabletas convencionales, obteniéndose tabletas denominadas *slugs* (*ladrillo* o *tabique* en español); estos slugs son molidos y la porción resultante de polvos finos se somete nuevamente a compresión. La operación se repite las veces necesarias hasta obtener partículas o *gránulos* de tamaño y consistencia adecuada para constituir una tableta.

En la *compactación por rodillos*, el principio que se aplica es el mismo, pero en vez de utilizar tableteadoras se emplea un compactador de rodillos (Figura 10).

5. **Secado.** Sólo se emplea después de realizar la granulación por vía húmeda, para disminuir la cantidad de solvente utilizado y dejando una humedad residual en el producto intermedio que en general no es mayor al 5% del peso del granulado. Se emplean hornos de lecho estático o de lecho fluido (Figuras 11a, 11b). De acuerdo a los nuevos conceptos en el diseño de plantas farmacéuticas, es preferible el empleo de secadores de lecho fluido, por su mayor adaptabilidad a procesos de contención total, puesto que en lecho estático es necesario manipular los materiales de forma directa, ya sea para colocarlos o retirarlos de las charolas.
6. **Mezclado.** Después de la granulación, el granulado es sometido a un segundo mezclado, donde se incorpora el resto de los ingredientes de la fórmula.
7. **Compresión.** Es la última operación del proceso de manufactura. Aquí, el granulado o la mezcla de polvos son colocados dentro de una cavidad o *matriz*, y se ejerce una presión

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

tal que se presenta primero, una deformación de tipo elástica y después plástica, que propicia los polvos ocupen un volumen menor debido al desplazamiento de aire y la interacción particular de diferentes tipos de fuerzas. Al producto así obtenido se le conoce como *comprimido o tableta*.

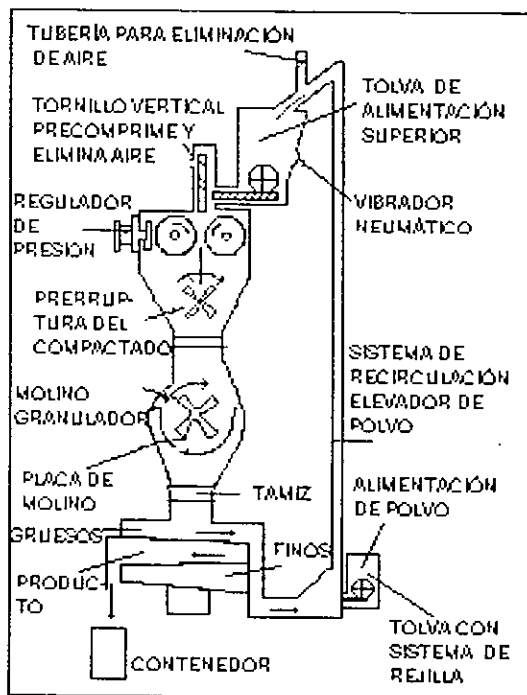


FIGURA 10. COMPACTADOR DE RODILLOS CHILSONATOR[®] (FITZMILL).

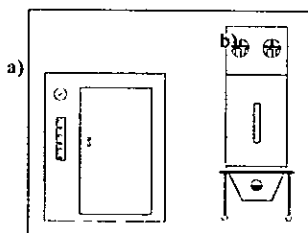
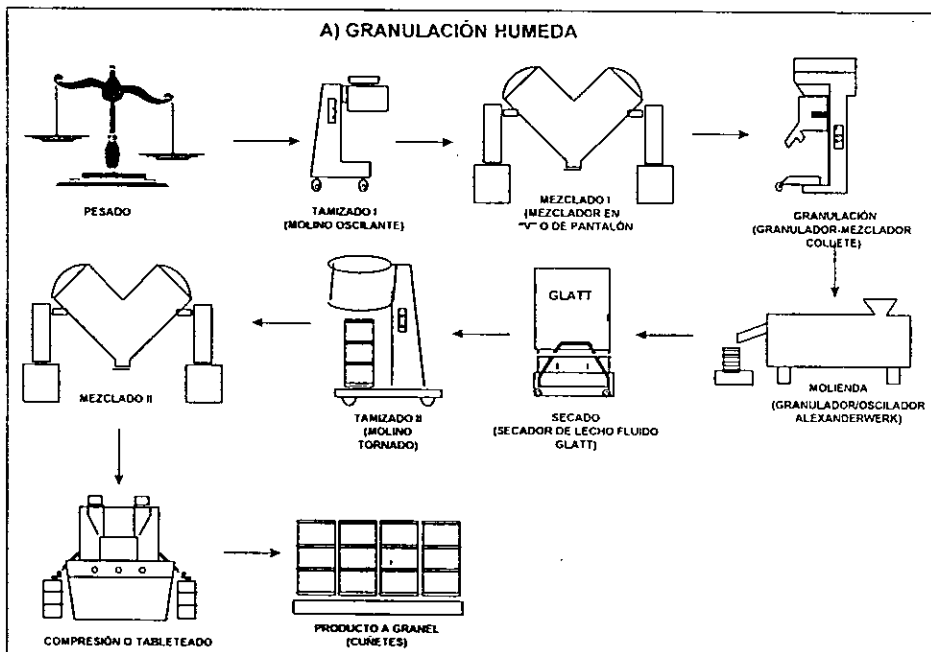


FIGURA 11. A: HORNO DE LECHO ESTÁTICO. B: SECADOR DE LECHO FLUIDO.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

En las siguientes figuras, se ilustran los diagramas de flujo de los procesos de granulación húmeda, precompresión y compresión directa, ilustrando con equipos de tipo tradicional. También, y con fines comparativos, se muestra un proceso de manufactura por granulación húmeda, la cual culmina con diferentes formas farmacéuticas (tabletas, cápsulas y sachets), de acuerdo a los conceptos modernos de diseño de plantas.



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

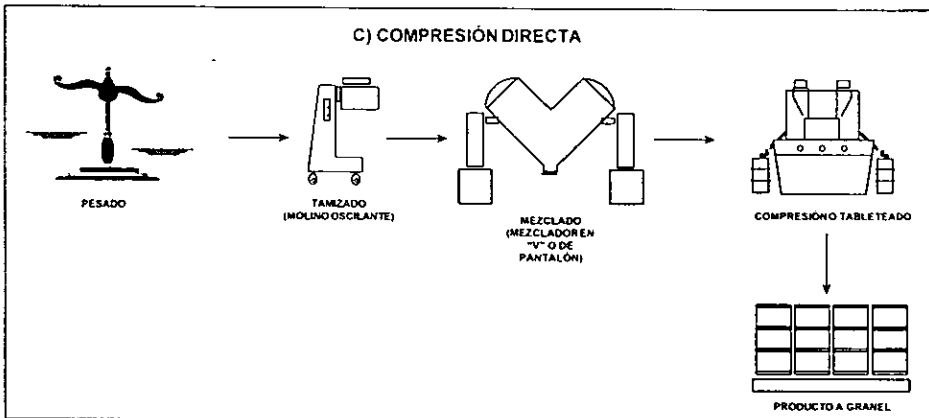
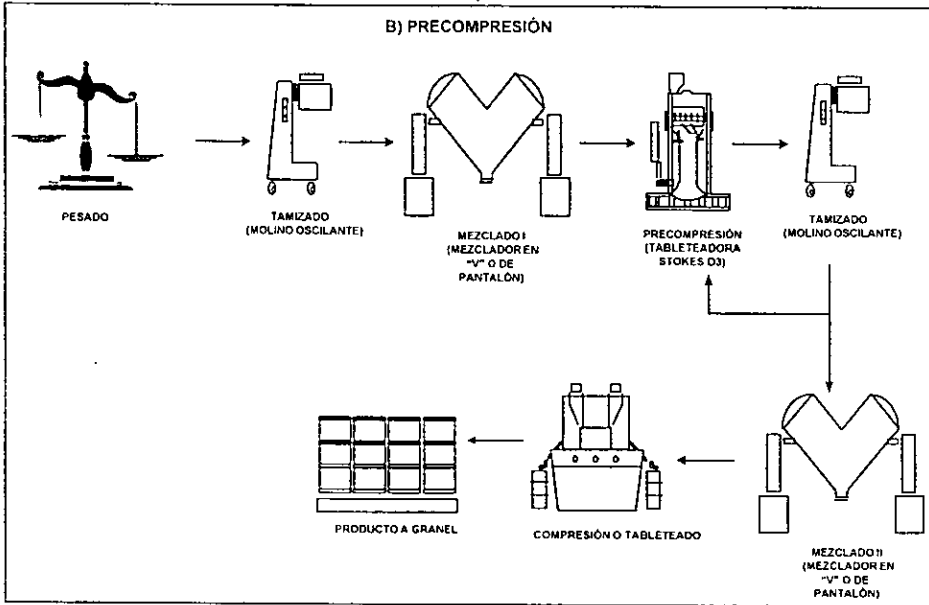


FIGURA 12. RUTAS DE FABRICACIÓN. A: GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA. B: PRECOMPRESIÓN POR

TABLETEO. C: COMPRESIÓN DIRECTA

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

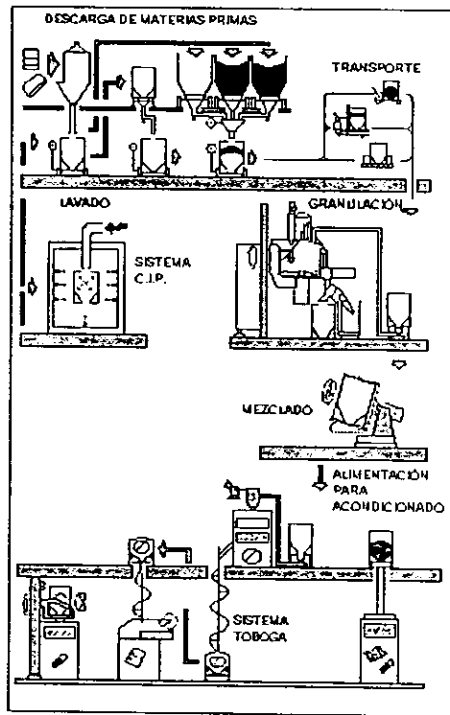


FIGURA 13. ESQUEMATIZACIÓN DE LA MANUFACTURA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS SEGÚN LOS CONCEPTOS DE PLANTAS MODERNAS POR GRANULACIÓN HÚMEDA.

4. ACONDICIONAMIENTO

Una vez que las tabletas han sido terminadas, el producto está listo para ser envasado e identificado para su distribución y venta. A esta operación se le denomina *acondicionado*.

El acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas se realiza empleando diversos materiales. El empaque primario puede consistir de materiales tales como celofán.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

aluminio o celopolial, dentro de los cuales es introducida la forma farmacéutica. A este tipo de acondicionado se le conoce comúnmente como *encelofanado* o *Strip Pack*, porque la forma farmacéutica se coloca sin ningún otro envase de por medio (es decir, se introduce *desnuda*). La figura 14a muestra una máquina que realiza esta operación y la 14b un empaque primario de este tipo.

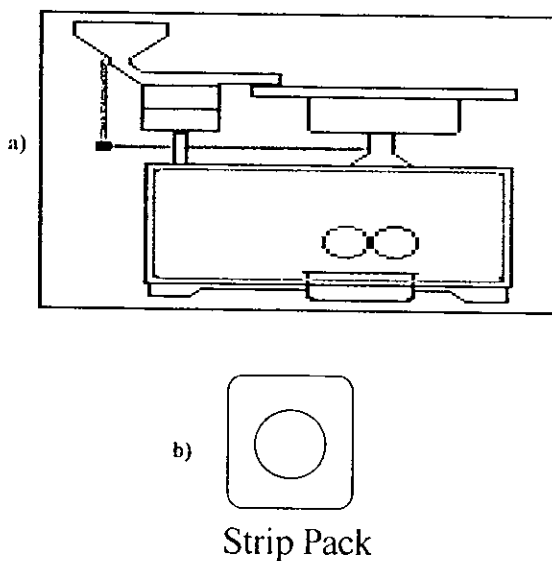


FIGURA 14. A: ESQUEMA DE UNA ENCELOFANADORA SIEBLER. B: STRIP PACK.

Otro tipo de envase primario es el *blister* (en español, *ampolla*), que está constituido por dos materiales: un polímero (comúnmente PVC) que se somete a un moldeado térmico para proporcionar una cavidad (*ampolla*) en la que se introduce la forma farmacéutica, y una película de aluminio que se coloca como cubierta en el orificio por donde se introduce la forma farmacéutica (figura 15). El aluminio recibe la impresión de datos de identificación del producto como el nombre comercial y genérico, cantidad de principio(s) activo(s) por unidad de dosis, lote, fecha de caducidad y clave del registro ante la Secretaría de

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

Salubridad y Asistencia (SSA). El empaque primario cumple la función de aislar a la unidad de dosis del ambiente.

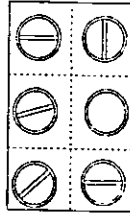


FIGURA 15. BLISTER

Para que el producto tenga una presentación comercial y se facilite su distribución y venta, las unidades de dosis se introducen en envases (cajas) de cartón. Este es el *envase secundario*. Esta operación se lleva a cabo de forma manual (contando las unidades de dosis e introduciéndolas en las cajas) aunque también existen máquinas semi y automatizadas que se conocen como *encartonadoras*.

Tanto el encelofanado como el *emblistado* requieren de aplicación de calor, ya sea para moldear el blister o sellar el papel de aluminio o los Strip Packs.

En las siguientes figuras se muestran equipos que realizan estas operaciones.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

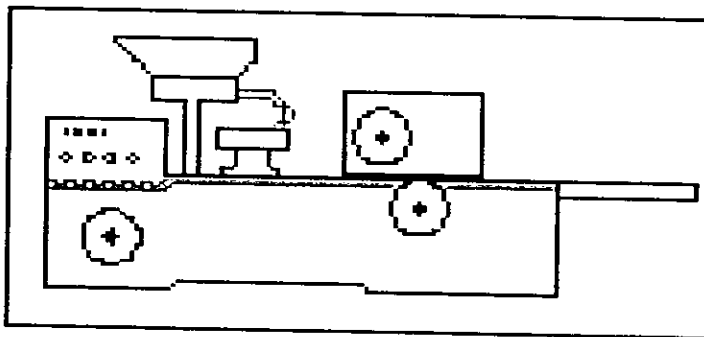


FIGURA 16. ESQUEMA DE UNA EMBLISTADORA IMA.

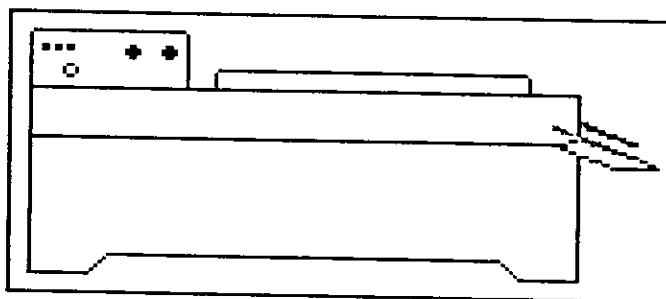


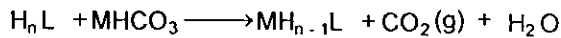
FIGURA 17. ENCARTONADORA SEMIAUTOMÁTICA CAM.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES

La *efervescencia* se define como la formación de burbujas de gas que se desprenden de un medio líquido¹⁹ como resultado de una reacción química. Las mezclas efervescentes tienen cierta popularidad debido a que ofrecen a los consumidores una forma farmacéutica atractiva de preparar y administrar. Además, estas formas farmacéuticas proporcionan un enmascaramiento del sabor desagradable de muchos fármacos mediante la carbonatación.

II. Introducción

La reacción de efervescencia más utilizada (aunque no es la única) se lleva a cabo entre un ácido soluble y un carbonato ácido metálico que propicia liberación de dióxido de carbono:



esta reacción ocurre espontáneamente cuando el ácido y el carbonato se mezclan en agua. aunque también puede ocurrir en presencia de cantidades pequeñas de agua enlazada o adsorbida en las materias primas. En esta circunstancia, la reacción proseguirá debido a que uno de los productos de la reacción es agua (ver reacción general). Por tal motivo, es conveniente utilizar materias primas anhidras o secas. Sin embargo, para la manufactura de tabletas efervescentes a veces se requiere de una pequeña cantidad de agua para otorgar compresibilidad al granulado. Más adelante hablaremos de este punto.

La solubilidad de las materias primas es una propiedad especialmente importante cuando se habla de tabletas efervescentes. Si los materiales no son solubles, la reacción no ocurre y la tableta tardará en desintegrarse.

A continuación hablaremos de las materias primas más empleadas para la manufactura de estas formas farmacéuticas.

FUENTES ÁCIDAS

La acidez requerida para la reacción de efervescencia puede obtenerse de tres fuentes principales:

1. Ácidos comestibles:

II. Introducción

- cítrico ($\text{HOOCCH}_2\text{COH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$)
- tartárico (HOOCCHOHCHOHCOOH)
- málico ($\text{HOOCCH}_2\text{CHOHCOOH}$)
- fumárico (o *trans*-butenodioico, HOOCCHCHCOOH)
- adipico (o hexanodioico, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$)
- succínico (o butanodioico, $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)

2. **Anhidridos de ácido:** succínico, cítrico. Estos compuestos no permiten el uso de agua durante la manufactura, debido a que se hidrolizan a su ácido correspondiente, lo que desencadena la reacción de efervescencia antes de lo deseado.

3. Sales de ácido:

- fosfato monosódico (NaH_2PO_3)
- pirofosfato diácido disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)
- citrato monosódico dihidrogenado ($\text{NaOOCCH}_2\text{COH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$)
- citrato disódico hidrogenado ($\text{NaOOCCH}_2\text{COH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COONa}$)
- bisulfito de sodio (NaHSO_3).

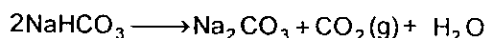
FUENTES DE CARBONATO

Se utilizan comúnmente sales de bicarbonato y de carbonato, siendo las primeras más reactivas y utilizadas.

1. **Bicarbonato de sodio** (NaHCO_3). Es la fuente principal de CO_2 en sistemas efervescentes, dando un rendimiento de este gas del 52%.
2. **Carbonato de sodio** (Na_2CO_3). Además de ser una fuente de dióxido de carbono, es útil como agente alcalinizante (otorga un pH de 11.5 en solución al 1%). Al exponerse al aire absorbe un 15% de agua²⁰, razón por la que se considera un agente *estabilizante* (previene el inicio de la reacción de efervescencia)²¹. Se ha observado que en proporción

II. Introducción

de alrededor del 10% p/p respecto al bicarbonato de sodio que se utiliza en la fórmula se logra un buen efecto estabilizante. Otro método para obtener la estabilización de la forma farmacéutica consiste en calentar en un horno el bicarbonato de sodio que se va a utilizar en la fórmula hasta convertir en carbonato de sodio del 2-10% del bicarbonato de sodio, según la siguiente reacción:



la estabilización del sistema efervescente se da debido al cambio químico que ocurre en la superficie de las partículas tratadas, formando una barrera que impide el inicio de la reacción²².

3. **Bicarbonato de potasio (KHCO₃) y carbonato de potasio (K₂CO₃)**. Se utilizan cuando el ion sodio es indeseable o debe ser limitado, como en el caso de los antiácidos en que la dosis depende de la cantidad de sodio recomendada para la ingestión. Son más caros que las sales sódicas.
4. **Sesquicarbonato sódico**. Consiste en cantidades equimolares de NaHCO₃ y Na₂CO₃, más dos veces la cantidad molar de agua. Puede presentar problemas de estabilidad.
5. **Carbonato sódico de glicina** (complejo de ácido aminoacético y glicina). Se presenta como gránulos de compresión directa, es muy soluble en agua. Al reaccionar no produce agua. Es más caro que los anteriores.
6. **Carbonato de calcio amorfo (CaCO₃)**. Se ha reportado su uso en efervescentes que deben ser libres de sodio. Tiene un sabor altamente aceptable y produce una excelente carbonatación.

II. Introducción

DILUENTES

Debido a la naturaleza de los ingredientes, es poco necesario agregar diluentes. El NaHCO_3 es un excipiente barato y útil, pero en caso de requerirse otro material, debe contemplarse su solubilidad en agua, las propiedades de flujo que puede aportar a la formulación y su naturaleza cristalina para que proporcione una compresibilidad adecuada. Son ejemplos el cloruro de sodio y el sulfato de sodio.

AGLUTINANTES Y GRANULANTES

El uso de aglutinantes retarda la desintegración de tabletas efervescentes. En formulaciones que requieran de granulación, debe buscarse un balance adecuado entre la cohesividad del granulado y el tiempo de desintegración de la tableta. Aglutinantes como las gomas de celulosa, pasta de almidón y gelatina son poco útiles debido a su contenido de agua y baja solubilidad; lactosa, dextrosa o manitol pueden emplearse, pero son poco efectivos en concentraciones bajas por su propiedad de obstaculizar la desintegración y su densidad.

La polivinilpirrolidona (PVP) es un efectivo aglutinante de tabletas efervescentes. Normalmente se adiciona en seco y después la mezcla se humecta en lecho fluido, o se adiciona en una solución acuosa, etanólica o hidroalcohólica. Una pequeña cantidad de agua cuidadosamente adicionada y controlada para prevenir el inicio de la reacción de efervescencia es muy efectiva ya que ocurre una disolución parcial de las materias primas seguida de una recristalización durante el secado.

II. Introducción

LUBRICANTES

Las granulaciones efervescentes son difíciles de lubricar, debido en parte a la naturaleza de las materias primas y a la velocidad de desintegración que se requiere para el producto. Los lubricantes convencionales (ácido esteárico y estearato de magnesio, por ejemplo) son poco solubles en agua, y en concentraciones lo suficientemente bajas para permitir la desintegración no tienen una función lubricante satisfactoria.

Strickland y colaboradores^{23,24,25} estudiaron los aspectos fundamentales de la lubricación, los mecanismos por los que se lleva a cabo y evaluaron diferentes materiales, algunos de ellos son solubles en agua, los que resultan de interés para los efervescentes.

La *lubricación intrínseca* es proporcionada por los materiales que se adicionan directamente a la forma farmacéutica en el momento que se prepara la granulación. Las sales del ácido esteárico son las más comunes, siendo efectivas concentraciones menores al 1%. El inconveniente es su prácticamente nula solubilidad en agua, lo que acarrea problemas de desintegración. El talco y el politetrafluoroetileno también son insolubles, pero permiten una desintegración más rápida.

El benzoato de sodio en polvo o el polietilenglicol 8000 micronizado son lubricantes solubles eficaces. Para mejorar la eficacia del benzoato de sodio pueden adicionarse parafinas, dimeticona o polioxiétilen glicoles.

Pueden utilizarse como lubricantes también estearato de sodio, oleato de sodio, PVP, acetato de sodio polvo, ácido bórico, ácido adípico, ácido succínico, ácido fumárico y

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

L-lisina, siendo esta última demasiado cara. También se ha reportado el uso de algunos surfactantes²³.

La *lubricación extrínseca* se obtiene aplicando una sustancia lubricante sobre la máquina de proceso (por ejemplo, en los punzones de las tableteadoras). En un método, se aplica una capa de cera fundida sobre los punzones una vez que se eyecta la tableta y antes de que se vuelva a llenar la matriz para la siguiente compresión. Otro método utiliza un cinturón con aceite colocado en el punzón inferior, el cual limpia la matriz cuando se eyecta la tableta. Ninguno de estos métodos son tan buenos como la lubricación intrínseca.

OTROS INGREDIENTES

Los demás ingredientes que se agregan a una forma farmacéutica efervescente pueden ser fármacos como analgésicos, descongestionantes, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos; saborizantes, colorantes o edulcorantes.

PROCESO DE MANUFACTURA

El proceso de tabletas efervescentes presenta ciertos problemas y emplea condiciones especiales: son necesarias humedad relativa baja y temperatura templada para prevenir a los granulados o a las tabletas de la adherencia a la maquinaria y de captar humedad del aire, que ocasiona problemas con la estabilidad del producto. Usualmente es satisfactoria una humedad relativa igual o menor del 25% y una temperatura de 25°C.

II. Introducción

Las operaciones que se llevan a cabo para la manufactura de formas farmacéuticas efervescentes sólidas son esencialmente las mismas que se mencionaron anteriormente. Aquí sólo trataremos aspectos de la granulación húmeda utilizando agua como solvente, dado que es una operación que se empleará en la planta a diseñar.

Uno de los mejores agentes granulantes para mezclas efervescentes es, como ya se ha mencionado, el agua. Como la reacción de efervescencia se inicia con agua, es obvio que deben tomarse precauciones para tener un control adecuado durante la manufactura para evitar una reacción prematura. A menudo este proceso es difícil de controlar debido a que la masa granulada debe secarse rápidamente para evitar la reacción de efervescencia.

Un proceso consiste en adicionar entre 0.1-0.5% de agua a una mezcla de materias primas que poseen la fluidez, cohesividad y uniformidad necesarias para obtener productos de buena calidad, pero que carecen de propiedades de aglutinamiento. El agua se agrega con un aspersor mientras se utiliza un mezclador de listones.

Los ingredientes seleccionados para recibir el agua deben liberar el agua adsorbida hacia el resto de los ingredientes en vez de adsorberla y enlazarla internamente. Después de que la granulación se completa, el granulado se transfiere aún húmedo hacia la máquina tableteadora. Las tabletas se colocan en un horno, donde el agua es removida o enlazada internamente como agua de cristalización y por lo tanto estabilizada.

Si se utiliza un secador de lecho fluido, se coloca una mezcla de ácido seco y carbonato, se suspenden en una corriente de aire caliente y se introduce una cantidad de

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

II. Introducción

agua dispersa finamente (aspersión), causando una reacción momentánea antes de que el agua sea vaporizada. Esto origina que los componentes reaccionen en una cantidad limitada formando gránulos finos de los dos componentes reactivos. Los gránulos son más grandes que las partículas iniciales, otorgando mejores características de flujo y compresión. La granulación por lecho fluido ofrece la ventaja de que el mezclado, la granulación y el secado se llevan a cabo en un solo equipo con una mínima pérdida de CO₂. Se han reportado fórmulas con ácido acetilsalicílico y paracetamol utilizando temperaturas de lecho fluido de 60-64°C y el granulado se seca a un contenido de agua de 0.25%.

EMPAQUE

Los envases para tabletas efervescentes deben contar con sellos herméticos para evitar que la humedad del ambiente inicie la reacción de efervescencia.

El vidrio ofrece el más alto grado de protección a la humedad, sin embargo, tiene las desventajas de que puede romperse fácilmente y sus altos costos de embarque. Como tapa de estos envases se utiliza un metal con una película de aluminio para evitar la entrada de humedad al abrir y cerrar el envase en repetidas ocasiones.

Las formas farmacéuticas efervescentes son envasadas frecuentemente en strip packs, donde cada unidad de dosis se envasa individualmente, evitando la exposición del producto a las condiciones ambientales hasta el momento en que se usa, lo que mejora en buena medida la estabilidad. El material más empleado es una laminación con película de aluminio.

II. Introducción

La película de aluminio es una excelente barrera a los gases, vapor de agua y luz; no es tóxico y resiste el ataque de microorganismos; tiene una excelente conductividad térmica, lo que lo hace ideal para un envasado térmico.

Las laminaciones con aluminio están constituidas por varias capas de diversos materiales²⁶. Una capa adicional puede ser papel que funciona como una superficie de impresión y protege al foil de la abrasión. Entre el papel y la película de aluminio se coloca una capa de polietileno que los une. Un espesor de 0.394 mm en el aluminio garantiza el aislamiento de la forma farmacéutica del ambiente.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

III. DESARROLLO

CAPÍTULO III: DESARROLLO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El propósito de este trabajo es diseñar un área para la manufactura de formas farmacéuticas efervescentes con equipos semiautomatizados, tomando como base las tendencias y criterios actuales para optimizar el flujo de las materias primas, eficientizar los procesos de producción, disminuir los tiempos de manufactura y los costos de operación, enfocándose a la distribución de los espacios que debe tener el área, la maquinaria y el equipo que se requiera, cumpliendo las BPF actuales y las normas regulatorias a que está sujeta la planta.

2. SECUENCIA PROGRAMÁTICA

- 1) Investigación de las necesidades de mercado de los productos a fabricar.
- 2) Estandarización de los tamaños de lote a 1 tonelada.
- 3) Cálculo de la cantidad de lotes a fabricar en 1998 de forma anual, mensual, semanal y diaria.
- 4) Investigación con los proveedores de materias primas del tipo de envases en que pueden ser entregadas éstas (sacos, cuñetes, maxi-sacos, silos).
- 5) Investigación con los fabricantes y proveedores de equipos de manufactura farmacéuticos el tipo de equipos que satisfagan las necesidades de producción.
- 6) Propuesta de cambios en las rutas de fabricación actuales, de manera que se eficienten los procesos.
- 7) Estimación de los tiempos que puede durar cada operación, en función de los equipos a utilizar.
- 8) Estudio de todas las posibilidades viables para llevar a cabo un proceso de manufactura continuo y en una sola dirección, contemplando las siguientes zonas de trabajo: Recepción y Transporte de Materias Primas, Manufactura, Mezclado, Tableteado, Acondicionado y Almacén de Producto Terminado.
- 9) Análisis de los costos de inversión para determinar cuál es la propuesta que ofrece las siguientes características: menor costo e instalaciones, menores tiempos de producción, mejor flujo de recursos a través de toda el área, menores costos de operación.
- 10) Análisis de los tiempos de proceso por lote para demostrar que es posible cumplir con la producción estimada e incluso sobrepassarla.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

11) Concluir cuáles son las propuestas más convenientes para la construcción del área de efervescentes.

3. ANTECEDENTES

El proyecto de diseño de área que se desarrolló en este trabajo fue para la producción de formas farmacéuticas efervescentes, que consisten en las siguientes:

1. *Granulado antiácido*, cuya presentación —envase primario— es en sobres de 5 g por dosis. Se prepara por mezcla seca de los ingredientes. En adelante, nos referiremos a este producto como *GRANULACID*.
2. *Tabletas efervescentes conteniendo como principio activo Paracetamol*, en dosis de 500 mg por tableta. Esta forma farmacéutica se fabrica por granulación vía húmeda. En adelante, nos referiremos a este producto como *P500*.
3. *Tabletas efervescentes que contienen como principio activo Ácido Acetilsalicílico*. Se manufacturan tabletas conteniendo 300 y 500 mg de activo, así como tabletas para niños en dosis de 80 mg. En adelante, las denominaremos como *A500*, *A300* y *AI*, respectivamente. *A500* y *A300* se fabrican por compresión directa, mientras que para *AI* se utiliza la precompresión.

En la siguiente tabla se muestra la cantidad en Kg que se debe producir durante 1998 de los productos anteriores.

PRODUCTO	Kg/AÑO	Kg/MES	Kg/SEMANA	Kg/DÍA
GRANULACID	1'250,000	104,167	26,042	5,208
P500	160,000	13,333	3,333	666.667
A300	40,000	3,333	830	167
A500	29,200	2,430	610	122
AI	7,200	600	150	30

TABLA 3. CANTIDADES A PRODUCIR DE CADA FORMA FARMACÉUTICA EN 1998.

III. Desarrollo

Antes de comenzar las propuestas del diseño del área de efervescentes, es necesario tener en cuenta algunas premisas que nos servirán como punto de partida:

1. A500, A300 y AI son productos que ya se fabrican en la planta, mientras que GRANULACID y P500 son nuevos productos.
2. A500, A300 y AI cuentan actualmente con un área de manufactura de humedad controlada, pero ésta no tiene una capacidad suficiente para que se puedan fabricar los nuevos productos, además, los procesos de manufactura que se emplean son de tipo tradicional.
3. Tratándose de formas farmacéuticas efervescentes, se requiere de un área de fabricación con humedad controlada (menos de 25% de Humedad Relativa y menos de 25°C)²⁷.
4. Cada producto requiere una línea de producción independiente debido a que los procesos de manufactura son distintos entre sí.
5. El tamaño de lote para todos los productos será de 1 tonelada.
6. De todos los productos a fabricar, el de mayor volumen es GRANULACID, por tanto es necesario tomar en cuenta un diseño que permita la producción de dos lotes al mismo tiempo, de tal manera que se pueda cumplir con la producción requerida diaria (6 toneladas).
7. Se requiere que la producción sea de tipo continua, por lo que en el diseño no se contemplarán almacenes para productos intermedios o graneles.
8. Es posible que AI se pueda manufacturar por compresión directa, razón por la que ni la propuesta de diseño ni la ruta de fabricación nueva contemplarán la precompresión.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

9. La producción de A500, A300 y AI se llevará a cabo en la misma área y se utilizarán los mismos equipos para la manufactura. En consecuencia, estos productos se registrarán por un calendario de producción.

10. GRANULACID, A500 y A300 se acondicionan en diferentes presentaciones para su distribución y venta, y de esto también depende la programación de manufactura de lotes. GRANULACID tiene dos presentaciones que denominaremos G-I y G-II. A500 y A300 tienen dos presentaciones que denominaremos respectivamente A500-I, A500-II, A300-I y A300-II.

11. Los procesos de manufactura actuales son susceptibles de ser modificados con la finalidad de mejorar y optimizar los procesos, siempre y cuando el cambio propuesto sea tecnológicamente justificable y la calidad del producto no se vea alterada.

De acuerdo a las consideraciones anteriores, una primera distribución del área de efervescentes se muestra en la figura 18, donde se observa el flujo de los materiales en un solo sentido. desde el almacén de materias primas hasta el almacén de producto terminado.

Para simplificar el diseño y la explicación del área, fue dividida en 5 *zonas de trabajo*, que mencionamos enseguida:

- a) *Zona I: Transporte de materiales.* En esta zona se lleva a cabo la transferencia de las materias primas desde el almacén hasta las estaciones de descarga en el área de proceso.

- b) *Zona II: Fabricación.* Aquí se lleva a cabo la manufactura de las formas farmacéuticas. Se requiere de humedad controlada, porque en esta zona se ejecutan operaciones como molienda o tamizado, pesado, granulación y secado, según el producto de que se trate.

III. Desarrollo

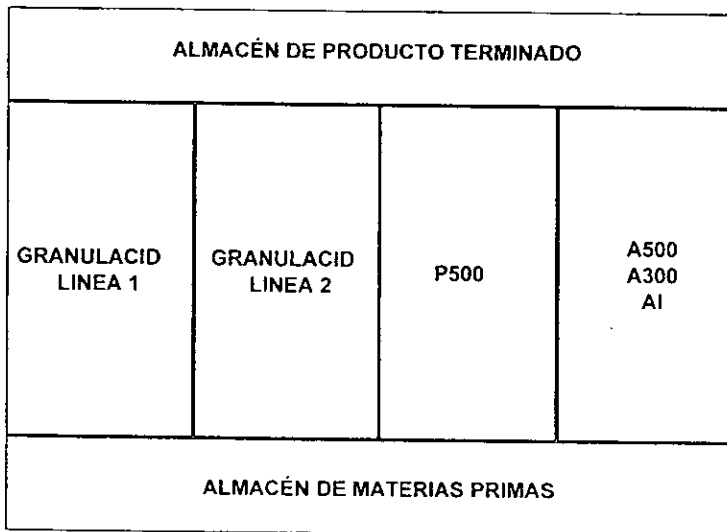


FIGURA 18. DISTRIBUCIÓN INICIAL PROPUESTA PARA EL ÁREA DE EFERVESCENTES.

- e) *Zona III: Mezclado y lavado de contenedores.* Esta zona es afín para todos los productos. Cuenta con una estación de mezclado de contenedores, y a este lugar serán transportados todos los contenedores de proceso para llevar a cabo la operación. Como los contenedores cuentan con sistemas de cerrado hermético, no se requiere de control de humedad aquí. En esta zona, para aprovechar el espacio se puede colocar el área de lavado y almacén de contenedores.
- d) *Zona IV: Tableteado y Envasado Primario.* Esta zona necesita de control de humedad porque los graneles se ponen en contacto con el ambiente durante su descarga en las tolvas y para colocarlo en los contenedores que los llevarán del cubículo de tableteado al de envasado primario.
- e) *Zona V: Acondicionado.* En este sitio las formas farmacéuticas son colocadas en los empaques finales (envase secundario y corrugados) para trasladarlos al almacén de producto terminado. No requiere de humedad controlada.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

En la figura 19 se muestra una línea de producción en varios niveles indicando las zonas antes mencionadas. Las zonas que se van a proponer no necesariamente tendrán la misma distribución.

En las páginas siguientes se desarrollarán las propuestas de cambio en los procesos de manufactura y las sugerencias para el equipo y la maquinaria a implementar en la nueva área de efervescentes. Se hablará de cada línea de producción de manera independiente.

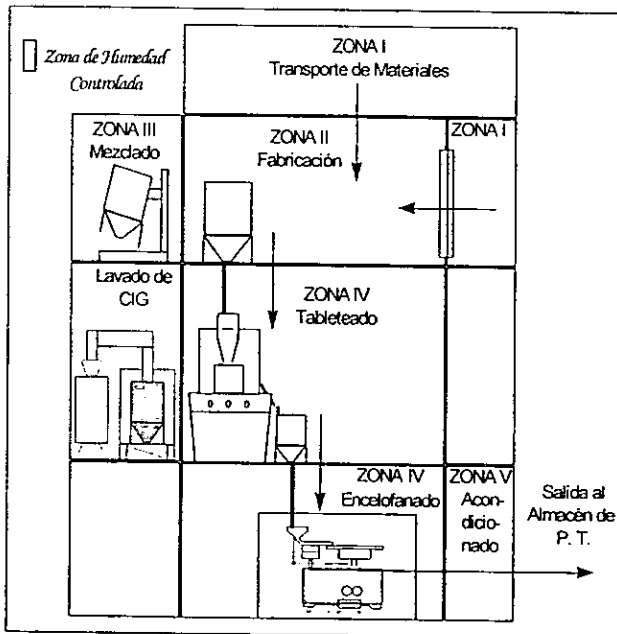


FIGURA 19. ESQUEMA DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS ZONAS DE PRODUCCIÓN DENTRO DEL ÁREA DE EFERVESCENTES

La figura, por simplicidad, no muestra las áreas técnicas.

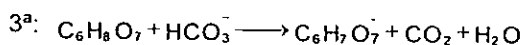
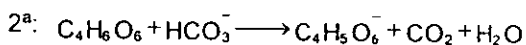
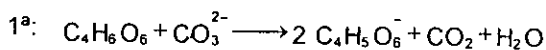
3. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA GRANULACID

En la tabla 4 se muestra la fórmula actual de GRANULACID y la figura 20 resume el proceso corriente de manufactura. El proceso detallado se encuentra en el Apéndice A.

INGREDIENTE	mg/SOBRE 5 g	Kg/LOTE 500 Kg	Kg/LOTE 1000 Kg
SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO	2,485.60	248.50	497.00
ACIDO CÍTRICO (C ₆ H ₈ O ₇)	1,948.50	194.85	389.70
ACIDO TARTÁRICO(C ₄ H ₆ O ₆)	216.50	21.65	43.30
EXCIPIENTE 1	300.00	30.00	60.00
EXCIPIENTE 2	50.00	5.00	10.00

TABLA 4. FÓRMULA ACTUAL DEL GRANULADO ANTIÁCIDO GRANULACID.

De acuerdo a la formulación y al proceso de manufactura, GRANULACID presenta las siguientes reacciones de efervescencia^{28,29}:



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

Al final de la reacción queda en el medio de disolución 1.4425 mmol de ion tartrato ácido, 10.1421 mmol de ion citrato diácido y 17.9952 mmol de ion bicarbonato. También se forman 10.993 mmol de CO_2 que se desprenden del medio de disolución y el resto se transforma en agua.

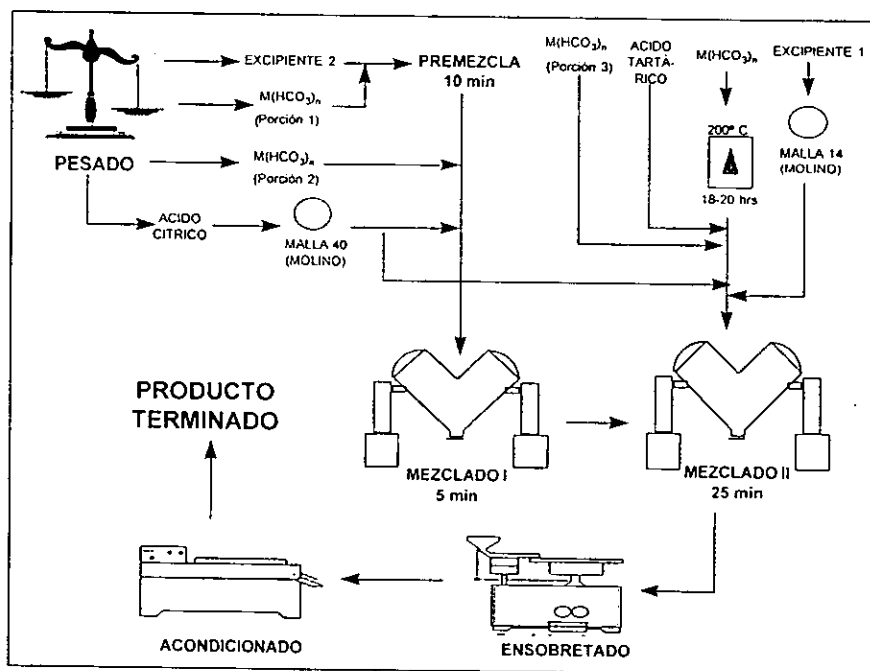


FIGURA 20. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE GRANULAD.

Como una modificación al proceso, si en vez de hacer un tratamiento térmico de la sal ácida de carbonato decidimos utilizar una sal básica de carbonato, la fórmula se modifica quedando como se muestra en la tabla 5.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

A continuación ilustramos propuestas del diseño de cada zona de trabajo, así como propuestas para disminuir el tiempo en los procesos de manufactura de GRANULACID.

INGREDIENTE	mg/SOBRE 5 g	Kg/LOTE 500 Kg	Kg/LOTE 1000 Kg
SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO [M(HCO ₃) _n]	2,385.60	238.6	477.00
SAL BÁSICA DE CARBONATO [M ₂ (CO ₃) _n]	62.7	6.27	12.54
ÁCIDO CÍTRICO (C ₆ H ₈ O ₇)	1,948.50	194.85	389.70
ÁCIDO TARTÁRICO (C ₄ H ₆ O ₆)	216.50	21.65	43.30
EXCIPIENTE 1	336.70	33.67	67.34
EXCIPIENTE 2	50.00	5.00	10.00

TABLA 5. FÓRMULA PROPUESTA PARA EL GRANULADO ANTIÁCIDO GRANULACID.

ZONA I: TRANSPORTE DE MATERIAS PRIMAS

En la tabla 6 se muestra la cantidad semanal necesaria de cada ingrediente para la producción de GRANULACID. Estas materias primas necesitan ser trasladadas desde la zona de recepción de materiales —en el almacén de materias primas— hasta el área de fabricación. La manera en que serán transferidos depende principalmente de la cantidad requerida y de cómo son proporcionados por los proveedores —el tipo del envase y la cantidad de material que contiene cada uno—.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

INGREDIENTE	Kg REQUERIDOS POR DÍA (PARA 6 LOTES)	Kg REQUERIDOS POR SEMANA (PARA 30 LOTES)	FORMA EN QUE ES ENTREGADO POR EL PROVEEDOR
SAL MONOÁCIDA DE CARBONATO	2,862	14,310	SACOS DE 1 ton
SAL BÁSICA DE CARBONATO	75.24	376.2	SACOS DE 1 ton
ÁCIDO CITRICO	2,340	11,691	ENVASES DE 50 Kg
ÁCIDO TARTÁRICO	260	1,299	ENVASES DE 25 Kg
EXCIPIENTE 1	404	2,020	ENVASES DE 50 Kg
EXCIPIENTE 2	60	300	ENVASES DE 4 Kg

TABLA 6. CANTIDADES REQUERIDAS POR SEMANA Y PRESENTACIÓN DEL PROVEEDOR DE LOS MATERIALES REQUERIDOS PARA LA PRODUCCIÓN DE GRANULACID (CANTIDADES BASADAS EN LA FÓRMULA PROPUESTA QUE APARECE EN LA TABLA 5).

Tomando en cuenta estos factores, la propuesta para trasladar los materiales es la siguiente:

Los sacos de 1 tonelada se colocarán en estaciones de descarga como la que se muestra en la figura 21. Este tipo de estaciones permite regular la descarga de los materiales que vienen en este tipo de envases—conocidos también como *maxi sacos*, *big bags* y *big sacs*— y permite disminuir el tiempo de transferencia. Los sacos pueden transportarse hasta el sitio de descarga por medio de aparejos o polipastos.

Los ingredientes que se surten en envases de 25 y 50 Kg (sacos, bultos o cuñetes), deben colocarse en contenedores de mayor capacidad (por ejemplo, CIG de 1 tonelada) para que el dosificado durante el proceso de producción sea en un menor tiempo, y la producción

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

no se vea limitada por esta operación. La transferencia de estos materiales puede hacerse mediante bombas neumáticas o de vacío como se ilustra en la figura 22. En la misma figura se aprecia que para los materiales que requieren de molienda se propone colocar un molino de alto corte (figura 23a) antes de que el material se deposite en el contenedor (figura 23b); esto tiene como ventaja que se cuente con el material ya molido al momento de hacer el pesado y la dosificación, lo que contribuye a realizar estas operaciones en tiempos cortos.

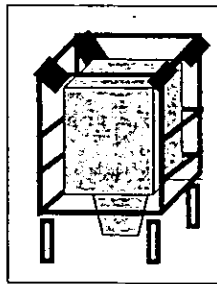


FIGURA 21. ESQUEMA DE UNA ESTACIÓN DE DESCARGA PARA MAXI SACOS.

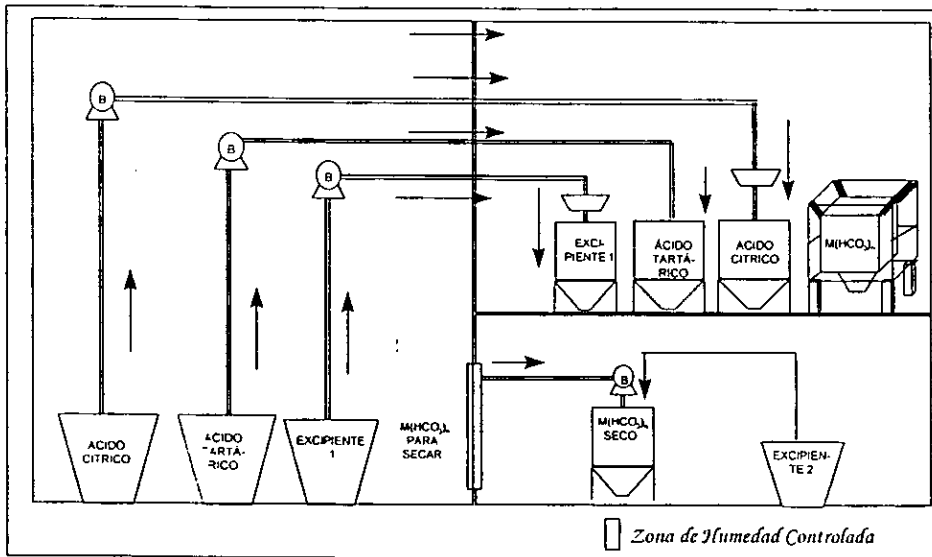


FIGURA 22. TRANSFERENCIA DE MATERIALES A TRAVÉS DE BOMBAS DE VACÍO PARA GRANULADOS.

III. Desarrollo

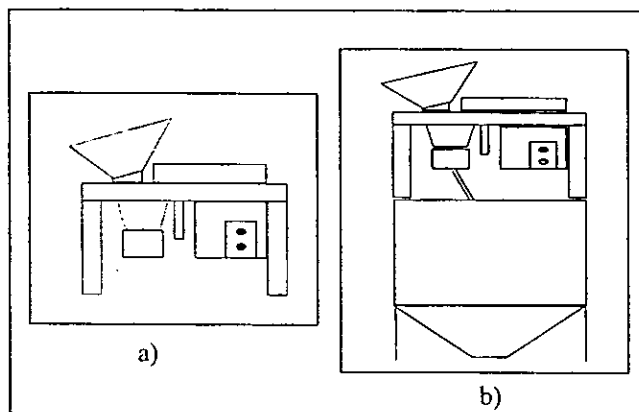


FIGURA 23. A: ESQUEMA DE UN MOLINO DE ALTO CORTE QUADRO COMIL[®]. B: PROPUESTA DE UBICACIÓN DEL MOLINO PARA MOLER EL MATERIAL ANTES DE COLOCARLO EN EL CONTENEDOR DE ALMACENAMIENTO.

El molino recibe el material por la tolva de la parte superior, y llega a la cámara de tamiz cónico (figura 24)³⁰. El impulsor rotativo facilita un sistema de flujo vertical al material de alimentación y la aceleración centrífuga envía a las partículas hacia la superficie del tamiz. Esto garantiza que todas las partículas estén en contacto con el tamiz y los brazos del impulsor. En este momento se lleva a cabo la molienda y las partículas reducidas en tamaño se descarga a través del tamiz. El trabajo excesivo del material y el calor de fricción se eliminan mediante el diseño de los tamices (forma y tamaño de las aberturas), la velocidad de rotación y la forma del impulsor. La ingeniería aplicada al diseño de este equipo permite que la operación se lleve a cabo con poca generación de calor, el polvo prácticamente se elimina, el diseño del equipo es de fácil limpieza y el ruido generado es inferior al rango de 80-85 dB. Las partículas molidas presentan tamaños uniformes — incluso los materiales frágiles—, lo que contribuye a la eficiencia en el mezclado.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

El molino que se propone para todas las materias primas que requieren molienda en el área de efervescentes es el modelo Comil® 194, que tiene una capacidad típica de 230-2,300 Kg/hora. Esta capacidad es suficiente tomando en cuenta que el transporte de materiales no se realiza durante todo el día, sino en lapsos.

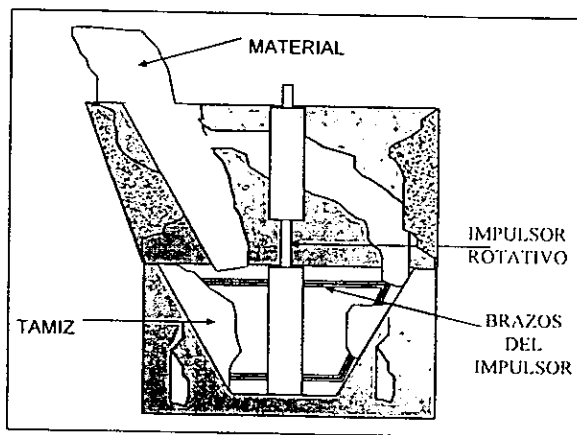


FIGURA 24. FUNCIONAMIENTO DEL MOLINO DE ALTO CORTE QUADRO COMIL.[®]

El excipiente 2 no puede ser transportado por medio de las bombas de vacío porque tiene las características de ser altamente cohesivo y electrostático, lo que también impide hacer una dosificación por gravedad, por el problema que implica pesar este tipo de materiales con sistemas automatizados. Además, se requiere en una cantidad baja comparándolo con el resto de los ingredientes (20 Kg por lote). Por tales motivos, este material se introduce directamente en el área de proceso en los mismos envases que proporciona el proveedor, y de aquí serán utilizados en la manufactura adicionando el excipiente 2 de forma manual.

III. Desarrollo

Debe cuidarse que la alimentación de las materias primas hacia los contenedores de almacenamiento sea continua para que no se queden vacíos o con una cantidad menor de lo necesario para la manufactura de los lotes.

Se puede disponer de la sal básica de carbonato de 2 maneras:

1. obtenerlo de los proveedores como tal;
2. calentando sal monoácida de carbonato en un horno, que referiremos como *sal monoácida de carbonato pretratada*.

El tratamiento de la sal monoácida de carbonato implica gastos de energía y de manejo, así como un aumento en el tiempo de proceso, que pueden evitarse empleando la sal básica de carbonato anhidro. Esta materia prima, almacenada en los maxi sacos, comienza a absorber agua después de un mes de almacenamiento, formándose en el seno del material aglomerados. No obstante, 1 tonelada de sal básica de carbonato se utiliza en menos de este tiempo, por lo que no existe inconveniente de recibir y utilizar el material en este tipo de envase. La manera en que se transportarán los materiales se explica en la figura 25.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

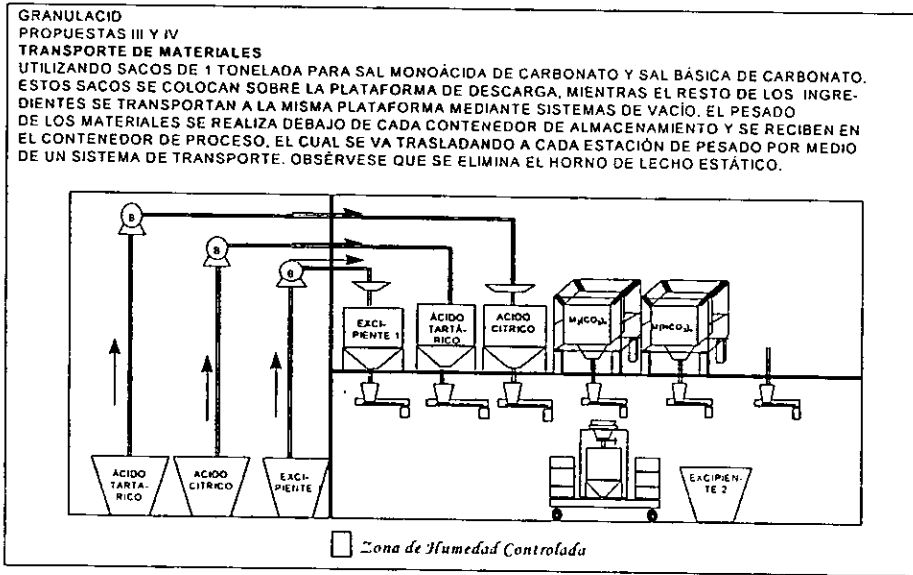


FIGURA 25. TRANSPORTE DE MATERIALES PARA GRANULACID HACIA LAS ESTACIONES DE DESCARGA OBTENIENDO LA SAL BÁSICA DE CARBONATO DEL PROVEEDOR.

En las premisas del inicio del capítulo se indicaba que para cumplir con la producción de GRANULACID se necesitan fabricar dos lotes simultáneamente. Esto implica dos formas posibles de dosificado de las materias primas: que existan dos líneas de almacenamiento de materiales o bien que un sólo sistema de descarga se utilice para la dosificación de los materiales durante la fabricación de los dos lotes. Por razones de costos, es más conveniente la última opción, y se utilizará en esta zona de trabajo.

ZONA II: FABRICACIÓN

Para GRANULACID se presentan dos propuestas de modificación del proceso de manufactura, que se resumen en las figuras 26 y 27. Si se opta por eliminar el tratamiento

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

térmico de la sal monoácida de carbonato, estas dos propuestas se modifican solo en esa etapa del proceso, y nos arrojan 2 propuestas más (III y IV), que se describen de forma detallada en el Apéndice A.

El pesado de los materiales puede llevarse a cabo de dos maneras: por métodos volumétricos (utilizando tornillos sin fin o compartimentos) o por métodos gravimétricos (liberando un peso determinado de material por unidad de tiempo). Según Lhoest³¹ el método gravimétrico es mejor porque tiene una exactitud por pesada de $\pm 0.5\%$ y no depende de factores como densidad aparente, presión, humedad, tamaño de partícula, con-

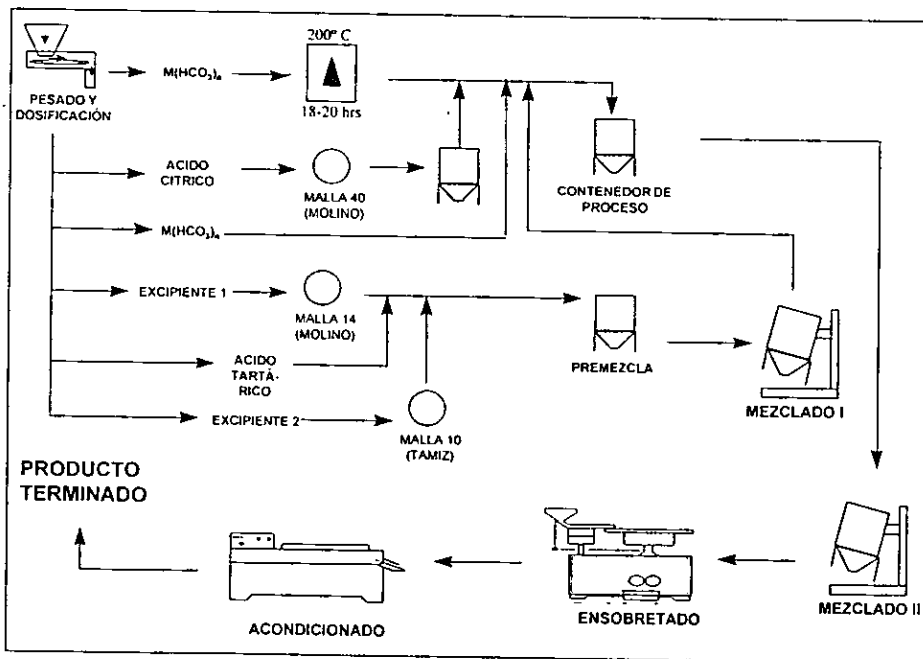


FIGURA 26. RUTA DE FABRICACIÓN I PROPUESTA PARA GRANULACID.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

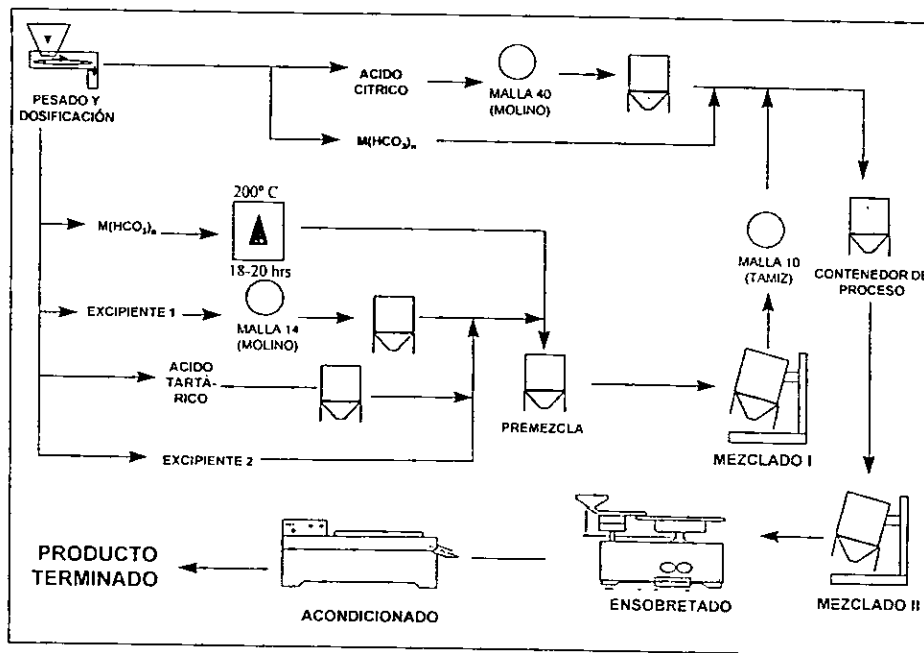


FIGURA 27. RUTA DE FABRICACIÓN II PROPUESTA PARA GRANULACIÓN.

sistencia del material y fluidez, de los que sí depende el método volumétrico. Sin embargo, la presencia de aglomerados afecta la exactitud de la operación. En la figura 28 se ilustran 2 sistemas de pesado gravimétrico. Para realizar la operación con sistemas gravimétricos se pueden colocar las estaciones de pesado debajo de cada estación de descarga (figura 25) y el contenedor de proceso se va colocando debajo de cada una de ellas por medio de un carro de transferencia o utilizando un sistema de rieles. Estos sistemas de pesado pueden ser acoplados a una computadora para semiautomatizar y mejorar el control sobre la operación.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

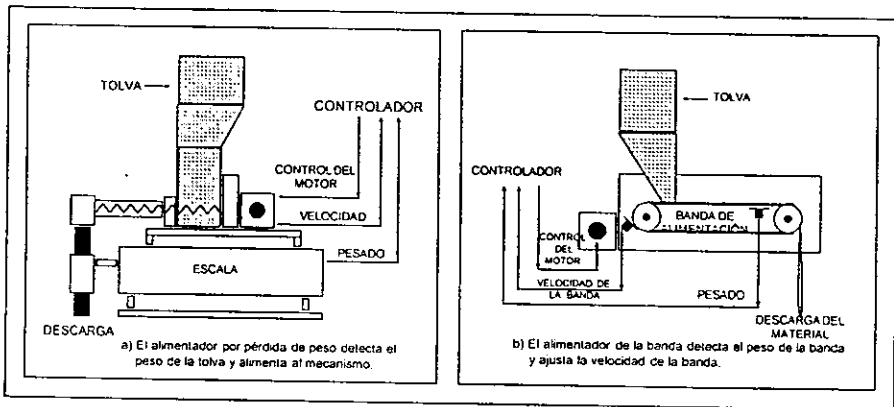
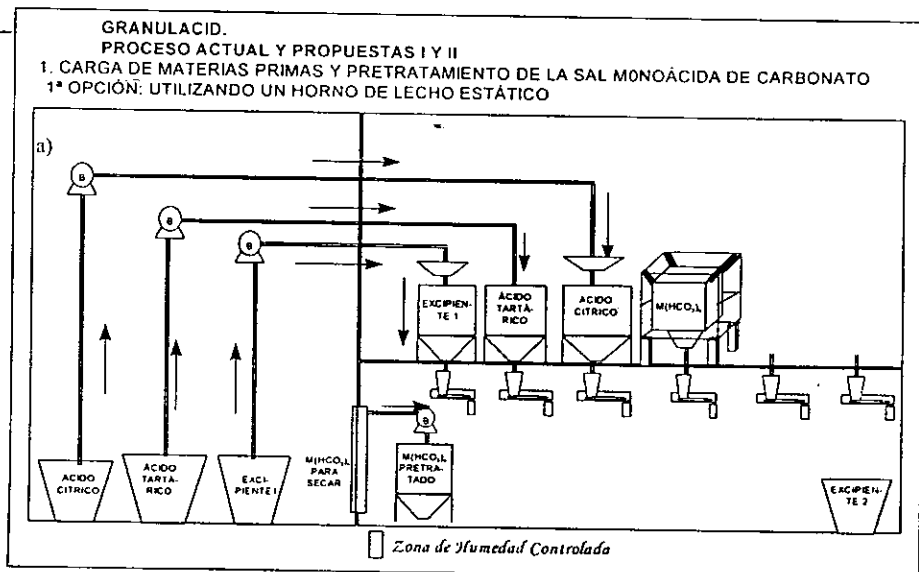


FIGURA 28. A, B: SISTEMAS DE PESADO GRAVIMÉTRICO.

En las siguientes secuencias se muestra cómo pueden ser los procesos de manufactura —tanto el actual como las 4 propuestas— en la Zona II para GRANULAD.

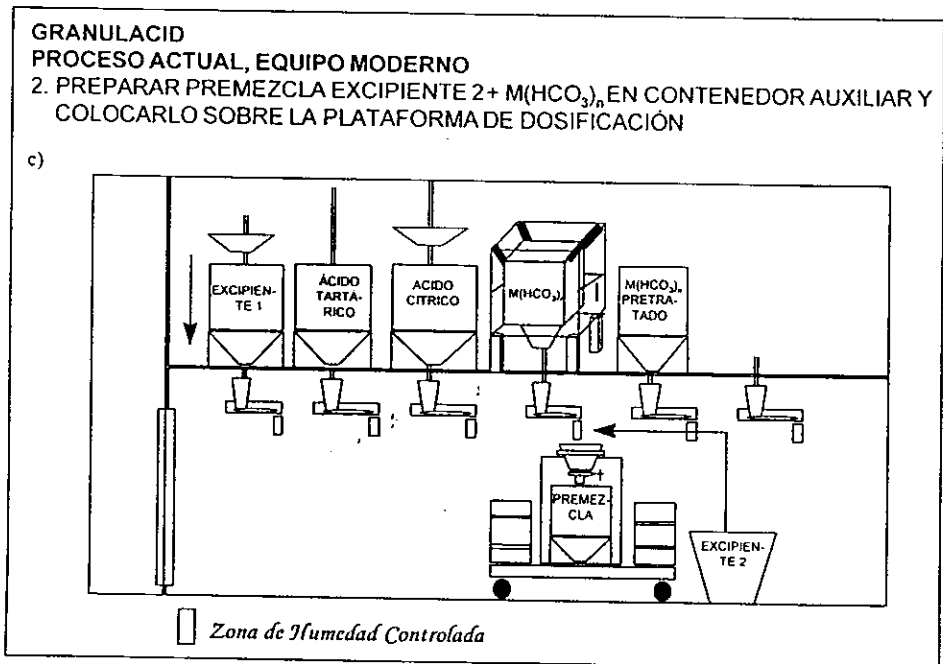
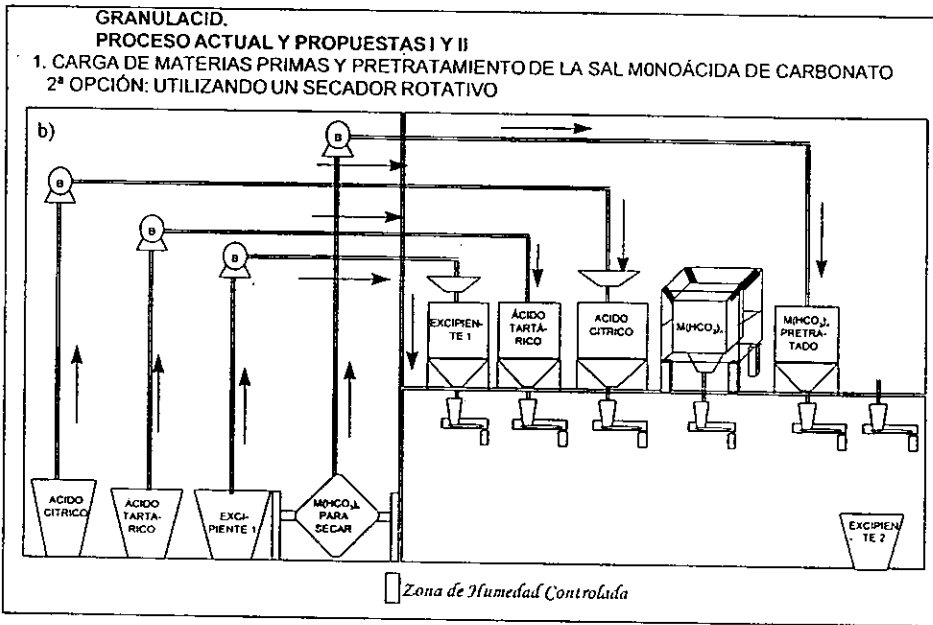
Los procesos de manufactura detallados se encuentran en el Apéndice A.

Con el proceso de manufactura actual (figuras 29 a, b, c, d y e).



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

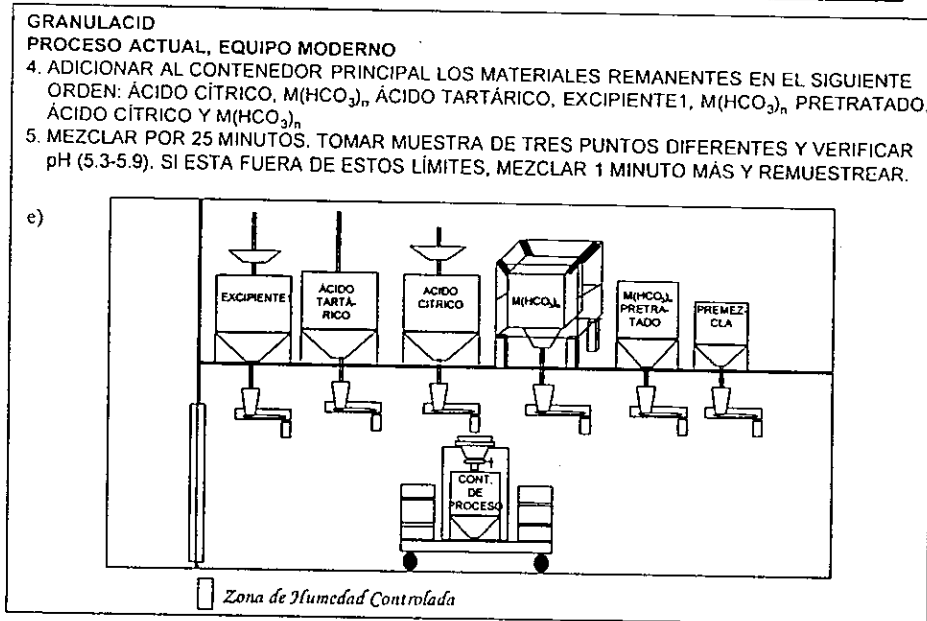
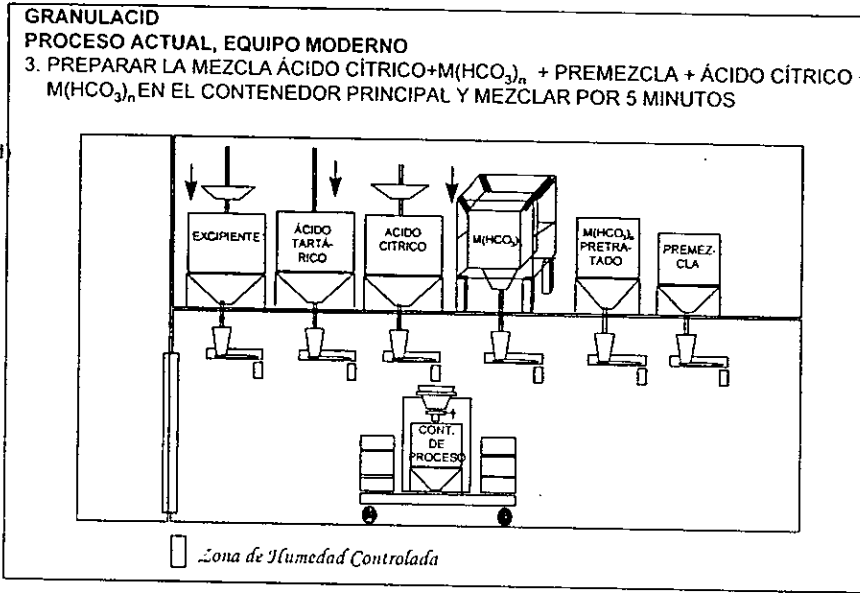


FIGURA 29 A, B, C, D Y E. PROCESO DE MANUFACTURA ACTUAL DE GRANULACID UTILIZANDO EQUIPO

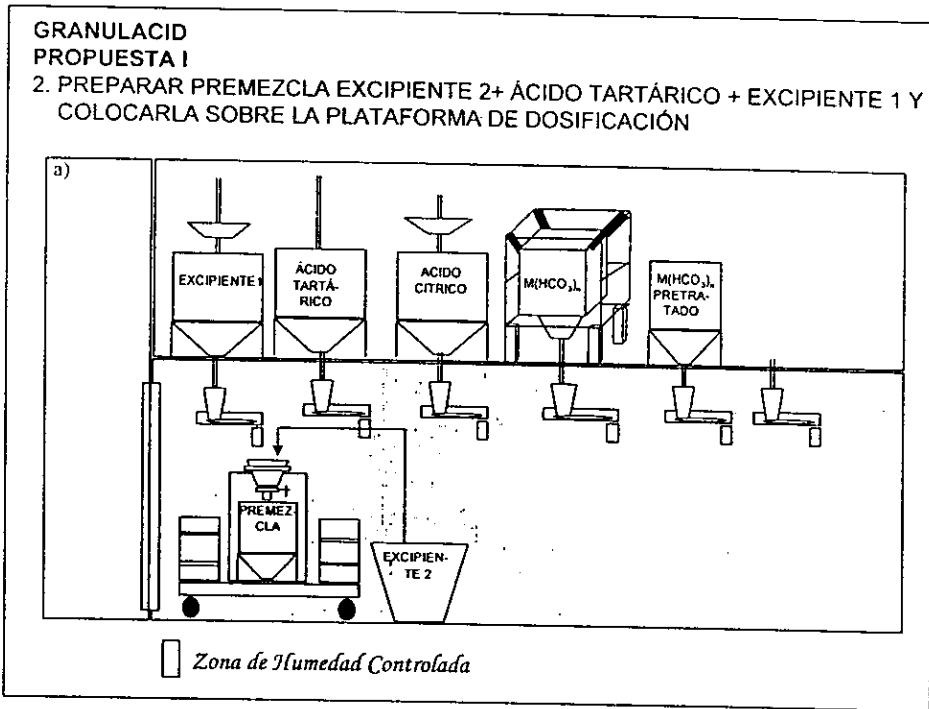
DE CONTENCIÓN TOTAL.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

La forma de transferencia de las materias primas y el secado de la sal monoácida de carbonato es la misma que para las propuestas de manufactura I y II.

2. **Con las propuestas de manufactura I y III (figura 30 a y b).** En principio, los procesos de manufactura de estas dos propuestas son las mismas —y lo mismo ocurre con las propuestas II y IV—; la diferencia estriba en la eliminación del tratamiento térmico de la sal ácida de carbonato en III y IV. Esta es la razón por la que los procesos se mencionan en el mismo apartado.



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

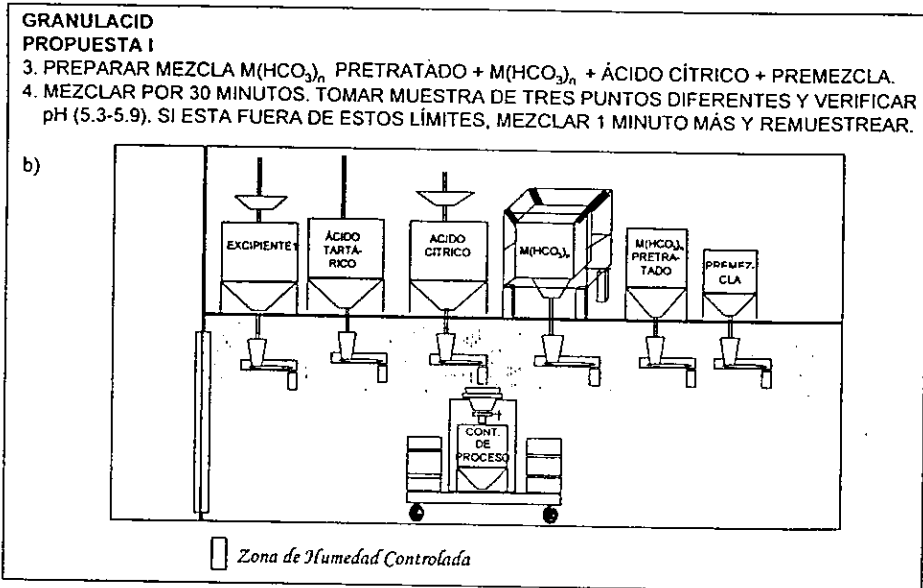


FIGURA 30 A, B. PROPUESTAS DE MANUFACTURA I Y III PARA GRANULACID.

3. Con las propuestas de manufactura II y IV (figura 31 a y b).

FIGURA 31. A, B (PÁGINA 82). PROPUESTAS DE MANUFACTURA II Y IV PARA GRANULACID.

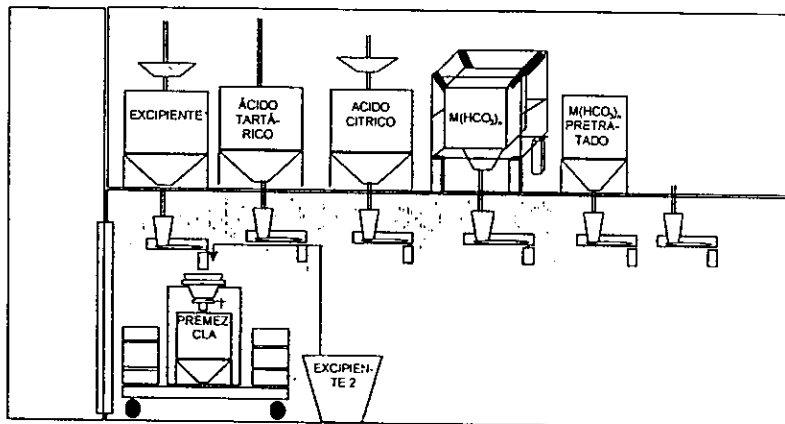
Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

GRANULACID
PROPUESTA II

2. PREPARAR Premezcla excipiente 2+ ácido tartárico + excipiente 1 + $M(HCO_3)_n$ PRETRATADO Y COLOCARLA SOBRE LA PLATAFORMA DE DOSIFICACIÓN

a)

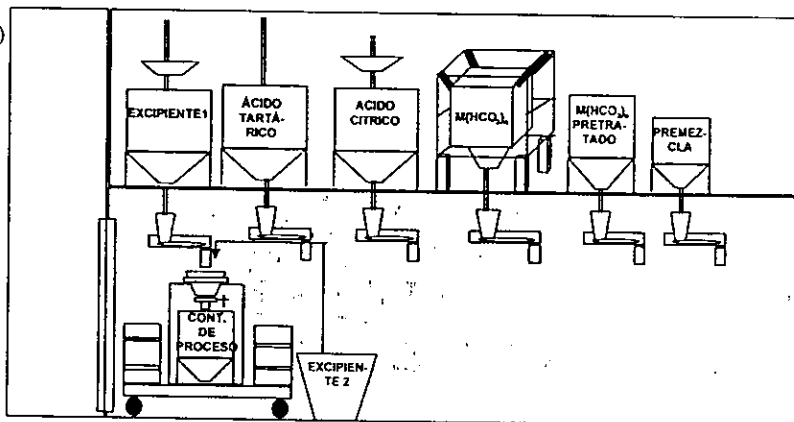


Zona de Humedad Controlada

GRANULACID
PROPUESTA II

3. PREPARAR MEZCLA ÁCIDO CÍTRICO + PREMEZCLA + $M(HCO_3)_n$
4. MEZCLAR POR 30 MINUTOS. TOMAR MUESTRA DE TRES PUNTOS DIFERENTES Y VERIFICAR pH (5.3-5.9). SI ESTA FUERA DE ESTOS LÍMITES, MEZCLAR UN MINUTO MÁS Y REMUESTREAR.

b)



Zona de Humedad Controlada

III. Desarrollo

ZONA III: MEZCLADO Y LAVADO DE CONTENEDORES

El cubículo de mezclado es común para todas las líneas de producción, por lo que sólo la mencionaremos en este apartado. Esta zona no requiere de humedad controlada y cuenta con una estación de mezclado para los contenedores y una estación de lavado. Es importante ubicar adecuadamente esta zona para tener un acceso rápido de cualquiera de las líneas de producción y sin que estos movimientos entorpezcan el trabajo del resto del área. La estación de mezclado debe ubicarse en planta baja debido a que es necesario hacer más de un mezclado en algunos de los procesos de fabricación.

El equipo para mezclado debe soportar, al menos, un peso total de 3.5 toneladas (peso del contenedor más los materiales). Existen mezcladores de un solo pedestal (figura 32a) que pueden soportar este peso. También existen mezcladores de dos pedestales (figura 32b) que soportan este peso y aún más. Para esta planta, se puede utilizar el mezclador de un pedestal por razones de costos.

Junto al cubículo de mezclado se ubicará la estación de lavado de contenedores. Esta zona no requiere de humedad controlada (figura 33 a, b) y la podemos ubicar en la línea de GRANULACID, debido a que el producto no necesita de un cubículo de tableteo y se puede emplear la superficie para aprovechar el espacio de construcción.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

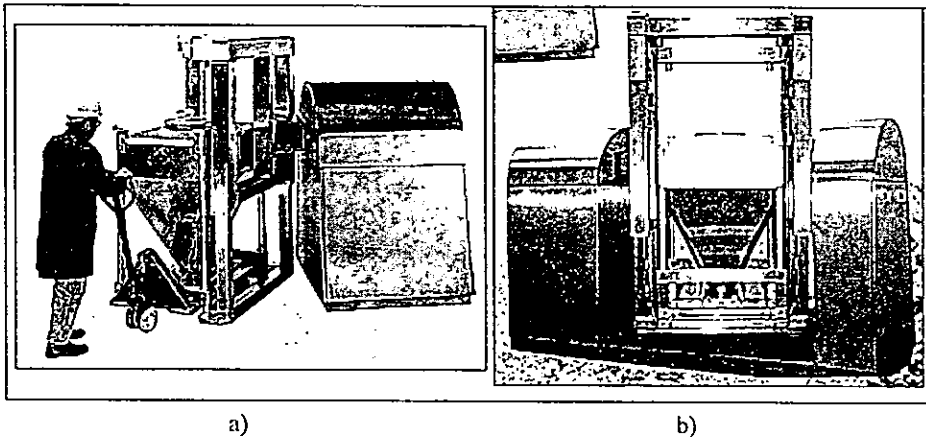


FIGURA 32. MEZCLADORES PARA CIG. A: MEZCLADOR DE UN SOLO PEDESTAL. B: MEZCLADOR DE DOBLE PEDESTAL.

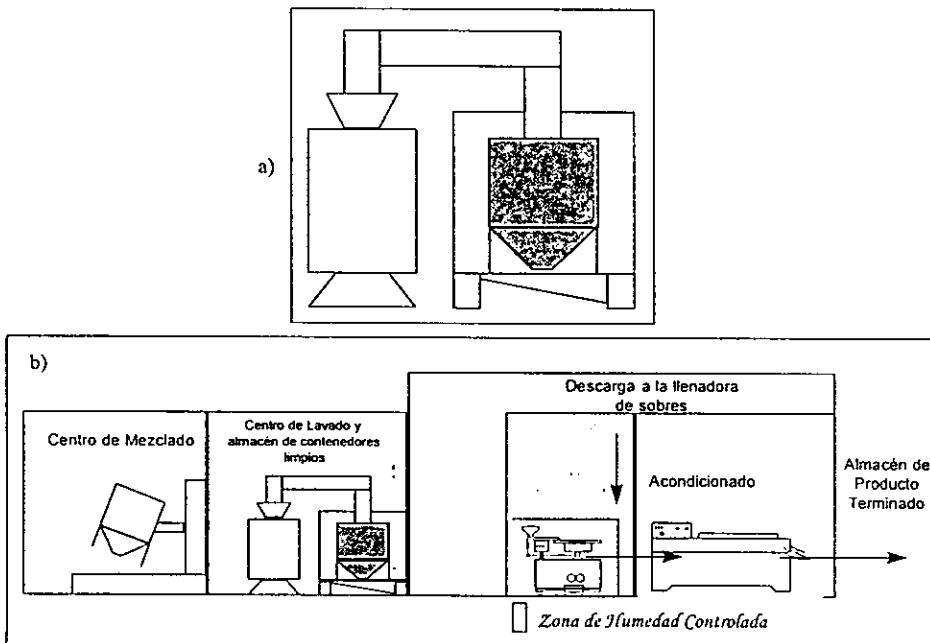


FIGURA 33. A: ESTACIÓN DE LAVADO DE CONTENEDORES DE PROCESO. B: UBICACIÓN DE LA ZONA III Y LA ESTACIÓN DE LAVADO DE LOS CONTENEDORES.

III. Desarrollo

ZONA IV: ENSOBRETADO

El diseño de esta zona puede considerarse utilizando el concepto de plantas multiniveles o el de un solo nivel. Las plantas en un nivel requieren de un mayor espacio con humedad controlada, debido a que el CIG debe introducirse al área de proceso para poder hacer la descarga de los materiales. El contenedor puede colocarse encima de la máquina utilizando una columna de elevación (figura 34 a, b).

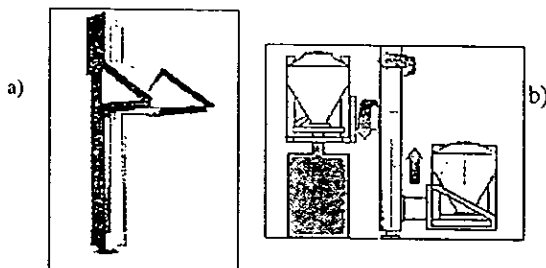


FIGURA 34. A: COLUMNA DE ELEVACIÓN. B: MANEJO DE CONTENEDORES MEDIANTE COLUMNAS DE ELEVACIÓN.

Otra opción es colocar una plataforma de descarga sobre las máquinas de proceso (figura 35). La plataforma cuenta con estaciones de descarga donde se coloca el contenedor.

El traslado de los contenedores hacia las diferentes zonas de producción puede llevarse a cabo utilizando montacargas o paletas eléctricas (figura 36 a, b). Si se elige colocar plataformas en las zonas de trabajo, es necesario el uso del montacargas porque facilita la elevación el contenedor, como se ilustra en la figura 35, y presenta un costo menor que el utilizar algún sistema de transferencia “aéreo”, como el que aparece en la

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

parte superior izquierda de la misma figura. Si se opta por las columnas de elevación, sólo se requieren las paletas, porque aquélla es capaz de levantar el contenedor desde el piso (figura 34b) y colocarlo sobre la máquina de proceso.

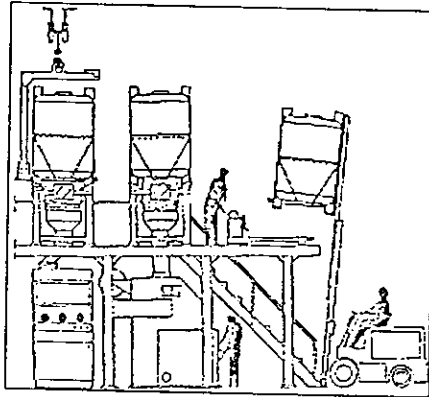


FIGURA 35. PLATAFORMA DE DESCARGA.

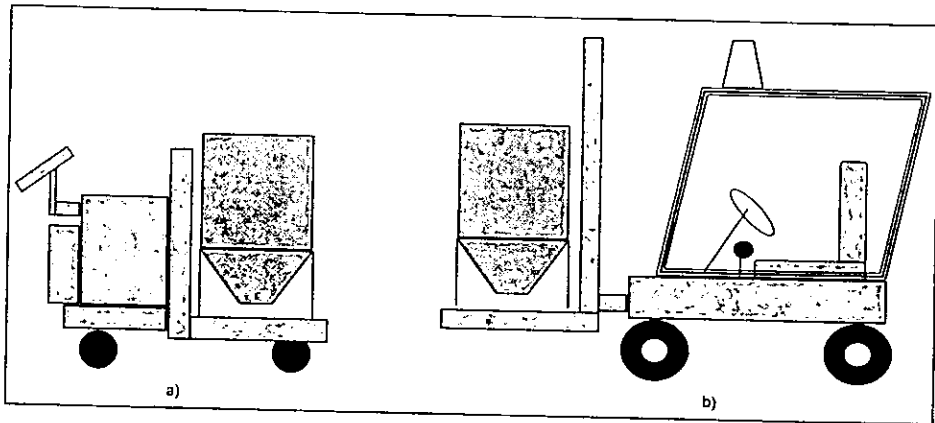


FIGURA 36. SISTEMAS DE TRASLADO DE LOS CIG: A: PALETA ELÉCTRICA, B: MONTACARGAS.

Ambas opciones presentan una desventaja importante: requieren introducir a los CIG y al sistema de transporte al área de humedad controlada, lo que implica un espacio amplio que permita la maniobra de entrega del contenedor (que trae como consecuencia un

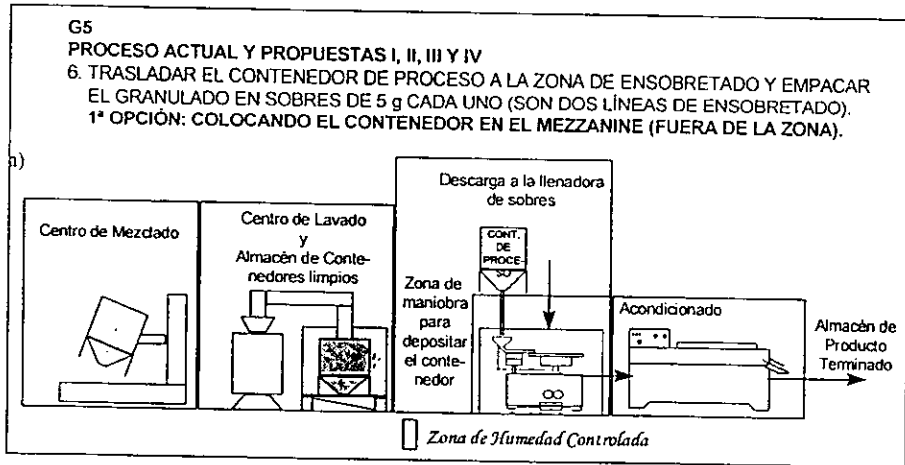
Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

aumento en el tiempo de proceso). También es necesario que el área tenga una presión positiva y una esclusa de tamaño considerable para evitar que penetre humedad de las zonas aledañas no controladas hacia la Zona IV.

Estos inconvenientes pueden eliminarse si se utiliza el mezzanine, en el cual se colocan las estaciones de descarga. Los contenedores pueden ser llevados hasta este lugar por medio de paletas eléctricas y un elevador. Si por el costo no se desea un elevador, puede echarse mano de un montacargas y dejar espacios para su maniobra.

Las siguientes figuras muestran las propuestas con las opciones anteriores para ensobretado de GRANULACID (figuras 37 a, b y c). Estas operaciones son idénticas para todas las propuestas.



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

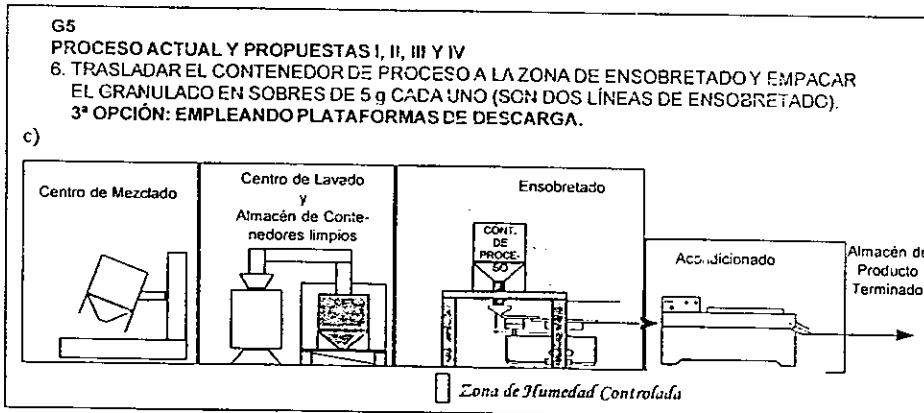
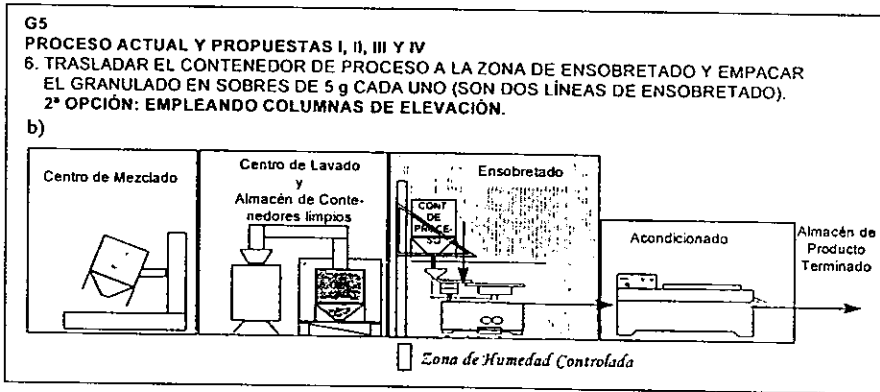


FIGURA 37 A, B, C. ETAPAS DE ENSOBRETADO Y ACONDICIONADO PARA GRANULADOS CON 3 OPCIONES DIFERENTES PARA EL MANEJO DEL GRANULADO.

ZONA V: ACONDICIONADO

La zona de acondicionamiento es similar en todas las líneas de producción: se comunica con la Zona IV a través de un sistema de transporte del producto, como pueden ser bandas. Estas bandas trasladarán a los strip packs hacia la máquina encartonadora.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

Como la Zona V no necesita un control de humedad, es necesario que la diferencia de presión de aire de la zona IV sea positiva respecto a la de Envasado Primario para evitar que penetre humedad ambiental de la zona de Acondicionamiento. Las bandas transportadoras comunican ambas zonas a través de un orificio en el muro común a ambas zonas.

Una vez que las formas farmacéuticas son introducidas en el envase secundario, se agrupan en cajas de cartón corrugado y se envían al almacén de producto terminado para que sean inventariadas y embarcadas para su distribución y venta. El transporte de la Zona V al almacén se lleva a cabo por medio de bandas transportadoras. En el almacén de producto terminado los corrugados son recibidos y enviados al rack correspondiente. Esta operación pone fin al proceso de manufactura.

- COSTO DE LAS INSTALACIONES PARA GRANULACION

En el Apéndice B aparecen las listas de equipo y los costos para cada una de las propuestas mencionadas aquí, y en la tabla 7 aparecen los costos totales de cada propuesta. Estos costos se calcularon en dólares estadounidenses (USD). La paridad peso-dólar vigente al momento de realizar el costeo de las instalaciones era de alrededor de \$8 pesos por cada dólar estadounidense. La tabla no muestra los costos de instalaciones y equipo común, como son el mezclador, la estación de lavado, el sistema de transporte de CIG entre las zonas de trabajo (montacargas) y el sistema de humedad controlada.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

PROCESO/OPCIÓN	COSTO DE LAS INSTALACIONES (USD)
ACTUAL CON EQUIPO MODERNO Y PROPUESTAS I Y II	
• CON MEZZANINE	\$2'221,000
• CON PLATAFORMAS DE DESCARGA	\$2'321,000
• CON COLUMNAS DE ELEVACIÓN	\$2'351,000
PROPUESTAS III Y IV	
• CON MEZZANINE	\$2'191,000
• CON PLATAFORMAS DE DESCARGA	\$2'291,000
• CON COLUMNAS DE ELEVACIÓN	\$2'321,000

TABLA 7. COSTOS DE LAS INSTALACIONES PARA LA MANUFACTURA DE GRANULADID.

Se muestra el costo por cada propuesta de fabricación, además de las 3 opciones para ensobretado.

TIEMPOS DE PROCESO

El Apéndice C muestra los tiempos de trabajo estimados para cada operación, y la tabla siguiente contiene los tiempos reales totales para todas las propuestas. Con fines de comparación, aparecen los tiempos de proceso actuales para cada línea. Los tiempos se estimaron en base a entrevistas con los distribuidores de los equipos y a la información técnica proporcionada por éstos (velocidad de las máquinas ensobretadoras y tiempos aproximados de pesado y dosificación de materiales). También se realizaron varias visitas a una planta que trabaja actualmente utilizando el concepto de contención total, *Farmacéuticos Lakeside*, para tener una mejor visión de lo que se desea implementar en el área de efervescentes.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

PROCESO	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (HORAS)	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (TURNOS DE 8 HORAS)
Actual, equipo tradicional	16.67	2.1
Actual, equipo moderno	11.00	1.4
Propuesta I	9.50	1.2
Propuesta II	9.17	1.1
Propuesta III	7.50	0.9
Propuesta IV	7.17	0.9

TABLA 8. TIEMPOS TOTALES DE PROCESO ACTUAL Y ESTIMADOS PARA LA MANUFACTURA DE UN LOTE

DE GRANULACID.

PERSONAL REQUERIDO PARA LA MANUFACTURA DE GRANULACID

En el Apéndice D se indica el personal requerido para cada propuesta. También muestra el personal que labora actualmente con fines comparativos. La tabla 9 muestra un resumen del personal operario requerido para cada propuesta. En esta tabla no se incluye a los trabajadores indirectos ni a los supervisores.

PROCESO	PERSONAL REQUERIDO POR TURNO DE 8 HORAS
Actual, equipo tradicional GRANULACID-I	23
Actual, equipo tradicional GRANULACID-II	18
Actual, equipo moderno y propuestas I, II, III y IV para GRANULACID-I	20
Actual, equipo moderno y propuestas I, II, III y IV para GRANULACID-II	15

TABLA 9. PERSONAL OPERARIO REQUERIDO PARA LA MANUFACTURA DE GRANULACID POR TURNO.

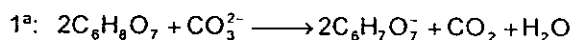
5. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA P500

La tabla 10 muestra la fórmula de las tabletas de P500 y la figura 38 resume el proceso actual de manufactura. El proceso detallado aparece en el Apéndice A.

INGREDIENTE	mg/TABLETA	Kg/LOTE 300 Kg	Kg/LOTE 1,000 Kg
PARACETAMOL	500.00	47.0795	156.9317
SABOR FRUTAS (SPRAY DRIED)	44.44	4.1844	13.9480
COLOR FRUTAS	11.11	1.0461	3.4870
SAL MONOÁCIDA DE CARBONATO GRANULAR	1,222.22	115.0830	383.6100
ACIDO CÍTRICO ANHIDRO (GRANULAR)	722.22	68.0035	226.6783
ACIDO CÍTRICO ANHIDRO (POLVO)	722.22	68.0035	226.6783
PESO DE LA TABLETA (SIN CONSIDERAR LA HUMEDAD FINAL): 3.1861g			

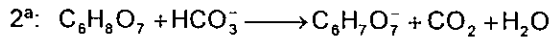
TABLA 10. FÓRMULA ACTUAL DE LAS TABLETAS DE PARACETAMOL P500.

Las reacciones de efervescencia que se llevan a cabo en este sistema efervescente son las siguientes:



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



Esta reacción favorece la desintegración de la tableta, liberando el principio activo para que pueda ser absorbido más rápido que en tabletas convencionales.

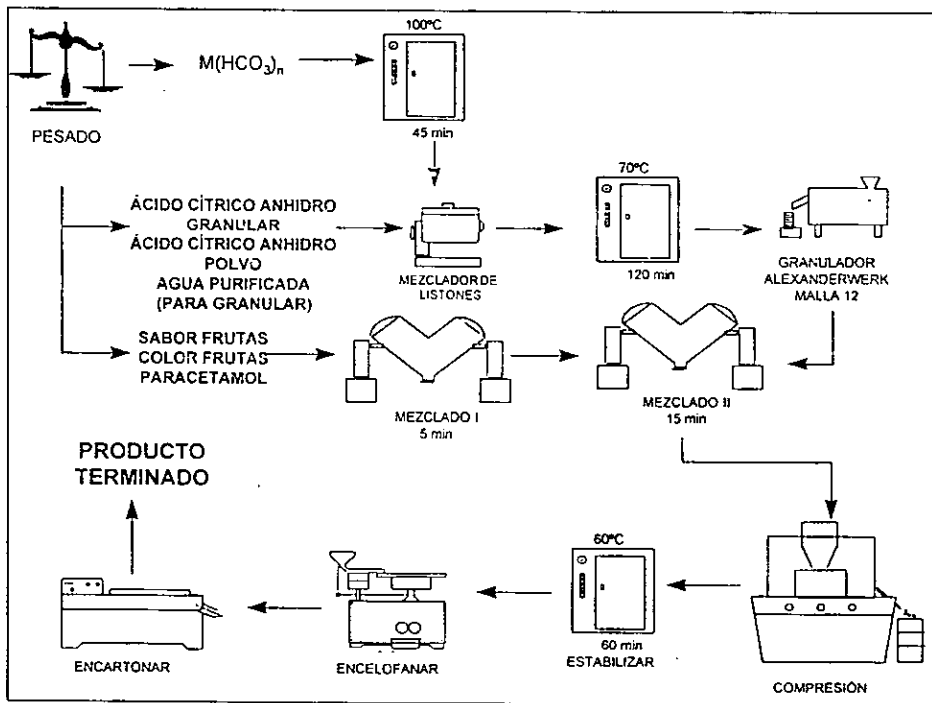


FIGURA 38. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE P500.

A continuación iniciamos las propuestas para el diseño del área y los procesos de manufactura para estas tabletas.

III. Desarrollo

ZONAS I Y II

Las cantidades requeridas de cada materia prima por semana se muestran en la tabla II, y se aplica el mismo principio de transporte de materiales por vacío que en GRANULACID (figura 42).

Si se utiliza para este producto sal básica de carbonato, la fórmula modificada aparece en la tabla de la propuesta II para P500 en el Apéndice A, y se recibirá del proveedor en envases de 50 Kg porque a diferencia del GRANULACID, se utiliza una cantidad menor a una tonelada antes de que transcurra 1 mes.

Para P500 se presentan dos propuestas de modificación al proceso, que se resumen en las figuras 39 y 41. Ambas incorporan un granulador-secador de lecho fluido, lo que evita el proceso de estabilización de las tabletas que se lleva a cabo actualmente. La diferencia entre estas dos propuestas sólo es la eliminación del tratamiento térmico de la sal monoácida de carbonato en la propuesta II. En el Apéndice A se explican los procesos de manufactura de forma detallada.

TABLA II (CONTINUACIÓN). CANTIDADES REQUERIDAS POR SEMANA Y PRESENTACIÓN DEL PROVEEDOR DE LOS MATERIALES REQUERIDOS PARA P500.

INGREDIENTE	Kg REQUERIDOS POR SEMANA (4 LOTES)	FORMA EN QUE ES ENTREGADO POR EL PROVEEDOR
PARACETAMOL	628	ENVASES DE 50 Kg
SABOR FRUTAS	56	ENVASES DE 25 Kg
COLOR FRUTAS	14	ENVASES DE 5 Kg

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

INGREDIENTE	Kg REQUERIDOS POR SEMANA (4 LOTES)	FORMA EN QUE ES ENTREGADO POR EL PROVEEDOR
SAL MONOACIDA DE CARBONATO ANHIDRO GRANULAR	1,142	SACOS DE 1 TONELADA
SAL BÁSICA DE CARBONATO ANHIDRO GRANULAR*	78	ENVASES DE 50 Kg
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO GRANULAR	907	ENVASES DE 50 Kg
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO PCLVO	907	ENVASES DE 50 Kg

TABLA 11 (CONTINUACIÓN).

*Este material se utiliza en la Propuesta de manufactura II, para evitar la operación de secado.

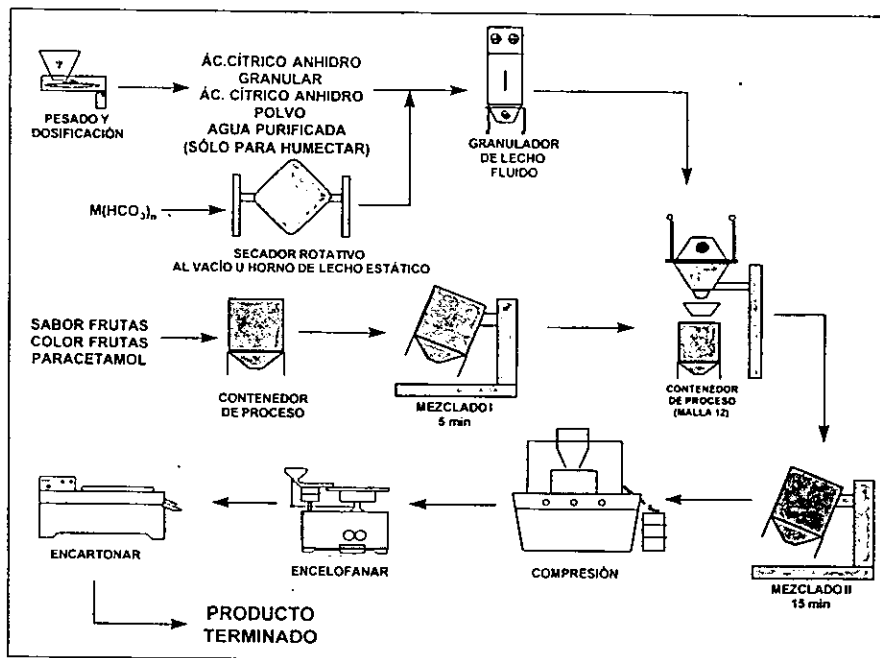


FIGURA 39. RUTA DE FABRICACIÓN I, PROPUESTA PARA P500.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

El secado de la sal monoácida de carbonato se ilustra en la figura con un secador rotativo al vacío, aunque también puede utilizarse un horno de lecho estático.

La cámara de secado del secador rotativo recibe calor mediante vapor o por calefacción eléctrica. Este equipo cuenta además con una bomba de vacío para disminuir la presión de vapor en la cámara, lo que controla la evaporación de los líquidos sin dañar los materiales y al mismo tiempo disminuye el tiempo de secado. La cámara de secado (que puede tener forma bicónica o cilíndrica) está provista de un mecanismo de rotación de velocidad variable, que garantiza una mezcla homogénea del producto y una transmisión uniforme del calor³². Un diagrama de este equipo se muestra en la figura 40.

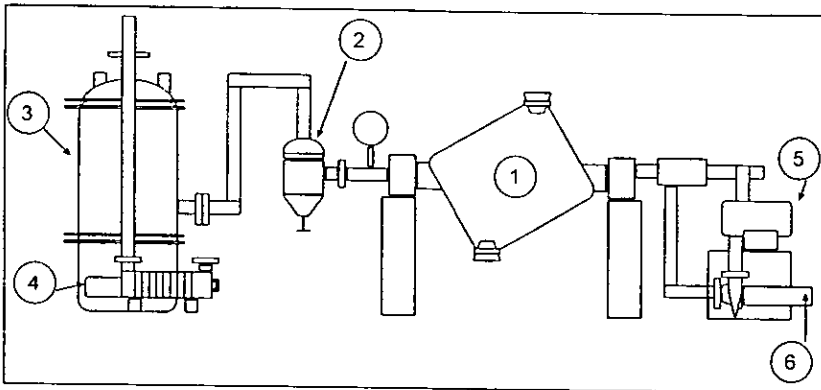


FIGURA 40. DIAGRAMA DE UN SECADOR ROTATIVO AL VACÍO TELSTAR®.

- 1) Cámara rotativa; 2) Separador de polvo; 3) Condensador; 4) Grupo de vacío; 5) Grupo Calefactor; 6) Bomba de circulación del fluido.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

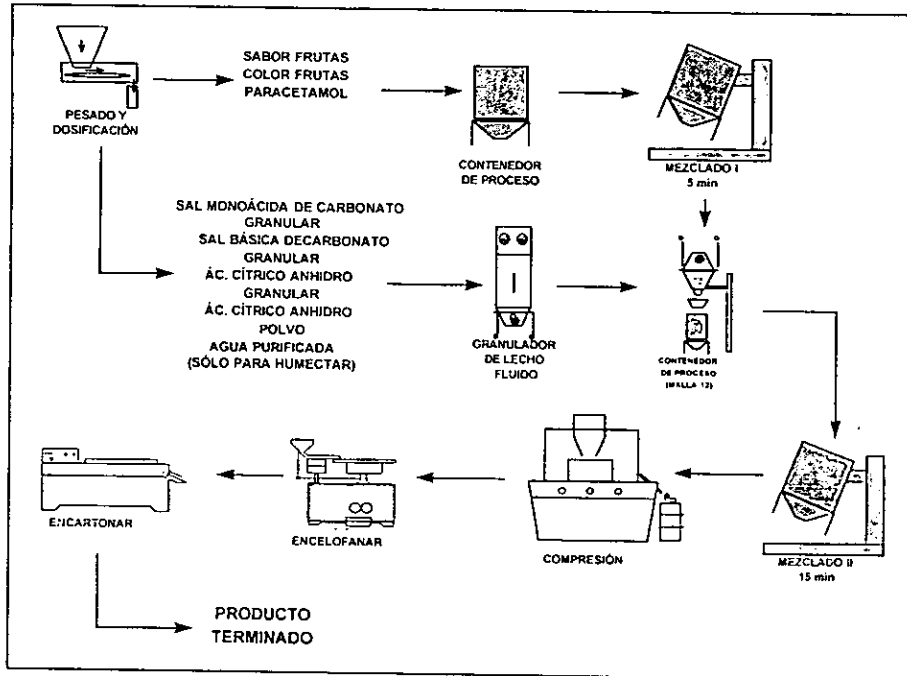
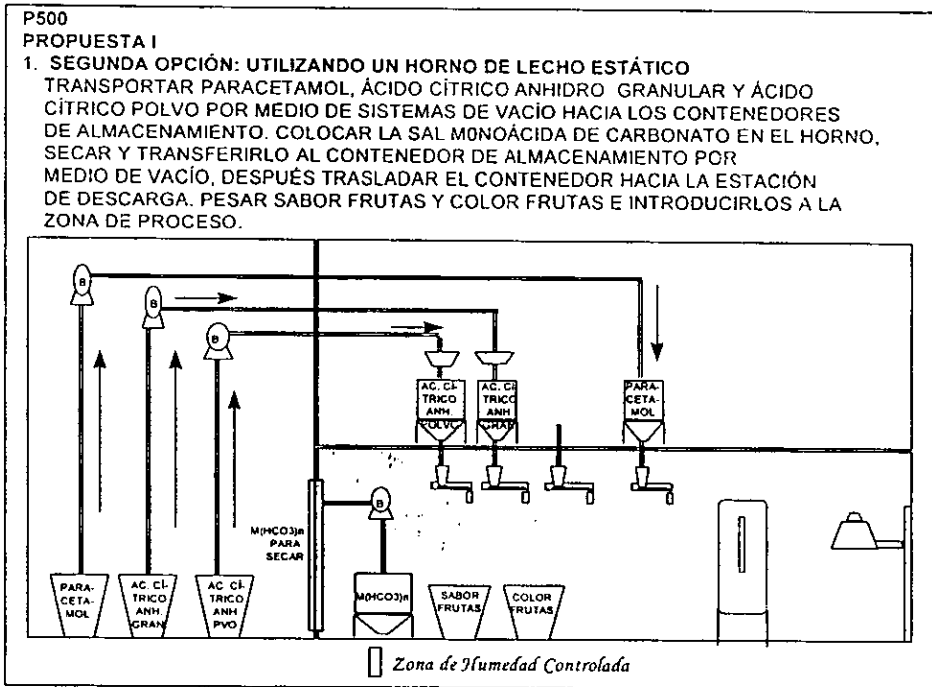
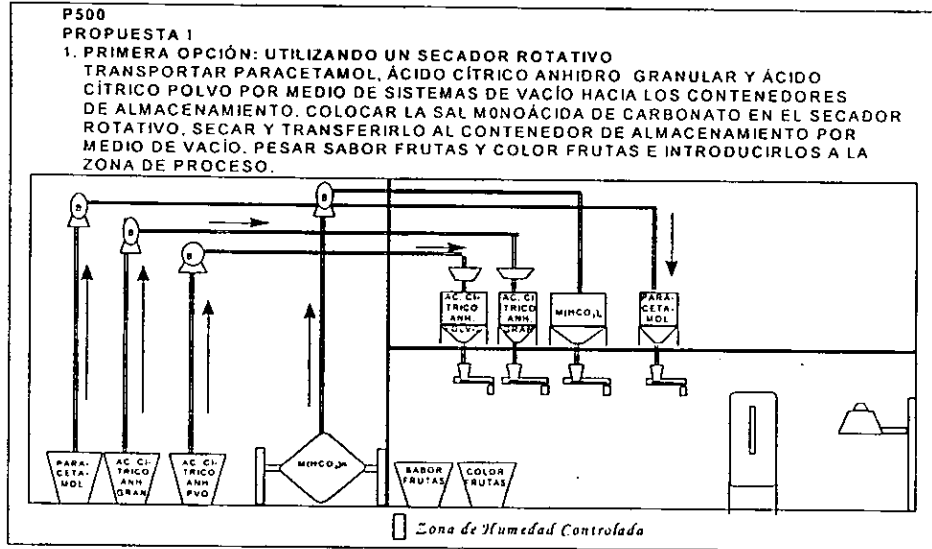


FIGURA 41. RUTA DE FABRICACIÓN II, PROPUESTA PARA P500 (ELIMINANDO EL TRATAMIENTO TÉRMICO DE LA SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO).

En las siguientes secuencias gráficas se explican los procesos de manufactura propuestos y la distribución de los equipos para P500 (figuras 42 a, b, c, d y e).

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

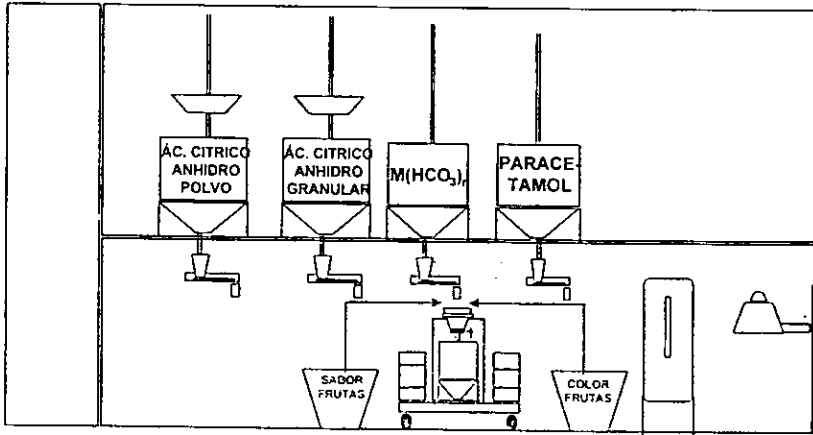
III. Desarrollo

P500

PROPUESTA I

2. PREPARAR LA MEZCLA I: PARACETAMOL-SABOR FRUTAS-COLOR FRUTAS EN EL CONTENEDOR DE PROCESO.

c)



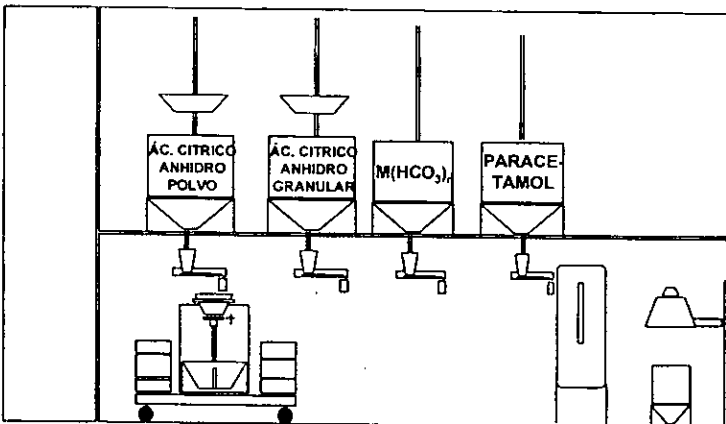
Zona de Humedad Controlada

P500

PROPUESTA I

3. COLOCAR EN LA TINA DEL SECADOR DE LECHO FLUIDO SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO PRETRATADO, ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO GRANULAR Y ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO POLVO.

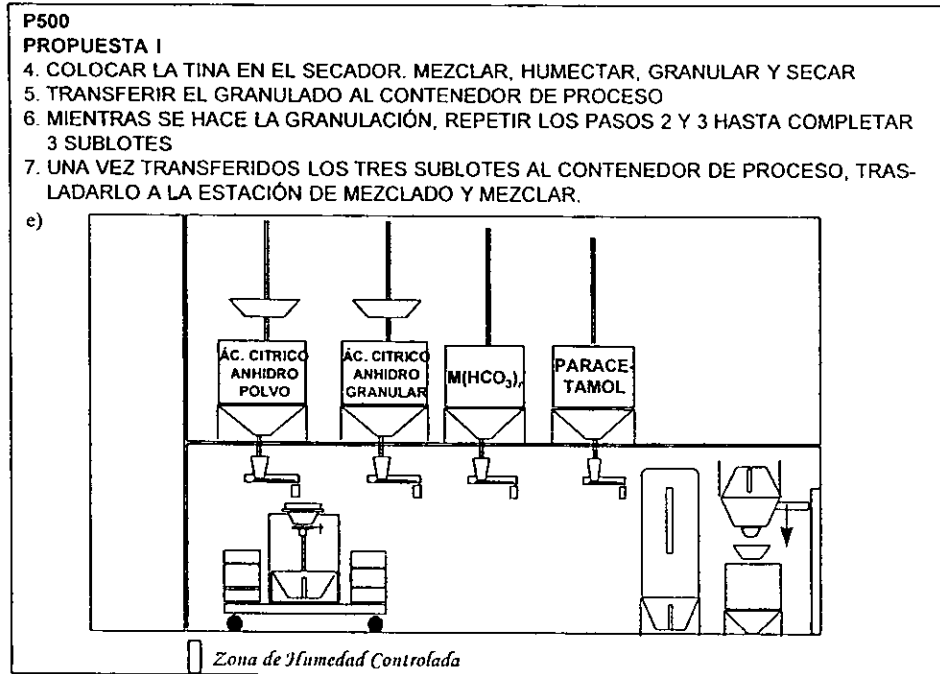
d)



Zona de Humedad Controlada

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



FIGURAS 42 A, B, C, D, E. TRANSFERENCIA DE MATERIALES Y PROPUESTA DE MANUFACTURA I PARA

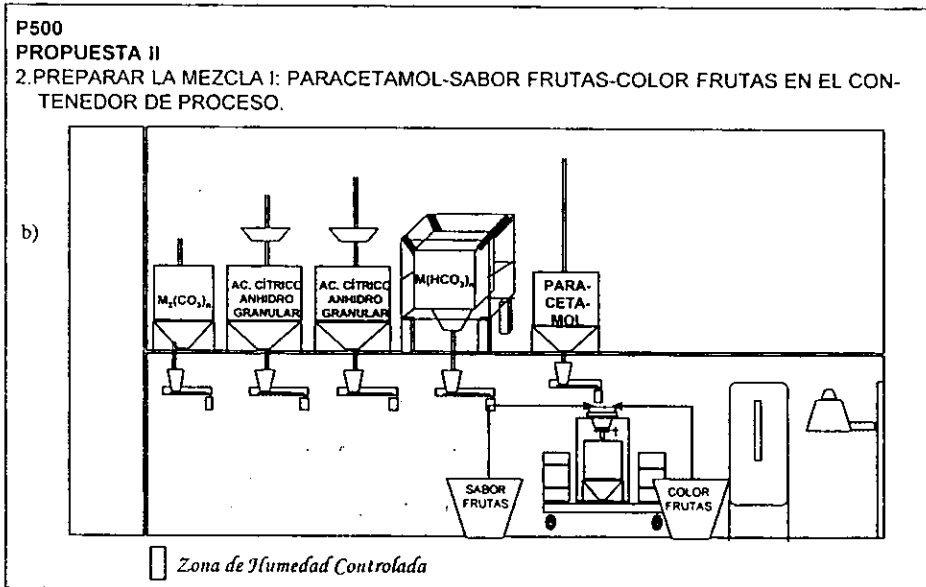
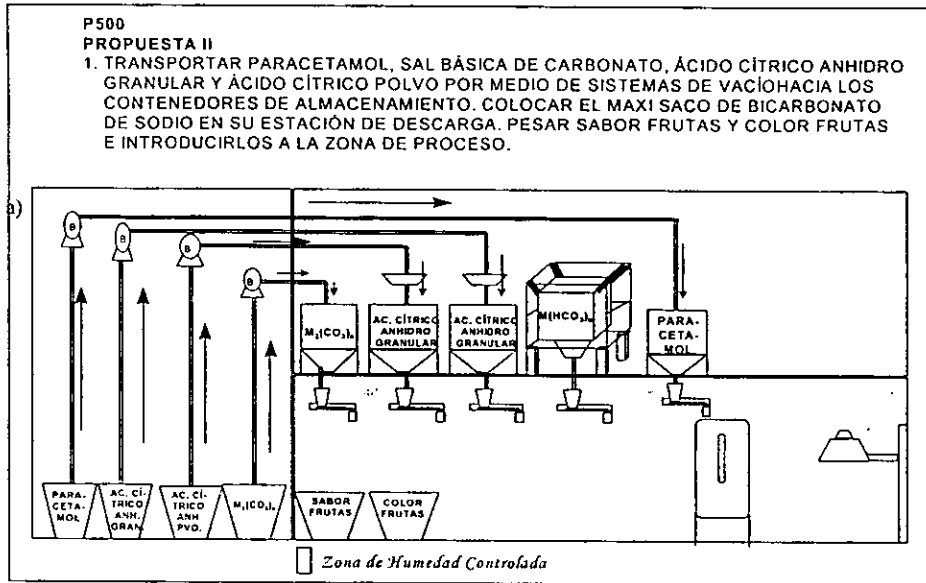
P500.

2. Con la propuesta de manufactura II (figuras 43 a, b, c y d).

FIGURA 43. A, B, C, D (PÁGINAS 101 Y 102). TRANSFERENCIA DE MATERIALES Y PROPUESTA DE MANUFACTURA II PARA LA FABRICACIÓN DE P500.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

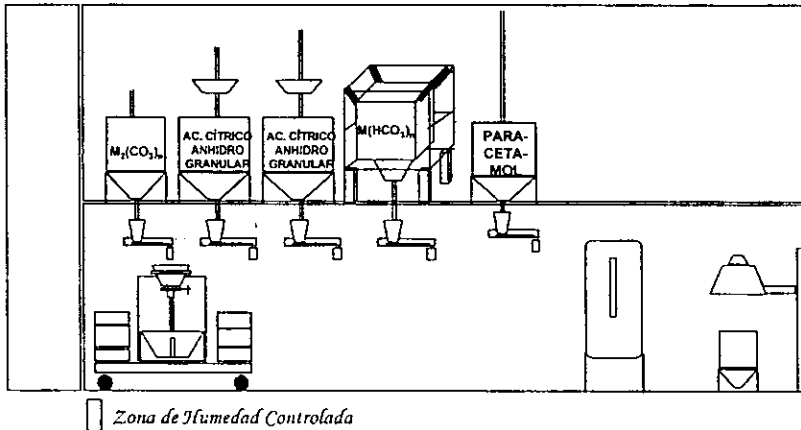
III. Desarrollo

P500

PROPUESTA II

3. COLOCAR EN LA TINA DEL SECADOR DE LECHO FLUIDO, SAL MONOÁCIDICA DE CARBONATO, SAL BÁSICA DECARBONATO, ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO GRANULAR Y ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO POLVO.

c)

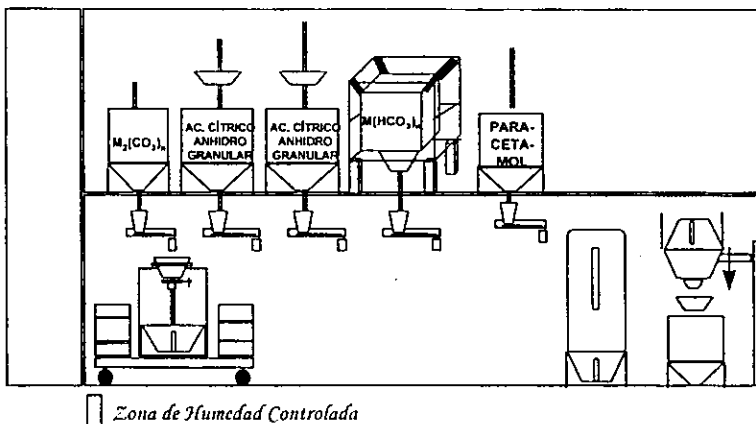


P500

PROPUESTA II

4. COLOCAR LA TINA EN EL SECADOR. MEZCLAR, HUMECTAR, GRANULAR Y SECAR
5. TRANSFERIR EL GRANULADO AL CONTENEDOR DE PROCESO
6. MIENTRAS SE HACE LA GRANULACIÓN, REPETIR LOS PASOS 2 Y 3 HASTA COMPLETAR 3 SUBLOTES
7. UNA VEZ TRANSFERIDOS LOS TRES SUBLOTES AL CONTENEDOR DE PROCESO, TRASLADARLO A LA ESTACIÓN DE MEZCLADO Y MEZCLAR.

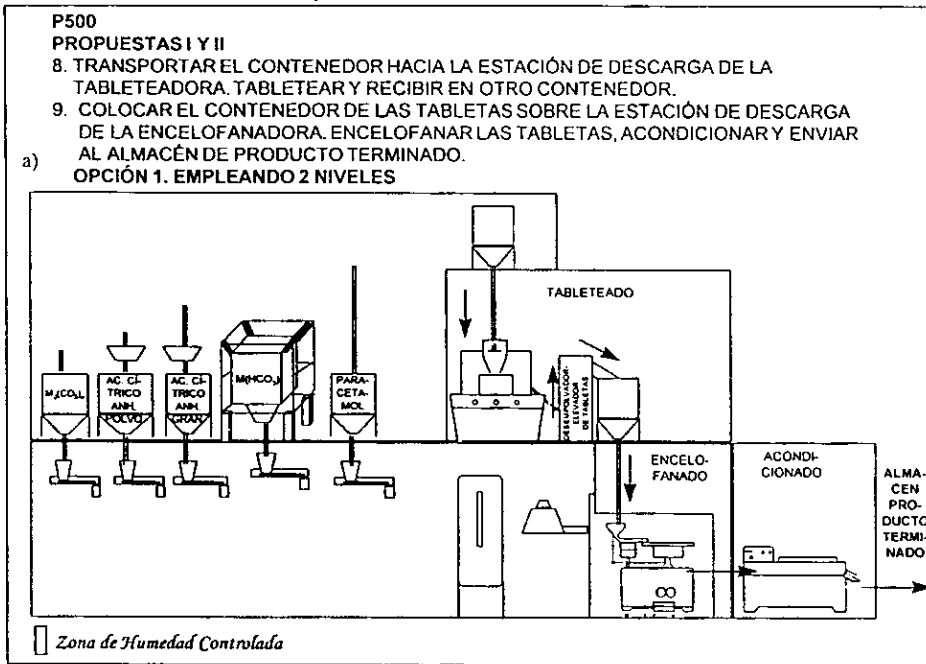
d)



III. Desarrollo

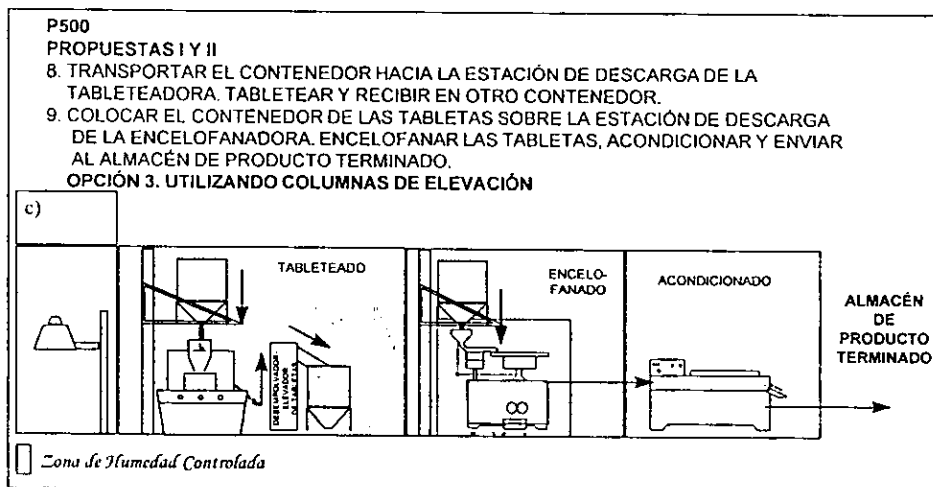
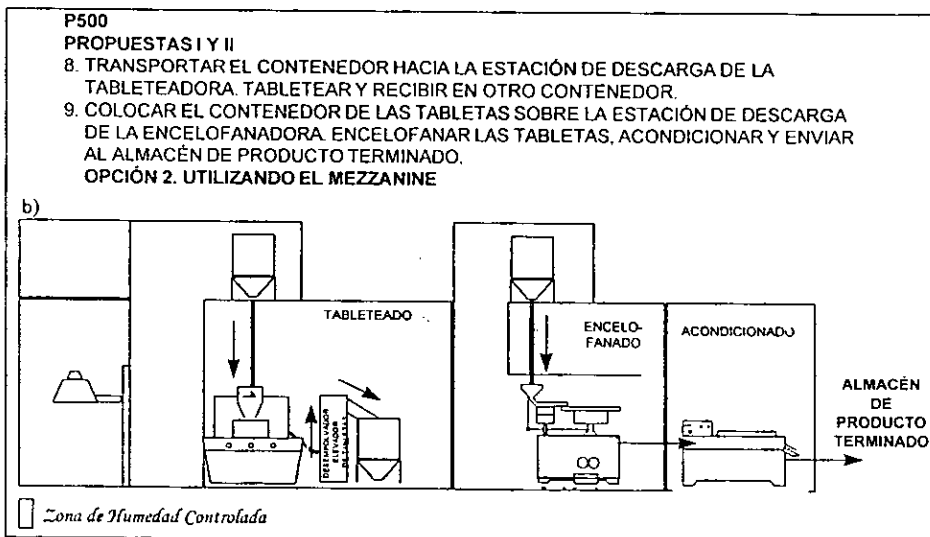
ZONAS IV Y V

Las operaciones de tableteado, envasado primario y acondicionado son idénticas para ambas propuestas de manufactura. El transporte de los contenedores entre las zonas de trabajo se lleva a cabo de la misma manera que para GRANULACID. Existen cuatro opciones para la ubicación del cubículo de tableteo que mostramos en las figuras 44 a, b, c y d.



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo



Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

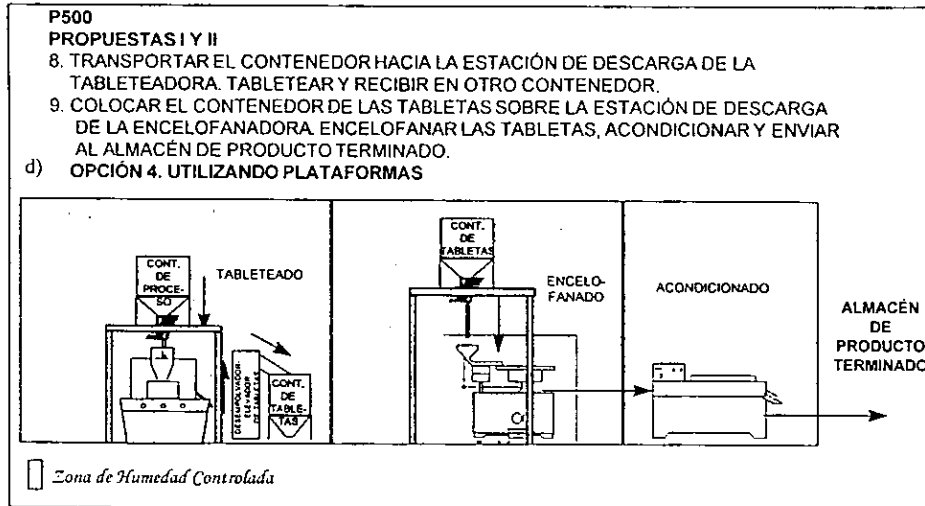


FIGURA 44. A, B, C, D. PROPUESTAS PARA TABLETEADO, ENVASADO PRIMARIO Y ACONDICIONADO DE P500.

Como el uso de equipo moderno para la manufactura de formas farmacéuticas permite validar los procesos, es factible no detener la producción para esperar los resultados del análisis de Control de Calidad. Entonces puede aplicarse el siguiente diseño para la zona IV de P500 (figura 44a): el granulado es troquelado y las tabletas se reciben en un contenedor, que está colocado sobre una estación de descarga. Cuando se ha tableteado una cantidad determinada del lote, las tabletas son transportadas por gravedad hacia el piso inferior empleando algún dispositivo como los que se muestran en figura 45a y 45b hasta la máquina de envasado primario, donde las tabletas de P500 se colocan en los strip packs.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

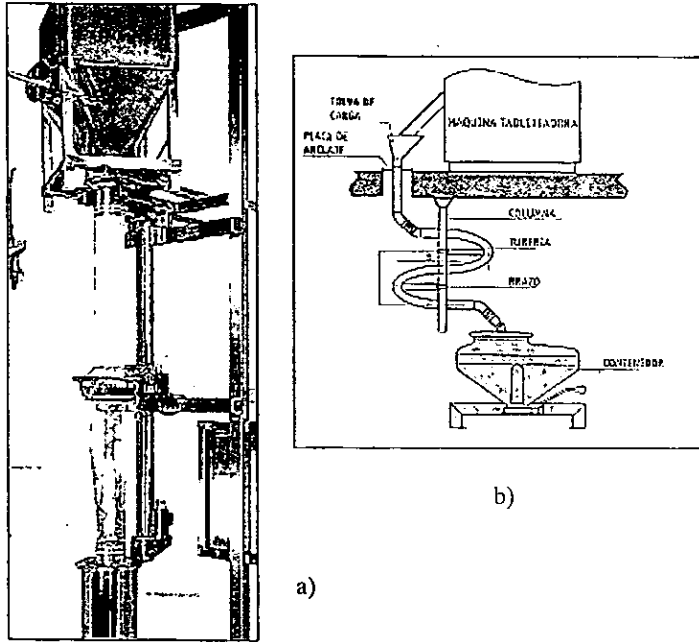


FIGURA 45. SISTEMAS DE TRANSPORTE POR GRAVEDAD DE TABLETAS. A: UNIDAD DESACELERADORA DE TABLETAS⁵¹ (GEI-GALLAY); B: SISTEMA TOBOGA[®] (ZANCHETTA).

Estos sistemas permiten la descarga de tabletas por gravedad disminuyendo la velocidad de caída libre, evitando que las formas farmacéuticas se dañen durante el transporte. El sistema Gei-Gallay funciona por medio de rodillos, que se mueven a lo largo de la manga desde el sitio de descarga en la parte superior hasta la boca del contenedor o la tolva que recibe a las tabletas. En el caso de recibir en contenedor, este cuenta con una manga de plástico que traslada a las tabletas hasta el fondo sin dañarlas. Por su parte, el sistema TOBOGA[®] de Zanchetta consiste en una tubería en forma de tobogán que llega hasta el fondo del contenedor; las curvaturas de la tubería disminuyen la fuerza de impacto de las tabletas contra el fondo del contenedor —o de la tolva—.

Aquí es necesario hacer una aclaración: el hecho que un proceso de fabricación *no se detenga* para realizar el análisis de Control de Calidad *no* quiere decir que los análisis *no*

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

se van a realizar, sino que la producción no se va a detener mientras se espera el dictamen de Control Químico.

Para las demás ubicaciones del cubículo de tableteado, también es necesario el uso de estos sistemas de transporte de tabletas.

COSTO DE LAS INSTALACIONES

PROCESO/OPCIÓN	COSTO DE LAS INSTALACIONES (USD)
Propuesta I	
• Con mezzanine y horno estático	\$2'244,500
• Con mezzanine y secador rotativo	\$2'249,500
• Con plataformas y horno estático	\$2'444,500
• Con plataformas y secador rotativo	\$2'449,500
• Con columnas de elevación y horno estático	\$2'374,500
• Con columnas de elevación y secador rotativo	\$2'379,500
Propuesta II	
• Con mezzanine	\$2'231,000
• Con plataformas de descarga	\$2'431,000
• Con columnas de elevación	\$2'361,000

TABLA 12. COSTOS DE LAS INSTALACIONES PARA P500.

TIEMPOS DE PROCESO

Los tiempos por cada operación se muestran en el Apéndice C y en la siguiente tabla los tiempos totales de cada propuesta de fabricación.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

PROCESO	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (HORAS)	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (TURNOS DE 8 HORAS)
Actual	57.83	7.2
Propuesta I	15.83	2.0
Propuesta II	15.83	2.0

TABLA 13. TIEMPOS DE PROCESO REALES PARA LA FABRICACIÓN DE P500.

La diferencia tan amplia que existe entre el proceso actual y ambas propuestas de P500 a pesar de que el tamaño actual de lote es menor se debe principalmente al equipo que se utiliza hoy en día. Por ejemplo, la máquina tableteadora actual, modelo MKIIA, tiene una velocidad de 222 tabletas por minuto, mientras que la tableteadora contemplada para la nueva línea —una Gei Curtoy R190, con 24 estaciones de compresión— tiene una velocidad media de 1,667 tabletas por minuto y puede alcanzar una velocidad máxima de 2,250 tabletas por minuto³³. Además, se elimina la granulación y el secado como operaciones separadas y la estabilización de las tabletas antes de su envasado primario. Los tiempos estimados para cada operación se encuentran en el Apéndice C.

PERSONAL OPERARIO REQUERIDO PARA CADA PROPUESTA

En el Apéndice D aparecen los operadores requeridos para cada operación, y la tabla 14 muestra un resumen de estos datos.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

PROCESO	PERSONAL
	REQUERIDO POR TURNO
Actual	18
Propuesta I	19
Propuesta II	19

TABLA 14. PERSONAL OPERARIO PARA FABRICAR P500.

6. PROPUESTAS DE DISEÑO DEL ÁREA Y PROCESOS PARA A300, A500 Y AI

En la tabla 15 se muestra la fórmula de A300 y A500. Como se puede observar, la única diferencia entre ambos productos es el peso de la tableta. El proceso de manufactura actual —que es igual para ambos productos— se resume en la figura 46 y se detalla en el Apéndice A. La propuesta de modificar el proceso de manufactura únicamente contempla el cambio del equipo que se utiliza actualmente por equipo de contención total (empleo de Contenedores Intermediarios de Granel y sistemas de pesado gravimétrico, por ejemplo) y el aumento en el tamaño del lote de 800 Kg a 1 tonelada.

TABLA 15. FÓRMULA DE LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A500 Y A300.

INGREDIENTE	mg/TABLETA	mg/TABLETA	KG/LOTE 800 KG	Kg/LOTE 1000 Kg
	(A500)	(A300)	(ACTUAL)	
ACIDO ACETIL SALICÍLICO	500.00	300.000	512.80	641.000
SAL BASICA DE CARBONATO	149.96	89.976	153.80	192.250

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

INGREDIENTE	mg/TABLETA (A500)	mg/TABLETA (A300)	KG/LOTE 800 KG (ACTUAL)	Kg/LOTE 1000 Kg
ACIDO CITRICO ANHIDRO	50.02	30.010	51.30	64.125
EXCIPIENTE 3 SECO	59.96	35.978	61.50	76.875
EXCIPIENTE 4	7.51	4.504	7.70	9.625
EXCIPIENTE 5	12.55	7.529	12.87	16.088
PESO DE LA TABLETA DE A500: 768.00 mg				
PESO DE LA TABLETA DE A300: 468.00 mg				

TABLA 15 (CONTINUACIÓN).

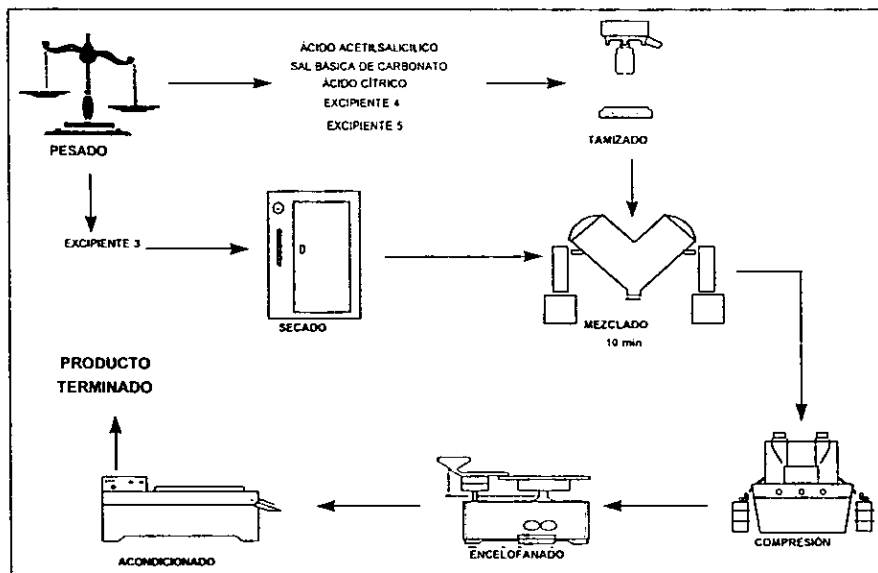


FIGURA 46 PROCESO DE MANUFACTURA ACTUAL DE A300 Y A500.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

La fórmula de A1 aparece en la tabla 16 y la ruta de fabricación actual en la figura 47 —también se detalla en el Apéndice A—. La propuesta para modificar el proceso de manufactura consiste, además de lo mencionado para A300 y A500, eliminar el proceso de precompresión. Actualmente se están llevando a cabo pruebas para lograr este objetivo, y los resultados que se han obtenido parecen indicar que es posible eliminar esta operación, lo que acarrea una disminución en tiempo de proceso y costos de operación.

INGREDIENTE	mg/TABLETA	Kg/LOTE 800 KG (ACTUAL)	Kg/LOTE 1000 Kg
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	81.91	404.50	505.60
SAL BÁSICA DE CARBONATO	24.89	122.90	153.60
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	8.10	40.00	50.06
EXCIPIENTE 1	21.505	106.20	132.70
EXCIPIENTE 3 SECO	22.295	110.10	144.30
EXCIPIENTE 4	1.23	6.07	0.75
EXCIPIENTE 5	2.071	10.23	12.99
PESO DE LA TABLETA: 162.00 mg			

TABLA 16. FÓRMULA DE LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A1.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

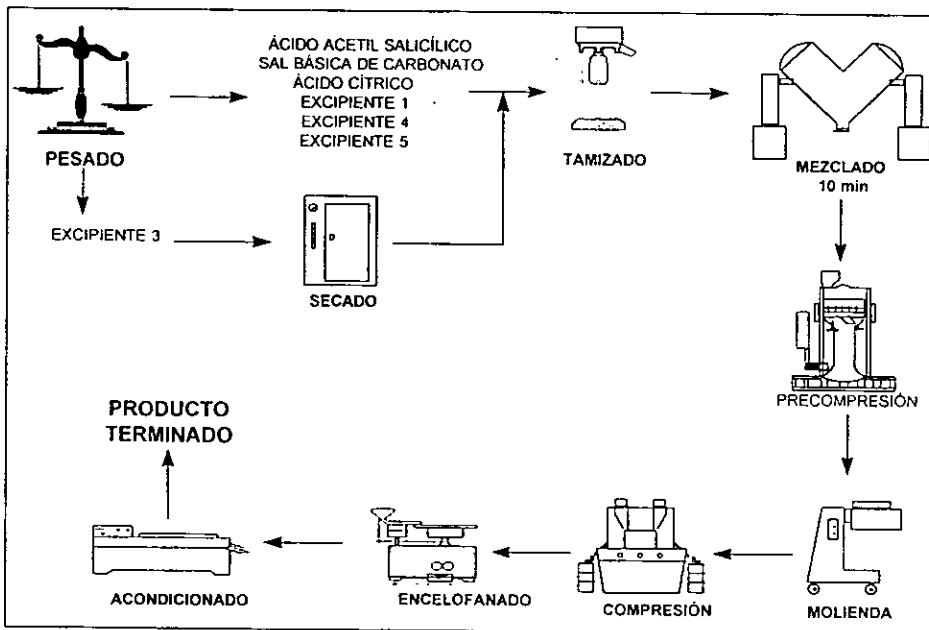
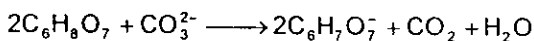


FIGURA 47. RUTA DE FABRICACIÓN ACTUAL DE AI.

Para los tres productos se presenta la siguiente reacción de efervescencia:



la reacción origina la desintegración de la tableta, facilitando la entrega del activo para su absorción.

ZONA I

De acuerdo a las fórmulas anteriores nos damos cuenta que hay materias primas que se requieren para los tres tipos de tabletas. Esto abre la posibilidad para que en la zona de descarga existan contenedores de almacenamiento en los que se depositen los materiales comunes a los tres productos. Las cantidades indispensables de cada ingrediente para

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

mantener trabajando la línea durante los meses de menor producción se muestran en la tabla 17, mientras que las figuras 48 a y b ilustran la propuesta para la zona de traslado de materiales hacia esta línea de producción.

El excipiente 3 se utiliza en los tres productos, y debe secarse antes de su empleo. La propuesta que hacemos para utilizar esta materia prima es secar la cantidad necesaria para un mes de trabajo (de acuerdo al calendario de producción) ya sea utilizando un secador rotativo o un horno de lecho estático —que es el equipo actual—. El empleo del secador rotativo presenta una ventaja, porque puede secarse todo el material en una sola carga y facilita el transporte por vacío hacia el contenedor de almacenamiento (figura 48 a) directamente en la parte superior de la zona de fabricación. Como el material nunca se pone en contacto con el ambiente, la operación se puede realizar fuera del área de humedad controlada.

Por otro lado, el horno de lecho estático requiere de varias cargas para secar el material porque su capacidad es menor. Una vez que el material está seco, debe transvasarse al contenedor de almacenamiento dentro del área de humedad por medio de bombas, para posteriormente trasladarlo hasta la estación de descarga. Esto implica un tiempo mayor de la operación que con la opción del secador rotativo, además el excipiente se pone en contacto con el ambiente y con los operadores, situaciones que, de acuerdo a las nuevas tendencias de manejo de materiales, se desean eliminar.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

INGREDIENTE	Kg/MES
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	3,711
SAL BÁSICA DE CARBONATO	1,115
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	371
EXCIPIENTE 1	133
EXCIPIENTE 3 SECO	529
EXCIPIENTE 4	49
EXCIPIENTE 5	94

TABLA 17. CANTIDADES DE INGREDIENTES A UTILIZAR DURANTE LOS MESES DE MENOR PRODUCCIÓN

PARA A300, A500 Y A1.

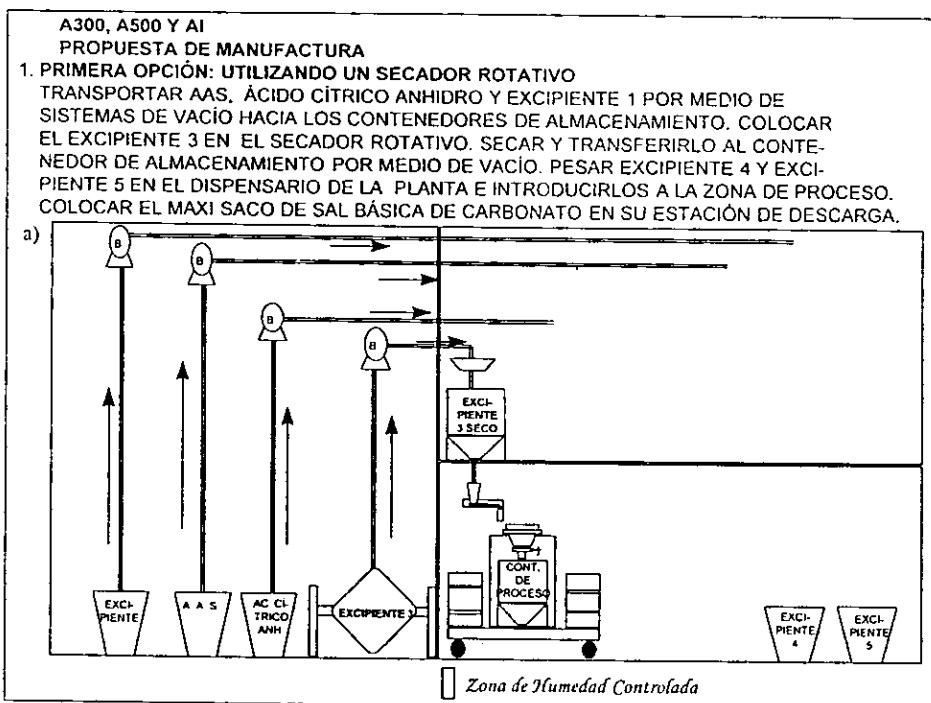


FIGURA 48 A.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

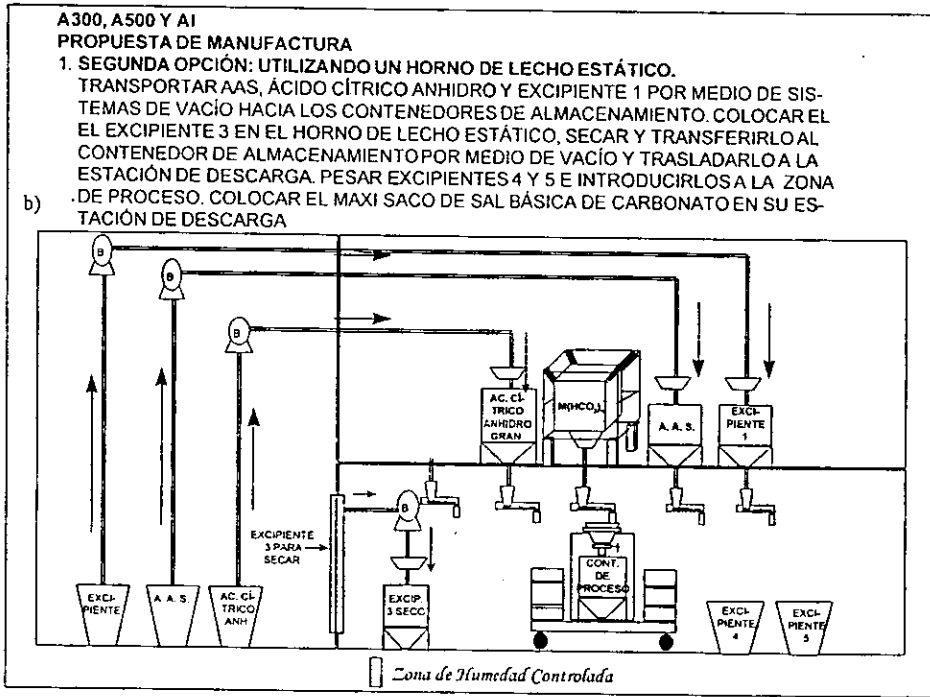


FIGURA 48. A, B. TRANSPORTE DE MATERIAS PRIMAS HACIA EL ÁREA DE ALMACENAMIENTO PARA A300, A500 Y A1.

Los materiales que se requieren en poca cantidad (excipientes 4 y 5) pueden pesarse en el dispensario de la planta, introducirse a la zona de fabricación y ser adicionados al contenedor de proceso por medio de bombas de vacío, pasando el material por un molino (figura 49), disminuyendo así la generación de *polvaredas* en la zona de fabricación.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

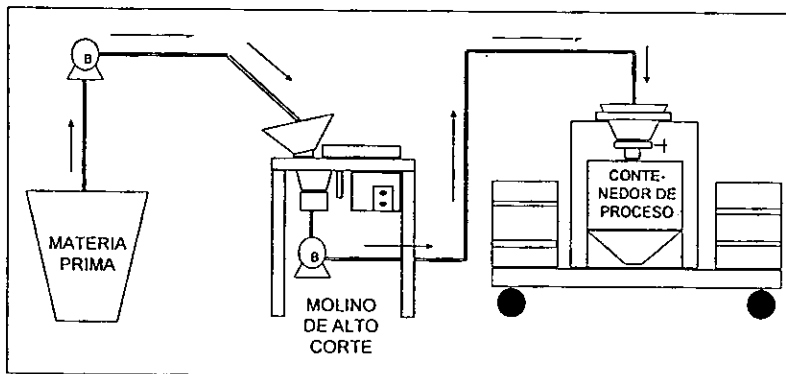


FIGURA 49. ALIMENTACIÓN DE INGREDIENTES EN BAJA CANTIDAD A LOS CONTENEDORES DE PROCESO PARA LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

ZONA II

En las premisas del inicio del capítulo se mencionó que la manufactura de las tabletas de ácido acetilsalicílico estaba regida de acuerdo a un calendario de producción. En la tabla 18 se muestra la producción para lotes de 1 tonelada de cada presentación del producto y en la 19 un calendario mensual de producción indicando el orden de fabricación de los productos.

PRODUCTO	Kg/LOTE	Kg 1998	LOTES MENSUALES A FABRICAR EN 1998											
			ENE	FEB	MZO	ABR	MAYO	JUN	JUL	AGTO	SEP	OCT	NOV	DIC
A500-I	1,000	26,676	2	3	2	3	2	3	2	2	2	2	3	2
A500-II	1,000	858	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A300-I	1,000	16,006	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1
A300-II	1,000	23,401	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
AI	1,000	7,193	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1

TABLA 18. CANTIDAD DE LOTES A PRODUCIR MENSUALMENTE DURANTE 1998 DE TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

ENE	FEB	MZO	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
2 DE A500-I	3 DE A500-I	2 DE A500-II	3 DE A500-I	2 DE A500-II	3 DE A500-I	2 DE A500-I	1 DE A500-I	1 DE A500-I	1 DE A500-I	3 DE A500-I	1 DE A500-I
1 DE A500-II	2 DE A300-I	2 DE A300-I	2 DE A300-I	2 DE A300-I	2 DE A300-I	1 DE A300-I	1 DE A300-I	1 DE A300-I	1 DE A300-I	2 DE A300-I	1 DE A300-I
1 de A300-I	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II	2 DE A300-II
2 de A300-II		LPE		LPE		LPE	LPE	LPE	LPE		LPE
LPE*		1 DE AI		1 DE AI		1 DE AI	1 DE AI	1 DE AI	1 DE AI		1 DE AI
1 DE AI		LPE		LPE		LPE	LPE	LPE	LPE		LPE

Tabla 19. PROGRAMA DE PRODUCCIÓN PROPUESTO PARA LAS TABLETAS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

DURANTE 1998.

*LPE: Limpieza Profunda del equipo, se refiere a la tableadora y enclofanadora, equipos que están en contacto directo con los productos, y que pueden ser fuente de contaminación cruzada.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

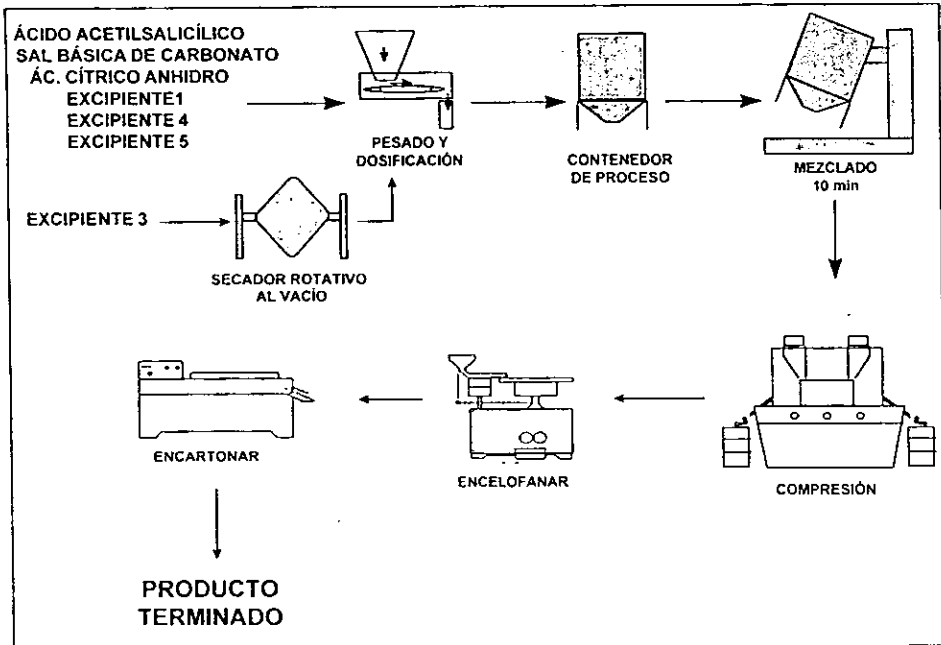


FIGURA 50. RUTA DE FABRICACIÓN PROPUESTA PARA A1.

Esta ruta de fabricación es similar a la de A300 y A500.

Fabricación de A500 y A300 (figura 51).

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

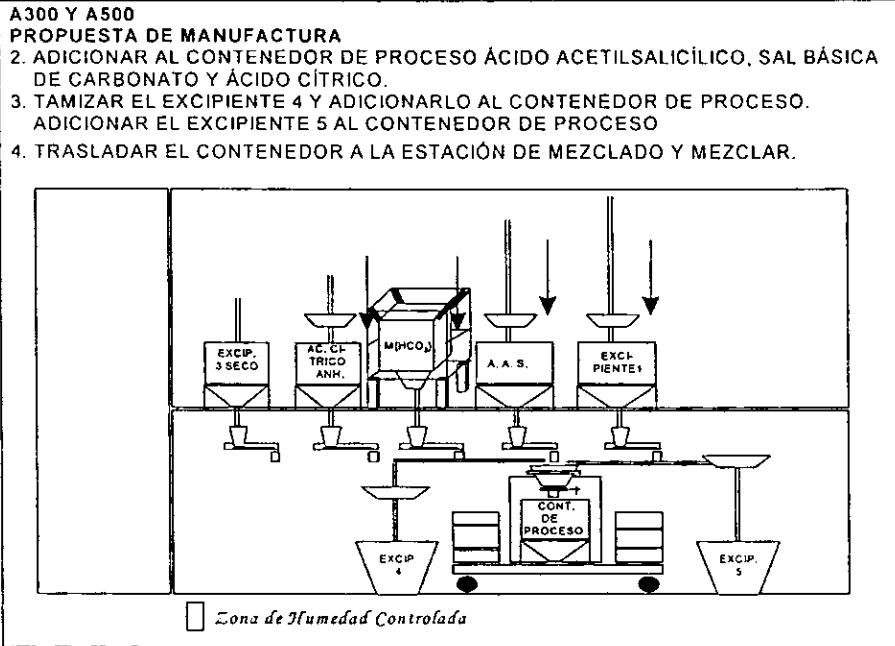


FIGURA 51. PROCESO DE MANUFACTURA PROPUESTO PARA A300 Y A500.

III. Desarrollo

Proceso de manufactura de AI (figura 52).

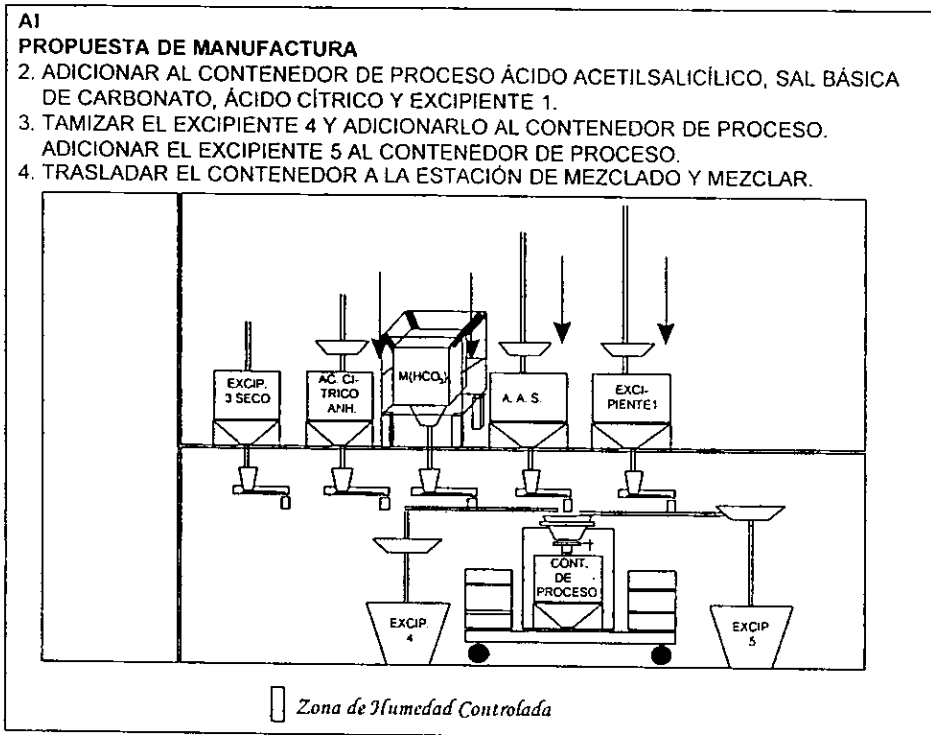


FIGURA 52. PROCESO DE MANUFACTURA PROPUESTO PARA AI.

ZONAS IV Y V

Las opciones del diseño que se propone para estas zonas se muestran en las figuras 53 a, b y c: las tabletas se colectan en contenedores de 250 Kg. y cuando se llenan los contenedores se transportan hacia las estaciones de descarga de la encefalanadora, donde son colocadas en foil de aluminio, se transportan por medio de bandas hacia las máquinas

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

encartonadoras para que se introduzcan en el envase secundario y de aquí se envían al almacén de producto terminado también por medio de bandas transportadoras.

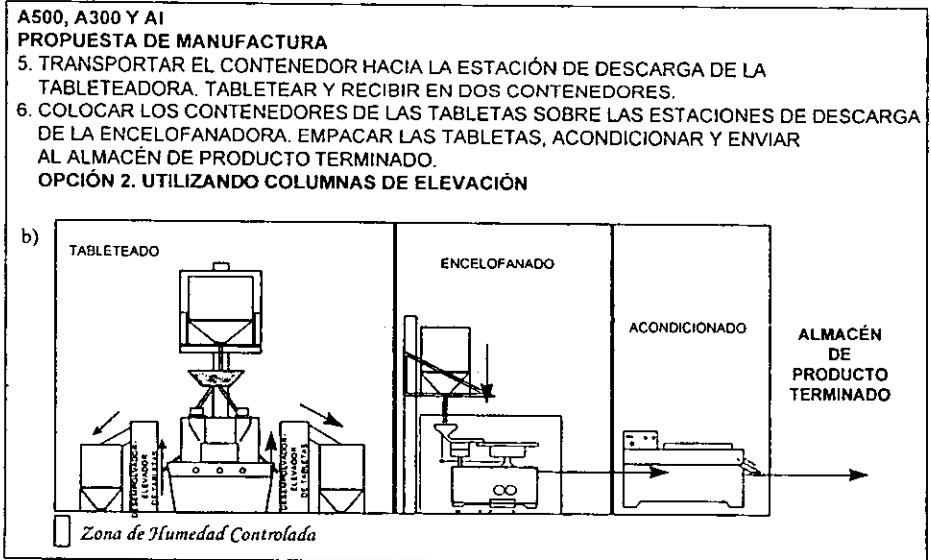
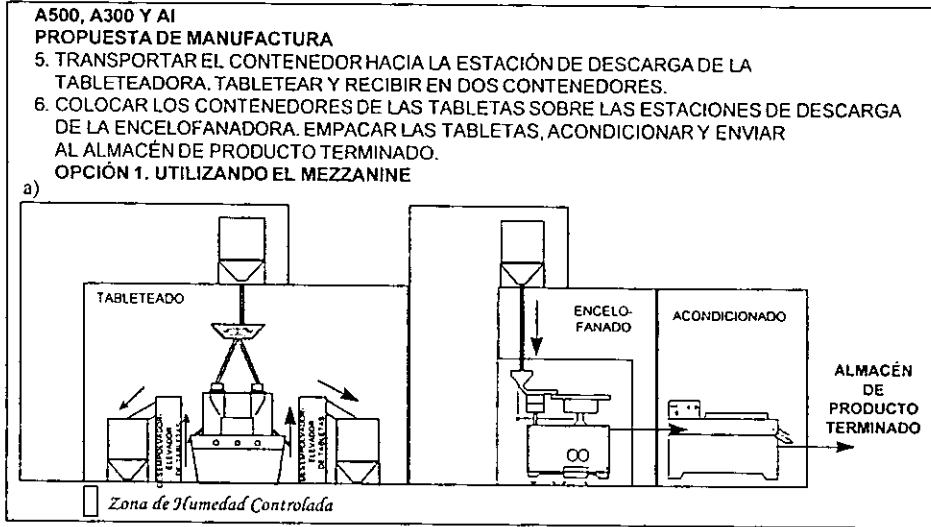


FIGURA 53 A Y B.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

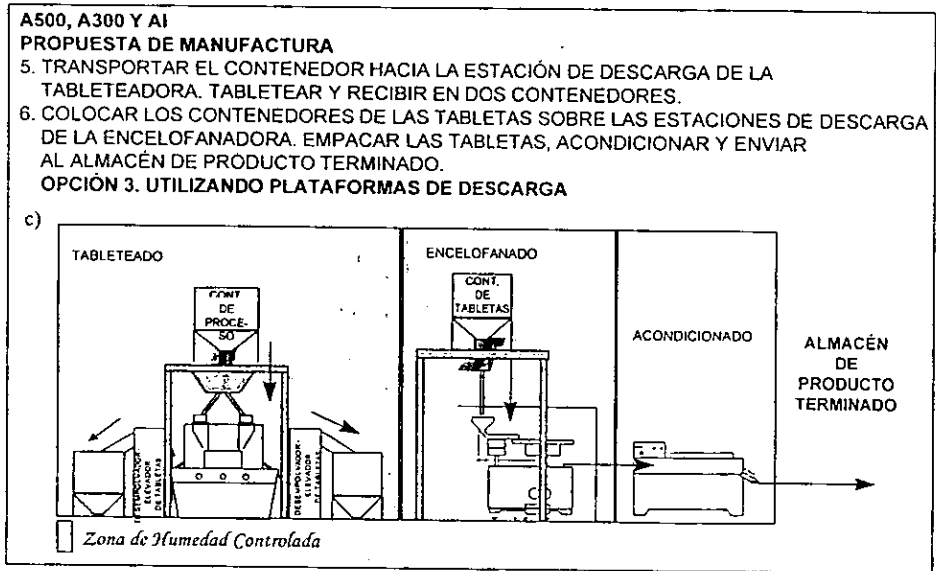


FIGURA 53 A, B, C. PROPUESTAS PARA LAS ZONAS IV Y V DE A300, A500 Y AI, CON TRES OPCIONES PARA LA DESCARGA DE LOS GRANELES.

Para la manufactura de las tabletas de ácido acetilsalicílico se empleará una máquina tableteadora Fette 2100 que cuenta con dos estaciones compresión y de colección de tabletas, como la que se muestra en la figura 54. La tableteadora alcanza una velocidad máxima de 1,196 tabletas/min para A300, 1,042 tabletas/min para A500 y 1,296 tabletas/min para AI. Se cuenta también con una máquina encefanadora y dos encartonadoras.

III. Desarrollo

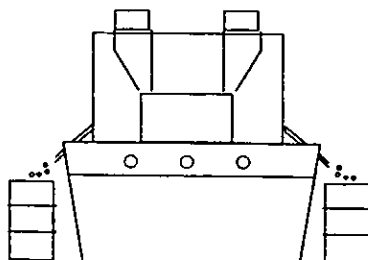


FIGURA 54. TABLETEADORA CON DOS ESTACIONES DE COLECCIÓN DE TABLETAS.

COSTO DE LAS INSTALACIONES

El equipo necesario para la producción de las tabletas de ácido acetilsalicílico se enlista en el Apéndice B, así como los costos de cada uno de ellos. Los costos totales de la instalación por propuesta aparecen en la tabla 20.

PROCESO	COSTO DE LAS INSTALACIONES (USD)
Propuesta con el equipo que ya se tiene	\$1'513,500
Propuesta cambiando el horno estático por el secador rotativo	\$1'528,500

TABLA 20. COSTOS DE LAS INSTALACIONES POR CADA PROPUESTA.

TIEMPOS DE PROCESO

Los tiempos de proceso para los lotes propuestos se estimaron tomando en cuenta los tiempos actuales y extrapolando para 1 tonelada en cuanto a las operaciones de tableteado, envasado primario y encartonado. La tabla 21 resume estos tiempos y en el Apéndice C se detallan los tiempos por operación.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

PRODUCTO	PROCESO	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (HORAS)	TIEMPO DE FABRICACIÓN POR LOTE (TURNOS DE 8 HORAS)
A500-I	Actual	109.07	13.6
	Propuesto	52.00	6.5
A500-II	Actual	70.03	8.8
	Propuesto	48.00	6.0
A300-I	Actual	168.53	21.1
	Propuesto	28.00	3.5
A300-II	Actual	168.53	21.1
	Propuesto	84.00	10.5
AI	Actual	216.73	27.1
	Propuesto	169.00	21.1

TABLA 21. TIEMPOS DE PROCESO ACTUALES Y ESTIMADOS PARA CADA PROPUESTA.

PERSONAL

PRODUCTO	PROCESO	PERSONAL REQUERIDO POR TURNO
A500	• ACTUAL A500-I	10
	• ACTUAL A500-II	7
	• PROPUESTO A500-I	10
	• PROPUESTO A500-II	10
A300	• ACTUAL A300-I	10
	• ACTUAL A300-II	10
	• PROPUESTO A300-I	10
	• PROPUESTO A300-II	10
AI	• ACTUAL	12
	• PROPUESTO	11

TABLA 22. PERSONAL REQUERIDO PARA CADA PROPUESTA POR TURNO.

7. DISTRIBUCIÓN FINAL, EQUIPOS, COSTOS Y PERSONAL COMUNES DEL ÁREA DE EFERVESCENTES

En la tabla 23 se enlistan los costos de instalaciones y equipos comunes para el área de efervescentes.

La superficie de construcción para cada línea de productos —de acuerdo a estimaciones realizadas por Ingeniería de Planta— es de unos 750 m², lo que da un total de 2,250 m² para toda el área. En cuanto a la ingeniería civil, que incluye las instalaciones con acabados sanitarios³⁴, la construcción tiene un costo de \$800 USD por metro cuadrado.

EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
INGENIERÍA CIVIL (METROS CUADRADOS)	\$800	\$1'800,000
ESTACIÓN DE MEZCLADO	\$83,500	\$83,500
ESTACIÓN DE LAVADO	\$206,000	\$206,000
SISTEMA DE HUMEDAD CONTROLADA	\$100,000	\$100,000
MONTACARGAS DE 3.5 TONELADAS	\$50,000	\$50,000

TABLA 23. COSTOS DE EQUIPO E INGENIERÍA CIVIL PARA EL ÁREA DE EFERVESCENTES.

El personal que se considera común son los supervisores de acondicionado y producción, así como un operador para trasladar los materiales por medio del montacargas. Se requiere de 1 persona para cada puesto por turno.

Para finalizar, en la figura 55 se muestra la distribución de las zonas de trabajo del área de efervescentes considerando lo expuesto a lo largo del capítulo.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

III. Desarrollo

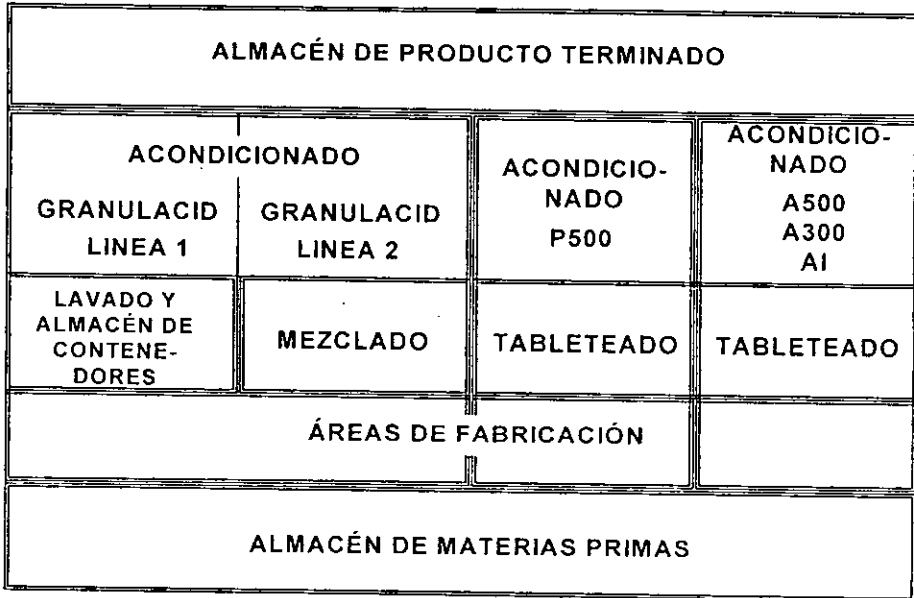


FIGURA 55. DISTRIBUCIÓN FINAL DEL ÁREA DE FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS EFERVESCENTES.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

IV. Discusión

PRODUCTO	PROCESO	PERSONAL REQUERIDO	TIEMPO DE PROCESO POR LOTE (HORAS)
G-I	Propuesta IV con mezzanine	20	7.17
G-II		15	
P500	Propuesta II con mezzanine	19	15.83
A300-I	Propuesta con el secador rotativo	10	28.00
A300-II		10	84.00
A500-I		10	52.00
A500-II		10	48.00
AI		11	169.00
		Supervisor de manufactura	1
	Supervisor de empaque	1	
	Operador de montacargas	1	
	PERSONAL TOTAL (CON G-I)	63	
	PERSONAL TOTAL (CON G-II)	58	

TABLA 25. RESUMEN DE PERSONAL Y TIEMPO DE PROCESO PARA LAS PROPUESTAS DEFINITIVAS DEL

ÁREA DE EFERVESCENTES.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

V. Conclusiones

V. CONCLUSIONES

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

1. Se propone un sistema de manufactura para productos efervescentes: polvo efervescente, tableta efervescente (granulación "vía húmeda") y tableta soluble por compresión directa.
2. Para este sistema de manufactura se propone el uso de sistemas semiautomatizados para el pesado, manufactura, acondicionado y empaque final.
3. Se proponen procesos alternos de manufactura dependiendo de la disponibilidad de área, equipo y materias primas.
4. Se establecen los costos que se requieren para la habilitación de un área efervescente y el equipo mínimo semiautomatizado considerando los conceptos de automatización establecidos por Lhoest y colaboradores.
5. Se propone un calendario de producción acorde con las necesidades de mercado para cada uno de estos productos.
6. Es factible tener un sistema de producción continuo para los productos efervescentes tomando como base las Buenas Prácticas de Manufactura, disminución de costos de operación y sistemas de calidad confiables.
7. Comparando esta metodología moderna de producción contra los procesos tradicionales, la primera disminuye los costos de operación en aproximadamente un 30%.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

11. Trasladar las cajas corrugadas al almacén de producto terminado.

**4. TABLETAS EFERVESCENTES DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA NIÑOS CON
DOSIS DE 80 mg POR TABLETA (AI)**

a. Proceso actual, lote de 800 Kg.

1. Tamizar por malla 20 404.5 Kg de ácido acetilsalicílico, 122.9 Kg de sal básica de carbonato, 40.00 Kg de ácido cítrico, 6.07 Kg de excipiente 4, 10.20 Kg de excipiente 5, 106.20 Kg de excipiente 1. Adicionarlos al mezclador de pantalón. Mezclar durante 15 minutos.
2. Precomprimir la mezcla de polvos anterior en punzones de 18.5 mm de diámetro, a un peso de 3.5 g y dureza 3.5 Kp.
3. Moler los slugs en un molino oscilante equipado con malla 14, recibiendo el granulado en cuñetes tarados y provistos de bolsas de polietileno.
4. Colocar el granulado en el mezclador de pantalón y mezclar durante 15 minutos.
5. Colocar la mezcla del paso anterior en bolsas de polietileno dentro de cuñetes tarados. Cerrar herméticamente.
6. Adicionar la mezcla de polvos del paso anterior a la tolva de alimentación de la máquina tableteadora. Ajustar la máquina al peso promedio siguiente:
7. 162.00 mg \pm 3% por tableta
8. Realizar el control en proceso (aparición, peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de disgregación).
9. Recibir las tabletas en cubetas con bolsas de polietileno previamente tarados. Cerrar herméticamente.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

10. Colocar las tabletas en la tolva de alimentación de la máquina enclofanadora. Empacar las tabletas en foil de aluminio en tiras de 8 tabletas cada una. Cada tira deberá estar identificada con el número de lote y fecha de caducidad.
11. Trasladar las tiras hacia la máquina encartonadora. Empacar las tiras en el envase secundario (cajas de cartón). Las cajas deberán estar codificadas con el número de lote, fecha de caducidad y precio.
12. Empacar las cajas individuales en cajas corrugadas, que deberán estar identificadas con el nombre del producto, presentación, número de lote, fecha de caducidad y número de piezas por corrugado.
13. Trasladar las cajas corrugadas al almacén de producto terminado.

b. Proceso propuesto, lote de 1,000 Kg.

1. Transportar ácido acetilsalicílico, sal básica de carbonato, ácido cítrico, y excipiente 1 hacia los contenedores de almacenamiento, pasándolos previamente a través de malla 20 utilizando para esto un molino Quadro Comil. Pesar en el dispensario 7.59 Kg de excipiente 4, 13.00 Kg de excipiente 5 e introducirlos al área de humedad controlada (Zona II).
2. Pesar 505.60 Kg de ácido acetilsalicílico, 153.6 Kg de sal básica de carbonato, 50.06 Kg de ácido cítrico y 7.59 Kg de excipiente 4 y colocarlos en el contenedor de proceso.
3. Adicionar al contenedor de proceso 129.87 Kg de excipiente 3 seco. Llevar el contenedor de proceso a la zona de mezclado y mezclar durante 10 minutos. Llevar nuevamente el contenedor a la zona de proceso.
4. Tamizar por malla 20 13.00 Kg de excipiente 5. Adicionarlo al contenedor de proceso, junto con 14.43 Kg de excipiente 3 seco. Trasladarlo nuevamente a la zona de mezclado y mezclar durante 5 minutos.

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

5. Colocar el contenedor de proceso en la estación de descarga sobre la tolva de alimentación de la máquina tableteadora. Ajustar la máquina al peso promedio siguiente:

162.00 mg \pm 3% por tableta

6. Realizar el control en proceso (apariencia, peso promedio, dureza, friabilidad, tiempo de disgregación).

7. Recibir las tabletas en contenedores con capacidad para 67.5 Kg.

8. Una vez que los contenedores se han llenado, trasladarlos hacia las estaciones de descarga de las líneas de empaque primario. Empacar las tabletas en foil de aluminio en tiras de 8 tabletas cada una. Cada tira deberá estar identificada con el número de lote y fecha de caducidad.

9. Trasladar las tiras hacia la máquina encartonadora. Empacar las tiras en el envase secundario (cajas de cartón). Las cajas deberán estar codificadas con el número de lote, fecha de caducidad y precio.

10. Empacar las cajas individuales en cajas corrugadas, que deberán estar identificadas con el nombre del producto, presentación, número de lote, fecha de caducidad y número de piezas por corrugado.

11. Trasladar las cajas corrugadas al almacén de producto terminado.

APÉNDICE B. LISTA DE EQUIPO REQUERIDO Y COSTOS PARA CADA LÍNEA DE PRODUCCIÓN

Las tablas a continuación no incluyen el costo de los equipos comunes, como son la estación de mezclado, la estación de lavado, el sistema para controlar la humedad y el montacargas. Los costos de estos equipos se mencionan en la tabla 13 del Capítulo III.

1. GRANULACID

PROCESO ACTUAL, PROPUESTA I Y PROPUESTA II

CANTIDAD	EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
750	Ingeniería Civil (metros cuadrados)	800	600,000
5	Sistemas de transporte por vacío	20,000	100,000
1	Horno de Lecho estático para 240 Kg	10,000	10,000
6	Estaciones de pesado y dosificación de materias primas	5,000	30,000
1	Sistema de transporte para el CIG durante el pesado de las materias primas	2,500	2,500
3	Molinos de alto corte Quadro-Comil [®]	20,000	60,000
9	Contenedores de 1 tonelada	8,500	76,500
1	Contenedor de 2 toneladas	12,000	12,000
2	Contenedores de 600 Kg	7,000	14,000
7	Estaciones de descarga para contenedores	10,000	70,000
1	Estación de descarga para maxi sacos de 1 tonelada	10,000	10,000
1	Plataforma para descarga de contenedores en las ensobretadoras	100,000	100,000
2	Columnas de elevación	65,000	130,000

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

2	Máquinas ensobretadoras	64,500	129,000
2	Máquinas encartonadoras	53,500	107,000
2	Sistemas de transporte de la ensobretadora hacia la encartonadora	250,000	500,000
2	Sistemas de transporte para producto terminado	250,000	500,000
COSTO TOTAL (MEZZANINE)			2'221,000
COSTO TOTAL (PLATAFORMAS DE DESCARGA)			2'321,000
COSTO TOTAL (COLUMNAS DE ELEVACIÓN)			2'351,000

PROPUESTAS III Y IV

CANTIDAD	EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
750	Ingeniería Civil (metros cuadrados)	800	600,000
4	Sistemas de transporte por vacío	20,000	80,000
6	Estaciones de pesado y dosificación de materias primas	5,000	30,000
1	Sistema de transporte para el CIG durante el pesado de las materias primas	2,500	2,500
3	Molinos de alto corte Quadro-Comil®	20,000	60,000
9	Contenedores de 1 tonelada	8,500	76,500
1	Contenedor de 2 toneladas	12,000	12,000
2	Contenedores de 600 Kg	7,000	14,000
6	Estaciones de descarga para contenedores	10,000	60,000
2	Estaciones de descarga para maxi sacos de 1 tonelada	10,000	20,000
1	Plataforma para descarga de contenedores en las ensobretadoras	100,000	100,000
2	Columnas de elevación	65,000	130,000
2	Máquinas ensobretadoras	64,500	129,000
2	Máquinas encartonadoras	53,500	107,000
2	Sistemas de transporte de la ensobretadora hacia la encartonadora	250,000	500,000
2	Sistemas de transporte para producto terminado	250,000	500,000
COSTO TOTAL (MEZZANINE)			2'191,000
COSTO TOTAL (PLATAFORMAS DE DESCARGA)			2'291,000
COSTO TOTAL (COLUMNAS DE ELEVACIÓN)			2'321,000

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

2. P500

PROPUESTA I

CANTIDAD	EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
750	Ingenieria Civil (metros cuadrados)	800	600,000
3	Contenedores de 500 Kg (almacenamiento)	6,500	19,500
4	Estaciones de descarga para los contenedores de almacenamiento	10,000	40,000
5	Estaciones de pesado y dosificación para materias primas	5,000	25,000
1	Sistema de transporte para el CIG durante el pesado de las materias primas	2,500	2,500
1	Granulador-Secador de lecho fluido	300,000	300,000
2	Tinas extras para el Granulador-Secador de lecho fluido	5,000	10,000
1	Sistema de transferencia del lecho fluido al contenedor de proceso	10,000	10,000
1	Molino Quadro-Comil [®] (área de proceso)	20,000	20,000
1	Sistema de transporte por vacio (zona de proceso)	20,000	20,000
4	Sistemas de transporte por vacio (zona de Transferencia de Materiales	20,000	80,000
1	Estación de descarga para sacos de 1 ton	10,000	10,000
2	Molinos de alto corte Quadro Comil [®]	20,000	40,000
4	Contenedores de 1 ton (de proceso)	8,500	34,000
2	Estaciones de descarga para contenedores de proceso (tableteado y encelofanado)	10,000	20,000
2	Plataformas para descarga de contenedores	100,000	200,000
2	Columnas de elevación	65,000	130,000
1	Tableteadora con punzones de 1 plg de diámetro	350,000	350,000

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

1	Máquina Encelofanadora	300,000	300,000
1	Máquina Encartonadora	53,500	53,500
1	Sistema de transporte de tabletas por gravedad	50,000	50,000
1	Sistema de transporte para producto terminado	250,000	250,000
1	Horno de Lecho estático	10,000	10,000
1	Secador rotativo al vacío de 400 Kg de capacidad	15,000	15,000
COSTO TOTAL (MEZZANINE Y HORNO ESTÁTICO)			2'244,500
COSTO TOTAL (MEZZANINE Y SECADOR ROTATIVO)			2'249,500
COSTO TOTAL (PLATAFORMAS DE DESCARGA Y HORNO ESTÁTICO)			2'444,500
COSTO TOTAL (PLATAFORMAS DE DESCARGA Y SECADOR ROTATIVO)			2'449,500
COSTO TOTAL (COLUMNAS DE ELEVACIÓN Y HORNO ESTÁTICO)			2'374,500
COSTO TOTAL (COLUMNAS DE ELEVACIÓN Y SECADOR ROTATIVO)			2'379,500

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA II

CANTIDAD	EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
750	Ingeniería Civil (metros cuadrados)	800	600,000
4	Contenedores de 500 Kg (almacenamiento)	6,500	26,000
4	Estaciones de descarga para los contenedores de almacenamiento	10,000	40,000
5	Estaciones de pesado y dosificación para materias primas	5,000	25,000
1	Sistema de transporte para el CIG durante el pesado de las materias primas	2,500	2,500
1	Granulador-Secador de lecho fluido	300,000	300,000
2	Tinas extras para el Granulador-Secador de lecho fluido	5,000	10,000
1	Sistema de transferencia del lecho fluido al contenedor de proceso	10,000	10,000
1	Molino Quadro-Comil® (área de proceso)	20,000	20,000
1	Sistema de transporte por vacío (zona de proceso)	20,000	20,000
3	Sistemas de transporte por vacío (zona de Transferencia de Materiales)	20,000	60,000
2	Estaciones de descarga para sacos de 1 ton	10,000	20,000
2	Molinos de alto corte Quadro Comil®	20,000	40,000
4	Contenedores de 1 ton (de proceso)	8,500	34,000
2	Estaciones de descarga para contenedores de proceso (tableteado y enclofanado)	10,000	20,000
2	Plataformas para descarga de contenedores	100,000	200,000
2	Columnas de elevación	65,000	130,000
1	Tableteadora con punzones de 1 plg de diámetro	350,000	350,000

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

1	Máquina Encelofanadora	300,000	300,000
1	Máquina Encartonadora	53,500	53,500
1	Sistema de transporte de tabletas por gravedad*	50,000	50,000
1	Sistema de transporte para producto terminado	250,000	250,000
COSTO TOTAL (MEZZANINE)			2'231,000
COSTO TOTAL (PLATAFORMAS DE DESCARGA)			2'431,000
COSTO TOTAL (COLUMNAS DE ELEVACION)			2'361,000

3. A500, A300 Y AI

CANTIDAD	EQUIPO	COSTO UNITARIO (USD)	COSTO TOTAL (USD)
750	Ingeniería Civil (metros cuadrados)	800	600,000
2	Contenedores de 1 ton (Almacenamiento)	8,500	17,000
2	Contenedores de 500 Kg (Almacenamiento)	6,500	13,000
1	Contenedor de 300 Kg (almacenamiento)	5,000	5,000
5	Estaciones de descarga para los contenedores de almacenamiento	10,000	50,000
5	Estaciones de pesado y dosificado de materiales	5,000	25,000
1	Sistema de transporte para el CIG durante el pesado de las materias primas	2,500	2,500
1	Sistema de transporte por vacío (zona de proceso)	20,000	20,000
5	Sistemas de transporte por vacío (zona de Transferencia de Materiales)	20,000	100,000
5	Molinos de alto corte Quadro Comil [®]	20,000	100,000
6	contenedores de 1 ton (de proceso)	8,500	51,000
3	Estaciones de descarga (1 para tableteo y 2 para Encelofanado)	10,000	30,000
2	Sistemas de transporte para la línea de acondicionado*	250,000	500,000
1	Tableteadora*	0	0
2	Encelofanadoras*	0	0
2	Máquinas Encartonadoras*	0	0
1	Horno de lecho estático*	0	0
1	Secador rotativo al vacío	15,000	15,000
TOTAL (CON EL EQUIPO QUE YA SE TIENE)			1'513,500
TOTAL (CON EL SECADOR ROTATIVO)			1'528,500

* Ya se cuenta con estos equipos

APÉNDICE C. TIEMPOS DE PROCESO

Los tiempos reales de proceso mostrados en las tablas se estimaron de forma similar a las gráficas de las figuras 52, 53 y 54 que aparecen en el Capítulo IV.

1. GRANULACID

PROCESO ACTUAL, EQUIPO TRADICIONAL, LOTE DE 500 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga de la sal monoácida de carbonato en el horno	120
Preparación de premezcla	30
Pesado y carga en el mezclador de pantalla	60
Mezclado I	20
Adición del resto de ingredientes	20
Mezclado II	30
Descarga del granulado en cuñetes	360
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	20.67
TIEMPO REAL (HORAS)	16.67

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROCESO ACTUAL, EQUIPO MODERNO, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga de la sal monoácida de carbonato en el horno	120
Preparación de premezcla	10
Pesado y dosificado de ingredientes	80
Mezclado I	10
Adición del resto de ingredientes	60
Mezclado II	30
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	15.17
TIEMPO REAL (HORAS)	11.00

PROPUESTA DE MANUFACTURA I, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga de la sal monoácida de carbonato en el horno	120
Preparación de premezcla	10
Pesado y dosificado de ingredientes	50
Mezclado I	40
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	13.67
TIEMPO REAL (HORAS)	9.50

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA II, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga de la sal monoácida de carbonato en el horno	120
Preparación de premezcla	10
Pesado y dosificado de ingredientes	30
Mezclado I	40
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	13.33
TIEMPO REAL (HORAS)	9.17

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA III, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Preparación de premezcla	10
Pesado y dosificado de ingredientes	50
Mezclado I	40
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	11.67
TIEMPO REAL (HORAS)	7.50

PROPUESTA DE MANUFACTURA IV, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACION	TIEMPO (min)/LOTE
Preparación de premezcla	10
Pesado y dosificado de ingredientes	30
Mezclado I	40
Ensobretado	300
Encartonado	300
TIEMPO TOTAL (HORAS)	11.33
TIEMPO REAL (HORAS)	7.17

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

2. P500

PROCESO ACTUAL, LOTE DE 300 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga del horno	120
Granulación	960
Secado y molienda	1200
Preparación de premezcla	40
Mezclado	30
Descarga del granulado en cuñetes	240
Tableteado	430
Encelofanado	430
Encartonado	430
TIEMPO TOTAL (HORAS)	64.67
TIEMPO REAL (HORAS)	57.83

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA I, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Carga y descarga de la sal monoácida de carbonato en el horno	120
Pesado de materiales (granulación I)	20
Granulación/secado I	180
Pesado de materiales (granulación II)	20
Granulación/secado III	180
Pesado de materiales (granulación III)	20
Granulación/secado III	180
Preparación de premezcla	40
Mezclado	30
Tableteado	190
Encelofanado	260
Encartonado	260
TIEMPO TOTAL (HORAS)	25.00
TIEMPO REAL (HORAS)	15.83

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA II, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Pesado de materiales (granulación I)	20
Granulación/secado I	180
Pesado de materiales (granulación II)	20
Granulación/secado II	180
Pesado de materiales (granulación III)	20
Granulación/secado III	180
Preparación de premezcla	40
Mezclado	30
Tableteado	190
Encelofanado	260
Encartonado	260
TIEMPO TOTAL (HORAS)	23.00
TIEMPO REAL (HORAS)	15.83

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

3. A500, A300

PROCESO ACTUAL, EQUIPO TRADICIONAL, LOTE DE 800 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Tamizado	400
Mezclado	120
Descarga en cuñetes	360
Tableteado A300	2400
Tableteado A500	2400
Análisis de Control de Calidad	480
Encelofanado A300-I	1700
Encelofanado A300-II	2200
Encelofanado A500-I	1600
Encelofanado A500-II	209
Encartonado A300-I	3200
Encartonado A300-II	2640
Encartonado A500-I	2400
Encartonado A500-II	343
TIEMPO TOTAL A300-I (HORAS)	133.00
TIEMPO REAL (HORAS)	168.53
TIEMPO TOTAL A300-II (HORAS)	123.67
TIEMPO REAL (HORAS)	168.53
TIEMPO TOTAL A500-I (HORAS)	138.00
TIEMPO REAL (HORAS)	109.07
TIEMPO TOTAL A500-II (HORAS)	71.87
TIEMPO REAL (HORAS)	70.03

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA, LOTE DE 1,000 Kg	
OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Pesado de materiales	60
Mezclado	20
Tableteado A300	3000
Tableteado A500	3000
Encelofanado A300	6000
Encelofanado A500-I	2000
Encelofanado A500-II	260
Encartonado A300-I	3000
Encartonado A300-II	3000
Encartonado A500-I	3000
Encartonado A500-II	430
TIEMPO TOTAL A300-I (HORAS)	201.33
TIEMPO REAL (HORAS)	28.00
TIEMPO TOTAL A300-II (HORAS)	201.33
TIEMPO REAL (HORAS)	84.00
TIEMPO TOTAL A500-I (HORAS)	134.67
TIEMPO REAL (HORAS)	52.00
TIEMPO TOTAL A500-II (HORAS)	62.83
TIEMPO REAL (HORAS)	48.00

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

4. A1

PROCESO ACTUAL, LOTE DE 800 Kg

OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Secado de materiales y tamizado	400
Mezclado	120
Descarga en cuñetes	360
Precompresión	1600
Molienda	343
Tableteado	4800
Análisis de Control de Calidad	480
Encelofanado	2400
Encartonado	4800
TIEMPO TOTAL (HORAS)	255.05
TIEMPO REAL (HORAS)	216.73

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA, LOTE DE 1,000 Kg	
OPERACIÓN	TIEMPO (min)/LOTE
Pesado de materiales	60
Mezclado	20
Tableteado	6000
Encelofanado	3000
Encartonado	6000
TIEMPO TOTAL (HORAS)	251.33
TIEMPO REAL (HORAS)	169.00

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

APÉNDICE D. PERSONAL REQUERIDO PARA CADA LÍNEA DE PRODUCCIÓN

1. GRANULACID

PROCESO ACTUAL, LOTE DE 500 Kg

OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Manufactura	5
Transporte de materiales	1
Ensobretado G-I	11
Ensobretado G-II	6
Encartonado	6
PERSONAL TOTAL GRANULACID-I	23
PERSONAL TOTAL GRANULACID-II	18

PROCESO ACTUAL, EQUIPO MODERNO, LOTE DE 1,000 Kg

Y PROPUESTAS I, II, III Y IV

OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Transporte de Materiales	2
Manufactura: pesado, dosificación, premezcla y mezclados	3
Máquinas ensobretadoras	2
Máquinas encartonadoras	2
Empaque G-I	11
Empaque G-II	6
PERSONAL TOTAL GRANULACID-I	20
PERSONAL TOTAL GRANULACID-II	15

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

2. P500

PROCESO ACTUAL, LOTE DE 300 Kg

OPERACION	PERSONAL/TURNO
Pesado de materiales, secado de sal monoácida de carbonato	2
Granulación, secado y molienda	2
Preparación de premezcla, mezclado y descarga	1
Tableteado	1
Encelofanado	1
Encartonado	11
PERSONAL TOTAL	18

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA I, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACION	PERSONAL/TURNO
Transporte de materiales, secado de bicarbonato de sodio en el horno	2
Granulación, secado y molienda	2
Preparación de premezcla, mezclado y descarga	1
Tableteado	1
Encelofanado	1
Encartonado	12
PERSONAL TOTAL	19

PROPUESTA DE MANUFACTURA II, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACION	PERSONAL/TURNO
Transporte de materiales	2
Granulación, secado y molienda	2
Preparación de premezcla, mezclado y descarga	1
Tableteado	1
Encelofanado	1
Encartonado	12
PERSONAL TOTAL	19

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

3. A500, A300

PROCESO ACTUAL, EQUIPO TRADICIONAL, LOTE DE 800 Kg

OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Tamizado, mezclado y descarga en cuñetes	1
Tableteado A300	1
Tableteado A500	1
Encelofanado A300	3
Encelofanado A500	3
Encartonado A300-I	5
Encartonado A300-II	5
Encartonado A500-I	5
Encartonado A500-II	5
PERSONAL TOTAL A300-I	10
PERSONAL TOTAL A300-II	10
PERSONAL TOTAL A500-I	10
PERSONAL TOTAL A500-II	7

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA, LOTE DE 1,000 Kg

OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Transporte de materiales	1
Pesado de materiales, tamizado, mezclado y descarga en cuñetes	1
Tableteado A300	1
Tableteado A500	1
Encelofanado A300	2
Encelofanado A500	2
Encartonado A300-I	5
Encartonado A300-II	5
Encartonado A500-I	5
Encartonado A500-II	5
PERSONAL TOTAL A300-I	10
PERSONAL TOTAL A300-II	10
PERSONAL TOTAL A500-I	10
PERSONAL TOTAL A500-II	10

4. AI

PROCESO ACTUAL, LOTE DE 800 Kg

OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Transporte y secado de materiales	1
Pesado de materiales, tamizado, mezclado y descarga en cuñetes	1
Precompresión y molienda	1
Tableteado	1
Encelofanado	3
Encartonado	5
PERSONAL TOTAL	12

Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semiautomatizados

VI. Apéndices

PROPUESTA DE MANUFACTURA, LOTE DE 1,000 Kg	
OPERACIÓN	PERSONAL/TURNO
Transporte de materiales	1
Pesado de materiales y mezclado	1
Tableteado	1
Encelofanado	3
Encartonado	5
PERSONAL TOTAL	11