



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA, BIOTECNOLOGÍA Y
MATERIALES

ELABORACIÓN DE UN ESTÁNDAR PARA LA CONFIGURACIÓN DE PROCESOS
PRODUCTIVOS EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA MULTIPROPÓSITO.

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERA CIVIL QUÍMICA

GALIA KARIN BURGOS GUTIÉRREZ

PROFESOR GUÍA:
FELIPE DÍAZ ALVARADO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:
KARLA GARCÍA SÁNCHEZ
ÁLVARO OLIVERA NAPPA

SANTIAGO DE CHILE
2018

**RESUMEN DE LA MEMORIA PARA OPTAR AL
TÍTULO DE:** Ingeniera Civil Química
POR: Galia Karin Burgos Gutiérrez
FECHA: 04/04/2018
PROFESOR GUIA: Felipe Díaz Alvarado

**ELABORACIÓN DE UN ESTÁNDAR PARA LA CONFIGURACIÓN DE PROCESOS
PRODUCTIVOS EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA MULTIPROPÓSITO.**

Históricamente, uno de los grandes desafíos presente en la industria manufacturera, es obtener productos con características similares. Para evitar estas diferencias entre los lotes de fabricación, se presenta como una herramienta útil, la estandarización de procesos, que permite la creación o ajuste de normas que posteriormente deberán ser ejecutadas con el fin de obtener productos de igual calidad.

Grünenthal, específicamente el área productiva de formas farmacéuticas sólidas, se ha visto en la necesidad de iniciar un proceso de estandarización en sus operaciones unitarias, debido a que hoy en día, no existen medidas en esta materia. Entonces, se genera la posibilidad de crear un estándar primario para cada una de las 5 operaciones que componen el proceso de fabricación. Para este objetivo se realiza un diagnóstico de la planta productiva y sus equipos, lo que permite determinar cuáles son las variables críticas de operación que definen la calidad de los productos.

Del análisis realizado a diferentes los productos sólidos, más del 50% de las desviaciones del proceso se deben a fallas en los documentos que entregan las instrucciones para la manufactura o a errores durante la manufactura propiamente tal. En específico, el proceso productivo consta de las siguientes etapas: granulación, mezclado, compresión o encapsulado y recubrimiento, donde, la mayor recurrencia de desvíos es en las etapas de granulación y compresión.

Se determina que las variables críticas, por cada fase de producción, son las siguientes:

Tabla 1: Variables críticas de operación para cada etapa del proceso de manufactura.

Variables críticas				
Granulación	Mezclado	Compresión	Encapsulado	Recubrimiento
Velocidad mezcla	Tiempo	Velocidad alimentación	Velocidad producción	Velocidad rotación
Velocidad corte	-	Velocidad producción	Rozante plato	Temperatura
Flujo solución	-	Fuerza pre-compresión	Profundidad llenado	Inyección
Temperatura	-	Fuerza compresión	Compresión	Extracción
Flujo aire	-	Profundidad llenado	-	Presión atomización
Velocidad giro	-	-	-	Flujo solución
-	-	-	-	Viscosidad

Para finalizar, se concluye que poniendo énfasis en las variables críticas seleccionadas, la estandarización generará disminución en: tiempos de operación, costos operacionales, cantidad de reprocesos y lotes defectuosos, entre otros. Por esta razón, se presenta como una oportunidad de mejora de especial interés para la empresa.

Agradecimientos

¡Al fin, después de tantos años, puedo escribir mis agradecimientos! Soy demasiado feliz.

Primero, quiero agradecer a la persona más importante en mi vida, a ti mamá, porque si hoy estoy en estas instancias, es debido a ti y tu perseverancia. Tú y yo sabemos que las circunstancias no han sido fáciles, pero aun así, nunca te rendiste. Me inculcaste valores, me educaste, me apoyaste y contuviste en los momentos más difíciles; confiaste en mí y mis habilidades e hiciste de mí, la persona que soy. Gracias por amarme incondicionalmente. No sabes lo orgullosa que me siento de ser tu hija.

A ti Ignacio, muchas gracias por haber sido mi compañero en esta travesía que fue la universidad. Por siempre tener una palabra de ánimo cuando todo se ponía cuesta arriba, por tus consejos, tu preocupación, las conversaciones que teníamos en que me recordabas porqué debía seguir en este camino, por ayudarme a estudiar, en la tesis y en la vida; por ser mi cable a tierra y por sobre todo, por estar conmigo durante mi enfermedad. Estoy eternamente agradecida de haberte conocido.

A mi nona y nono. Muchas gracias por ayudar a mi mamá en mi crianza, por la preocupación de que nunca me falte nada, por sus palabras de sabiduría, por quererme como lo hacen, por estar siempre presentes en mi vida. A mi nono, por ser el papá que no tuve. A mi nona, por ser mí segunda mamá. Y por último, a mi tía, gracias por preocuparte de mí y ser mi hermana mayor.

A mis amigas del colegio; Camila, Natalia, Jesu, y Coni. Ya son 17 años juntas, en que me han soportado todo; gracias por ser incondicionales, por todas las risas y momentos que hemos vivido, por las jesuscosas que me hacen tan feliz, por la compañía y el apoyo en este proceso; por ser la familia que escogí, las amo. Cami, quería agradecer especialmente toda tu compañía en este último tiempo, sacándome a pasear para distraerme y siendo mi confidente, muchas gracias linda.

A mis dos grandes amigas de la universidad; Marianita y Cami, fue demasiado lindo haberlas conocido en Lab. 1 y no separarnos más. Llegaron a mi vida en el momento preciso, después plan común y cuando no conocía a casi nadie en el departamento. Ustedes fueron un apoyo fundamental en la carrera; estudiando juntas, conversando nuestros dramas, compartiendo, enseñándome, invitándome a ser parte de Pelotá Chingol (actual Sin Bombilla), entre tantas otras cosas. Gracias por todo, las amo!

A mis amigos IQBT; Nati, Pato, Stefan, Caro, Mauri, Feña, Marcelo y Ceci. Gracias por todos los buenos momentos, carretes, conversaciones, maratones de estudio en la salita vieja, por el apañe que existe entre nosotros, los quiero mucho.

Y finalmente, a mis incontables animales; Lulú, Patata, Beto, Chirimoya, Rayo, Botas, Tiburoncín, Pomelo, Oreo y Morita; gracias por siempre sacarme una sonrisa con sus locuras y el amor incondicional. Especialmente a la Lulú, por acompañarme durante 17 años y a la Patata por levantarme. Porque sin ellas, no sé qué hubiese sido de mí.

Infinitas gracias por estar en mi vida. Espero que sigan en ella por muuuucho tiempo más.

Tabla de contenido

1	Introducción	1
1.1	Estandarización en la industria	1
1.2	Industria farmacéutica	2
1.2.1	Proceso de fabricación de medicamentos sólidos	4
1.3	La empresa: Grupo Grünenthal	6
1.3.1	Grünenthal Chilena Ltda.	6
1.3.2	Organigrama	7
1.3.3	Área sólidos	7
1.3.4	Área documentación	8
1.3.5	Problemática detectada	8
1.4	Industria farmacéutica y su regulación	10
1.4.1	Procedimientos operativos estandarizados	10
1.4.2	Normativa legal chilena	11
1.5	Descripción del problema	13
1.6	Objetivos	14
1.6.1	Objetivo general	14
1.6.2	Objetivos específicos	14
2	Diagnóstico de equipos y análisis fisicoquímico de variables de operación	15
2.1	Salas de granulación	16
2.1.1	Granuladores	16
2.1.2	Secadores	25
2.1.3	Molinos	30
2.1.4	Tamices	35
2.2	Salas de mezclado	35
2.2.1	Mezcladores tipo V	35
2.3	Salas de compresión	39
2.3.1	Tableteadoras	39
2.4	Salas de encapsulado	50
2.4.1	Encapsuladoras	50
2.5	Salas de recubrimiento	54
2.5.1	Recubridoras	54
2.5.2	Bombas peristálticas	59

2.5.3	Agitadores.....	62
2.6	Discusiones	63
3	Análisis estadístico de rendimientos	64
3.1	Contexto y problemática sobre los rendimientos.....	64
3.2	Análisis de los rendimientos de diferentes formas farmacéuticas.	67
3.2.1	Metodología de análisis	67
3.2.2	Análisis de resultados	70
3.2.3	Solución propuesta	74
3.3	Discusiones	78
4	Documentación, estándares y potencial de cambio	79
4.1	Documento actual versus nuevo estándar de fabricación	79
4.1.1	Estándar de granulación	81
4.1.2	Estándar de mezclado	82
4.1.3	Estándar de compresión	83
4.1.4	Estándar de encapsulado	84
4.1.5	Estándar de recubrimiento	84
4.2	Potencial de cambio en la planta de producción de sólidos.	85
4.3	Discusiones	88
5	Conclusiones y recomendaciones	89
6	Bibliografía	91
7	Anexos	92
Anexo A.	Formas farmacéuticas.	92
Anexo B.	Flujo de creación y llenado de master batch record.....	93
Anexo C.	Rendimientos productos 80/20.....	94
Anexo D.	Estándar granulación vía húmeda.....	110

Índice de tablas

Tabla 1: Variables críticas de operación para cada etapa del proceso de manufactura....i	
Tabla 2: Equipos en salas de granulación.....	16
Tabla 3: Resumen de variables y rangos de operación para equipos granuladores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.	18
Tabla 4: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos granuladores.	24
Tabla 5: Resumen de variables y rangos de operación para equipos secadores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.	28
Tabla 6: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos secadores.....	30
Tabla 7: Resumen de variables y rangos de operación para molinos. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo. Los datos en negro corresponden a información recopilada de las fichas técnicas de los equipos.....	33
Tabla 8: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos de molienda.....	34
Tabla 9: Equipos salas de mezclado.....	35
Tabla 10: Resumen de variables y rangos de operación para mezcladores tipo V. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles. Los datos de capacidad nominal corresponden a información recopilada de las fichas técnicas de los equipos.....	37
Tabla 11: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos mezcladores.	38
Tabla 12: Equipos en sala de compresión	39
Tabla 13: Resumen de variables y rangos de operación para tableteadoras. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.	42
Tabla 14: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para maquinas tableteadoras.....	49
Tabla 15: Equipos en sala de encapsulado.....	50

Tabla 16: Resumen de variables y rangos de operación para encapsuladoras. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo	52
Tabla 17: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para maquinas encapsuladoras.	54
Tabla 18: Equipos en sala de recubrimiento.	54
Tabla 19: Resumen de variables y rangos de operación para equipos recubridores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo	56
Tabla 20: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para maquinas recubridoras.	58
Tabla 21: Resumen de variables y rangos de operación para bombas peristálticas. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.	60
Tabla 22: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para bombas peristálticas.	62
Tabla 23: Variables de operación agitadores.	62
Tabla 24: Variedad de productos por año.	67
Tabla 25: Productos 80/20 de fabricación	68
Tabla 26: Estadísticos productos 80/20	71
Tabla 27: Resumen análisis estadístico de rendimientos.....	72
Tabla 28: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de granulación.....	81
Tabla 29: Composición de la estructura de los 3 estándares generados para la etapa de granulación.....	82
Tabla 30: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de mezclado.....	82
Tabla 31: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de compresión.....	83
Tabla 32: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de encapsulado.....	84
Tabla 33: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de recubrimiento.....	84
Tabla 34: Distribución de desvíos de producción para los años 2016 y 2017.....	85
Tabla 35: Cantidad de desvíos por etapa de manufactura.....	86
Tabla 36: Tipos de formas farmacéuticas según estado de la materia.	92

Índice de figuras

Figura 1: Estratificación excelencia empresarial.	1
Figura 2: Caracterización del proceso de desarrollo, elaboración y regulación de medicamentos.	3
Figura 3: Diagrama de bloques mediante granulación húmeda.	5
Figura 4: Diagrama de bloques mediante granulación seca	5
Figura 5: Organigrama gerencia de producción.	7
Figura 6: Desvíos de producción.	9
Figura 7: Distribución por gerencias desvíos 2016.	9
Figura 8: Distribución por gerencias desvíos 2017.	10
Figura 9: Esquema granulador de alto corte.	16
Figura 10: Funcionamiento de la operación de granulación.	17
Figura 11: Fenómeno de segregación. (a) mezcla de gránulos con una distribución de tamaño de partícula amplio. (b) segregación de partículas y formación de estratos de acuerdo al tamaño.	20
Figura 12: Dosificación de solución aglutinante. (a) dosificación mediante aspersores. (b) dosificación flujo continuo.	22
Figura 13: Mecanismos de nucleación.	23
Figura 14: Esquema secador lecho fluido.	25
Figura 15: Funcionamiento secador lecho fluido. (a) granulado previo a la inyección de aire. (b) movimiento del granulado posterior a la inyección de aire en el equipo. Las flechas en negro indican el movimiento convectivo que siguen las partículas en el interior del equipo.	26
Figura 16: Transferencia de masa desde un gránulo al aire, mediante un fenómeno de transporte interno (difusión) y otro externo (convección).	26
Figura 17: Esquema molino cónico.	31
Figura 18: Esquema de las aletas del molino de corte.	32
Figura 19: Esquema molino de corte.	32
Figura 20: Incidencia en tamiz debido a la velocidad de rotor.	34
Figura 21: Esquema mezclador V.	36
Figura 22: Funcionamiento mezclador rotatorio tipo V.	36
Figura 23: Mecanismos de mezclado en sólidos granulados. (a) difusión. (b) convección.	37
Figura 24: Tableteadora rotativa.	39
Figura 25: Conformación de la matriz y los punzones superiores e inferiores.	40
Figura 26: Vista superior de la matriz y alimentador.	40
Figura 27: Vista de un corte transversal de la matriz y punzones. PS: punzón superior y PI: punzón inferior.	41
Figura 28: Esquema funcionamiento tableteadora.	41
Figura 29: Distribución de granulado con velocidad de alimentación constante y diferentes configuraciones para la velocidad de producción. (a) Incremento en velocidad de producción. (b) Disminución en velocidad de producción.	44
Figura 30: Diagrama tensión versus deformación [16].	45
Figura 31: Diagrama deformación versus tiempo [17].	46

Figura 32: Diagrama de profundidad de llenado. La línea punteada roja corresponde al eje de referencia para cuantificar la profundidad.....	47
Figura 33: Diagrama con zonas de pre-compresión y compresión respectivamente.	48
Figura 34: Diagrama altura de pre-compresión.	48
Figura 35: Componentes de una encapsuladora.....	50
Figura 36: Recepción y separación de la cápsula en tapa (verde) y cuerpo (blanco). ...	51
Figura 37: Llenado de cápsulas con granulado.....	51
Figura 38: Proceso de formación de tarugo (imagen 1 a 5) y carga del cuerpo de la cápsula con el tarugo (imagen 6).	52
Figura 39: Diagrama explicativo de la variable llamada rozante de plato.....	53
Figura 40: Esquema recubridora.	55
Figura 41: Esquema bomba peristáltica.	59
Figura 42: Proceso productivo simplificado.	65
Figura 43: Intervalo de peso.....	66
Figura 44: Productos fabricados durante 2016 y 2017 con respecto a la cantidad de productos vigentes.	67
Figura 45: Carta de control de Shewart.....	69
Figura 46: Distribución por forma farmacéutica.....	73
Figura 47: Distribución de moda.....	73
Figura 48: Producciones con rendimientos fuera de los límites de control.....	73
Figura 49: Procesos productivos simplificados.....	75
Figura 50: Estructura documentos actuales de fabricación.....	79
Figura 51: Nueva estructura de documentos.....	79
Figura 52: Distribución de los desvíos de manufactura, por fase de fabricación, para el año 2016.	86
Figura 53: Distribución de los desvíos de manufactura, por fase de fabricación, para el año 2017.	87
Figura 54: Flujo de creación de Master Batch Record.	93
Figura 55: flujo de registro de un Batch Record.	93

Glosario

A continuación, se definirán algunos conceptos necesarios e importantes para el presente informe.

Biodisponibilidad: Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica, que llega a la circulación sistémica y la velocidad con que esto ocurre.

Buenas prácticas de documentación (BPD): Normas técnicas mínimas, establecidas para el registro de información en documentos.

Buenas prácticas de manufactura o good manufacturing practice (BPM o GMP): Normas técnicas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos; estas normas técnicas serán aprobadas por Decreto Supremo del Ministerio, a propuesta del ISP.

Excipiente: Cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los productos farmacéuticos, que no sea un principio activo.

Farmacocinética: Estudia los procesos a los que se ve sometido un fármaco a través de su paso por el organismo

Farmacodinamia: Estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos en relación con su concentración sobre un organismo.

Forma farmacéutica: Forma física en la que se presenta un medicamento para facilitar su fraccionamiento, dispensación, dosificación y administración.

Fórmula maestra: Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas y sus cantidades, así como los materiales de envase empaque, junto con una descripción de los procedimientos y precauciones requeridos para producir una cantidad específica de un producto terminado, consignando, además, las instrucciones de fabricación y los controles en proceso.

Laboratorios farmacéuticos: Es todo establecimiento que importa, produce, envasa, acondiciona o que realiza el control de calidad de los medicamentos

Orden de proceso: Herramienta de gestión que sirve para contabilizar materiales asociados a un lote de producción.

Principio activo: Sustancia o mezcla de sustancias, de origen natural o sintético, dotadas de un efecto farmacológico específico, o bien, que sin poseer actividad farmacológica la adquieren al ser administrados al organismo.

Producto a granel: Producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva.

Producto semielaborado: Sustancia o mezcla de sustancias procesadas parcialmente, que antecede a su forma farmacéutica y que requieren más etapas de fabricación

Reproceso: Acción tomada sobre un producto, intermedio o final, no conforme para que cumpla con las especificaciones estipuladas.

1 Introducción

1.1 Estandarización en la industria

Actualmente, uno de los principales problemas de la industria manufacturera, independiente del rubro, es lograr un nivel de calidad idéntica o similar para cada uno de los productos fabricados. Así, la estandarización de procesos surge como una solución, ya que permite lograr un comportamiento estable en la línea de producción, lo que a su vez, genera productos y/o servicios con una calidad homogénea, disminuye los costos de operación y mejora la eficiencia en las plantas productivas.

Es una herramienta que permite definir un método único para realizar ciertas actividades, tareas u operaciones con el objetivo de reducir la variabilidad, para esto, se debe elaborar, aplicar y mejorar reglas, con la participación de todos los miembros de la organización, esta herramienta puede ser empleada en diferentes áreas como por ejemplo en el ámbito científico, industrial, económico u otro con el fin de ordenar una actividad y que de esta manera, permita obtener resultados repetibles y semejantes logrando el beneficio de toda la organización.

La estandarización, tiene su fundamento en la excelencia empresarial que está compuesta de los niveles que se pueden observar en la Figura 1. Su finalidad es lograr el máximo desempeño en todos los ámbitos del negocio, por lo tanto, está orientada al desarrollo de la estrategia de la empresa, que concierne a toda la organización.



Figura 1: Estratificación excelencia empresarial.

La excelencia operativa, consiste en el cumplimiento de los factores críticos para el negocio, centrado principalmente, en la reducción de costos y en el mejoramiento de la calidad. La excelencia comercial, se enfoca en el cumplimiento de los factores que son

críticos para el cliente, dirigido a la integración tanto de proveedores como clientes para aprovechar las potencialidades que existen en el desarrollo del mercado, mientras que la excelencia en innovación, apunta a que los nuevos potenciales de la organización, son originados por la innovación regular en los productos que ofrece y también, en los procesos que se ejecutan. Todos los tipos de excelencia, previamente mencionados, requieren una cultura que apunte a la mejora continua y la necesidad de contar con excelencia en el personal. Por esta razón, entre las principales ventajas de estandarizar se encuentran:

- Constituye un cimiento del funcionamiento de la planta/compañía, que sirve de línea base para futuras mejoras.
- Mejora la detección de problemas.
- El éxito de una actividad u operación no depende del conocimiento exclusivo de una persona o grupo de personas.
- Agiliza el proceso de aprendizaje para el personal.

Como herramienta para lograr la estandarización, surge la metodología Seis Sigma (6σ), que es utilizada para mejorar procesos disminuyendo la variabilidad de éstos, con el objeto de reducir o eliminar los defectos en la entrega de un producto. Para aplicar esta metodología, se debe recurrir a un proceso de 5 etapas denominado DMAIC, por sus siglas en inglés; *Define, Measure, Analyze, Improve and Control* [1], de las que se abordaron las 3 primeras para el desarrollo de este trabajo de tesis.

1.2 Industria farmacéutica

La industria farmacéutica corresponde al sector económico encargado de fabricar, preparar y comercializar productos químicos, que pueden ser de origen natural o sintético y que sirven para el tratamiento o prevención de enfermedades que afectan principalmente al ser humano. Debido a que esta industria, genera productos que son de uso directo en el ser humano, su actividad comercial, se encuentra sujeta fuertemente a reglamentos y normativas legales durante todo el proceso de elaboración de medicamentos, el que consta de las etapas expuestas en la Figura 2 [2].



Figura 2: Caracterización del proceso de desarrollo, elaboración y regulación de medicamentos.

Investigación y desarrollo (I+D): corresponde a la síntesis y purificación de nuevas moléculas (principios activos), que tienen potencial para: prevenir, aliviar o curar algún tipo de enfermedad.

Pre-formulación: en esta etapa, se caracterizan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permiten diseñar formas farmacéuticas que otorguen estabilidad, eficacia y seguridad al ser empleadas. Estas formas pueden ser sólidas, semisólidas, líquidas, gaseosas u otras (Ver Anexo A).

Desarrollo preclínico: se realizan diferentes estudios al principio activo con objeto de determinar la toxicidad, los mecanismos de acción, la farmacocinética y farmacodinamia.

Ensayos clínicos: busca determinar la eficiencia y seguridad del fármaco, mediante pruebas con la participación de seres humanos y tiene por propósito determinar o corroborar los efectos clínicos, farmacológicos, posibles reacciones adversas, entre otros.

Formulación: consiste en la definición de la composición de un producto específico, procurando utilizar la menor variedad de componentes posibles con el fin de asegurar la compatibilidad y estabilidad del fármaco. En esta etapa se definen aditivos que otorgan características fisicoquímicas específicas, se caracteriza el proceso de manufactura, forma de presentación, estabilidad final, biodisponibilidad y la relación costo-efectividad.

Evaluación: se evalúan los resultados de los estudios anteriores, se desarrollan lotes pilotos y estandarizados de tamaño industrial, se ajusta la fórmula maestra y se realizan estudios de estabilidad definitivos que permitan conocer la vida útil del producto en condiciones normales de comercialización.

Registro: una vez que está listo el medicamento para ser comercializado, la compañía farmacéutica debe solicitar una autorización para introducirlo en el mercado correspondiente, dicha solicitud puede ser aprobada o rechazada.

Manufactura: incluye desde la manipulación de materias primas, las respectivas operaciones unitarias que pueden ser procesos de tipo físicos, químicos y/o mecánicos que permiten la transformación desde las materias primas hasta el producto final (medicamentos) y finalmente las operaciones de acondicionamiento que incluyen envasado primario y secundario.

Uso: administración que se hace de un medicamento, dado un previo diagnóstico.

Farmacovigilancia: detectar e informar posibles efectos adversos que puedan producirse por el uso de un determinado medicamento.

1.2.1 Proceso de fabricación de medicamentos sólidos

El trabajo de memoria de título se enmarca en la etapa de manufactura de medicamentos, por lo que, a continuación se describe de forma general, su proceso de fabricación, centrandó la atención en medicamentos con forma farmacéutica sólida.

Fraccionamiento: se pesan y dividen las masas materias primas que serán utilizados según el lote y producto. Normalmente, se encuentran en forma de polvo.

Granulación húmeda: las materias primas, provenientes de la etapa de fraccionamiento, son mezcladas con un compuesto aglutinante, en forma de solución, que permite a las partículas adherirse entre sí y formar estructuras de mayor tamaño llamadas gránulos.

Granulación seca: alternativa a la granulación húmeda. Las materias primas provenientes de la etapa de fraccionamiento son mezcladas en seco. El aumento del tamaño de partícula se produce por acción de fuerzas electrostáticas.

Secado: solo si se granula mediante vía húmeda, se necesita la incorporación de una etapa de secado, para eliminar el exceso de solución aglutinante y evitar problemas mecánicos en las etapas siguientes.

Molienda: una vez que se obtiene el granulado seco, este es sometido a una molienda con el objeto de igualar el tamaño de partícula y evitar la presencia de grumos.

Mezclado: luego de tener un granulado de tamaño uniforme, se pueden mezclar con excipientes que mejoran las propiedades mecánicas o fisicoquímicas.

Compresión: en esta etapa, los gránulos son sometidos a la acción de altas presiones que otorgan la forma deseada al comprimido.

Encapsulado: alternativa a la compresión. La mezcla obtenida, es dosificada en el interior de una cápsula.

Recubrimiento: al comprimido, se le agrega una película líquida, que puede ser para fines estéticos o también, para mejorar ciertas características fisicoquímicas relacionadas principalmente con la interacción entre el comprimido y el organismo.

La formulación y presentación del producto, condiciona la combinación de etapas involucradas en el proceso productivo. Estas presentaciones son: polvo, comprimido, cápsula y comprimido recubierto. A modo de resumen se presentan dos diagramas de bloques del proceso, dependiendo si la fase de granulación ocurre por vía húmeda, Figura 3, o vía seca como se observa en la Figura 4.

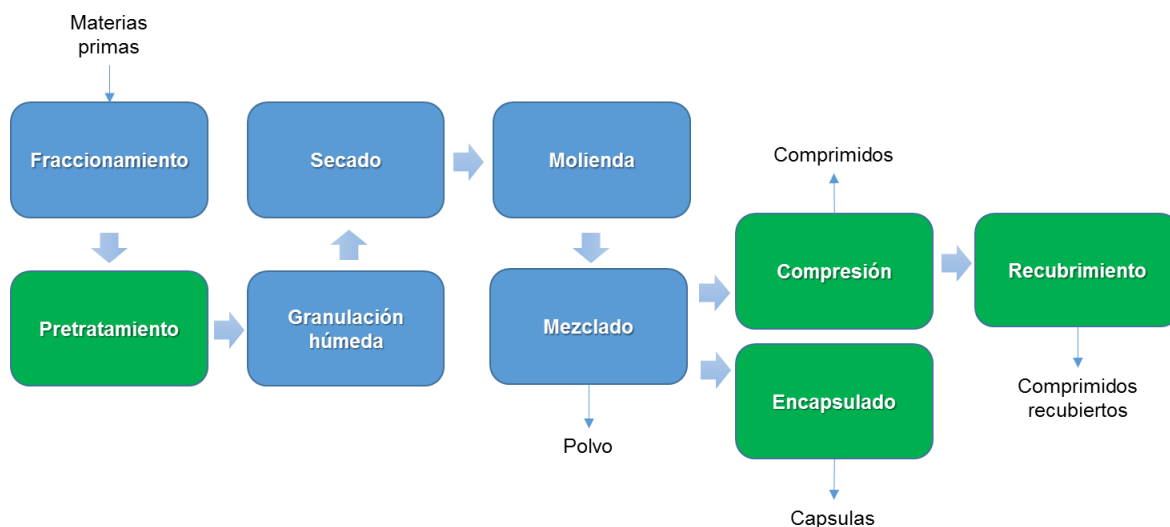


Figura 3: Diagrama de bloques mediante granulación húmeda.

Como se puede observar de la Figura 3, la granulación húmeda, es un proceso que conlleva una mayor dificultad en su ejecución, ya que, se deben agregar operaciones de secado, molienda y mezclado que no suceden en la granulación vía seca.

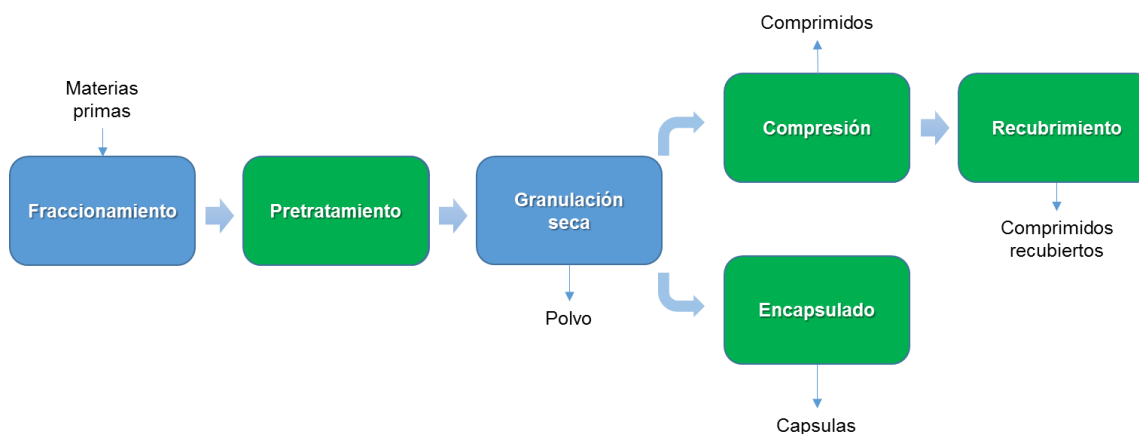


Figura 4: Diagrama de bloques mediante granulación seca

En ambos diagramas, se aprecian bloques en color verde, estos señalan que, dependiendo del producto, dichas etapas pueden estar presentes o no. El bloque de pretratamiento, se refiere a tratamientos que se realizan sobre las materias primas para mejorar el desempeño durante la operación de granulación, y son principalmente operaciones de tamizado y molienda.

1.3 La empresa: Grupo Grünenthal

Grupo Grünenthal, es una compañía farmacéutica independiente, especializada en cuatro áreas de terapia, estas son: dolor, ginecología, respiratorio y gastroenterología [3]. Se encuentra orientada a la investigación y desarrollo, con el objetivo de tratar necesidades médicas que aún no se encuentran resueltas y generar productos con valor agregado para sus diferentes mercados [4].

Es una compañía transnacional, con 5.500 colaboradores a nivel global, sus productos se comercializan en 155 países y su casa matriz se ubica en Aachen, Alemania [4]. Tiene presencia en 32 países, pertenecientes a las regiones de Europa, América Latina y América del Norte, y posee 6 plantas productivas alrededor del mundo, entre ellas, la ubicada en Chile, que da lugar a Grünenthal Chilena Ltda.

1.3.1 Grünenthal Chilena Ltda.

La empresa se encuentra ubicada en Av. Quilín 5373 comuna de Peñalolén, Santiago de Chile. Posee alrededor de 50.000 m², dentro de los que se emplazan las diferentes, áreas tales como producción, aseguramiento de calidad, planificación, mantención e ingeniería, las plantas productivas, laboratorios de análisis, entre otros. En las dependencias trabajan aproximadamente 900 personas que corresponde casi al 20% de la dotación global de Grünenthal.

En Chile, se elaboran fármacos de todas las áreas de terapia antes expuestas, en donde el proceso productivo se concreta en dos plantas de producción; denominadas planta 1 y planta 2 respectivamente.

Planta 1: Esta instalación se encuentra subdividida en tres áreas que se denominan área de líquidos, área de sólidos y área de acondicionamiento respectivamente. Las áreas de líquido y sólido, llevan su nombre de acuerdo al estado de la materia de las formas farmacéuticas que fabrican, mientras que el área de acondicionamiento, corresponde al envasado primario y secundario. Dentro del área de líquidos también se fabrican productos que se consideran como semisólidos que corresponden principalmente a cremas.

Planta 2: En esta planta, se fabrican medicamentos del área ginecológica, en donde el principio activo consta de una hormona o combinación de hormonas. Por reglamento sanitario, las instalaciones que manipulen hormonas deben ser independientes o aisladas de las instalaciones donde se fabrican el resto de los productos [5].

1.3.2 Organigrama

En la Figura 5, se puede observar cómo se organiza la gerencia de producción, que da origen a 7 áreas diferentes, en particular, el trabajo de memoria, se realizó conjuntamente con el área de sólidos y con el área de documentación.

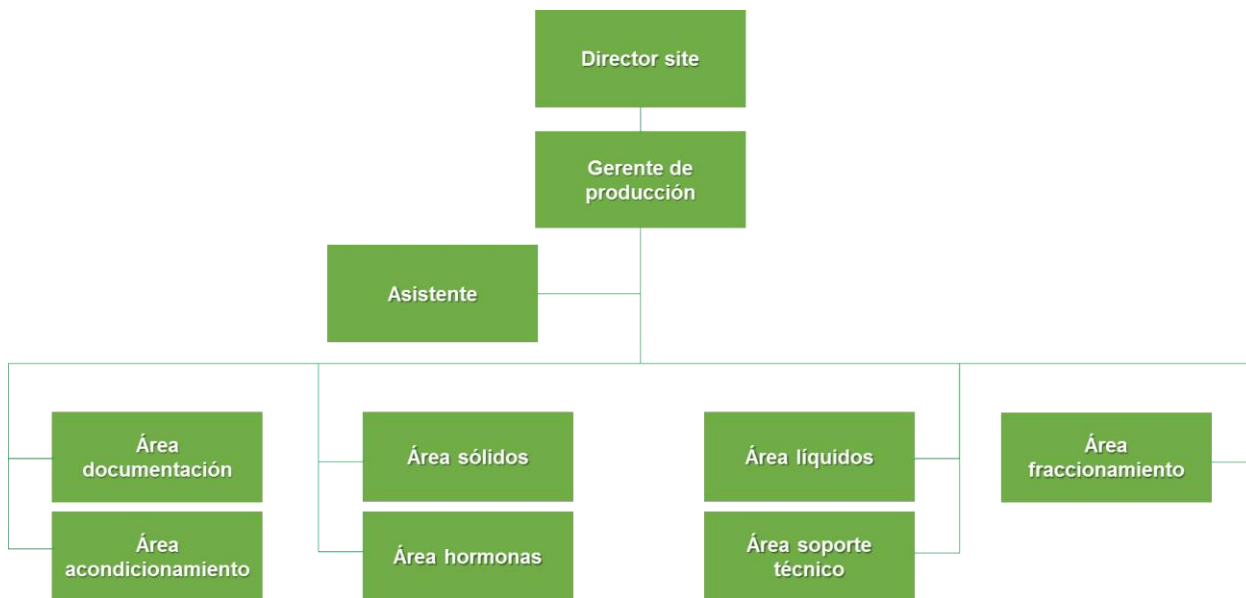


Figura 5: Organigrama gerencia de producción.

1.3.3 Área sólidos

El Área de sólidos corresponde al sector de la planta donde se fabrican formas farmacéuticas sólidas, posee aproximadamente 31 salas distribuidas entre salas de fabricación, bodegas, áreas de control y oficinas. Las salas de fabricación se distribuyen de la siguiente forma:

- 4 salas de granulación
- 3 salas de mezclado
- 3 salas de compresión
- 2 salas de encapsulado
- 3 salas de recubrimiento

La diferencia entre las salas de un mismo tipo es básicamente la capacidad de procesamiento para la que están diseñadas, lo que está relacionado, con las capacidades individuales de los equipos que tiene cada sala en su interior.

1.3.4 Área documentación

El área de documentación, es la responsable de crear y oficializar los registros escritos de cada uno de los productos que se fabrican en la planta. Una vez que estos documentos son aprobados, pueden ser utilizados para los lotes que serán manufacturados (Ver Anexo B). Los documentos contienen procedimientos y especificaciones que se deben cumplir y solicita al operador el registro de la información real bajo la que se fabricó el medicamento.

1.3.5 Problemática detectada

Cada una de las áreas que componen la gerencia de producción tiene que cumplir con las buenas prácticas de manufactura (GMP) que aseguran la fabricación uniforme y controlada según las normas de calidad, dependiendo del uso que se dará al producto. Entre los aspectos GMP más relevantes para la empresa se encuentran los siguientes [6]:

- Es un sistema que asegura que los productos son consistentemente fabricados y controlados, de acuerdo a los estándares de calidad.
- Está diseñado para minimizar los riesgos relacionados en cualquier producción farmacéutica que no puede ser eliminada a través de los ensayos del producto final.
- Abarca todos los aspectos de la producción desde los materiales de inicio, procesos, equipamiento, entrenamiento del personal, higiene, etc.
- Los procedimientos escritos detallados, son esenciales para cada proceso que se realice y que puede afectar la calidad de los productos terminados.
- Deben existir sistemas que entreguen pruebas documentadas de que los procesos son correctamente seguidos en cada etapa y momento del proceso de manufactura mientras el producto es fabricado.

Si alguna de las áreas de la empresa, en particular documentación y sólidos, no cumplen con alguna instrucción, procedimiento o especificación con la que debe ser fabricado el medicamento, incurren en lo que se denomina como desvío. Un desvío es un suceso inesperado que puede ser o no permanente en el tiempo y representa la detección de una falla o error. En la Figura 6, se pueden apreciar algunos ejemplos de lo que es un desvío en la manufactura de una forma farmacéutica sólida.

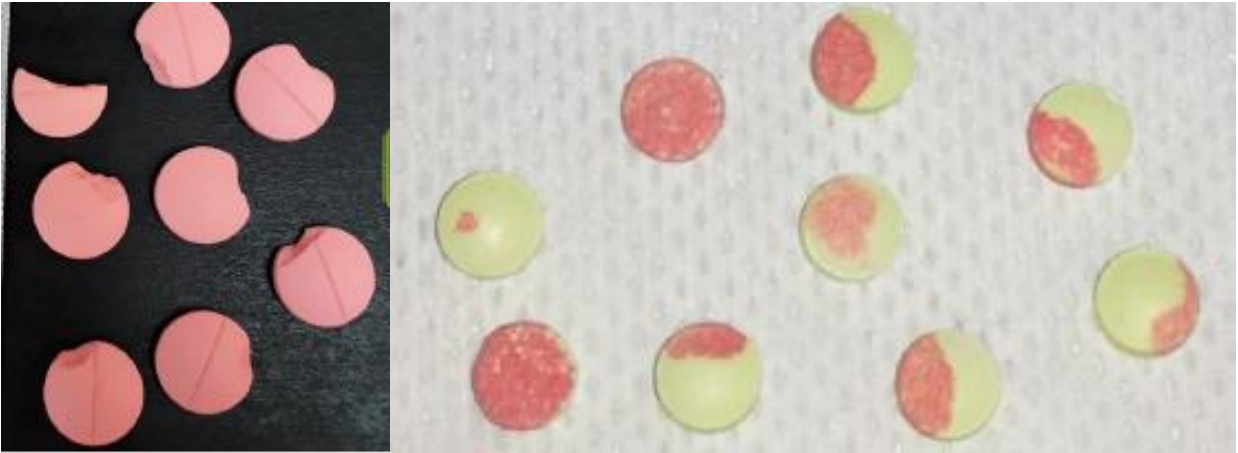


Figura 6: Desvíos de producción.

Durante el año 2016 se generó un total de 2.863 desvíos, de los que 2.045 correspondían solo a la gerencia de producción, mientras que durante 2017 la cantidad total de desvíos disminuyó a 751, de los cuales 417 fueron en producción, porcentualmente queda descrito en las Figura 7 y Figura 8. Cabe señalar que una gran cantidad de estos desvíos correspondían a fallas asociadas principalmente a la documentación y fabricación de medicamentos sólidos.

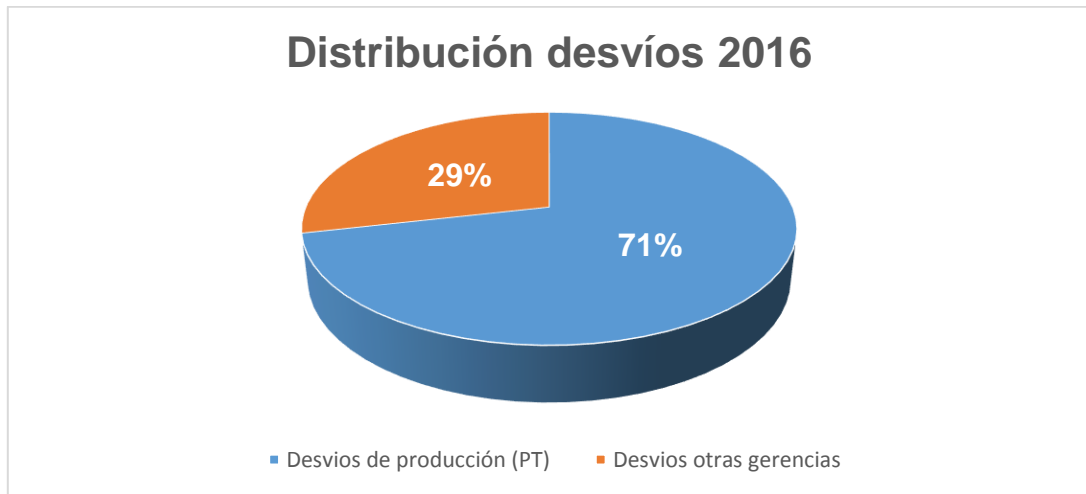


Figura 7: Distribución por gerencias desvíos 2016.

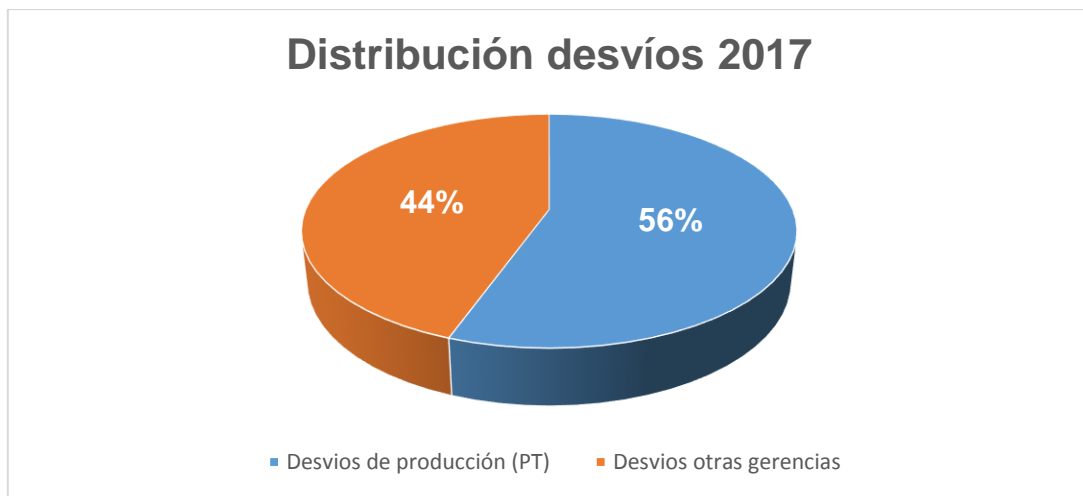


Figura 8: Distribución por gerencias desvíos 2017.

Al producirse un desvío, estos deben ser investigados para determinar la causa raíz que lo provocó, posteriormente se deben aplicar medidas correctivas y preventivas denominadas CAPAs cuyo propósito es evitar que se repita la causa identificada.

En este contexto, se enmarca la medida correctiva de elaborar un estándar que permita controlar y registrar distintas variables de operación, que resultan críticas para la fabricación de medicamentos, esto con el propósito reducir los errores durante la manufactura y recopilar la información necesaria para la mejora continua de los procesos de fabricación.

1.4 Industria farmacéutica y su regulación

1.4.1 Procedimientos operativos estandarizados

Para las empresas que producen en diferentes regiones del planeta, es fundamental asegurar que sus productos son iguales al ser producidos en un país u otro. En este contexto, la estandarización, es una herramienta de producción que uniforma las características de los productos a partir de una homologación de sus procesos productivos, permitiendo identificar un criterio único y óptimo, para la ejecución de diferentes tareas u operaciones. Una vez definido el proceso de estandarización, es necesaria su documentación para hacer posible su implementación sistemática, permitiendo con ello, mantener un registro interno del procedimiento.

Los procedimientos operativos estándar (SOP), solicitados por las buenas prácticas de manufactura (BPM), son documentos escritos requeridos para asegurar la uniformidad, reproducibilidad, consistencia y robustez de los productos y/o procesos. Estos documentos entregan explicaciones y descripciones generales, no circunscritas a un

producto, material u otro específico, y se utilizan para normar y documentar la realización de actividades. Tales documentos ayudan a los trabajadores a definir qué hacer con exactitud, y también constituyen una herramienta de evaluación y desempeño del personal. Estos documentos, también pueden ser utilizados durante auditorías internas y externas, y establecen un registro para controlar el proceso, minimizar desviaciones y aplicar medidas de mejora continua.

1.4.2 Normativa legal chilena.

Como se mencionó anteriormente, la industria farmacéutica se encuentra fuertemente regulada, en particular para el caso de Chile, el Instituto de Salud Pública (ISP) es la autoridad sanitaria encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos y de velar por el cumplimiento de las disposiciones legales existentes sobre la materia.

En el Decreto Supremo N°3/2010 se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, este reglamento, dicta las normas técnicas, administrativas y otros requisitos, que se deben cumplir para la importación, internación, exportación, producción, almacenamiento, tenencia y distribución de productos farmacéuticos, específicamente, regula el quehacer de los laboratorios farmacéuticos.

El párrafo quinto de dicho reglamento, trata sobre los procedimientos y registros que deben tener los laboratorios, en específico se solicita una constancia escrita de cada una de las operaciones realizadas en la producción y que debe ir en concordancia con las buenas prácticas de manufactura (BPM). A cada lote fabricado, le corresponderá un documento respectivo que detallará la metodología empleada para su fabricación, este documento se denomina Planilla de fabricación.

Según el Artículo 140°, la planilla de fabricación es el documento foliado, basado en las partes pertinentes de la fórmula maestra actualizada. Debe incluir, a lo menos, los siguientes datos [5]:

- a) Individualización del producto
- b) Cantidad a fabricar
- c) Número de serie asignado conforme a la clave autorizada
- d) Fechas de iniciación y de término de la fabricación
- e) Fórmula cualitativa y cuantitativa que deberá corresponder proporcionalmente a la fórmula autorizada en el registro sanitario.
- f) Materias primas que se utilicen en la fabricación del producto.
- g) Número de los boletines de análisis de las materias primas que se utilicen en la fabricación del producto.

- h) Rendimiento que teóricamente se puede esperar de las operaciones en las distintas fases de fabricación, límites de rendimiento admisibles y rendimiento real obtenido
- i) Procedimiento operativo estándar que incluya, a lo menos:
 - 1. Instrucciones detalladas y precauciones que hay que observar en el proceso de fabricación
 - 2. Individualización de todas las pruebas y análisis necesarios para la inspección de calidad durante cada una de las fases de producción, con indicación del nombre de las personas que ejecutaron dichas pruebas y análisis.
- j) Boletines de análisis del producto
- k) Todo otro antecedente sobre problemas especiales, incluyendo detalles, con la firma autorizada para cualquier desviación de la fórmula registrada.
- l) Nombre y firma del profesional responsable de la producción.

Estas consideraciones, para la planilla de fabricación, son de especial importancia para la realización de esta memoria, ya que sienta las bases con que debe ser elaborado el estándar para formas farmacéuticas sólidas.

1.4.2.1 Procedimiento de fabricación industrial

Las planillas de fabricación que se mencionan en el decreto supremo N°3, corresponden a lo que, actualmente en Grünenthal, se llama procedimiento de fabricación industrial (PFI), estos documentos contienen en general:

- La fórmula cualitativa y cuantitativa, que corresponde al listado de las materias primas utilizadas junto con su respectiva identificación y cantidades.
- Verificaciones de limpieza previa a cada operación unitaria.
- Verificación de materiales recibidos en cualquiera de sus fases, semielaborado o granel, previo a la operación unitaria.
- Listado de equipos y condiciones necesarias para concretar cada una de las operaciones unitarias.
- Una serie de pasos, que se deben realizar en cada operación unitaria con sus respectivas variables e intervalos de operación.
- Hojas de verificación de rendimientos teóricos y reales de producción.
- Hojas para verificar controles de calidad en la línea productiva.

Además, cada hoja de estos documentos, contiene la identificación del lote, número de orden de proceso, fecha de vencimiento, nombre del producto, entre otros.

1.5 Descripción del problema

Como se ha mencionado, la planta productiva cuenta con una configuración dinámica, esto porque, debe ser acondicionada para la fabricación de diferentes productos, lo que resulta en una amplia variedad de procesos. Dada la configuración dinámica de la planta, existe una amplia variedad de errores posibles o decisiones que diferencian a los productos, e incluso a lotes de un mismo producto, son estos errores los que se busca reducir, entre otros mediante el trabajo de tesis.

Actualmente, en Grünenthal, los procedimientos requieren de la medición de un conjunto importante de variables que podrían ser o no ser realmente necesarias para garantizar la calidad del producto, se buscara responder entonces ¿Cuál es el menor conjunto de variables a medir y controlar para lograr una calidad uniforme del producto?, ¿Este conjunto es igual cuando se cambia el producto? ¿Existen variables que actualmente no se controlen y son necesarias para disminuir errores en la producción? Entre otras que se podrán ir planteando durante el desarrollo de este trabajo.

Según lo anterior, es que surge la necesidad de establecer un estándar de fabricación que permita controlar y disminuir la variabilidad entre lotes de un mismo producto para lograr que la calidad sea homogénea y en cumplimiento con las normas legales establecidas. Este es el contexto del trabajo de título, orientado a la estandarización y configuración de procesos farmacéuticos para productos sólidos.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

Construir un estándar para uniformar el control de los procesos productivos de tipo sólido en una planta farmacéutica multipropósito.

1.6.2 Objetivos específicos

- Realizar un diagnóstico, por equipo, de todas las variables de operación medibles y actuables involucradas en el proceso productivo de la planta de sólidos.
- Decidir cuáles son las variables de operación relevantes para el proceso, mediante un análisis fisicoquímico de los cambios provocados sobre las materias primas y productos intermedios en las operaciones unitarias que componen el proceso.
- Realizar un análisis estadístico de los rendimientos obtenidos de los productos sólidos fabricados en la planta farmacéutica multipropósito, para clasificarlos según características comunes.
- Considerando los análisis anteriores, construir un estándar para los procesos de fabricación de fármacos de tipo sólido
- Diseñar un documento que sintetice el estándar para su implementación en los procesos de fabricación en planta de sólidos.

2 Diagnóstico de equipos y análisis fisicoquímico de variables de operación

Para comenzar, se realiza un diagnóstico del funcionamiento de los equipos productivos, qué variables de operación ofrecen y el posterior análisis fisicoquímico, sobre cómo estas variables influyen en el proceso de fabricación, para finalmente determinar cuáles de estas son críticas.

Los equipos se clasifican en 3 categorías de acuerdo con su función. Estas categorías son las siguientes:

- **Principales:** se considera que un equipo es principal si un cambio en sus variables de operación puede generar una alteración fisicoquímica y/o mecánica en el producto fabricado.
- **Auxiliares:** se considera que un equipo es auxiliar si su función es ayudar en el proceso, pero su participación no provoca un cambio fisicoquímico y/o mecánico en el producto.
- **Control:** se considera que un equipo tiene una función de control si permite realizar mediciones con las que se pueda determinar si la operación se realizó dentro de las especificaciones previamente establecidas.

Como se vio en la sección 1.3.3, existen salas de granulación, mezclado, compresión, encapsulado, recubrimiento y control de procesos. En cada una de estas salas, se pueden encontrar equipos que corresponden a algunas o todas las categorías antes mencionadas. A continuación, se entrega una descripción de lo que ocurre en cada una de las salas con sus respectivos equipos, y qué tipo de función cumplen en el proceso. Además, se ahonda en el principio de funcionamiento de los equipos principales, se presentan las variables de operación de cada uno y la elección de variables relevantes para el proceso.

2.1 Salas de granulación

En estas salas, se lleva a cabo el aumento del tamaño de partícula, mediante la acción del mezclado de las materias primas con un solvente líquido hasta lograr el tamaño de partícula requerido (granulación húmeda). Le sucede, el secado y molienda que otorgan las propiedades fisicoquímicas y reológicas necesarias, para dar conformidad al proceso en las etapas siguientes. Los equipos que se pueden encontrar en estas salas con sus respectivas funciones son los expuestos en la Tabla 2

Tabla 2: Equipos en salas de granulación.

Equipos	Clasificación
Granuladores	Principal
Secadores	Principal
Balanza termogravimétrica	Control
Volcador	Auxiliar
Molinos y mallas	Principal
Agitador	Auxiliar
Balanza	Control
Marmita	Auxiliar
Tamices	Principal

Cabe destacar, que en las 4 salas de granulación, los equipos utilizados sólo difieren en sus capacidades de operación.

2.1.1 Granuladores

Los granuladores corresponden a *high shear granulators* o granuladores de alta cizalla (corte) que son semejantes al expuesto en la Figura 9. Su estructura consta de un contenedor, una paleta mezcladora (impeller), una paleta de corte (chopper) y aspersores.

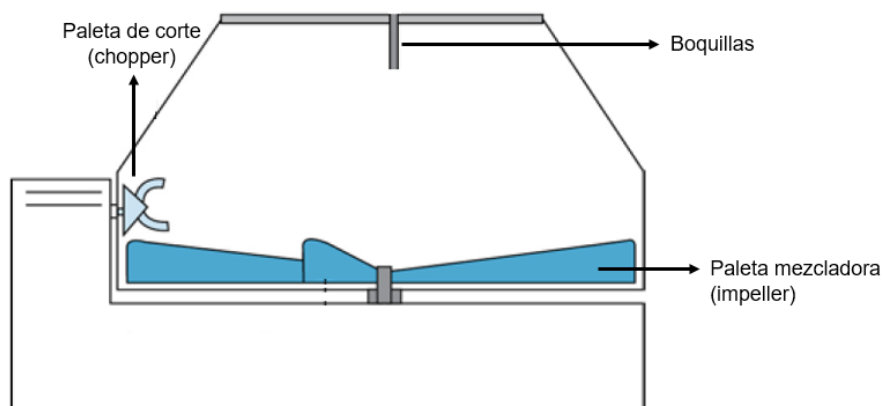


Figura 9: Esquema granulador de alto corte.

El principio de funcionamiento es el siguiente: los sólidos finos se depositan en el interior del granulador y se someten a una fuerza de corte ejercida por la paleta mezcladora, que en conjunto con la geometría del granulador, garantiza una mezcla homogénea de las materias primas. Luego que se realiza esta mezcla en seco, se procede a dosificar el líquido aglutinante, iniciando la interacción sólido-líquido, para aumentar el tamaño de partícula. La granulación, es determinada principalmente por la acción de la paleta mezcladora, mientras que la paleta de corte, corta los grandes aglomerados formados durante el proceso. El proceso anterior, queda representado en el esquema de la Figura 10.

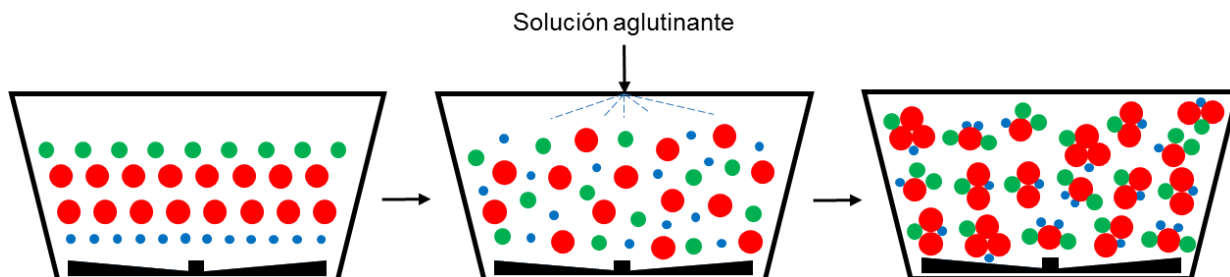


Figura 10: Funcionamiento de la operación de granulación.

La primera fase del mecanismo de transformación, es la nucleación; las partículas de sólidos finos se agregan debido a la interacción mediante puentes de hidrogeno para formar estructuras primarias denominadas núcleos. La segunda fase corresponde a la coalescencia; fenómeno en el que dos o más núcleos se unen para formar un gránulo. La unión entre núcleos, se debe a la fuerza de arrastre que se genera en el interior del granulador, debido al funcionamiento de la paleta mezcladora.

El proceso finaliza cuando que se ha alcanzado la distribución de tamaño de partícula necesario, sin embargo, la determinación de este punto, se realiza de manera indirecta en el equipo, ya sea por detención de acuerdo al tiempo de proceso o por la intensidad de corriente eléctrica consumida.

Como se mencionó anteriormente, entre los objetivos fundamentales del granulador están: el mezclado uniforme de las materias primas y el aumento del tamaño de partícula, hasta obtener la distribución de tamaño deseada. La determinación del tamaño de partícula se podría obtener mediante un análisis de granulometría, sin embargo, esta medición actualmente no se realiza y de efectuarse, sería en equipos de control externos al granulador. En la Tabla 3, se detallan las variables que poseen los equipos y sus rangos de operación.

Tabla 3: Resumen de variables y rangos de operación para equipos granuladores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.

	Granulación 1	Granulación 2	Granulación 3	Granulación 4
Código equipo	MCOM-001	MTKF-002	MCOM-002	MTKF-003
Capacidad nominal	150 L	Sin información	10 L	Sin información
Capacidad másica	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
Velocidad mezclador (impeller)	28 - 140 rpm	0-I-II	0-50 Hz	Lento / Rápido
Velocidad picador (chopper)	600 - 3.000 rpm	0-I-II	0-50 Hz	Lento / Rápido
Intensidad de corriente eléctrica mezclador.	N/A	Ampere	N/A	Ampere
Intensidad de corriente eléctrica picador	N/A	Ampere	N/A	Ampere
Temperatura interior	N/A	0 - 120 °C	N/A	Celsius
Tiempo de proceso	N/A	0 - 99 min 0 - 59 s	0 - 99 min	0 - 9.999 min 0 - 59 s

De la Tabla 3, se observa que, aunque el diseño y funcionamiento de los equipos es comparable, las variables operativas que poseen no lo son, entre estas se encuentran, las intensidades de corriente eléctrica, temperatura y tiempo de proceso.

Además, hay variables de operación, que son extensivas a todos los equipos, como las velocidades de chopper e impeller, sin embargo, las unidades de medición son desiguales. En el caso de los equipos MTKF-002 y MTKF-003, las velocidades de giro de las paletas, están definidas por unidades arbitrarias que no son representativas, mientras que en el equipo MCOM-002, la velocidad de giro, está en unidades de frecuencia, lo que permitiría establecer una relación con la cantidad de giros que realiza la paleta por minuto, no obstante, esta relación no necesariamente es lineal.

Por otra parte, ningún granulador tiene variables operativas que regulen la dosificación de solución aglutinante, esta operación se realiza de forma manual, por lo tanto, no existe control sobre el tamaño de la gota aplicada, ni sobre el flujo volumétrico, parámetros críticos para determinar la granulometría y por consiguiente, la calidad del proceso de granulación [7].

A continuación, se analiza la influencia de las variables descritas en la Tabla 3 sobre el proceso de granulación y se incluye el análisis de otras que pudiesen estar relacionadas.

- **Densidad:** al ser mezclas heterogéneas de sólidos finos, se habla de densidad aparente y densidad compactada. La densidad aparente es la densidad del material considerando los espacios de aire que se forman entre las partículas sólidas (poros), según la Ecuación 1. Mientras que, la densidad compactada corresponde a la densidad sin considerar poros, matemáticamente descrita por la Ecuación 2, para lo que se utilizan diferentes metodologías de compactación [8].

$$\rho_{ap} = \frac{m_s + m_{aire}}{V_s + V_{aire}}$$

Ecuación 1

ρ_{ap} : Densidad aparente.

m_s : Masa sólido.

m_{aire} : Masa aire.

V_s : Volumen sólido.

V_{aire} : Volumen aire.

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

Ecuación 2

Este parámetro podría resultar innecesario por sí solo, considerando que las densidades mencionadas pueden variar según la muestra y su grado de compactación, sin embargo, conocer un rango promedio de densidad resulta útil para caracterizar cada mezcla y predecir o estudiar comportamientos al manipularlas, además, es determinante para establecer las capacidades reales de los equipos y con esto, el éxito de la operación de granulación.

- **Capacidad nominal y másica:** el tamaño de los granuladores viene definido por el fabricante de acuerdo a una capacidad nominal expresada en unidades de volumen. Esta capacidad, define el nivel máximo de producción del equipo, sin embargo, se utilizan para granular mezclas de sólidos finos, que están determinados por una magnitud de masa y no de volumen. Al desconocer la densidad del material, se desconoce el volumen que ocupará en el interior del equipo, poniendo en riesgo la calidad del proceso.

Entonces, surge la capacidad másica, como análoga a la nominal, salvo que se encuentra expresada en unidades de masa. Para este propósito generalmente se emplea una densidad referencial de 0,5 kg/L, no obstante, es necesario considerar que esta densidad de cálculo es solo referencial, por lo que, si la mezcla tiene una densidad menor, es posible sobrecargar el equipo, o que afectaría el proceso.

- **Velocidad impeller y chopper:** corresponden a la rapidez de giro, tanto de la paleta mezcladora como de la paleta de corte. La combinación de estas velocidades es relevante en el proceso, ya que proporcionan la energía cinética a las partículas sólidas de acuerdo a la Ecuación 3, por lo que, a mayor velocidad de agitación, mayor será la energía que tengan las partículas, favoreciendo la dispersión y el contacto entre los componentes y con ello, el aumento en el tamaño de los gránulos.

$$E = \frac{1}{2} \cdot m \cdot v^2$$

Ecuación 3

- **Granulometría:** es un análisis para determinar la distribución de los tamaños de partículas presentes en una mezcla de sólidos heterogéneos. Al ser partículas de forma irregular, su tamaño, queda determinado por el diámetro de una esfera que tendría el volumen equivalente a la partícula estudiada.

Mantener el control sobre el tamaño de partícula generado, es importante por dos razones, la primera, para asegurar la homogeneidad en la composición de los gránulos, objetivo crítico que garantiza la eficacia y seguridad en la aplicación de medicamentos. Segundo, y relacionado con el punto anterior, previene la segregación del granulado, ya sea por la filtración de finos entre los espacios intergranulares, diferencias de densidad u otros.

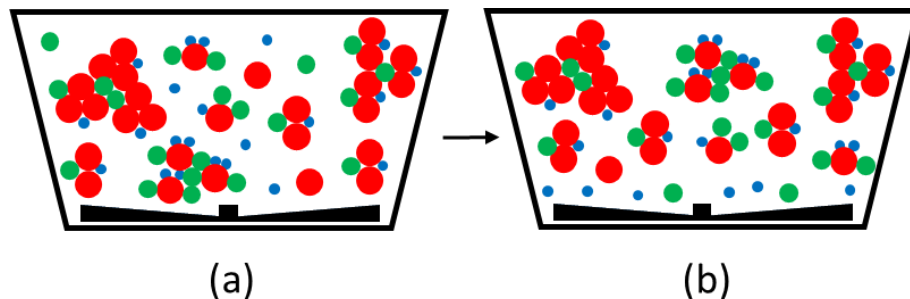


Figura 11: Fenómeno de segregación. (a) mezcla de gránulos con una distribución de tamaño de partícula amplio. (b) segregación de partículas y formación de estratos de acuerdo al tamaño.

En la Figura 11, se observan gránulos de diferentes tamaños junto con algunas partículas sin granular. Cuando existe una proporción semejante entre los diferentes tamaños de gránulos, es decir, cantidades similares de gránulos para cada tamaño y además, una diferencia amplia entre el tamaño de la partícula más grande en contraste con la partícula más pequeña, los finos se filtrarán hacia la base del contenedor.

En la empresa, la segregación puede verse favorecida porque, una vez finalizado el proceso de granulación o mezclado, el producto se descarga a contenedores que son trasladados hacia bodegas para su almacenaje. En estos lugares, pueden permanecer desde algunas horas hasta un par de días, privilegiando la segregación y estratificación de la mezcla, lo que eventualmente, generaría problemas en la etapa de compresión, como se explicará más adelante.

Índice de fluidez: la fluidez, es una propiedad de los materiales en que las moléculas o partículas que lo conforman, presentan poca cohesión entre ellas, es por esta razón que adquieren la forma del recipiente que los contiene. Para sólidos granulados, la fluidez, está determinada principalmente por: la forma del gránulo, la distribución de tamaños de partículas, la cohesión entre ellos, la adhesión de los gránulos con la superficie de los equipos, cargas electrostáticas y la humedad.

El índice de fluidez, informa la capacidad que tiene, en este caso, el granulado para fluir libremente. Es relevante pues permite caracterizar la reología de la mezcla granular.

Existen diversos métodos para cuantificar el flujo del granulado entre los que se encuentran: ángulo de reposo, velocidad de flujo y estudios de densidad, que incluyen el índice de Hausner y Carr. Como anteriormente se recomendó el estudio de la densidad aparente y compactada, con estos datos, y por la simplicidad operacional que conlleva, se puede determinar el índice de Hausner, según la Ecuación 4. Este índice, evalúa la importancia relativa de las interacciones entre las partículas que componen el granulado, mientras mayor sea la fluidez del material, estas interacciones deberían ser menores, por lo que, tanto la densidad aparente como la densidad compactada deberían ser similares y como consecuencia, su cociente cercano a 1 [8].

$$H = \frac{\rho_c}{\rho_a} = \frac{m/V_c}{m/V_a} = \frac{V_a}{V_c}$$

Ecuación 4

H: Índice de Hausner.

ρ_c : Densidad compactada.

ρ_a : Densidad aparente.

m: Masa

V_c : Volumen compactado.

V_a : Volumen aparente.

- Flujo de dosificación y tamaño de gota de la solución aglutinante:** como ya se ha mencionado, la granulación requiere de la adición de una solución aglutinante, la forma como se dosifique dicha solución, determinará el mecanismo por el que ocurra el proceso de nucleación y con esto, las propiedades del gránulo. En la Figura 12, se aprecian dos modos diferentes para aplicar la solución aglutinante, en el primer caso la solución se agrega por aspersores, mientras que en la Figura 12 b), la incorporación se realiza mediante un flujo continuo de solución.

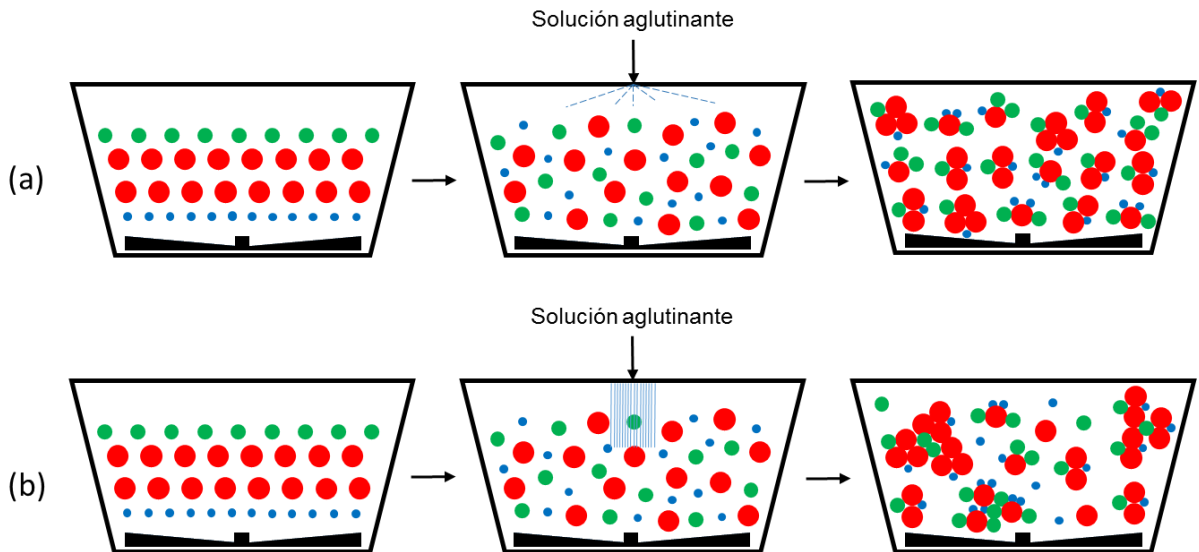


Figura 12: Dosificación de solución aglutinante. (a) dosificación mediante aspersores. (b) dosificación flujo continuo.

El tamaño de la gota de aglutinante, con respecto al tamaño de las partículas de sólidos finos, determina dos mecanismos de nucleación que son: nucleación por distribución y nucleación por inmersión [9]. El mecanismo de distribución, sucede cuando el diámetro de la gota (d_g), es menor que el diámetro del sólido (d_s), las gotitas de aglutinante se distribuirán sobre la partícula sólida, como se observa en la Figura 13(a), la formación del gránulo se producirá por las colisiones entre los núcleos húmedos, pudiendo quedar intersticios de aire entre ellos.

Por el contrario, si d_g es mayor que d_s , entonces ocurrirá la nucleación por inmersión, en este caso, las partículas de finos se adhieren a una gran gota de aglutinante, como se presenta en la Figura 13(b), resultando un núcleo saturado en aglutinante.

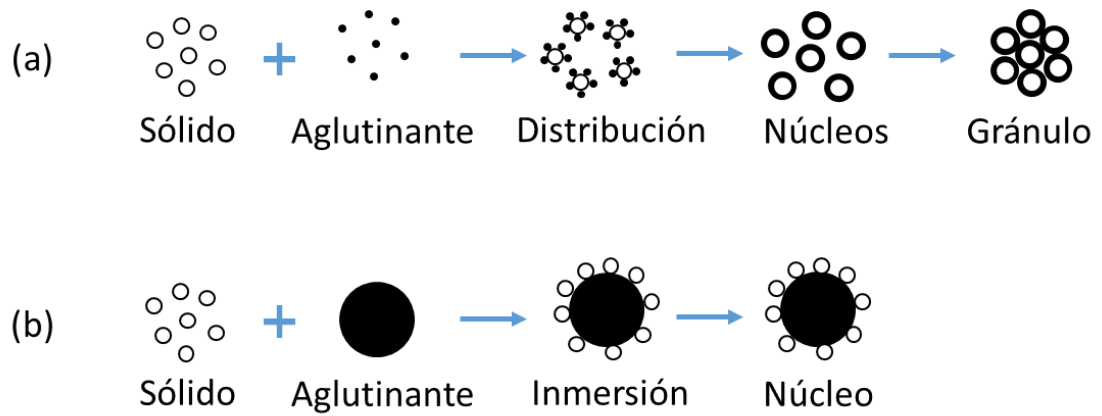


Figura 13: Mecanismos de nucleación.

De lo anterior, se deduce que mientras mayor sea el tamaño de gota del aglutinante dosificado, predominará la nucleación por inmersión, por lo tanto, los gránulos formados serán de mayor tamaño y densidad que los resultantes de la nucleación por distribución. Sin embargo, existe el inconveniente, que a mayor tamaño de gota, el mecanismo de granulación se vuelve poco reproducible, ya que el crecimiento es controlado por coalescencia, que es un proceso aleatorio [7], lo que podría ocasionar una amplia distribución en el tamaño de partícula resultante.

- **Intensidad de corriente eléctrica:** en el eje del motor del equipo, se mide el consumo de potencia. La potencia se define según la Ecuación 5, como el trabajo realizado durante un periodo de tiempo. El trabajo, en el caso del granulador, es la energía que necesita la paleta mezcladora, para generar una fuerza, que cambie el estado de inercia del material contenido en el interior del granulador. Esta potencia física, se relaciona con una potencia eléctrica, que refleja el consumo de energía eléctrica del equipo, necesario para realizar dicho trabajo, esta relación se describe en la Ecuación 6.

$$P = \frac{W}{\Delta t}$$

Ecuación 5

P : Potencia
 W : Trabajo.
 t : Tiempo.

$$P = I \cdot V$$

Ecuación 6

P : Potencia eléctrica.
 I : Intensidad de corriente eléctrica.
 V : Diferencia de potencial.

Las variaciones en la potencia eléctrica consumida (P), se reflejan principalmente por cambios en la intensidad de corriente (I), ya que, se toma el supuesto que la diferencia de potencial suministrada por la fuente permanece constante.

De acuerdo a lo anterior, la potencia consumida va a depender de las características de los materiales contenidos en el equipo granulador y las condiciones de operación. Por ejemplo, sólo por verter la solución aglutinante dentro del granulador, se necesitará mayor intensidad de corriente (I) para mantener un nivel de agitación constante, ya que aumenta el trabajo realizado debido al incremento de masa. En contraparte, si aumenta la velocidad de agitación de la paleta mezcladora, aumentará la potencia eléctrica consumida (P), por el aumento de la intensidad de corriente (I). Por lo que, la intensidad de corriente por sí sola, solo entrega información sobre el trabajo realizado y no asegura el aumento uniforme de las partículas. Sin embargo, se utiliza actualmente en algunos productos, como indicador del punto final del proceso de granulación, es decir, cuándo se alcanza el tamaño de partícula necesario, pero, considerando que la aplicación de solución aglutinante no es uniforme, parece no ser un indicador apropiado de término del proceso.

Finalmente, al ser una mezcla sólida heterogénea discontinua, se debería determinar una relación entre la intensidad de corriente y el tamaño de partícula alcanzado, manteniendo constantes las variables de operación restantes, de este modo, la detención del proceso, por medición de intensidad de corriente, podría ser un método viable para finalizar la granulación.

A modo de resumen, se presentan en la Tabla 4, las variables estudiadas y su utilidad para asegurar la estabilidad y éxito de la operación de granulación. Cabe destacar que, el seguimiento de la intensidad de corriente eléctrica, sólo será útil si se mantienen las condiciones de velocidad y flujos de dosificación constantes.

Tabla 4: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos granuladores.

Equipo:		Granulador
Objetivo del equipo:		Aumento del tamaño de partícula y mezclado uniforme
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Capacidad nominal y capacidad másica aprox.	Velocidad impeller	Índice de fluidez
Velocidad impeller	Velocidad chopper	Granulometría
Velocidad chopper	Flujo aglutinante y tamaño de gota	-
Flujo aglutinante y tamaño de gota	Intensidad de corriente eléctrica (impeller)	-
Tiempo de proceso	-	-

2.1.2 Secadores

Los secadores, corresponden a secadores del tipo lecho fluido, como el que se puede apreciar en la Figura 14; está compuesto por: un ducto que provee la entrada de aire caliente, un contenedor, la zona de secado, una zona filtrante y en la parte superior un ducto para el aire de salida.

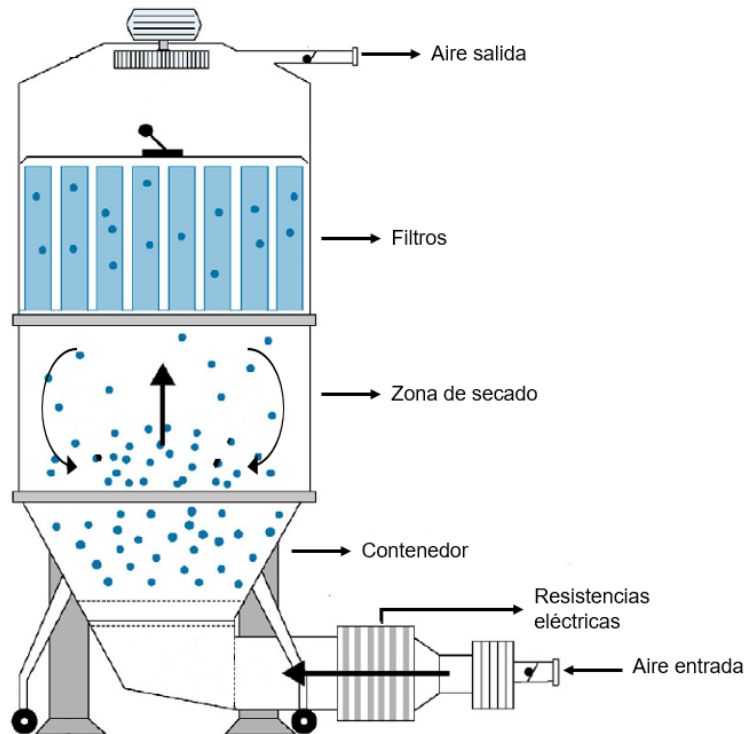


Figura 14: Esquema secador lecho fluido.

El principio de funcionamiento de un secador, es la transferencia de la masa de agua desde un sólido a un gas. Para ello, el equipo cuenta con un flujo auxiliar de aire que entra por la parte inferior del equipo, donde se calienta al pasar por un conjunto de resistencias eléctricas, asciende hasta el contenedor que en su interior almacena el material granular, para posteriormente, elevar el granulado hasta la zona de secado, esto permite la expansión del material, lo que favorece el proceso secado debido al aumento de la superficie de contacto sólido-gas, como se puede apreciar en la Figura 15. Finalmente en la parte superior del secador, existe una zona con filtros, que evitan que las partículas livianas abandonen el equipo junto con el aire de salida, disminuyendo las pérdidas de material.

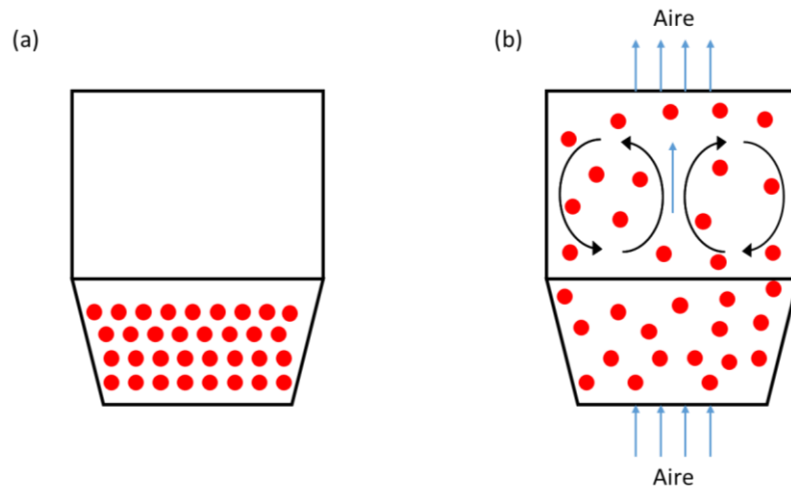


Figura 15: Funcionamiento secador lecho fluido. (a) granulado previo a la inyección de aire. (b) movimiento del granulado posterior a la inyección de aire en el equipo. Las flechas en negro indican el movimiento convectivo que siguen las partículas en el interior del equipo.

El secado de los gránulos, sucede mediante la evaporación del líquido aglutinante. La evaporación es principalmente, un proceso de transferencia de masa que ocurre en dos pasos: primero el transporte de agua desde el gránulo, hasta su propia superficie, según la ley de Fick, descrita en la Ecuación 7 y segundo la transferencia de líquido desde la superficie del gránulo al aire, obedeciendo una ecuación de transferencia convectiva. El proceso de evaporación entonces, depende especialmente de un transporte interno y otro externo esquematizado en la Figura 16.

$$J = D \frac{\partial C}{\partial x}$$

Ecuación 7

J : Flujo de transferencia

D : Coeficiente de difusión

C : Concentración de la sustancia estudiada

x : Dimensión del espacio en la que se estudia la transferencia

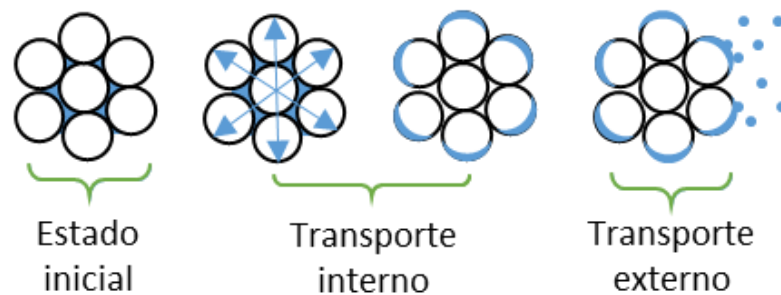


Figura 16: Transferencia de masa desde un gránulo al aire, mediante un fenómeno de transporte interno (difusión) y otro externo (convección).

Existe además, una transferencia de calor secundaria, asociada al cambio de fase líquido-gas. Durante la evaporación, la transferencia de masa y cambio de fase que sucede en la capa límite, provoca una demanda de energía que debe ser suplida. La transferencia de calor, ocurre desde el aire caliente hacia el granulo por convección forzada, según la Ecuación 8.

$$Q = h \cdot A_s \cdot (T_s - T_b)$$

Ecuación 8

Q : Flujo de calor

h : Coeficiente global de transferencia de calor

A_s : Área de transferencia del sólido

T_s : Temperatura de la superficie del sólido

T_b : Temperatura del *bulk* del fluido

El proceso finaliza cuando se ha alcanzado la humedad necesaria para el granulado, lo que se determina mediante la toma de una muestra que es depositada en un equipo de control externo al secador (balanza termogravimétrica), y que mide la humedad residual.

El objetivo fundamental del secador, es generar la pérdida de humedad hasta el valor necesario, por medio de la evaporación de un solvente, permitiendo mejorar las características reológicas que influyen en la manipulación del granulado. En la Tabla 5, se detallan las variables que posee cada equipo con sus respectivos rangos de operación.

Tabla 5: Resumen de variables y rangos de operación para equipos secadores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.

	Secado 1	Secado 2	Secado 3	Secado 4
Código equipo	SLFG-001	SLFG-002	SLFC-001	SLFS-001
Capacidad nominal	sin información	270 L	sin información	sin información
Capacidad másica aproximada	sin información	135 kg	sin información	sin información
Flujo volumétrico de aire de entrada	niveles 0-1-2-3-4-5-6-7	1 - 3.000 m ³ /h	80 - 300 m ³ /h	1.000 - 3.100 m ³ /h
Temperatura aire de entrada	0-400°C	25-100 °C	0-99 °C	10 - 80 °C
Temperatura aire de salida	°C	°C	°C	°C
Temperatura interior secador	N/A	N/A	°C	°C
Tiempo de secado	seg/min/hr	1 - 600 min	seg/min	0 - 59 seg 0 - 9.999 min
Tiempo entre agitaciones de filtro	N/A	1 - 950 seg	N/A	1 - 9.999 seg
Tiempo de agitación filtro	N/A	1 - 999seg	N/A	N/A
Cantidad de vibraciones de filtro	N/A	N/A	N/A	1 - 10

De la Tabla 5, se puede observar que en general, los 4 secadores son comparables en cuanto a la temperatura del aire de entrada, el tiempo del proceso y flujo volumétrico de aire de entrada, sólo el secador SLFG-001 difiere en la forma de ajustar el flujo, ya que viene dado por la apertura del ducto que transporta el aire cálido hacia el lecho de granulado. El paso de aire, se controla mediante una válvula graduada entre 0 y 7, con 0 la ausencia de flujo y 7 el flujo máximo.

Con respecto a la temperatura de aire de entrada, todos los secadores presentan un rango de operación común entre 25-80°C, lo que es relevante para homologar procesos en los diferentes equipos, especialmente cuando se trata de granulados con principios activos termolábiles.

Por último, en 2 de los 4 secadores, existe una opción automática de limpieza de los filtros, sin embargo, este proceso no es relevante y sólo representa una ventaja comparativa, en términos de disminuir las pérdidas de semielaborado y mejorar tiempos operacionales, versus hacer la limpieza manualmente.

A continuación, se analizará la influencia de las variables relevantes, descritas en la Tabla 5, para el proceso de secado. Se incluye también, el análisis de otras variables, que pueden afectar el proceso.

- **Capacidad másica:** en esta operación es importante definir capacidades másicas, ya que, si existe un material denso y dadas las restricciones de flujo para el aire de entrada (flujo máximo), podría no alcanzarse la velocidad mínima de fluidización, perjudicando la fluidización y con esto el secado, por lo que, se debería evaluar en función de la densidad, la cantidad de carga para el equipo.
- **Temperatura y flujo de aire de entrada y tiempo de secado:** estas 3 variables, están estrechamente relacionadas para obtener la calidad final de secado. Para estudiar lo anterior, se recordará la Ecuación 8 a continuación.

$$Q = h \cdot A_s \cdot (T_s - T_b)$$

Q : Flujo de calor

h : Coeficiente global de transferencia de calor

A_s : Área de transferencia del sólido

T_s : Temperatura de la superficie del sólido

T_b : Temperatura del *bulk* del fluido

Aunque, no se observa una relación directa con el flujo volumétrico, este término viene incorporado en el coeficiente global de transferencia h , que representa una correlación simplificada entre el estado del fluido y las condiciones de flujo, generalmente se le conoce como una propiedad de flujo [10].

Además, la transferencia de calor aumenta, con el incremento del gradiente de temperatura entre el sólido y el fluido ($\Delta T = T_s - T_b$), como durante la granulación, no existe un control sobre la temperatura de la mezcla, la única forma de modificar el gradiente de temperatura sólido-gas, es manipulando la temperatura del aire de entrada (gas).

También en la Ecuación 8, existe la variable A_s , que representa el área superficial total de contacto entre sólido y gas durante la transferencia, si bien esta variable no se puede manipular en el secado, se podría mejorar previo a esta operación, mediante un proceso de molienda o tamizado.

Finalmente, el flujo de calor (Q) se encuentra expresado generalmente en unidades de potencia, de *watt/s*, por lo que existe una relación inversamente proporcional

entre el tiempo y las variables A_s , ΔT y h , por esta razón, al incrementar cualquiera de estas variables, en conjunto o por separado, se tendrá el efecto global de aumentar el flujo de calor transferido durante un periodo de tiempo constante.

Finalmente, se presentan en la Tabla 6, las variables estudiadas y una clasificación que define su utilidad en la operación de secado.

Tabla 6: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos secadores.

Equipo:		Secador
Objetivo del equipo:		Pérdida de líquido mediante evaporación de solventes
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Capacidad nominal y capacidad másica aprox.	Flujo volumétrico aire de entrada	Humedad residual
Flujo volumétrico aire de entrada	Temperatura de aire de entrada	-
Temperatura de aire de entrada	-	-
Tiempo de secado	-	-

Entonces, como el objetivo es la evaporación de un solvente, una variable de operación ideal, sería la medición de humedad residual del granulado. Actualmente ésta es controlada con un equipo especial, pero no puede ser medida durante la operación, no obstante puede quedar determinada por la temperatura y flujo del aire de entrada.

2.1.3 Molinos

En planta, existen 2 tipos de molinos, el primero es un molino de tamiz cónico, mientras que el segundo, es un molino de funcionamiento bimodal, una para la conminución y otra de corte. Estos molinos pueden alcanzar diferentes tamaños de partícula de acuerdo a la configuración de sus partes y las variables de operación utilizadas. El material resultante, se clasifica de acuerdo al tamaño de partícula alcanzado, de la siguiente forma [11]:

- **Conminución gruesa:** tamaño mayor a $840 \mu m$
- **Conminución intermedia:** tamaño entre $75- 840 \mu m$
- **Conminución fina:** tamaños mayores a $1 \mu m$ e inferiores a $75 \mu m$
- **Conminución ultra fina:** aproximadamente $1 \mu m$

Durante el proceso, los molinos son utilizados con 2 propósitos diferentes, previo al proceso de granulación, para aumentar el área superficial de contacto entre las materias y luego del secado, para uniformar el tamaño final de los gránulos.

A continuación, se detallan las partes que componen el molino cónico y de corte, junto con su principio de funcionamiento, para posteriormente analizar las variables que determinan la operación.

Molino cónico: este molino está compuesto por un tamiz de forma cónica y un brazo rotatorio, ambos insertos en una tubería metálica, como se observa en la Figura 17. Su funcionamiento es el siguiente: el material ingresa por la parte superior de la tubería cayendo por gravedad hacia la zona de molienda, al entrar en contacto con el brazo rotatorio, el material es forzado a atravesar el tamiz cónico, por lo que, la forma y tamaño de las partículas, se encuentra determinado por la abertura del tamiz utilizado, en combinación con la velocidad de rotación y forma de las aspas del brazo rotatorio.

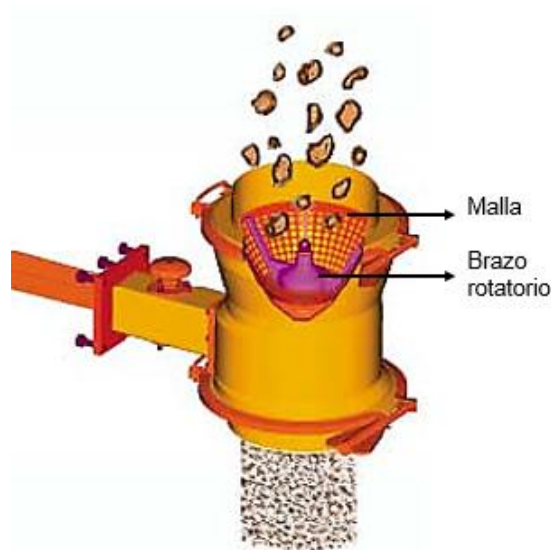


Figura 17: Esquema molino cónico.

Tanto la geometría del brazo, como la malla cónica utilizados, no corresponden a variables de operación propiamente tal, ya que son piezas auxiliares del molino y están definidas por el fabricante.

Molino de corte: este molino está compuesto por un eje que rota, en cuya superficie longitudinal tiene adosadas aletas. Estas aletas poseen una forma diferente en cada uno de sus lados, descritas en la Figura 18, por lo que dependiendo de la orientación en que se instale el eje, se puede lograr la disminución de tamaño por efecto de corte (cuchillos) o de impacto (martillos). Por debajo del rotor, se ubica una malla tamiz que permite homogenizar el tamaño de partícula, como se observa en la Figura 19.

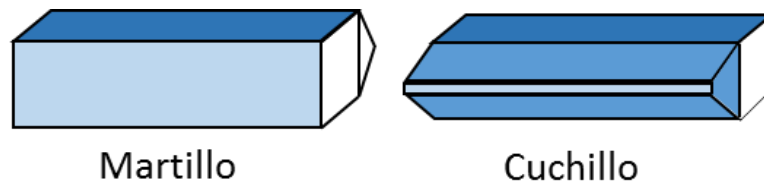


Figura 18: Esquema de las aletas del molino de corte.

El principio de funcionamiento queda determinado entonces, por la disposición del rotor. La posición cuchillo, corta el material granular, mientras que en la posición martillo, el material se golpea contra las caras internas del molino provocando la deformación y posterior ruptura del aglomerado. Dependiendo de la configuración, se obtendrá un tamaño de partícula diferente, la configuración cuchillo logra una conminución gruesa, entre 500 y 50.000 μm , mientras que martillo genera una conminución fina.

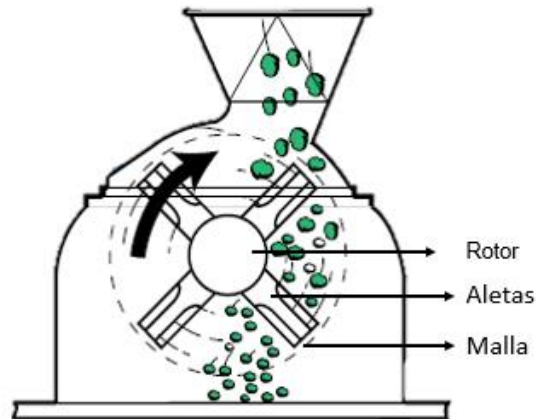


Figura 19: Esquema molino de corte.

Si bien, el equipo puede ser adaptado a diferentes productos, tiene un efecto no deseado sobre ellos: la potencia de generación de calor, aumenta conforme crece la velocidad de rotación, aumentando la temperatura del rotor. En la Figura 19 se observa que esta parte del molino se encuentra en contacto directo con el material granular, por ello, un aumento en la temperatura de la pieza, puede tener consecuencias importantes en materiales sensibles a la temperatura.

El proceso finaliza una vez que todo el granulado ha pasado por el molino adquiriendo un tamaño de partícula homogéneo. El objetivo principal de este equipo, es evitar la presencia de grandes aglomerados en las etapas siguientes del proceso, por lo tanto, son responsables de homogenizar el tamaño de los gránulos manteniendo una distribución reducida de tamaños de partícula.

Las variables de operación de ambos tipos de molinos, se encuentran expuestas en la Tabla 7, presentada a continuación.

Tabla 7: Resumen de variables y rangos de operación para molinos. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo. Los datos en negro corresponden a información recopilada de las fichas técnicas de los equipos.

	Molienda 1	Molienda 2	Molienda 3	Molienda 4
Código equipo	MOCO-002	MOFM-001	MOFM-002	MOFM-003
Flujo másico	1.000-2.500 kg/h	sin información	sin información	sin información
Velocidad rotor	500 - 2.500 rpm	0 - 7.200 rpm	0 - 7.200 rpm	0 - 7.200 rpm
Velocidad molino	0 - 50 Hz	0 - 50 Hz	0 - 50 Hz	0 - 45 Hz
Posición	N/A	cuchillo/martillo	cuchillo /martillo	cuchillo/martillo
Tamaño de malla	C-0,6; C-0,7; H-1,0; H-1,5; H-2,5; H-4,0;H-5,0	N° 20 al 79	N° 20 al 79	N° 20 al 79

En la Tabla 7, La velocidad del rotor, es un dato técnico de fabricación que no es manipulable directamente, puesto que, el control de su velocidad está sujeto a la programación de una frecuencia. Además, se observa que los últimos 3 molinos, no cuentan con información sobre los flujos másico que son capaces de procesar por unidad de tiempo, lo que podría provocar resultados impredecibles.

Como se ha mencionado, el objetivo del molino es la reducción y uniformidad del tamaño de partícula, por lo tanto, a continuación se analizan las variables que pueden determinar este objetivo.

- **Velocidad molino:** es la velocidad con la que gira el rotor del molino, esta variable es determinante para definir el tamaño de las partículas, ya que, un incremento en la velocidad, aumenta la energía cinética de las partículas (Ecuación 3), lo que propicia el choque partícula-partícula y partícula-equipo, aumentando la probabilidad de fractura y obteniéndose, como consecuencia, un menor tamaño de partícula.

Por otra parte, en los molinos de corte, un aumento en la velocidad, implica que las partículas entrarán en contacto con el tamiz, con un ángulo de incidencia horizontal (relativo a la posición del tamiz), lo que significa que las partículas tendrán un tamaño menor debido a que el espacio para atravesar el tamiz disminuye y por lo tanto, aumenta la probabilidad de choque con las paredes del equipo. En contraste, una disminución en la velocidad, permite un ángulo de incidencia vertical favoreciendo el paso de partículas de mayor tamaño, como se observa en la Figura 20 [12]

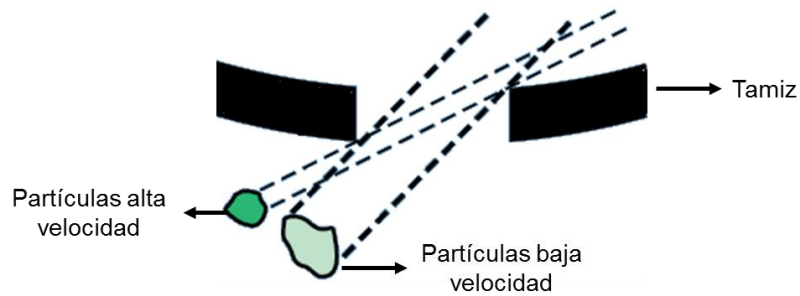


Figura 20: Incidencia en tamiz debido a la velocidad de rotor.

Por esta razón, el control sobre la velocidad es determinante para que evitar la generación de finos, que como se explicará más adelante, entorpecen el proceso de compresión.

En la Tabla 7, se aprecia que la relación entre la velocidad del molino y la velocidad del rotor no es lineal, ya que, de acuerdo a la definición de frecuencia; una frecuencia máxima de 50 Hz, corresponderían a 3.000 *ciclos/minuto*, lo que no coincide con la velocidad máxima del rotor de 7.200 *revoluciones/minuto*. Por lo tanto, se necesita establecer la relación entre la velocidad del molino (frecuencia) y velocidad del rotor, esto debido a que, el aumento en 1 Hz, puede significar un incremento importante en la velocidad del rotor.

Para culminar el análisis de este equipo, en la Tabla 8, se expone la utilidad de cada variable.

Tabla 8: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos de molienda.

Equipo: Molinos		
Objetivo del equipo: Reducción y uniformidad del tamaño de partícula		
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Flujo másico	Velocidad molino	Granulometría
Velocidad molino	-	-

Finalmente, considerando que los tamices presentes en los molinos, sólo restringen el paso de partículas por un diámetro máximo y no mínimo, es deseable limitar la generación de finos, controlando la velocidad de los molinos.

2.1.4 Tamices

Los tamices son utilizados previo al proceso de granulación, para deshacer protuberancias que presentan las materias primas, lo que ayuda a aumentar el área superficial, beneficiando el proceso de granulación. Aunque los tamices son manuales y por lo tanto, no hay variables de operación que se puedan imponer, se considera como un equipo principal, ya que el cambio de tamiz determina el tamaño de partícula que se obtendrá.

2.2 Salas de mezclado

Estas salas tienen una doble funcionalidad, sirven para llevar a cabo lo que actualmente se conoce como mezclado final, en que al granulado obtenido previamente, se le adicionan excipientes que sirven para mejorar propiedades reológicas y/o fisicoquímicas y también, se puede efectuar la granulación vía seca, donde se incorporan directamente todas las materias primas en el interior del mezclador y el aumento del tamaño de partícula se produce por la acción de fuerzas electrostáticas que se generan entre los distintos componentes de la mezcla.

El objetivo principal del mezclado, es asegurar una distribución homogénea de todos los componentes en la mezcla, por lo que al tomar muestras aleatorias, éstas deberían tener composiciones semejantes.

Entonces, los equipos que se pueden encontrar en estas salas con sus respectivas funciones son los expuestos en la Tabla 9. No se ahondará en la función de los molinos, puesto que ya fue descrita en la sección 2.1.3.

Tabla 9: Equipos salas de mezclado

Equipos	Clasificación
Mezclador	Principal
Balanza termogravimétrica	Control
Molinos y mallas	Principal
Balanza	Control

2.2.1 Mezcladores tipo V

Los mezcladores tipo V, son como el expuesto en la Figura 21, constan de un eje rotatorio que atraviesa el cuerpo del mezclador, una compuerta de carga en la parte superior del equipo y en su base, una compuerta de descarga. Además posee un panel digital que permite controlar el tiempo que durará el mezclado.

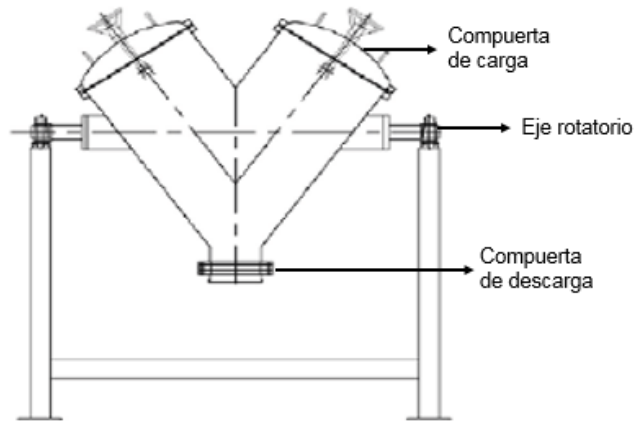


Figura 21: Esquema mezclador V.

Su principio de funcionamiento es el siguiente: el granulado o materias primas son cargadas por la parte superior del equipo hasta un determinado nivel, luego la compuerta de carga se cierra y se programa en el panel digital, un tiempo de mezclado. El cuerpo del mezclador rota a una velocidad única y constante alrededor del eje, como se observa en la Figura 22. El proceso finaliza cuando se completa el tiempo de mezclado y la mezcla obtenida, es descargada por la parte inferior del equipo.

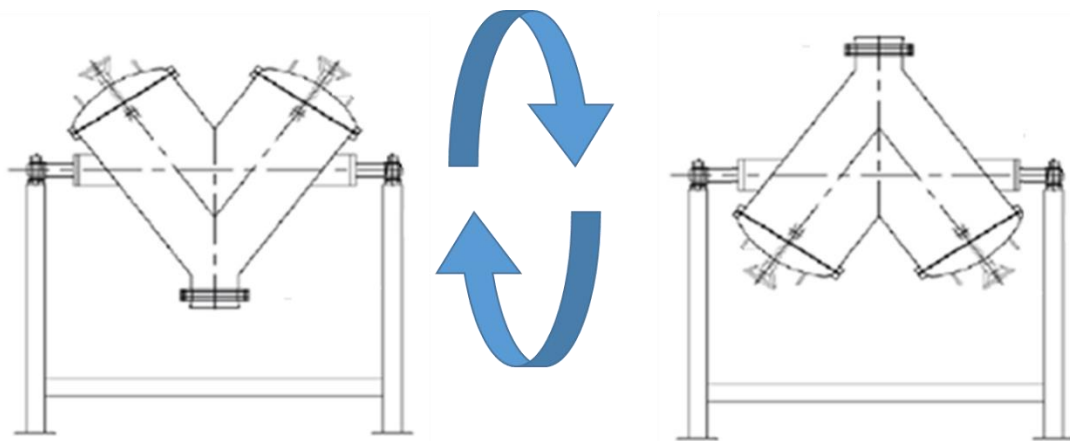


Figura 22: Funcionamiento mezclador rotatorio tipo V.

El mezclado ocurre principalmente por un movimiento difusivo de las masas de granulado, aunque también por un movimiento convectivo. La difusión en sólidos granulares, corresponde al movimiento obligado del granulado que sucede por la existencia de una pendiente en combinación de la fuerza de gravedad. Mientras que, la convección, se da por el movimiento de masas de granulado a otra región, debido a una fuerza de agitación o rotación externa, lo anterior queda ilustrado en la Figura 23.

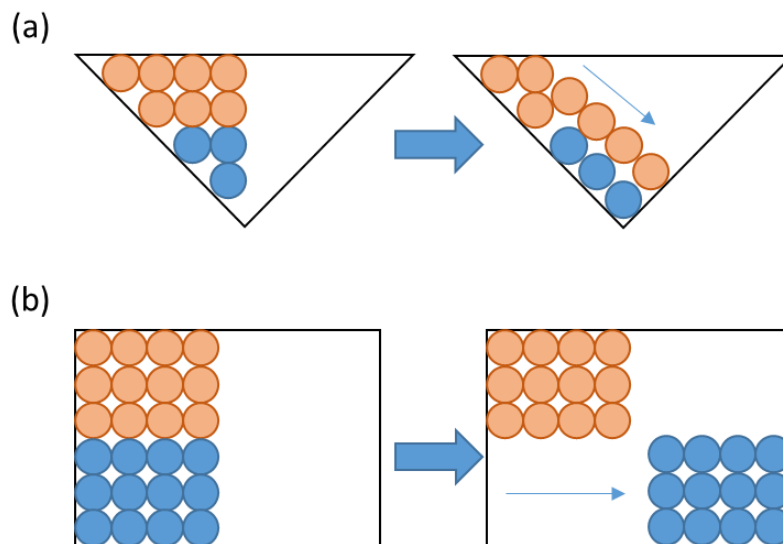


Figura 23: Mecanismos de mezclado en sólidos granulados. (a) difusión. (b) convección.

El objetivo fundamental del mezclador, es la homogenización de la mezcla hasta lograr una distribución uniforme de las materias primas, especialmente del principio activo, con el fin de asegurar la dosificación del fármaco. Para determinar la efectividad del mezclado, se podría calcular el índice de mezcla, sin embargo, esta medición puede ser compleja de realizar, ya que depende del sistema de mezclado, de la toma de una cantidad de muestras representativas y de las concentraciones de los componentes.

A continuación, se detalla la única variable que poseen los mezcladores con sus respectivos rangos de operación.

Tabla 10: Resumen de variables y rangos de operación para mezcladores tipo V. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles. Los datos de capacidad nominal corresponden a información recopilada de las fichas técnicas de los equipos.

	Mezclado 1	Mezclado 2	Mezclado 3	Mezclado 4	Mezclado 5
Código equipo	MEZV-002	MEZV-003	MEZV-012	MEZV-004	MEZV-014
Capacidad nominal	885 L	217 L	1.600 L	80 L	30 L
Capacidad másica	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
Tiempo de proceso	1 - 99 min 1 - 9hr	1 - 99 min 1 - 9hr	1 - 99 min 1 - 9hr	1 - 99 min 1 - 9hr	1 - 99 min 1 - 9hr

De la Tabla 10, se observa que todos los mezcladores son comparables con respecto al tiempo de operación. Además, las capacidades nominales nuevamente están expresadas en unidades de volumen, mientras estos equipos, son utilizados para materiales sólidos definidos en unidades de masa, por lo que, la densidad surge como un factor transversal y relevante para garantizar el éxito de las operaciones unitarias hasta aquí estudiadas.

Se proseguirá analizando las variables expuestas en la Tabla 10 y su relación con el proceso de mezclado.

- **Capacidad nominal y másica:** como se mencionó previamente, la capacidad nominal corresponde a la capacidad máxima en que un equipo puede producir, en particular, para asegurar que el mezclado se realice en óptimas condiciones, la carga máxima que se debe introducir en el aparato es de alrededor 60% de su capacidad nominal [13].
- **Tiempo de proceso:** corresponde al tiempo total en que se efectúa el mezclado. Esta variable es relevante porque las mezclas de sólidos granulares son mezclas neutras, lo que quiere decir, que sus compuestos no se mezclan espontáneamente, entonces, debe existir una fuerza impulsora, en este caso, la velocidad de giro del mezclador, para que ocurra. Sin embargo, como la velocidad es constante y no manipulable, la única forma de regular el grado de mezclado, es mediante el tiempo óptimo de mezclado, que se define como el tiempo en el que se alcanza la homogeneidad de la mezcla. Si el tiempo de mezclado es insuficiente, no se logrará la distribución azarosa de los componentes en la mezcla, en contraste, si el tiempo resulta ser excesivo, las fuerzas electrostáticas que se generan entre los componentes pueden oponerse al mezclado causando segregación.

En la Tabla 11, se presenta la influencia de cada variable en el proceso y cuáles de estas debiesen ser seguidas durante la operación.

Tabla 11: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para equipos mezcladores.

Equipo:		Mezclador tipo V	
Objetivo del equipo:		Homogenización de las materias primas en la mezcla	
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación	
Capacidad nominal y Capacidad másica aprox.	Tiempo de mezclado	Índice de mezcla	
Tiempo de mezclado	-	-	

Finalmente y como se ha mencionado, el objetivo del mezclador es la distribución al azar de las materias primas en la mezcla, no obstante, este propósito, sólo puede ser determinado mediante controles de laboratorio, en que se analizan muestras y se someten a un tratamiento estadístico para medir la desviación estándar con respecto a una muestra patrón (índice de mezcla), como este método no es posible de realizar en planta, se concluye que la calidad de la operación queda determinada por el tiempo de mezclado.

2.3 Salas de compresión

En estas salas, se otorga al granulado, la forma comprimida declarada (tableta) que asegura una dosis predeterminada de medicamento. Lo anterior, se logra a través de la presión que se ejerce sobre la mezcla granular, permitiendo la redistribución de gránulos en el espacio, por medio del desplazamiento de aire que existe entre ellos, lo que origina una estructura de mayor tamaño, estable y de fácil consumo.

Los equipos que se pueden encontrar en estas salas con sus respectivas funciones son los expuestos en la Tabla 12.

Tabla 12: Equipos en sala de compresión

Equipos	Clasificación
Tableteadora	Principal
Despolvador	Auxiliar
Aspiradora	Auxiliar
Detector de metales	Auxiliar
Balanza	Control
Punzones	Principal

2.3.1 Tableteadoras

Las tableteadoras utilizadas corresponden a tableteadoras rotativas, las que están formadas, a grandes rasgos, por: una tolva de carga, una paleta alimentadora, una matriz, punzones y un panel digital. Los componentes se encuentran ensamblados como se muestra en la Figura 24. Para mayor detalle, en la Figura 25, se puede observar la conformación de la matriz y punzones.

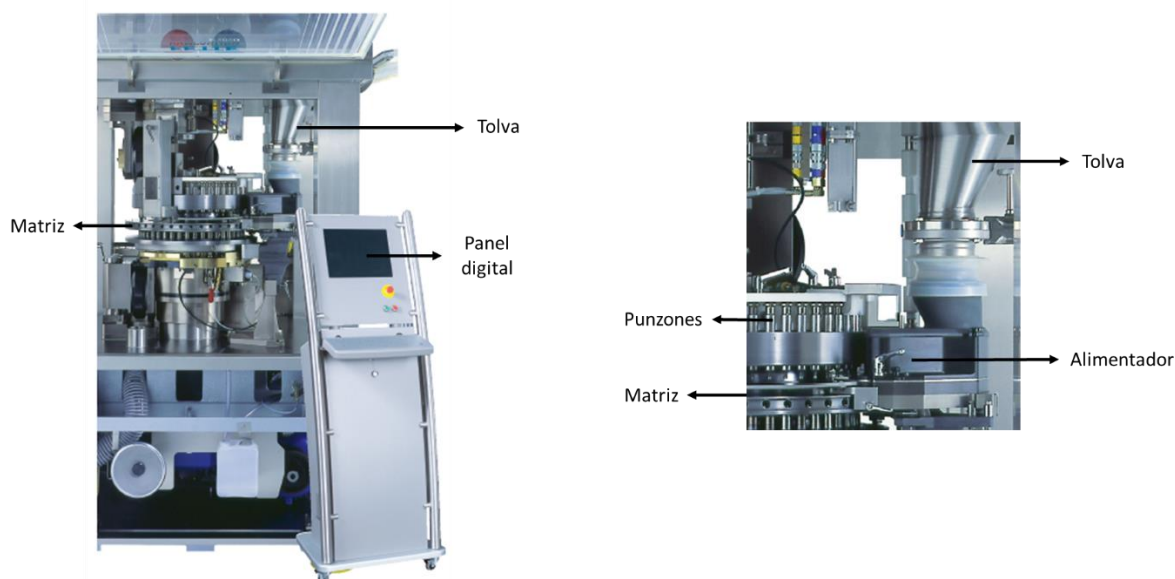


Figura 24: Tableteadora rotativa.

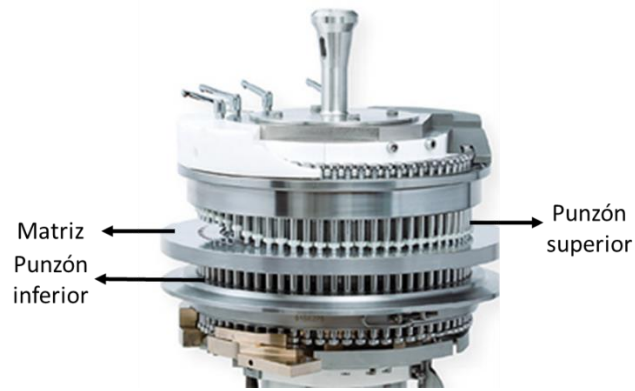


Figura 25: Conformación de la matriz y los punzones superiores e inferiores.

El principio de funcionamiento de estas máquinas es el siguiente: en la tolva se carga el granulado que cae por efecto de la gravedad hacia las paletas alimentadoras, estas paletas, están rotando y son las encargadas de distribuir la cantidad de mezcla sobre una plataforma perforada denominada matriz, la que también rota, esto se encuentra esquematizado en la Figura 26. A la vez en la matriz, se insertan los punzones superior e inferior. El punzón inferior forma con las paredes de la matriz, una cavidad en que se deposita el granulado, mientras que, el punzón superior es el que penetra en la matriz ejerciendo la presión principal para formar el comprimido, lo anterior se encuentra expuesto en la Figura 27.

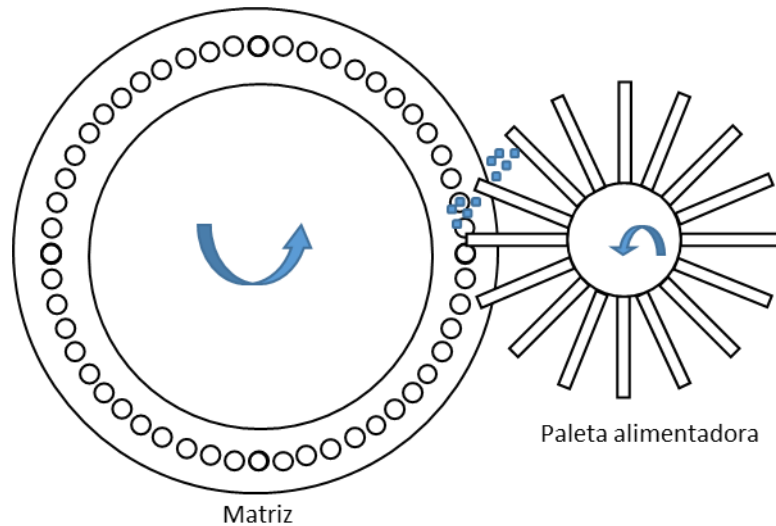


Figura 26: Vista superior de la matriz y alimentador.

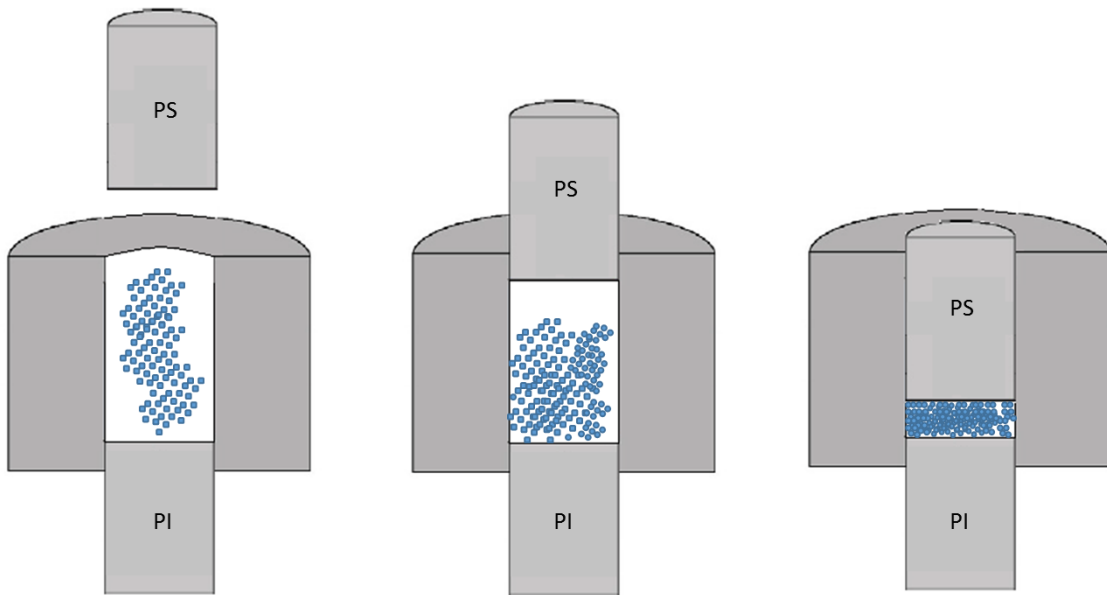


Figura 27: Vista de un corte transversal de la matriz y punzones. PS: punzón superior y PI: punzón inferior.

Por lo tanto, la cantidad de material que se comprime, está determinado por el volumen que se forma entre la matriz y punzones. Una vez que se carga el granulado en el punzón, la matriz rota hacia la zona de pre-compresión, donde un rodillo aplica una presión ligera para posteriormente pasar a la zona de compresión, que entrega la presión final con que se formará definitivamente el comprimido. Este proceso queda descrito en la Figura 28.

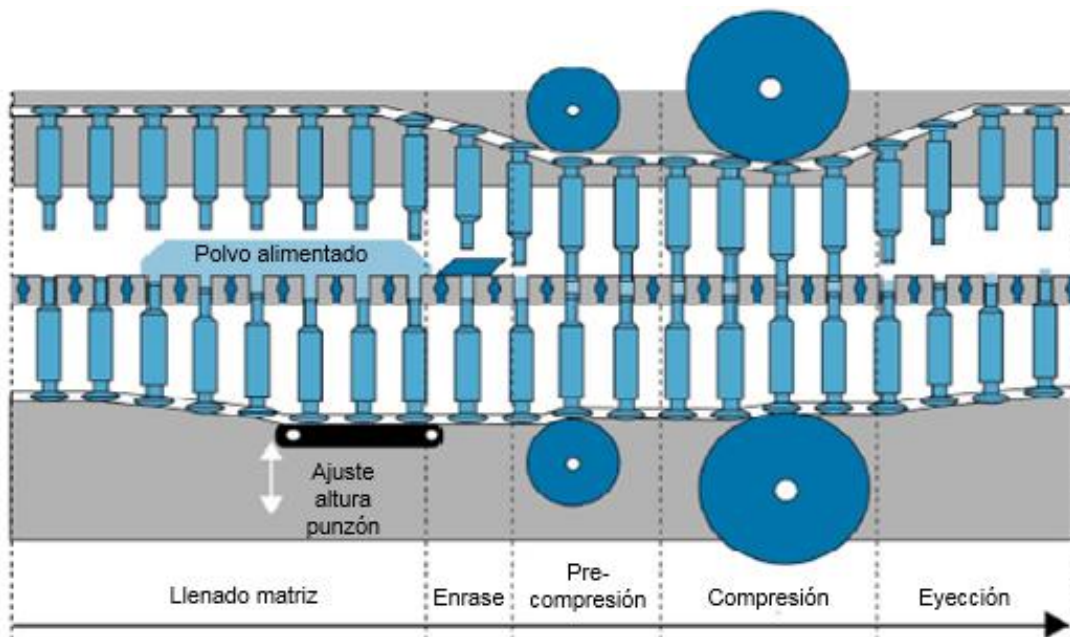


Figura 28: Esquema funcionamiento tableteadora.

A modo de resumen el funcionamiento de la tableteadora se basa en la ejecución de un ciclo, que consiste en la alimentación de la matriz con granulado, luego la pre-compresión, posteriormente la compresión y finalmente la eyección del comprimido desde la matriz.

Las tableteadoras tienen una multiplicidad de objetivos, entre ellos se encuentran: asegurar el peso y dimensiones del comprimido, otorgar la resistencia mecánica y probablemente el más importante, entregar una forma compacta al granulado. En la Tabla 13, se presentan las variables de operación de estas máquinas.

Tabla 13: Resumen de variables y rangos de operación para tableteadoras. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.

	Compresión 1	Compresión 2	Compresión 3	Compresión 4	Compresión 5
Código equipo	COMP-001	COMP-008	COMP-005	COMP-013	COMP-012
Velocidad de alimentación 1	N/A	N/A	10-120 rpm	0-109,5 rpm	0-109,5 rpm
Velocidad de alimentación 2	N/A	N/A	N/A	0-109,5 rpm	0-109,5 rpm
Velocidad de producción	N/A	N/A	9.000-216.000 comp/h	42.960-215.460 comp/h	51.540-258.540 comp/h
Peso	N/A	N/A	0,1 - 6.500 mg	mg	mg
Dureza	N/A	N/A	N/A	N	N
Espesor	N/A	N/A	N/A	mm	mm
Diámetro	N/A	N/A	0,1 - 18,0 mm	mm	mm
Altura pre-compresión	N/A	N/A	0,5-8,5 mm	mm	mm
Altura compresión	N/A	N/A	0,5-8,5 mm	mm	mm
Fuerza pre-compresión	N/A	N/A	0,10-40,0 kN	daN	daN
Fuerza compresión	N/A	N/A	0,10-40,0 kN	daN	daN
Profundidad de llenado	N/A	N/A	5,0 - 9,5 mm	mm	mm
Flecha equivalente	N/A	N/A	N/A	mm	mm

De la Tabla 13, se aprecia que, tanto la COMP-001 y COMP-008 no poseen ninguna variable de operación, esto se debe a que, el nivel tecnológico que poseen es rudimentario, por lo tanto, los ajustes durante su operación, son realizados de forma manual por la metodología de prueba y error.

El peso, dureza, espesor y diámetro son variables manipulables referenciales, esto significa que pese a que pueden ser programadas, están determinadas realmente por otras variables, que fijan la configuración geométrica de la máquina y también, por factores externos, como la calidad del gránulo proveniente de la etapa anterior.

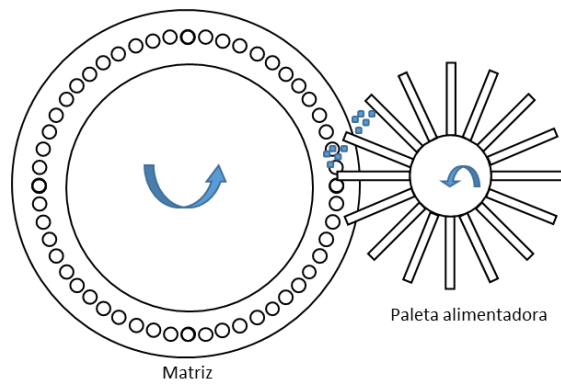
Lo anterior, coincide con que la mayoría de las variables deben ser ajustadas en unidades de longitud, específicamente milímetros, ya que prácticamente todo el funcionamiento de la máquina, está sujeto, al ajuste de la posición espacial de los punzones.

Por otra parte, para la COMP-012 y COMP-013, se desconocen la mayor parte de rangos de operación, por lo que, no se puede establecer si estas comprimidoras son comparables entre ellas o con la COMP-005. Además, la COMP-012 y COMP-013 tienen dos velocidades de alimentación, esto porque, en vez de tener una paleta alimentadora, existen dos, que alimentan la matriz en forma simultánea de manera semejante al ilustrado en la Figura 26.

Recapitulando, como el objetivo de estos equipos, es la compactación de una mezcla de sólidos finos para producir un comprimido con el peso y resistencia mecánica requerida, a continuación se analizarán las variables relacionadas con la concreción de este fin.

- **Velocidad de alimentación:** corresponde a la velocidad de giro con que rota la paleta alimentadora, esta variable está directamente relacionada con el llenado de la cavidad que forma la matriz con el punzón inferior, de su regulación, depende que el llenado mantenga un nivel constante de mezcla. Variaciones en este parámetro, durante el proceso de compresión, ocasiona variaciones en el peso del comprimido.
- **Velocidad de producción:** corresponde a la velocidad de giro de la matriz, se refiere a la cantidad de comprimidos que son generados por el equipo, durante un periodo de tiempo, usualmente horas.

Entonces, de acuerdo a lo que se mostró en la Figura 26, la velocidad de alimentación y la velocidad de producción están relacionadas, puesto que, como ambas rotan (matriz y alimentador) y a su vez, el alimentador proporciona la mezcla a la matriz, debe existir un equilibrio entre ambas velocidades para mantener un nivel de mezcla constante en los punzones de la matriz.



Por ejemplo, como se muestra en la Figura 29, si se mantiene constante la velocidad de alimentación y aumenta la velocidad de producción, la matriz alcanzará un nivel inferior de granulado, debido a la disminución en el tiempo de contacto entre ella y el alimentador, por el contrario, si disminuye la velocidad de producción, la matriz alcanzará un nivel mayor de granulado que ocurre por el incremento en el tiempo de contacto entre ambas.

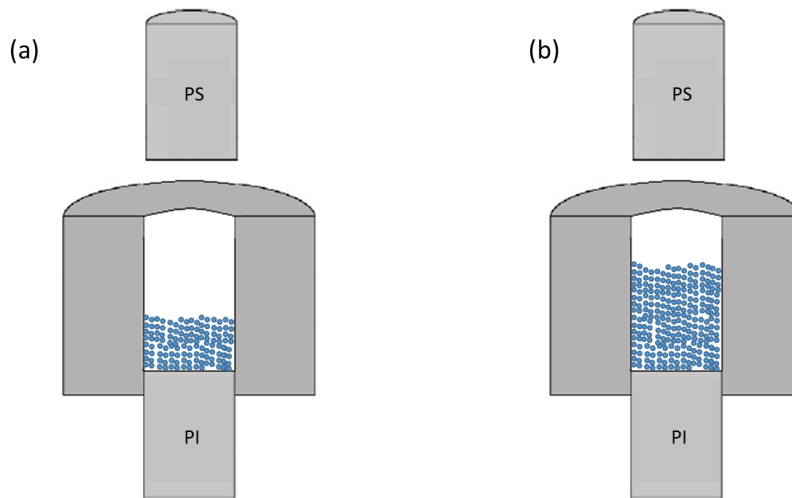


Figura 29: Distribución de granulado con velocidad de alimentación constante y diferentes configuraciones para la velocidad de producción. (a) Incremento en velocidad de producción. (b) Disminución en velocidad de producción.

También, la velocidad de producción, en combinación con la naturaleza del granulado, puede afectar la deformación de los gránulos durante la compresión, por el fenómeno de fluencia. Este fenómeno se define como la deformación de un material que es dependiente del tiempo [14], por lo que, a continuación se describirán algunos conceptos para entender en mayor profundidad como la velocidad de producción puede afectar la fluencia.

En general, todos los materiales presentan dos tipos de comportamiento en respuesta a la aplicación de una tensión; comportamiento elástico y plástico:

Comportamiento elástico: característica de un material que puede deformarse reversiblemente cuando es sometido a una fuerza, por lo tanto, si la fuerza externa deja de ser aplicada, el material volverá a su estado inicial [15]. No ocurre liberación de energía.

Comportamiento plástico: corresponde al comportamiento de un material que al ser sometido a una fuerza externa, se deforma permanente e irreversiblemente, por lo que, al eliminar la fuerza no podrá volver a su forma original [15]. Esto se debe a que las partículas, que conforman el material, se deslizan y cambian su geometría, liberando energía.

En general, los materiales presentan ambos comportamientos, elástico y plástico, al ser sometidos a una fuerza externa, el proceso de deformación se puede observar genéricamente en la Figura 30.

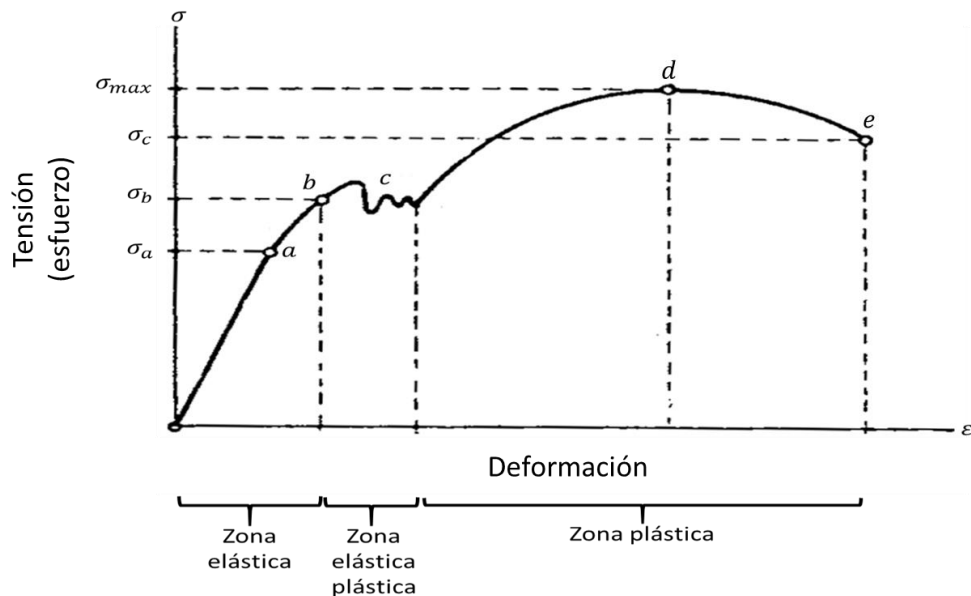


Figura 30: Diagrama tensión versus deformación [16].

En el gráfico de la Figura 30, se aprecian las siguientes etapas; desde el origen hasta el punto *a*, corresponde a deformación puramente elástica, en esta zona la deformación (ϵ), es proporcional a la carga (σ) y el punto *a* corresponde al límite proporcional. Luego existe una segunda zona de deformación elástica, sin embargo, en esta zona puede existir una deformación residual permanente, es decir, el material no regresa completamente a su forma original. Esta zona se extiende desde el punto

a hasta b , que corresponde al límite elástico, por lo tanto, la carga σ_b , es la máxima tensión que puede ser aplicada antes que la deformación comience a ser irreversible. El punto c , simboliza la zona de fluencia, que corresponde a la deformación que evoluciona con el tiempo manteniendo una tensión constante. Finalmente, luego de la fluencia, comienza la deformación plástica, que contempla la tensión máxima (σ_{max}) que puede ser aplicada a un material previo a su ruptura y la ruptura del material propiamente tal.

Entonces, de la explicación anterior y asumiendo que las tableteadoras entregan una tensión constante durante la compresión, un incremento en la velocidad de producción, reduciría el tiempo de aplicación de la fuerza sobre el granulado, lo que afecta directamente la fluencia, en consecuencia, se logrará una deformación pero podría no alcanzarse el límite plástico.

El diagrama de la Figura 31, corresponde a un diagrama de fluencia genérico. El punto rojo (t_0, ϵ_0), podría representar el comienzo de la deformación plástica, si la fuerza aplicada es retirada antes del tiempo t_0 , dado que el proceso de deformación plástica no es instantáneo, se fabricará un comprimido que presentará un componente de deformación elástica, por lo que, eventualmente, los gránulos que conforman el comprimido, podrían volver a su estado original, provocando fisuras o la ruptura del producto.

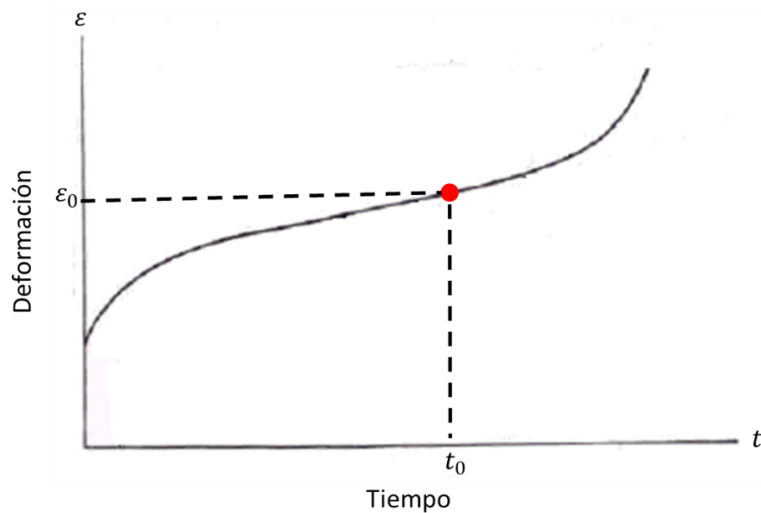


Figura 31: Diagrama deformación versus tiempo [17].

- **Profundidad de llenado:** esta variable, controla la altura a la se introduce el punzón inferior en la matriz, lo que determina el volumen de la cavidad que se formara entre ambas y por lo tanto, el volumen de granulado. A medida que el punzón desciende, el volumen aumenta. Esto permite que ingrese una mayor cantidad de mezcla, lo que resulta en un comprimido de mayor peso.

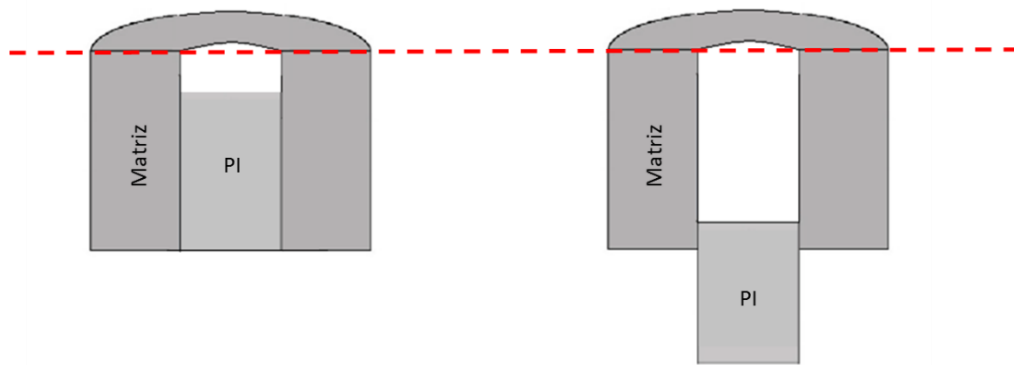


Figura 32: Diagrama de profundidad de llenado. La línea punteada roja corresponde al eje de referencia para cuantificar la profundidad.

- **Fuerza de pre-compresión:** esta variable corresponde a la fuerza primaria y ligera que aplica el punzón superior durante el proceso de pre-compresión, previo a la compresión. Permite la redistribución de los gránulos mediante la reducción en la cantidad de poros, para mejorar las propiedades mecánicas del comprimido.

La relevancia de la fuerza de pre-compresión sobre las propiedades mecánicas del comprimido depende de las características del granulado y de la forma final del comprimido. Se ha demostrado que en comprimidos biconvexos, elaborados con una fuerza de compresión constante, mientras mayor es la fuerza de pre-compresión se obtiene mejor resistencia, en contraste, en tabletas circulares planas, la resistencia mejora utilizando pre-compresión versus la ausencia de pre-compresión, no obstante, la resistencia se mantiene aproximadamente invariable independiente de la fuerza aplicada [18].

En general, utilizar pre-compresión mejora la resistencia mecánica del comprimido frente a ensayos de compresión y disminuye la incidencia de problemas como el decapado y laminado.

- **Fuerza de compresión:** es la fuerza principal y de mayor magnitud en el proceso de compresión, entrega la presión para la compactación final del comprimido. Fuerzas de compresión bajas, provocan comprimidos frágiles ya que los gránulos que componen el comprimido no logran suficiente cohesión entre ellos propiciando problemas de descamaciones o astillado (*chipping*), lo que afecta el peso del fármaco. Por otra parte, una fuerza de compresión excesiva, puede provocar problemas de desintegración o disolución, precisamente por la fuerte unión de los gránulos, si esto ocurre, el medicamento podría generar un efecto tardío en el paciente y afectar la biodisponibilidad.

En la Figura 33, se diferencian las zonas de pre-compresión y compresión antes mencionadas para evitar confusiones.

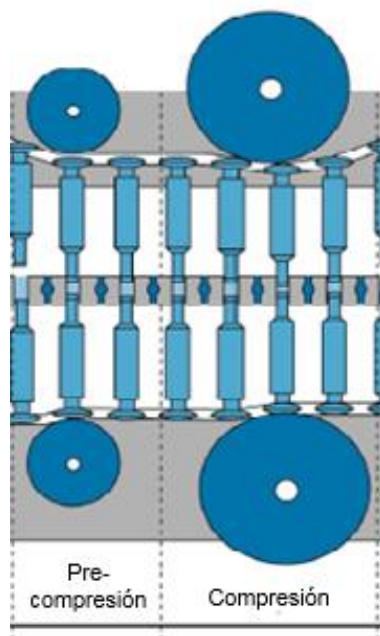


Figura 33: Diagrama con zonas de pre-compresión y compresión respectivamente.

- **Altura de pre-compresión:** esta variable corresponde a la altura cilíndrica equivalente del comprimido sin la curvatura, como se observa en la Figura 34. La importancia de este parámetro radica en que define el peso del comprimido, ya que la altura de pre-compresión es directamente proporcional al peso [19]. Por ejemplo y suponiendo densidad constante de la mezcla, si un comprimido de 300 mg tiene una altura de pre-compresión de 7 mm y se genera una variación de 1 mm en la altura, su peso puede variar entre los 257 mg hasta 342 mg aproximadamente.

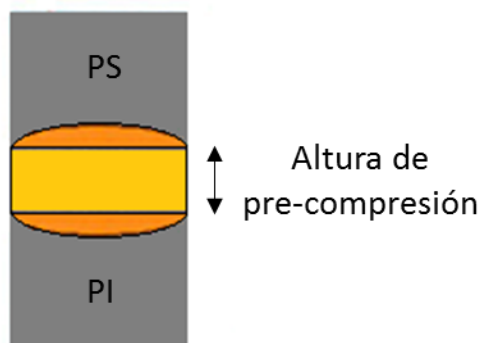


Figura 34: Diagrama altura de pre-compresión.

- **Altura de compresión:** corresponde a la misma altura señalada en la Figura 34, sólo que luego de aplicar la fuerza principal de compresión, por lo que determina el espesor final de comprimido. Esta altura debiese ser inferior a la altura de pre-compresión como consecuencia de la disminución de volumen.

A continuación, en la Tabla 14, se presenta la influencia de cada variable en el proceso y cuáles de estas debiesen ser seguidas durante la operación.

Tabla 14: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para máquinas tableteadoras.

Equipo: Tableteadora		
Objetivo del equipo: Otorgar una forma compacta al granulado con las características de resistencia mecánica requeridas		
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Velocidad de alimentación	Velocidad de alimentación	Peso
Velocidad de producción	Velocidad de producción	Resistencia
Fuerza de pre-compresión	Fuerza de pre-compresión	-
Fuerza de compresión	Fuerza de compresión	-
Altura de pre-compresión	Altura de pre-compresión	-
Altura de compresión	Altura de compresión	-
Profundidad de llenado	Profundidad de llenado	-
Flecha equivalente	Flecha equivalente	-

Aunque se sugiere el seguimiento de la altura de pre-compresión, altura de compresión y flecha equivalente, no se logra definir su relevancia en la operación, ya que parecen ser variables alternativas de ajuste. Sin embargo, la recopilación de esta información permitirá en un futuro, determinar si es necesaria o no.

De acuerdo al objetivo del equipo, las variables de operación básicas que determinan el peso y tenacidad del comprimido serian: velocidad de alimentación, velocidad de producción, fuerza de pre-compresión, fuerza de compresión y profundidad de llenado.

2.4 Salas de encapsulado

De los diagramas expuestos en las Figura 3 y Figura 4, el encapsulado se presenta como una etapa alternativa a la compresión y provee una forma farmacéutica diferente. Aquí, el granulado se almacena en una cápsula que posee una capacidad determinada, por lo que, dependiendo de la cantidad de sólidos finos depositados, se pueden utilizar compactadores para apisonar la mezcla dentro de la cápsula.

Los equipos que se pueden encontrar en estas salas con sus respectivas funciones son los expuestos en la Tabla 15

Tabla 15: Equipos en sala de encapsulado.

Equipos	Clasificación
Encapsuladora	Principal
Despolvador	Auxiliar
Descartador de cápsulas	Auxiliar
Detector de metales	Auxiliar
Elevador de cápsulas	Auxiliar
Balanza	Control

2.4.1 Encapsuladoras

Esta máquina está compuesta generalmente por 2 circuitos, uno principal y otro anexo, junto con 2 tolvas, una para cargar cápsulas y otra para granulado, finalmente poseen un panel digital. La composición se exhibe en la Figura 35.



Figura 35: Componentes de una encapsuladora.

El funcionamiento de este equipo es el siguiente: el circuito principal, consiste en una placa circular rotatoria, encargada de recibir las cápsulas, separar las tapas del cuerpo, luego cerrarlas y eyectar las píldoras que estén terminadas. En la Figura 36, se muestra las primeras etapas del circuito.

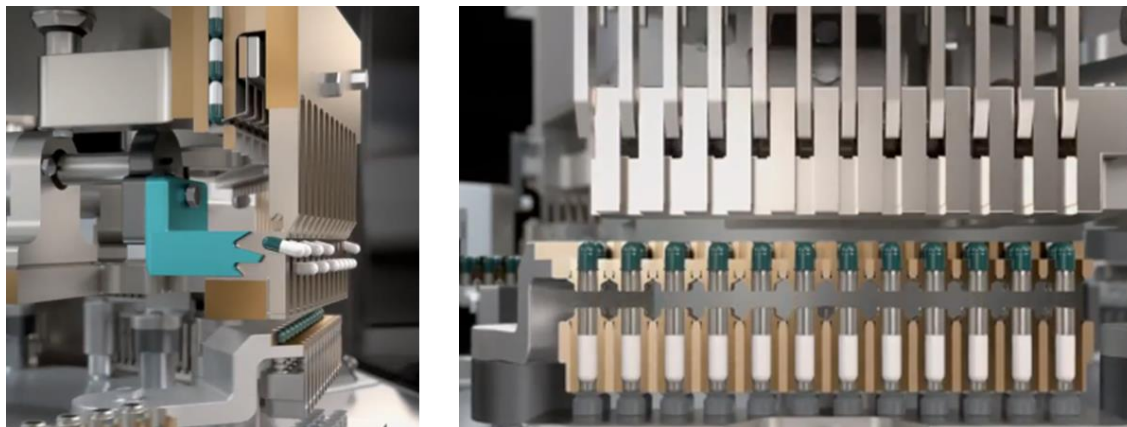


Figura 36: Recepción y separación de la cápsula en tapa (verde) y cuerpo (blanco).

Previo al sellado de la cápsula, existe una etapa de carga, que ocurre en un circuito anexo. Durante la carga, un molde, equivalente al volumen del cuerpo de la píldora, se llena con mezcla sólida en estaciones de dosificación, como se señala en la Figura 37.

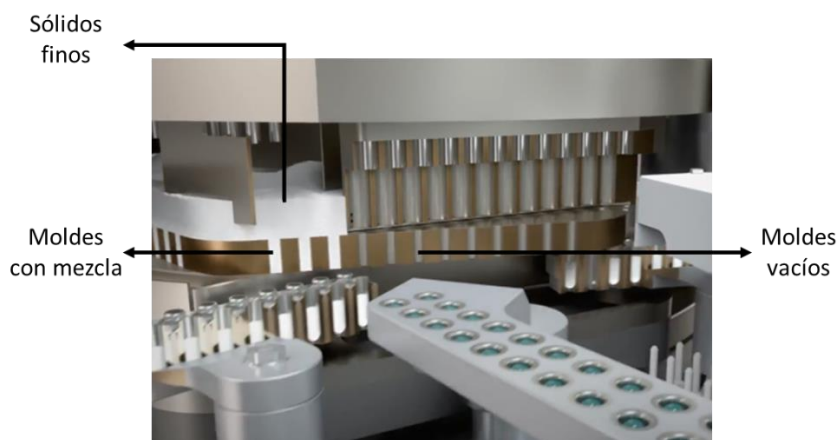


Figura 37: Llenado de cápsulas con granulado.

Las estaciones a su vez, comprimen el contenido de sólidos finos progresivamente en cada molde, para poder rellenarlos hasta su límite, así el cilindro compactado formado, denominado tarugo, es él que posteriormente será depositado en los cuerpos de las cápsulas. El proceso anterior se expone en la Figura 38.

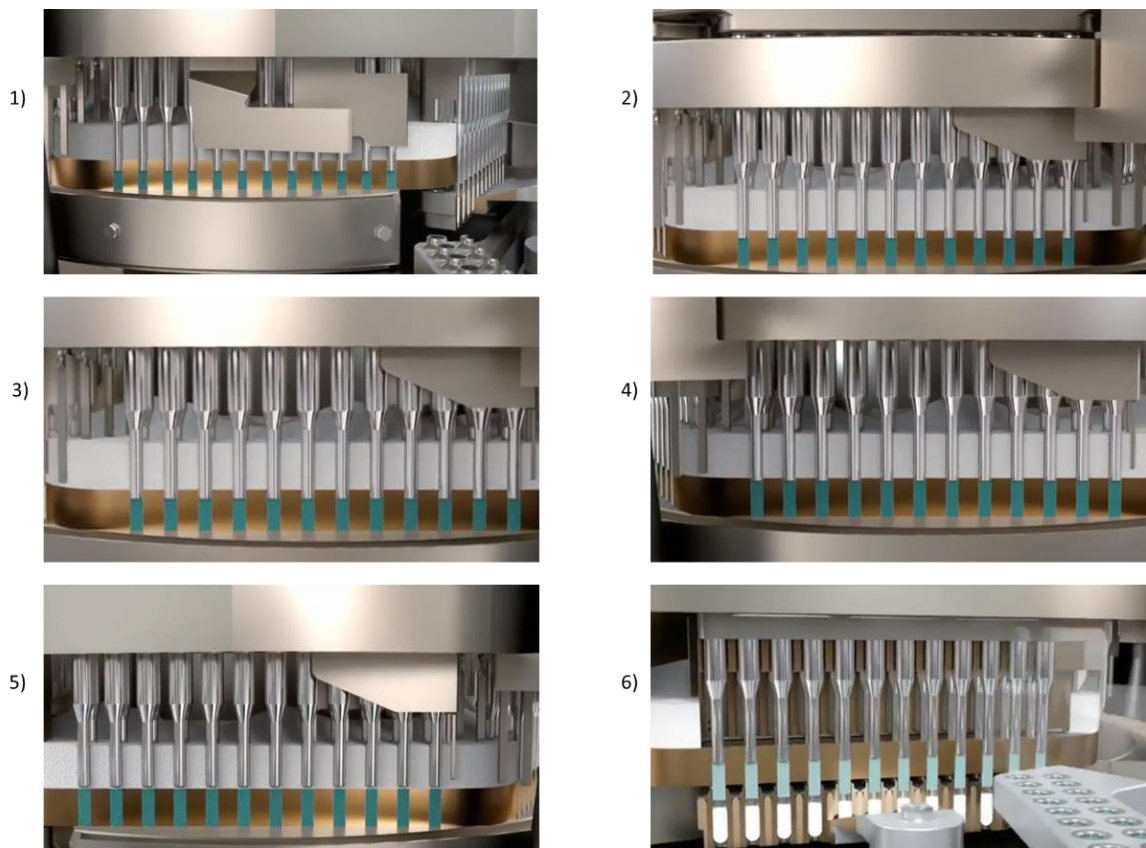


Figura 38: Proceso de formación de tarugo (imagen 1 a 5) y carga del cuerpo de la cápsula con el tarugo (imagen 6).

El principal objetivo de la encapsuladora es entonces, asegurar el peso en el interior de la cápsula, por lo que las variables de operación mediante las que se puede regular dicho objetivo, se encuentran listadas en la Tabla 16

Tabla 16: Resumen de variables y rangos de operación para encapsuladoras. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo

	Encapsulado 1	Encapsulado 2
Código equipo	EMG2-001	ENCAP-001
Velocidad de producción	22.000 - 48.000 [cap./hora]	0 - 100%
Rozante de plato	000 - 600	N/A
Profundidad de llenado	004 - 200	N/A
Compresión / Profundidad de compresión	001 - 040	N/A

De la Tabla 16, se puede apreciar que la única variable común entre ambas, es la velocidad de producción, no obstante, la forma de medición no es comparable. Además, para las tres variables restantes de la encapsuladora EMG2-001, sólo se tienen rangos de operación pero se desconocen sus unidades de medida.

- **Velocidad de producción:** corresponde a la velocidad con que gira el circuito principal y por lo tanto, determina la cantidad de cápsulas que se fabrican por unidad de tiempo. Dado el funcionamiento, se asume que, esta variable debe estar relacionada con la velocidad de carga de mezcla del circuito anexo. Por lo que, aunque no se sabe con certeza, podría determinar el miligramaje de la píldora.
- **Rozante de plato:** corresponde a la altura de la cama de granulado que contiene el circuito anexo para la formación de los tarugos. Lo anterior se ilustra en la Figura 39.

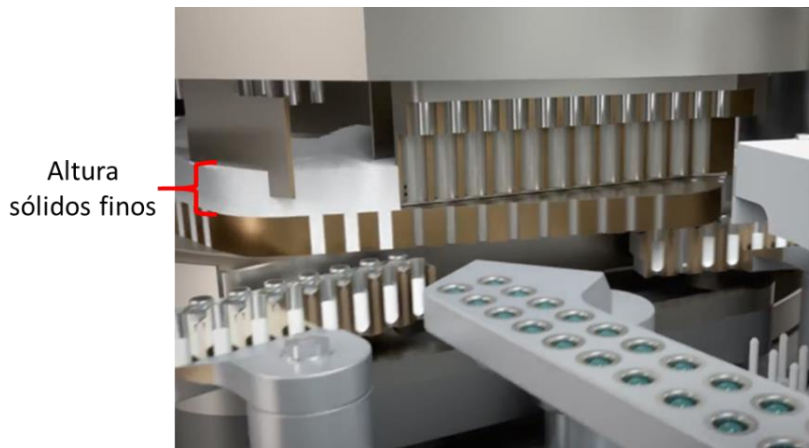


Figura 39: Diagrama explicativo de la variable llamada rozante de plato.

- **Profundidad de llenado:** corresponde a la cantidad de mezcla granular que se deposita en cada molde, se desconoce la relación con el rozante de platos.
- **Compresión / profundidad de compresión:** esta variable está relacionada con la compresión que se genera en cada una de las estaciones donde se alimenta el granulado para formar el tarugo. Sin embargo, se desconocen las unidades de medida, por lo tanto, qué es lo que regula; si la fuerza aplicada o la distancia vertical con que el pistón desciende sobre el tarugo para compactarlo.

En la Tabla 17, se presenta como resumen, la influencia de cada variable en el proceso y cuáles de estas debiesen ser seguidas durante la operación.

Tabla 17: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para maquinas encapsuladoras.

Equipo: Encapsuladora		
Objetivo del equipo: Dosificar la cantidad de granulado adecuada en el interior de la cápsula		
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Velocidad de producción	Velocidad de producción	Peso
Rozante de plato	Rozante de plato	-
Profundidad de llenado	Profundidad de llenado	-
Compresión / profundidad de compresión	Compresión/ profundidad de compresión	-

La variable ideal de operación sería el ajuste de peso, sin embargo, esto no es posible de realizar, pero se puede controlar indirectamente, en el caso de la EMG2-001, por las variables de velocidad de producción, rozante de plato, profundidad de llenado y compresión. Aunque se sugiere el seguimiento de la profundidad de llenado, no se logra determinar con certeza su influencia en el proceso.

2.5 Salas de recubrimiento

El recubrimiento consiste en la aplicación de una película adhesiva sobre el comprimido; esta operación tiene distintos fines entre los que se encuentran: enmascarar características no deseables en el comprimido como color, sabor, etc. entregar protección al principio activo; controlar la liberación del principio activo; fines estéticos; entre otros.

Los equipos que se pueden encontrar en estas salas con sus respectivas funciones son los expuestos en la Tabla 18

Tabla 18: Equipos en sala de recubrimiento.

Equipos	Clasificación
Recubridora	Principal
Bombas peristálticas	Principal
Agitadores	Principal
Pistolas infrarrojas	Control
Balanzas	Control

2.5.1 Recubridoras

Los recubridoras son equipos semejantes a una lavadora, como se puede observar en la Figura 40. Está compuesto por: un canal de inyección de aire, un tambor perforado giratorio con deflectores en su interior, una pistola pulverizadora de solución recubridora,

una carcasa en la que se encuentra inserto el tambor y un canal de eyección de aire. Además, necesita para su funcionamiento otros equipos que pueden estar incorporados, o no, en la recubridora, como lo son las bombas peristálticas.

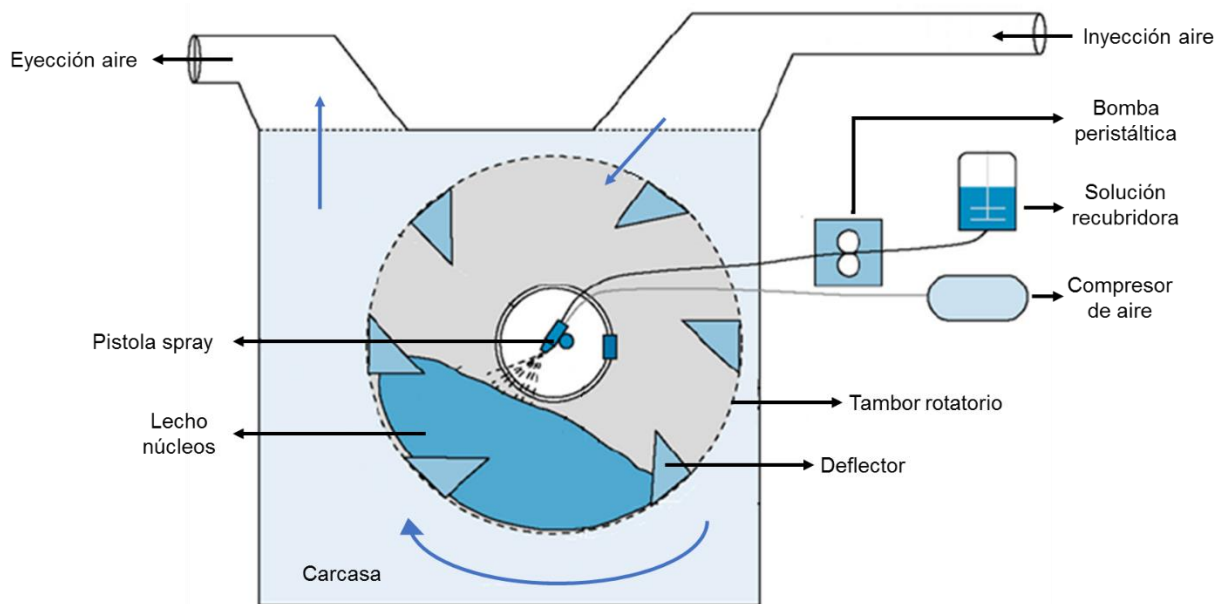


Figura 40: Esquema recubridora.

Su funcionamiento se inicia con la inyección de aire, el que debe pasar por un conjunto de resistencias eléctricas para elevar su temperatura, posteriormente, el flujo de aire que ingresa a la carcasa de la recubridora, es controlado por una válvula de regulación. El aire en el interior del equipo puede seguir 2 trayectorias genéricas, la primera ingresando directamente al tambor a través de las perforaciones existentes o, en su defecto, rodeando al tambor perforado. Ambas opciones se presentan en las flechas azules de la Figura 40.

El tambor aumenta su temperatura principalmente por convección y luego transfiere su calor por conducción hacia los núcleos. Los núcleos se deben precalentar hasta una temperatura predefinida para asegurar la adhesión de la película recubridora. Cuando se alcanza esta temperatura, se inicia la rotación del tambor junto con la pulverización de la solución recubridora mediante la pistola atomizadora. La pistola, necesita para funcionar una alimentación doble, que corresponde a: el flujo de solución y el flujo de aire comprimido, ambos flujos son requeridos para la formación de las gotitas que cubrirán el comprimido.

El proceso de recubrimiento termina cuando se ha utilizado el total de solución recubridora. Una vez que esto sucede, se detiene la atomización, se disminuye la velocidad de rotación y se puede incrementar, o no, el flujo de inyección de aire para propiciar el secado de los comprimidos recubiertos.

El objetivo de la recubridora, radica en la aplicación de la cantidad correcta de recubrimiento y la prolijidad de la capa formada sobre el comprimido. Sin embargo, esto no puede ser medido directamente en el equipo. Es por esto que, se realiza un control visual y de masa, a una cantidad definida de unidades, para determinar que cumplen los requerimientos. No obstante, ambas características podrían ser controladas durante el proceso, realizando un seguimiento a los parámetros de la operación.

A continuación, se presentan las variables operativas de los equipos, que posteriormente serán analizadas para determinar mediante la configuración de qué variables, se concreta el objetivo previamente indicado.

Tabla 19: Resumen de variables y rangos de operación para equipos recubridores. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo

	Recubrimiento 1	Recubrimiento 2	Recubrimiento 3
Código equipo	RECU-001	RECU-002	RECU-003
Capacidad nominal	Sin información	Sin información	Sin información
Capacidad másica	Sin información	15 – 20 kg	Sin información
Velocidad de rotación tambor	0-78 rpm	1, 00-14,81 rpm	0-10 rpm
Temperatura interior tambor	0-400 °C	0-200 °C	0-99 °C
Temperatura aire de entrada	N/A	N/A	°C
Temperatura aire de salida	N/A	0-120 °C	°C
Presión atomización	0-10 bar	0-10 bar	0-10 bar
Inyección	niveles 0-1-2-3-4-5-6	niveles 0-100%	0-100%
Flujo volumétrico aire de entrada	N/A	N/A	m ³ /min
Extracción	niveles 0-1-2-3-4-5-6	niveles 0-100%	0-100%
Flujo volumétrico aire de salida	N/A	N/A	N/A
Flujo de aplicación de recubrimiento	N/A	N/A	0 - 2.500 ml/min
Velocidad bomba peristáltica	N/A	N/A	rpm
Equivalencia velocidad bomba y flujo	N/A	N/A	ml/revolución

De los datos expuestos en la Tabla 19, se puede apreciar que las filas de inyección y extracción de aire tienen unidades de medición arbitrarias, esto es, debido a que se regula el paso de aire mediante la apertura de una válvula con una palanca graduada. Para todas las recubridoras las variables de inyección y extracción determinan el flujo de aire de entrada y salida respectivamente, sin embargo, sólo la RECU-003 entrega un valor medible de flujo. El flujo de aire de salida sólo es relevante para evitar a acumulación de

sólidos suspendidos en el interior de la carcasa y que estos interfieran en la uniformidad de la capa de recubrimiento.

Tanto la velocidad de giro como la temperatura interior del tambor, tienen rangos de operación comunes, que van entre las 1-10 rpm y 0-99 °C respectivamente. La temperatura interior del tambor, es la encargada de entregar la temperatura a los núcleos, por lo que, la máquina ajusta el aire de entrada, algunos grados por sobre la temperatura objetivo.

La presión de atomización, tiene tanto unidad de medida como rangos de operación comparables para todas las recubridoras. Finalmente, se observa que sólo la RECU-003 tiene incorporada en la máquina una bomba peristáltica a la que se le puede ajustar el flujo de operación y entrega información sobre la velocidad de giro y la relación existente entre las revoluciones de la bomba con su equivalente en flujo.

Seguidamente, se analizarán las variables listadas en la Tabla 19 y su relación con la prolijidad de la capa formada sobre el núcleo.

- **Capacidad nominal y másica:** corresponde al nivel máximo de producción recomendado para el equipo, usualmente expresado en volumen, pero al igual que en otros equipos, la carga del lote se cuantifica en unidades de masa. Se requiere entonces, rangos de capacidades en masa que permitan reducir problemas asociados a la sobrecarga como la abrasión o astillamiento de los comprimidos.
- **Velocidad de rotación tambor:** corresponde a la cantidad de giros que completa el tambor por unidad de tiempo, normalmente minutos. Otorga el movimiento a los comprimidos, por lo tanto, dependiendo del tamaño de la recubridora y la resistencia del comprimido, la velocidad del tambor podrá tener una mayor o menor importancia en problemas de astillado, abrasión u otros.

Durante el funcionamiento de las recubridoras, existen 3 tipos de contacto; entre la tableta y la pared del tambor, entre la tableta y los deflectores y finalmente entre las propias tabletas. Lo anterior conlleva a que surjan problemas de abrasión por diferencias entre las velocidades relativas de los componentes, por interacción con superficies rugosas y por la presión que genera lecho de comprimidos sobre las unidades que se encuentran ubicadas en el fondo (aplastamiento).

En recubridoras de mayor capacidad, al aumentar el perímetro, un comprimido deberá recorrer una distancia mayor en un intervalo de tiempo determinado a diferencia de un aparato de escala piloto, lo que se refleja en la Ecuación 9.

$$v = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot n = \pi \cdot d \cdot n$$

Ecuación 9

v : Velocidad periférica.

r : Radio del tambor.

n : Número de vueltas que realiza el tambor por unidad de tiempo.

d : Diámetro.

La velocidad relativa entre el comprimido y la pared del tambor aumenta en recubridoras de mayor volumen, por lo que al incrementar la velocidad de giro, se producirá mayor abrasión, sin embargo, este efecto es mínimo para recubridoras de diferentes tamaños que mantengan una velocidad de giro baja [20]. Además la relevancia del efecto de la velocidad sobre la abrasión de los comprimidos, estará determinado en gran medida por la resistencia de la tableta a las fuerzas de aplastamiento que se originen en el interior del equipo.

- **Temperatura interior tambor:** corresponde a la temperatura que hay dentro del tambor, la que se puede suponer, será igual a la temperatura del lecho de comprimidos. Mantener los núcleos a una temperatura determinada favorece la adhesión del revestimiento, sin embargo, esta variable debe ser controlada esencialmente para evitar la degeneración de principios activos sensibles a la temperatura.

Para terminar con el análisis de las recubridoras, se presenta en la Tabla 20, la influencia de cada variable en el proceso y cuáles de estas debiesen ser seguidas durante la operación.

Tabla 20: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para maquinas recubridoras.

Equipo:		Recubridora
Objetivo del equipo:		Aplicación dosificada y uniforme de la capa de recubrimiento
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Capacidad nominal y Capacidad másica aprox.	Velocidad de rotación tambor	Velocidad de rotación tambor
Velocidad de rotación tambor	Temperatura interior tambor	Temperatura interior tambor
Temperatura aire de entrada	Inyección	Flujo volumétrico de aire de entrada
Inyección	Extracción	Flujo volumétrico de aire de salida
Extracción	-	-

De acuerdo al objetivo del equipo, las variables de seguimiento útiles serían principalmente: velocidad del tambor y temperatura interior tambor (análogo a la temperatura del lecho), no obstante, se agregan también la inyección y la extracción, puesto que, para asegurar la prolijidad de la capa es determinante la relación que exista entre el aire de entrada y salida, ya que es necesario trabajar en vacío.

2.5.2 Bombas peristálticas

Las bombas peristálticas, son las encargadas de entregar el flujo de recubrimiento hacia la pistola, ubicada en el interior de la recubridora. Están formadas por una manguera flexible que rodea un rotor con rodillos, todo esto, empotrado en una carcasa.

Su funcionamiento consiste en que un fluido circula por el interior de la manguera, al mismo tiempo, el rotor con los rodillos giran presionando la manguera, alternando zonas de compresión y de relajación, que permiten el avance del fluido según se observa en la Figura 41.

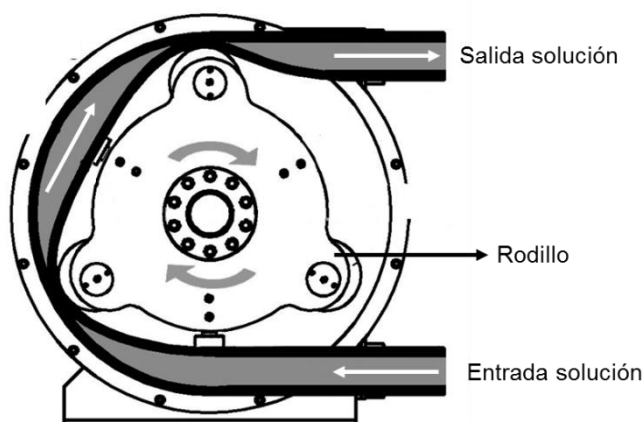


Figura 41: Esquema bomba peristáltica.

El objetivo de estos equipos, es entregar el flujo de solución necesario para cubrir todos los comprimidos de manera uniforme. La concreción de esto, se determina de manera visual, sin embargo, en la Tabla 21, se exponen las variables de operación con la que funcionan estos equipos y que podrían ser útiles.

Tabla 21: Resumen de variables y rangos de operación para bombas peristálticas. En verde se encuentran las variables de entrada manipulables que entregan variables de salida medibles, en café variables de entrada manipulables que entregan variables de salida no medibles, en azul variables de entrada no manipulables que entregan variables de salida medibles y finalmente en rojo representa la inexistencia de la variable en el equipo.

	Recubrimiento 1	Recubrimiento 2	Recubrimiento 3
Código equipo	BPER-005	BPER-003	RECU-003
Velocidad bomba peristáltica	3 - 400 rpm	0- 100%	rpm
Flujo de aplicación de recubrimiento	N/A	N/A	0 - 2.500 ml/min
Equivalencia velocidad bomba y flujo	N/A	N/A	ml/revolución

En la Tabla 21, se exponen los datos de la bomba peristáltica incorporada en la RECU-003. Nuevamente las variables existentes para BPER-003 y BPER-005, controlan el parámetro relevante de operación, en este caso el flujo, de forma indirecta, mediante la velocidad de giro del rotor. Pese a que las 3 bombas tienen el mismo principio de funcionamiento, no son comparables en su método de ajuste, puesto que, permiten regular variables diferentes como la velocidad (BPER-003 / BPER-005) y el flujo (RECU-003). Además, las unidades de medida para la velocidad, son disímiles (BPER-003 versus BPER-005).

A continuación, se analizarán las variables relacionadas con el flujo de solución recubridora, expuestas en la Tabla 21. Se incluye además, la presión de atomización exhibida en la Tabla 19. Aunque es una variable que se controla desde la recubridora, está directamente relacionada con la dosificación de flujo.

- **Flujo de aplicación de recubrimiento:** corresponde a la cantidad de solución aplicada, sobre los núcleos sin recubrir, durante un periodo de tiempo. Un flujo cualquiera, se puede describir de acuerdo con la Ecuación 10.

$$Q = A \cdot \vec{v}$$

Ecuación 10

Q : Caudal $\left[\frac{m^3}{s}\right]$

A : Área transversal $[m^2]$

\vec{v} : Velocidad $\left[\frac{m}{s}\right]$

- **Presión de atomización:** es la presión con la que se eyecta la solución recubridora desde de la pistola hacia el lecho de comprimidos. La presión se puede expresar matemáticamente como se expone en la Ecuación 11.

$$P = \frac{F}{A} = \frac{m \cdot a}{A} = \frac{m \cdot \vec{v}}{A \cdot t}$$

Ecuación 11

P: Presión [*Pa*]
F: Fuerza [*N*]
A: Área transversal [*m*²]
m: Masa [*kg*]
a: Aceleración [$\frac{m}{s^2}$]
 \vec{v} : Velocidad [$\frac{m}{s}$]
t: Tiempo [*s*]

- **Viscosidad:** es la resistencia que opone un fluido a su deformación. Las bombas en general, están diseñadas para trabajar en diferentes rangos de viscosidad, que son indicados por el fabricante, con el fin de asegurar que el transporte del fluido se realice sin inconvenientes. En este caso, esta variable es determinante para la formación de gotas durante la pulverización de la solución. Un aumento en la viscosidad de la solución, provocará mayor dificultad para la pulverización.

Las tres variables anteriores, se encuentran relacionadas para la formación de gotas, ya que se necesita de velocidades relativas altas, entre el líquido y el aire [21]. Una solución viscosa, tendrá una velocidad de fluidez menor, por lo tanto, con bajas presiones de aire no existirá la formación de la gota, provocando el taponamiento de la pistola o en su defecto, el goteo directo hacia el lecho de comprimidos. Adicionalmente, se observa que, tanto en la Ecuación 10, como en la Ecuación 11 aparece un término asociado a la velocidad, por lo que, para que exista velocidades relativas altas entre el líquido y aire, basta con: aumentar la presión de aire o incrementar el caudal de solución.

Se ha demostrado empíricamente que, un aumento en la presión de atomización disminuye el diámetro de las gotas [21]. Entonces, el aumento de la presión, junto con la distancia a la que se ubique la pistola del lecho, podría ocasionar problemas de astillamiento en comprimidos frágiles, ya que, el gradiente de presión aumenta desde el exterior al interior de la boquilla, lo que a su vez provoca un aumento abrupto en la velocidad de las partículas líquidas y por consiguiente, del momentum lineal. También, presiones altas de atomización, favorecen la pérdida de solución, ocasionando comprimidos bajo el peso requerido e incrementando el costo del proceso al desperdiciarse materias primas.

Dado que no se puede ajustar una presión mayor a 10 bar, debiese existir una viscosidad máxima de trabajo, para evitar goteos que tendrán como consecuencia el apelmazamiento de los comprimidos. Lo anterior también ocurrirá si el flujo de solución es abundante.

A modo de cierre para el análisis de las bombas peristálticas, se presenta en la Tabla 22, la influencia de cada variable en el proceso y cuáles de estas debiesen ser seguidas durante la operación.

Tabla 22: Cuadro de resumen sobre las variables de operación críticas para bombas peristálticas.

Equipo:		Bomba peristáltica
Objetivo del equipo:		Proveer el flujo de solución recubridora para la aplicación dosificada de la capa de recubrimiento
Variable(s) que influye(n) directamente en la operación	Variable(s) para seguimiento de la calidad de la operación	Variable(s) ideal(es) para asegurar calidad de la operación
Velocidad bomba peristáltica	Flujo de aplicación	Flujo de aplicación
Presión atomización	Presión atomización	Presión atomización
Viscosidad	Viscosidad	Tiempo de aplicación

Se establece entonces que de acuerdo a la función del equipo y en conocimiento de sus restricciones, solo sería necesario controlar la presión de atomización, el flujo y tiempo de aplicación, que representarían las variables críticas del equipo.

2.5.3 Agitadores

Son aparatos diseñados, como su nombre lo dice, para agitar. Existen de diferentes tipos, en particular cada sala de recubrimiento cuenta con: un agitador que sirve especialmente para romper óxidos colorantes, otro para mantener la agitación y finalmente los utilizados para generar una mezcla homogénea de las materias primas que componen las soluciones recubridoras.

El mezclado va a depender del patrón de agitación originado por la geometría del agitador. De la Tabla 23, tanto la columna de capacidad nominal como viscosidad constituyen restricciones del fabricante para asegurar que el proceso de mezclado se realizó adecuadamente.

Tabla 23: Variables de operación agitadores.

Código equipo	AGIT-007	AGIT-013	AGIT-032	AGIT-043	AGIN-001	AGIT-044	AGIT-006	AGIT-014	AGIT-003
Capacidad nominal	200 L	Sin info.	2-50 L	20 L	Sin info.	0,001-1,5 L	Sin info.	Sin info.	Sin info.
Viscosidad máxima	100.000 mPas	Sin info.	5.000 mPas	10.000 mPas	Sin info.	5.000 mPas	Sin info.	Sin info.	Sin info.
Velocidad agitación	1,0-68,0 Hz	0-4 bar	I	140-1.946 rpm	0,0 - 1,0 mPa	3.000-25.000 rpm	0-100%	0,0-2,5 bar	I-II

El objetivo que se persigue con la función de los agitadores, es lograr soluciones homogéneas. Asumiendo que el usuario está en conocimiento de las restricciones de operación del equipo, las variables críticas serían: velocidad de agitación y tiempo de agitación.

2.6 Discusiones

De este capítulo, se extrae la influencia que tienen las variables de operación, de cada equipo, sobre el proceso, con esto, se puede definir cuáles son las que se solicitará ajustar y, en caso de variables que actualmente no se controlan, se solicitará su registro en el estándar elaborado. Esto servirá posteriormente para realizar un análisis histórico de los datos recopilados y determinar, si corresponde o no, incluir en el estándar del proceso, una instrucción asociada a dicha variable con el objeto de disminuir sistemáticamente la variabilidad de las operaciones.

El análisis se realizó desde una perspectiva teórica, sin embargo, los medios granulares aún no se terminan de comprender y resultan difíciles de caracterizar, ya que dependiendo de las fuerzas que se generen, pueden comportarse como un sólido, un líquido o un gas. Es por esto que, el análisis podría haber mejorado conociendo los valores ajustados históricamente para las variables de operación de diferentes lotes de producto, y además, realizar el entrecruzamiento de información con los desvíos y reprocesos asociados. Esto permitiría dilucidar con mayor certeza si las variables controladas son las que deben ser controladas o no.

Lo anterior es fundamental, ya que, genera el nexo entre la teoría y la realidad de lo que sucede en la planta. Un análisis teórico siempre está sujeto a la idealidad de los procesos, sin embargo, en la práctica, la idealidad no existe y las condiciones son cambiantes. No obstante, este análisis, ayuda a la toma de decisiones con un fundamento científico.

Por otra parte, algunos equipos podrían estar sobredeterminados, de acuerdo a las variables críticas que se solicita seguir, pero al ser unidades fabriles cuya composición en masa se encuentra en el orden de miligramos, parece necesario un control estricto sobre la operación.

Finalmente, los equipos que generan mayor incertidumbre en su funcionamiento son las tableteadoras y encapsuladoras, ya que, su ajuste no está directamente relacionado con el objetivo para el que el equipo fue diseñado, entonces se decide controlar variables que posteriormente podrían no ser relevantes.

3 Análisis estadístico de rendimientos

Como se mencionó, la normativa legal chilena, exige declarar el rendimiento real y teórico que se puede esperar de cada una de las fases de fabricación, con estos datos y durante el desarrollo de este capítulo, se estudiarán los rendimientos de algunos productos sólidos, representativos de diferentes formas farmacéuticas.

El propósito de los rendimientos, consiste en informar la cantidad producida, sin embargo, estos indicadores podrían ser utilizados además, como medidor de la eficiencia de los procesos. Por esta razón y mediante un análisis, se podrán definir nuevos métodos para calcular los rendimientos, que sirvan como valores referenciales fidedignos, para la mejora continua de las operaciones.

A continuación, se introducirán algunas definiciones que servirán como contexto para el estudio.

3.1 Contexto y problemática sobre los rendimientos

Primeramente y para comprender este capítulo, se debe tener claro qué se entiende por rendimiento. El rendimiento, se define como una proporción entre el resultado obtenido y los medios empleados para alcanzar dicho resultado, en el ámbito de una planta de producción, lo anterior, se relaciona con la cantidad de producto obtenido en contraste con la cantidad de materiales utilizados.

Actualmente y dependiendo de la etapa de fabricación, los rendimientos pueden ser calculados en unidades de masa o en unidades fabriles (UF). La unidad elegida, está relacionada con el estado del producto intermedio que se obtenga de la etapa en cuestión. Para la granulación y mezclado, se utilizan kilogramos mientras que en compresión, encapsulado y recubrimiento, es en unidades fabriles.

Entonces, existen dos maneras de calcular rendimientos. En el caso de las etapas de granulación y mezclado se procede de la siguiente forma:

$$R = \frac{\textit{masa obtenida}}{\textit{masa utilizada}}$$

Ecuación 12

R: Rendimiento.

Por otra parte, en las etapas de compresión, encapsulado y recubrimiento, la medición se realiza por unidades fabriles, que corresponde a cada unidad fabricada, ya sea píldora o comprimido, por lo que, el rendimiento en estos casos se expresa de la siguiente forma:

$$R = \frac{\text{unidades fabriles estimadas obtenidas}}{\text{unidades fabriles estimadas teóricas}}$$

Ecuación 13

A su vez, las unidades fabriles no son contabilizadas sino estimadas. Dependiendo si son UF obtenidas o teóricas, se calculan respectivamente como:

$$UF \text{ estimadas obtenidas} = \frac{\text{masa del lote obtenido}}{\text{peso del comprimido obtenido}}$$

Ecuación 14

$$UF \text{ estimadas teóricas} = \frac{\text{masa del lote teórico}}{\text{peso promedio del comprimido}}$$

Ecuación 15

De acuerdo a lo anterior y junto con una revisión rápida, se detectó que tanto en la Ecuación 12, como en la Ecuación 13 surgen diferentes problemáticas durante el cálculo.

En la Ecuación 12, usualmente se generan discrepancias en la masa utilizada, ya que se consideran elementos que no son utilizados en la fase. A modo gráfico, la Figura 42, muestra un proceso correspondiente a una forma farmacéutica recubierta. En este esquema, la empresa, considera la granulación, secado y mezclado como parte de la granulación (recuadro negro), sin embargo, el mezclado se realiza por separado y generalmente conlleva la incorporación de nuevas materias primas, las que frecuentemente son contabilizadas como masa utilizada en el rendimiento que se calcula luego del secado (recuadro rojo), pero sin ser realmente incorporadas hasta el mezclado, provocando sub-rendimientos.

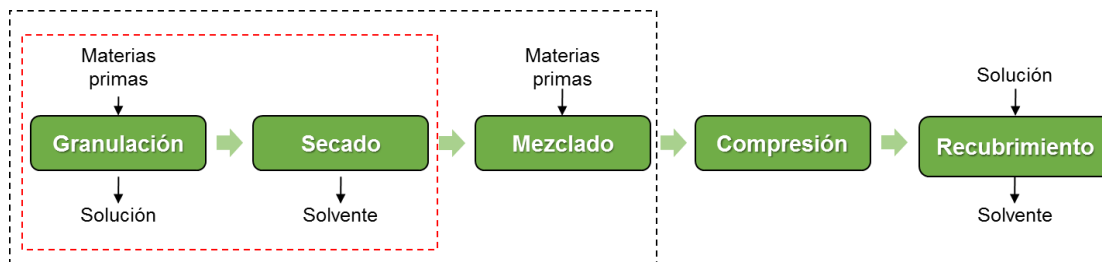


Figura 42: Proceso productivo simplificado.

En otros casos, menos recurrentes, el error se genera en la contabilización de solventes, como masa utilizada, que potencialmente se podría obtener como granulado, pero sin considerar que se evaporan durante secado.

Mientras que, en la Ecuación 13, la falla sucede en la elección del peso promedio del comprimido. Esto se debe a que, cada medicamento posee un intervalo establecido de peso, dentro del que se debe encontrar cada unidad producida, lo que se visualiza esquemáticamente en la Figura 43. Entonces, la estimación que se realiza en la Ecuación 15, se utiliza siempre el punto medio del intervalo, que corresponde al peso promedio (b), lo que genera una cantidad fija de unidades fabriles teóricas, sin embargo, el peso de la Ecuación 14, puede ser cualquiera entre el punto (a) y (c), por esta razón, cualquier peso entre el peso mínimo y menor que el peso promedio ($[a, b)$) producirá sobre rendimientos y por el contrario, un peso mayor al promedio y menor o igual al peso máximo ($(b, c]$) generará sub rendimientos.

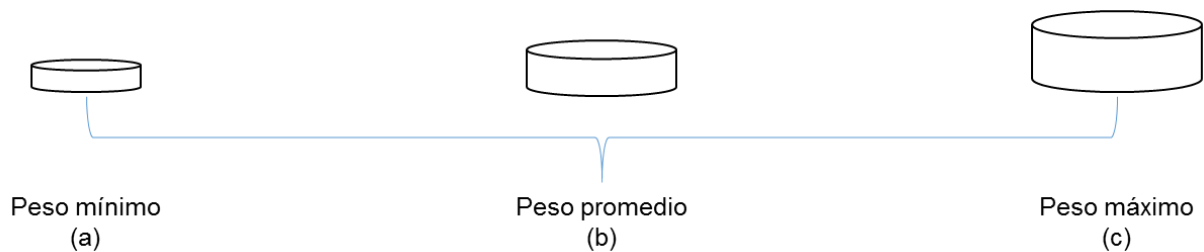


Figura 43: Intervalo de peso.

Entonces, se establece que ninguno de los procedimientos para calcular rendimientos, es concluyente para reflejar la eficiencia de los procesos, ya que, fácilmente se pueden enmascarar pérdidas de material, lo que dificulta la detección de la fase o procedimiento que provoca la falla.

3.2 Análisis de los rendimientos de diferentes formas farmacéuticas.

En esta sección se estudiarán los rendimientos finales declarados, con el objeto de establecer, por medio de herramientas estadísticas, la existencia de características comunes que permitan determinar, si éstos resultan ser un buen indicador de la eficiencia de los procesos.

3.2.1 Metodología de análisis

Primero, se analizó la variedad de productos que se fabricaron durante el año 2016 y 2017 hasta finales de agosto, y se contrastó con la variedad total de productos, obteniéndose los datos expuestos en la Tabla 24 y Figura 44.

Tabla 24: Variedad de productos por año.

Variedad de productos fabricados durante 2016 y 2017	161
Variedad total de productos	177

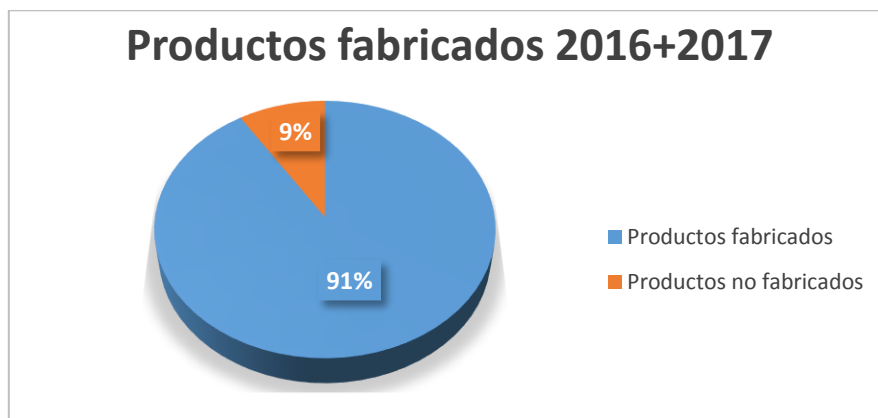


Figura 44: Productos fabricados durante 2016 y 2017 con respecto a la cantidad de productos vigentes.

Durante 2016 y 2017, se fabricó el 91% de la variedad total de productos sólidos, esto demuestra la amplia variedad de productos que son fabricados y por lo tanto, la susceptibilidad de que ocurran fallas o errores.

Con esta información, se recopilaron las frecuencias de fabricación de los 161 productos, se ordenaron de manera descendente y se escogieron los productos 80/20 o también conocido como Principio de Pareto. Este principio, aplicado al caso de estudio, establece que; el 20% de la variedad de productos fabricados, generan el 80% del total de la producción. De acuerdo a esto, se seleccionó un total de 32 productos, expuestos en Tabla 25, que son responsables del 53% de la producción general del área de sólidos.

Cabe destacar, que para esta selección, se consideró que el producto debía ser frecuentemente fabricado en cada uno de los años por separado. Por ejemplo, si el Producto A fue fabricado 12 veces durante el 2016 y no se fabricó durante 2017, mientras que, un Producto B se fabricó 6 veces en 2016 y 6 veces en 2017, se elegía el producto B por sobre A, ya que resulta ser de mayor representatividad en ambos años.

Tabla 25: Productos 80/20 de fabricación

Producto	Frecuencia de fabricación durante 2016+2017
Producto A	165
Producto B	93
Producto C	81
Producto D	80
Producto E	76
Producto F	75
Producto G	67
Producto H	64
Producto I	53
Producto J	51
Producto K	50
Producto L	50
Producto M	43
Producto N	38
Producto Ñ	38
Producto O	36
Producto P	34
Producto Q	32
Producto R	32
Producto S	32
Producto T	31
Producto U	30
Producto V	29
Producto W	28
Producto X	27
Producto Y	23
Producto Z	23
Producto AA	23
Producto AB	23
Producto AC	22
Producto AD	22
Producto AE	19

Para el estudio, se utilizarán las denominadas Cartas de Control de Shewart. Estos gráficos permiten representar el comportamiento o evolución de una característica, que es deseable seguir durante la ejecución de un proceso, en este caso, los rendimientos.

Los gráficos de Shewart están contruidos por tres líneas como se observa en la Figura 45; de arriba hacia abajo y en rojo están: el límite superior de control (LSC), línea central (LC), y el límite inferior de control (LIC). En el eje de las ordenadas, se ubica la característica en estudio y en las abscisas, la serie de datos.

Aunque normalmente se utilizan para controlar los procesos y determinar cuándo se está fuera de los límites de control, aquí, se utilizarán sólo para analizar el comportamiento actual del proceso, de acuerdo a datos históricos, y establecer los límites en que funciona.

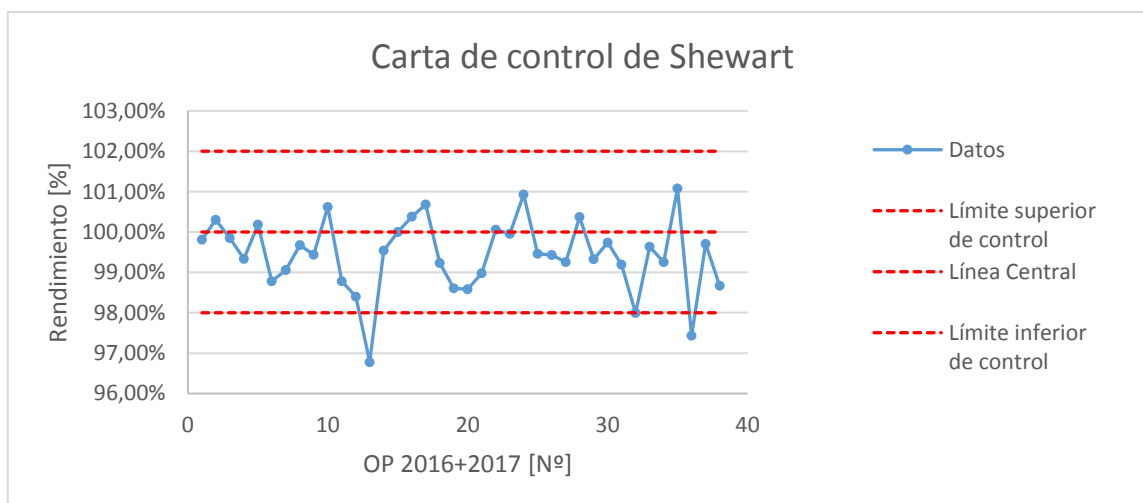


Figura 45: Carta de control de Shewart.

Los límites superior, central e inferior, los define el proceso y se obtienen mediante el cálculo de dos estadísticos; la media aritmética y la desviación estándar [22]. Con estos datos, se pueden calcular respectivamente, según la Ecuación 16.

$$\begin{aligned}
 LSC &= \mu + (3 \cdot \sigma) \\
 LC &= \mu \\
 LIC &= \mu - (3 \cdot \sigma)
 \end{aligned}$$

Ecuación 16

μ : Media aritmética
 σ : Desviación estándar

Así, se construyeron los gráficos de Shewart, para cada uno de los 32 productos de la Tabla 25 (Ver Anexo C), y se calcularon estadísticos como la desviación estándar, moda y promedio para establecer semejanzas entre ellos.

3.2.2 Análisis de resultados

Los resultados obtenidos del análisis a las cartas de control de Shewart, presentan en la Tabla 26. Ésta tabla está compuesta de las siguientes columnas:

- Nombre: corresponde al nombre del producto estudiado.
- Presentación: es la forma farmacéutica del producto, puede ser; polvo, comprimido, cápsula o comprimido recubierto.
- Número de órdenes de proceso (OP) 2016+2017: representa la frecuencia con que fue fabricado el producto en el lapso de tiempo indicado. Es análogo al tamaño de la muestra estudiada.
- Desviación estándar: cuantifica la dispersión con respecto a un valor central.
- Línea central (LC) actual: corresponde al promedio de los datos históricos de rendimiento para cada producto. Es el valor central con respecto al que se mide la desviación estándar.
- Límite superior (LS) calculado: corresponde al límite superior de cada producto, calculado con la desviación estándar y promedio (LC) de los datos históricos de los años 2016 y 2017 (tamaño de la muestra), de acuerdo a la Ecuación 16.
- Límite inferior (LI) calculado: corresponde al límite inferior de cada producto, calculado con la desviación estándar y promedio (LC) de los datos históricos de los años 2016 y 2017 (tamaño de la muestra), de acuerdo a la Ecuación 16.
- Moda: es el valor de rendimiento más frecuente en la distribución de datos para cada producto.
- Órdenes de proceso (OP) fuera de rango [98%-102%]: es la suma de la cantidad de fabricaciones que sus rendimientos están por debajo del 98% y por sobre el 102% para cada producto.
- Porcentaje de órdenes de proceso (OP) fuera de rango: corresponde a la cantidad anterior, trasladada a un valor porcentual con respecto a las fabricaciones generadas para cada producto (tamaño de la muestra). Se calculó de acuerdo a la Ecuación 17.

$$\text{porcentaje OP fuera de rango} = \frac{\text{OP fuera de rango [98\% - 102\%]}}{\text{Número de OP 2016 + 2017}} \cdot 100 \%$$

Ecuación 17

Tabla 26: Estadísticos productos 80/20

Nombre	Presentación	N° OP 2016+2017	Desv. estándar	LC actual	LS actual	LI actual	Moda	OP fuera de rango [98%-102%]	% OP fuera de rango
Producto A	capsula	165	0,0125	98,91%	102,66%	95,17%	N/A	21	12,73%
Producto B	comprimido	93	0,0086	99,23%	101,82%	96,64%	99,71%	5	5,38%
Producto C	capsula	81	0,0106	98,84%	102,03%	95,64%	99,00%	9	11,11%
Producto D	comp. rec	80	0,0157	98,07%	102,79%	93,36%	N/A	29	36,25%
Producto E	comprimido	76	0,0101	98,56%	101,59%	95,52%	N/A	21	27,63%
Producto F	capsula	75	0,0182	98,84%	104,30%	93,39%	100,00%	11	14,67%
Producto G	comp. rec	67	0,0208	98,04%	104,27%	91,80%	N/A	29	43,28%
Producto H	comprimido	64	0,0115	99,01%	102,46%	95,57%	100,00%	10	15,63%
Producto I	polvo	53	0,0132	98,75%	102,71%	94,80%	99,80%	8	15,09%
Producto J	comp. rec	50	0,0120	98,66%	102,26%	95,07%	100,00%	15	30,00%
Producto K	comp. rec	50	0,0166	97,51%	102,50%	92,52%	N/A	31	62,00%
Producto L	comp. rec	50	0,0149	97,43%	101,92%	92,95%	N/A	32	64,00%
Producto M	comprimido	43	0,0130	98,58%	102,47%	94,70%	N/A	11	25,58%
Producto N	comprimido	38	0,0090	99,43%	102,14%	96,73%	N/A	3	7,89%
Producto Ñ	polvo	38	0,0019	99,81%	100,39%	99,22%	99,90%	0	0,00%
Producto O	capsula	36	0,0114	97,74%	101,16%	94,32%	N/A	20	55,56%
Producto P	comp. rec	34	0,1512	94,75%	140,10%	49,40%	98,57%	21	61,76%
Producto Q	capsula	32	0,0224	96,96%	103,67%	90,25%	N/A	18	56,25%
Producto R	comp. rec	32	0,0206	96,65%	102,84%	90,46%	N/A	22	68,75%
Producto S	comprimido	32	0,0295	98,08%	106,93%	89,24%	N/A	9	28,13%
Producto T	capsula	31	0,0089	98,48%	101,14%	95,81%	N/A	7	22,58%
Producto U	comp. rec	30	0,0204	97,91%	104,01%	91,80%	N/A	16	53,33%
Producto V	comp. rec	29	0,0084	97,92%	100,45%	95,39%	98,54%	11	37,93%
Producto W	comprimido	28	0,0104	99,16%	102,26%	96,05%	N/A	3	10,71%
Producto X	comp. rec	27	0,0156	97,30%	102,00%	92,61%	N/A	15	55,56%
Producto Y	comp. rec	23	0,0214	97,08%	103,51%	90,66%	N/A	16	69,57%
Producto Z	comprimido	23	0,0570	97,28%	114,37%	80,18%	98,00%	3	13,04%
Producto AA	comprimido	23	0,0386	96,32%	107,90%	84,74%	N/A	16	69,57%
Producto AB	comp. rec	23	0,0226	98,81%	105,59%	92,03%	N/A	4	17,39%
Producto AC	comprimido	22	0,0137	98,62%	102,73%	94,51%	N/A	9	40,91%
Producto AD	comp. rec	22	0,0257	97,02%	104,72%	89,32%	N/A	13	59,09%
Producto AE	comprimido	19	0,0149	97,89%	102,35%	93,43%	N/A	7	36,84%

Para el análisis de resultados se deben tener presentes las siguientes consideraciones:

- Los rendimientos expuestos, son los obtenidos en la última fase de fabricación de acuerdo con la forma farmacéutica. Por ejemplo, si la presentación es una comprimido recubierto, la etapa de la que se obtiene el rendimiento es el recubrimiento.
- Actualmente en la empresa, existen límites de control superior e inferior para los rendimientos, los que corresponden a 98% y 102% respectivamente. Estos valores fueron impuestos de acuerdo a referencias de la industria.

Los resultados obtenidos en la Tabla 26, se reagruparon con respecto a la forma farmacéutica del producto, para construir un resumen que incluye los aspectos más relevantes y se exponen a continuación.

Tabla 27: Resumen análisis estadístico de rendimientos.

Forma farmacéutica	Productos analizados	Productos con el 30% o más de sus fabricaciones fuera de límites [98%-102%]	Productos con moda estadística	Productos sin moda estadística
Polvo	2	0	2	0
Cápsulas	6	2	2	4
Comprimidos	11	3	3	8
Comp. Recubiertos	13	12	3	10
Total	32	17	10	22

De la Tabla 27, se aprecia que la forma farmacéutica mayormente fabricada son los comprimidos recubiertos, los que representan alrededor del 40% de los productos analizados. También se observa que 22 productos no poseen moda estadística y que existen 17 productos que poseen más del 30 % de sus fabricaciones, u órdenes de procesos, fuera de los límites de control impuestos (98%-102%). Lo anterior se expresa en términos porcentuales en la Figura 46, Figura 47 y Figura 48 respectivamente.

Distribución por forma farmacéutica

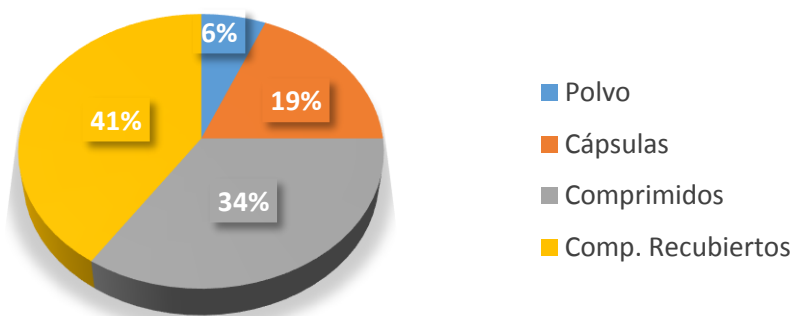


Figura 46: Distribución por forma farmacéutica.

Distribución por moda estadística

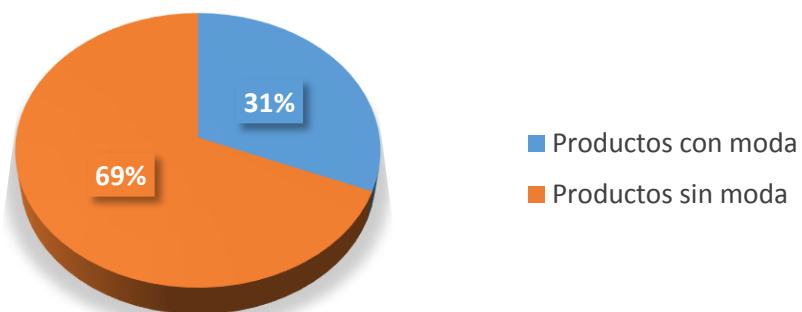


Figura 47: Distribución de moda.

Distribución por mayor cantidad de fabricaciones fuera de límites de control

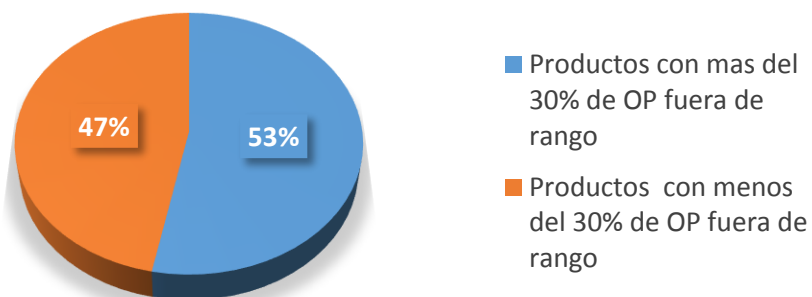


Figura 48: Producciones con rendimientos fuera de los límites de control.

Además, en la Tabla 27, se observa que, prácticamente la totalidad de los productos recubiertos analizados, se encuentran fuera de los límites de control y que la mayor parte de los productos que constituyen comprimidos y comprimidos recubiertos no poseen moda estadística.

Todos los fenómenos antes mencionados, se interpretan como una alta variabilidad de los rendimientos, la que es especialmente visible en las formas farmacéuticas más fabricadas, sin embargo, el origen de la inestabilidad es incierta, ya que no se puede determinar de manera concluyente, si se debe a que los procesos son ineficientes o a la forma de cálculo de los rendimientos, que como se explicó previamente, inducen errores y por lo tanto, no reflejan la realidad del proceso.

3.2.3 Solución propuesta

Como no se puede concluir, mediante los rendimientos, si los procesos resultan ser eficientes o no, a continuación, se procederá a resolver las inconsistencias en el método de cálculo empleado para la determinación de rendimientos en cada etapa del proceso.

Como se mencionó en la sección 3.1, existen dos tipos de errores:

- Primer caso, asociado a discrepancias en la masa utilizada, ya que se consideran elementos que no necesariamente son utilizados en la fase.
- Segundo caso, asociado a la sub o sobre estimación de unidades fabriles teóricas.

En relación al primer caso, una herramienta útil son los balances de masa. Estos establecen que la masa en un sistema cerrado permanece constante, matemáticamente queda descrito por la Ecuación 18, no obstante, las operaciones unitarias en estudio, no consideran reacciones químicas, por lo que, la Ecuación 18, se puede simplificar y dar origen a la Ecuación 19.

$$\textit{Flujo entrada} - \textit{Fujo salida} + \textit{Generacion} - \textit{Consumo} = \textit{Acumulacion}$$

Ecuación 18

$$\textit{Flujo entrada} = \textit{Flujo de salida}$$

Ecuación 19

En la Figura 49, se observa un diagrama simplificado para la fabricación de comprimidos recubiertos y otro para cápsulas. En estos procesos, existen entradas de materias primas sólidas en las operaciones de; granulación, mezclado y encapsulado. Además, se incorporan soluciones líquidas en dos etapas; granulación y recubrimiento. Finalmente, cabe destacar que los flujos intermedios (flechas verdes) son flujos de entrada que provienen de salidas de la etapa anterior.

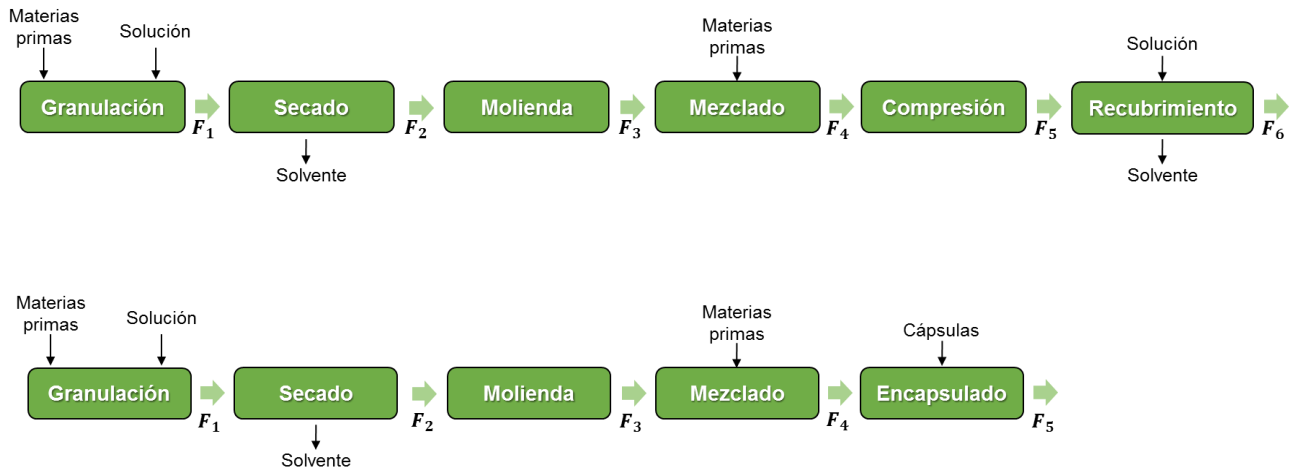


Figura 49: Procesos productivos simplificados.

Entonces, el rendimiento debiese ser calculado, de acuerdo al balance de masa en cada operación del proceso, según el flujo másico total de especies que ingresan en la etapa, ósea, que son cargadas en el equipo, versus el flujo másico total saliente, como se señala en la Ecuación 20.

$$R = \frac{\text{Flujo de salida}}{\text{Flujo entrada}}$$

Ecuación 20

Aplicando la Ecuación 20 en el esquema de la Figura 49, los rendimientos para las diferentes etapas debiesen ser:

- Granulación:

$$R = \frac{F_1}{\text{masa materias primas} + \text{masa solución}}$$

- Secado:

$$R = \frac{F_2 + \text{masa solvente evaporado}}{F_1}$$

- Molienda:

$$R = \frac{F_3}{F_2}$$

- Mezclado:

$$R = \frac{F_4}{\text{masa materias primas} + F_3}$$

- Compresión:

$$R = \frac{F_5}{F_4}$$

- Encapsulado:

$$R = \frac{F_5}{\text{masa cápsulas vacías} + F_4}$$

- Recubrimiento:

$$R = \frac{F_6 + \text{masa solvente evaporado}}{F_5 + \text{masa solución}}$$

Sin embargo, operativamente, no es posible separar los rendimientos de granulación y secado, por lo que, se engloba en uno, como sigue:

- Granulación:

$$R = \frac{F_2 + \text{masa solvente evaporado}}{\text{masa materias primas} + \text{masa solución}}$$

Además, para las etapas de compresión, encapsulado y recubrimiento, también se presenta el error asociado a la estimación de unidades fabriles. Recordando la Ecuación 14 y Ecuación 15, se tiene lo siguiente:

$$UF \text{ estimadas obtenidas} = \frac{\textit{masa del lote obtenido}}{\textit{peso del comprimido obtenido}}$$

$$UF \text{ estimadas teóricas} = \frac{\textit{masa del lote teórico}}{\textit{peso promedio del comprimido}}$$

En estas situaciones, se plantea modificar el peso promedio utilizado en las UF teóricas, y reemplazarlo por el mismo peso de las UF obtenidas, con lo que, el rendimiento sería independiente del peso del comprimido y estaría en función de las masas, lo que se puede observar en Ecuación 21, y que es análogo a lo presentado en la Ecuación 20.

$$R = \frac{\textit{unidades fabriles estimadas obtenidas}}{\textit{unidades fabriles estimadas teóricas}} = \frac{\frac{\textit{masa del lote obtenido}}{\textit{peso del comprimido obtenido}}}{\frac{\textit{masa del lote teórico}}{\textit{peso del comprimido obtenido}}}$$

Ecuación 21

3.3 Discusiones

En este capítulo, se expone la importancia de cómo calcular adecuadamente los rendimientos e identificar los flujos de entrada y salida, puede resultar útil para detectar ineficiencias durante el proceso. Este nuevo método de cálculo, se planteará en el estándar de la etapa correspondiente.

En particular, del análisis realizado se extrae que la variabilidad de los rendimientos para diferentes lotes de un mismo producto, demuestra la inestabilidad en la ejecución de los procesos y por lo tanto, la inexistencia de estandarización. Aunque no se logra definir la causa raíz de estas variaciones, pueden deberse a las siguientes razones:

1. Pérdidas durante el proceso, ocasionadas por la operación manual y el flujo discontinuo (batch). Esta modalidad de operación, propicia las pérdidas en los procesos de carga y descarga de los equipos, los que dependen de la prolijidad del operador.
2. El método de cálculo de rendimientos, que fue el punto a abordar en este capítulo. Al ser calculados en base a diferentes pesos para la unidad fabril (obtenida y teórica) conlleva variaciones en los rendimientos inclusive cuando las masas utilizadas, para lotes de un mismo producto, sean iguales.

Por otra parte, el cálculo de rendimientos requiere de la identificación de los flujos de entrada y salida en cada fase, sin embargo, dada la alta variedad de materias primas que se utilizan en Grünenthal, puede resultar difícil y engorroso la división, en estas categorías (entradas y salidas), para cada producto fabricado.

3. Errores durante la manufactura que generan medicamentos defectuosos. Al realizarse las revisiones de los lotes, pueden haber medicamentos deficientes, que deben ser separados y desechados. Esto a su vez, se relaciona con detectar, mantener constantes y controlar las variables de operación críticas durante el proceso.

En otro orden de ideas, la metodología de análisis empleada, resulta útil para tener una perspectiva general de qué es lo que sucede en la fase estudiada, sin embargo, como se explicó anteriormente, los rendimientos utilizados, fueron los de la última etapa de fabricación para la forma farmacéutica en cuestión, por ejemplo, para un comprimido recubierto, el rendimiento es el obtenido en la etapa de recubrimiento, es por esto que, en virtud de mejorar los procesos, sería adecuado aplicar esta metodología en todas las fases de fabricación de un producto, puesto que, los defectos de la última etapa, pueden ser debido a errores de arrastre generados previamente.

4 Documentación, estándares y potencial de cambio

Al reunir los análisis previamente realizados, se está en condiciones de documentar el nuevo estándar que reflejará el procedimiento de fabricación industrial. Este contendrá las variables de operación críticas para cada etapa, la inclusión de nuevos procedimientos, la nueva metodología de cálculo de rendimientos y una secuencia cronológica diferente, que responde a la logística del proceso real. Este estándar tiene por objetivo reunir la información necesaria para futuros proyectos de mejora continua y con esto, disminuir la recurrencia de errores.

4.1 Documento actual versus nuevo estándar de fabricación

Los documentos actuales, siguen la lógica de la Figura 50. Para cada etapa, se tienen pasos previos y la operación unitaria correspondiente, cada uno de estos, con sus respectivos procedimientos internos, que se encuentran simplificados a continuación.

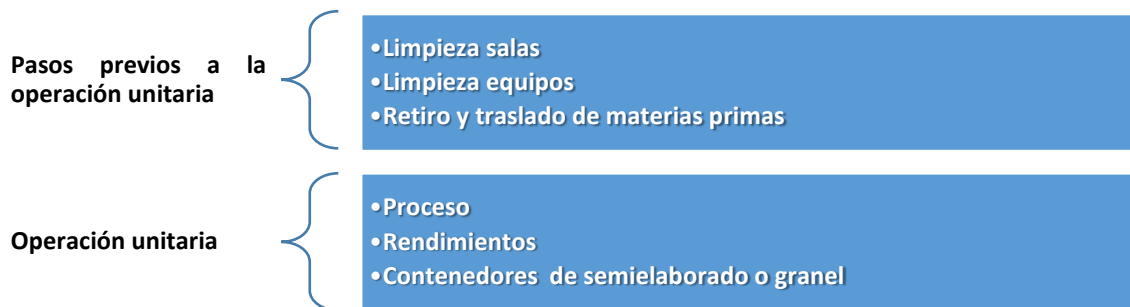


Figura 50: Estructura documentos actuales de fabricación.

Aunque la idea de tener una estructura bicompuesta, para cada operación unitaria se mantiene; los nombres y la estructura interna cambian del siguiente modo:

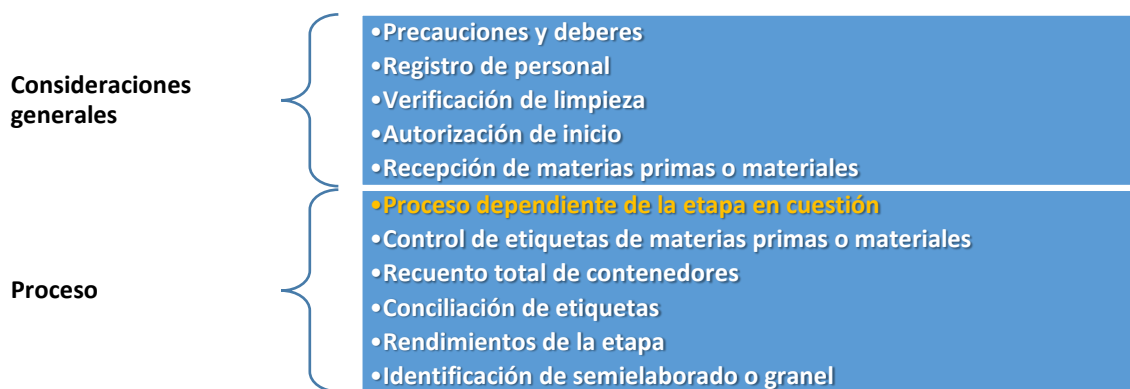


Figura 51: Nueva estructura de documentos.

Se puede apreciar de la Figura 50 y Figura 51, el contraste que existe, a grandes rasgos, entre el documento actual y el nuevo estándar. El documento actual, tiene la desventaja de que carece de una estructura que sea lógica y transversal para todos los productos, puesto que, sólo realiza una secuencia numerada de pasos. Esta falencia se resolvió mediante creaciones de nuevas secciones que reagrupan el antiguo punteo.

En la Figura 51, tanto en las consideraciones generales como en el ítem proceso, existen puntos en blanco, que corresponden a secciones invariables e independientes a la fase de fabricación. Estas son las siguientes:

- Precauciones y deberes: informa sobre la normativa para el uso de elementos de protección personal (EPP), cumplimiento de normas GMP y BPD.
- Registro de personal: es un formulario en el que las personas involucradas en la operación se deben identificar personalmente e indicar su función y turno.
- Verificación de limpieza: se listan las salas y equipos que serán utilizados. En caso que el equipo clasifique como principal, éste se lista con su código metrológico. El operador deberá verificar que cada uno de los elementos listados está limpio y en condiciones para su uso.
- Autorización de inicio: es un formulario en el que el supervisor aprueba la limpieza de la sala, la limpieza de los equipos y autoriza el inicio de la operación.
- Recepción de materias primas o materiales: se verifican la masa y naturaleza de las materias primas o materiales (semielaborado o granel) recibidos.

Dentro del ítem proceso, las últimas cinco secciones también se mantienen constantes e independientes de la operación. Estas son:

- Control de etiquetas de materias primas o materiales: lugar destinado para adjuntar las etiquetas que rotulan los bultos de materias primas o graneles recibidos.
- Recuento total de contenedores: se declara la cantidad total de contenedores obtenidos y el peso neto que representan.
- Conciliación de etiquetas: lugar destinado para adjuntar las etiquetas excedentes de la identificación de contenedores. Se solicita además realizar una cuadratura de estas.
- Rendimientos de la etapa: se calculan según los flujos de entrada y salida, de acuerdo a lo descrito en la sección 3.2.3.74

- Identificación de semielaborado o granel: se solicita al operador que cargue en un pallet todos los contenedores correspondientes a la fabricación de un lote de producto y que lo identifique con la clave alfanumérica correspondiente.

Es específico, la estructura de cada operación unitaria (punto amarillo de la Figura 51) cambia de la siguiente forma:

4.1.1 Estándar de granulación

En la Tabla 28, se compara la estructura del documento actual con la propuesta ideada para la etapa de granulación. Entre los cambios generados se encuentran la incorporación del pretratamiento de materias primas, la ubicación de la subdivisión de lotes y la creación de la sección operación por sublotes.

Tabla 28: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de granulación.

PROCESO DE GRANULACIÓN	Actual	Subdivisión del lote	
		Solución aglutinante	
		Mezclado, amasado y granulación	
		Secado	
		Uniformado	
		Mezclado final	
	Nuevo	Pretratamiento de materias primas	Tamizado
			Premezcla
			Molienda
		Subdivisión del lote	
		Preparación solución aglutinante	
		Operación por sublotes	Premezcla
			Mezclado y granulación
			Secado
Molienda			
Descarga			

Se crea el pretratamiento de materias primas, que engloba los procesos de tamizado, molienda y premezcla señalados. Estos, se deben realizar antes de comenzar la granulación, ya que, mejoran la superficie de contacto entre las especies, lo que justifica su ubicación en el inicio del proceso.

En la subdivisión del lote, se dividen las materias primas del lote en sublotes de menor masa, lo que responde a restricciones de capacidad de las máquinas.

Finalmente, la operación por sublotes, reagrupa el antiguo paso a paso (mezclar, amasar, granular, secar y uniformar) para cada sublote. Esto significa que, en caso de trabajar con más de un sublote, se realiza un seguimiento individual a cada uno por separado. Como se señala en la Tabla 28, abarca desde la premezcla hasta la descarga (Ver Anexo D).

Además, en esta operación unitaria, se crean 3 documentos que responden a diferentes variantes del proceso, las que son: granulación húmeda con acondicionamiento de materias primas, granulación húmeda sin acondicionamiento de materias primas y granulación seca. El contenido de cada uno se resume en la Tabla 29.

Tabla 29: Composición de la estructura de los 3 estándares generados para la etapa de granulación.

Estándar	Pretratamiento de materias primas	Subdivisión de lotes	Preparación solución aglutinante	Operación por sublotes
Granulación húmeda con acondicionamiento de materias primas	√	√	√	√
Granulación húmeda sin acondicionamiento de materias primas	x	√	√	√
Granulación seca	√	x	x	x

4.1.2 Estándar de mezclado

En la Tabla 30, se evidencia que, el mezclado que realizan los mezcladores tipo V, no se considera como una etapa individual, ya que actualmente se encuentra como mezclado final en el documento de granulación. Esto se traduce, en la inexistencia de un documento para esta etapa.

Tabla 30: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de mezclado.

PROCESO DE MEZCLADO	Actual	No existe, se encuentra incluido en la granulación con el nombre de mezclado final
	Nuevo	Mezclado
	Descarga	
	Control de humedad	
	Registro de muestreos	

La separación del mezclado, desde el documento de granulación, es debido a que se efectúa en una sala de operación diferente, por lo que se deben realizar las inspecciones necesarias para cumplir con las normas GMP. Con este propósito, se crea la estructura expuesta en la Tabla 30, en cada una de estas secciones, se entregan las instrucciones y procedimientos para ejecutar las actividades descritas. Por último, es importante señalar que la inclusión o no del control de humedad y del registro de muestreos va a depender si el producto fabricado lo solicita o no.

4.1.3 Estándar de compresión

En la Tabla 31, se compara la estructura del documento actual con la nueva propuesta para la etapa de compresión. Entre los cambios generados se encuentran la división en ajuste inicial y posteriormente, la compresión como tal.

Tabla 31: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de compresión.

PROCESO DE COMPRESION	Actual	Especificaciones	
	Nuevo	Ajuste inicial	Especificaciones
			Registro de parámetros de ajuste
		Compresión	Controles de proceso
			Registro de muestreos
			Registros de variables de operación
		Registros de paradas de maquina	
	Descarga		

Como se ha mencionado, las compresoras se configuran geoméricamente para lograr determinadas características, las que varían de acuerdo al producto (peso, dimensiones, friabilidad, etc.). A su vez, cada una de estas características, posee un rango de especificación permitido, entonces, la inclusión del ajuste inicial, tiene la función de registrar los valores de las especificaciones iniciales configuradas.

En la compresión, se agrega la sección de registro de variables de operación, en este lugar, se deben escribir cada cierto tiempo, los valores de las variables críticas analizadas y seleccionadas en la sección 2.3.1. También se incorpora el registro de paradas de máquina que permite visualizar los tiempos muertos.

Por último, aunque siempre se han realizado los controles de proceso, muestreos y descarga, ahora se les asigna un espacio establecido para registrar esta información en el documento y así mantener el orden y trazabilidad de este.

4.1.4 Estándar de encapsulado

En la Tabla 32, se compara la estructura del documento actual con la propuesta para la etapa de encapsulado. La división en ajuste inicial y encapsulado es análogo al estándar de compresión.

Tabla 32: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de encapsulado.

PROCESO DE ENCAPSULADO	Actual	Especificaciones	
	Nuevo	Ajuste inicial	Especificaciones
			Registro de peso para cápsulas vacías
			Registro de parámetros de ajuste
		Compresión	Controles de proceso
			Registro de muestreos
			Registros de variables de operación
			Registros de paradas de maquina
			Descarga

Las secciones incorporadas, tienen los mismos propósitos que los descritos para el estándar de compresión, solo difiere en el ajuste inicial, el registro de peso para cápsulas vacías, en el que como su nombre lo indica, se registra un peso promedio, de una muestra aleatoria de cápsulas vacías, que serán utilizadas para esa fabricación particular. Esta información es útil para el cálculo de rendimientos.

4.1.5 Estándar de recubrimiento

Finalmente, en la Tabla 33, se compara la estructura del documento actual con la propuesta ideada para la etapa de recubrimiento. Se visualiza que se mantiene la estructura general del proceso, es decir, siempre existe primero una preparación de solución recubridora y seguidamente, su respectiva aplicación.

Tabla 33: Comparación estructura documental actual versus nueva, para la etapa de recubrimiento.

PROCESO DE RECUBRIMIENTO	Actual	Preparación solución	
		Aplicación recubrimiento	
	Nuevo	Preparación solución	
		Aplicación solución recubridora por sublotes	Precalentamiento
			Controles de proceso
			Recubrimiento
			Secado
Descarga			

De la observación en planta, se detectó que existían procedimientos para la aplicación de soluciones que no estaban declarados en los documentos antiguos, por lo que fueron agregados con sus respectivas instrucciones; estos son: precalentamiento, recubrimiento y secado.

Al igual que en la granulación, las instrucciones de aplicación se realizan para cada sublote, lo que significa que, en caso de trabajar con más de un sublote, se realiza un seguimiento individual a cada uno por separado. Como se señala en la Tabla 33, la aplicación, abarca desde el precalentamiento hasta la descarga. La creación de los procedimientos de precalentamiento y secado se justifica debido a que, en el caso del precalentamiento, es un método para mejorar la adherencia y uniformidad de la capa recubridora, mientras que el secado evita la aglomeración de comprimidos por contacto entre capas recubridoras húmedas.

Finamente, en los controles de procesos, se realiza un seguimiento a las variables críticas de operación seleccionadas para el recubrimiento, las que fueron escritas en la sección 2.5.1 y 2.5.2.

4.2 Potencial de cambio en la planta de producción de sólidos.

A modo de cierre y para poder visualizar el potencial de cambio en la planta, se analizaron los desvíos asociados a los 32 productos de mayor producción (productos 80/20), los que se clasificaron de acuerdo al área donde se origina la falla, obteniéndose los resultados expuestos en la Tabla 34.

Tabla 34: Distribución de desvíos de producción para los años 2016 y 2017.

Clasificación de desvíos productos 80/20	Cantidad desvíos 2016	Representación porcentual 2016	Cantidad desvíos 2017	Representación porcentual 2017
Desvíos documentación	267	49%	12	11%
Desvíos manufactura sólidos	164	30%	58	52%
Desvíos envasado	48	9%	22	20%
Desvíos otros	62	12%	20	17%
Total desvíos productos 80/20	541	100%	112	100%

Si bien, se aprecia la disminución de desvíos de un año a otro; existe la tendencia de que las áreas de documentación y manufactura de sólidos, en conjunto, son responsables de más del 50% de los desvíos en cada año por separado.

Específicamente, los desvíos generados durante la manufactura tienen una distribución por etapas detallada en la Tabla 35, lo que porcentualmente se expone en la Figura 52 y Figura 53.

Tabla 35: Cantidad de desvíos por etapa de manufactura.

Etapa de fabricación	2016	2017
Granulación	23	17
Mezclado	3	4
Compresión	52	15
Encapsulado	10	3
Recubrimiento	5	5
Incierto	3	4
Otro	13	7
Múltiple	0	3
Total desvíos manufactura	109	58

La categoría incierto, corresponden desvíos en los que no se puede detectar la etapa en donde se generó la falla, mientras que múltiple hace referencia a un desvío con múltiples fallas que suceden en diferentes etapas del proceso.

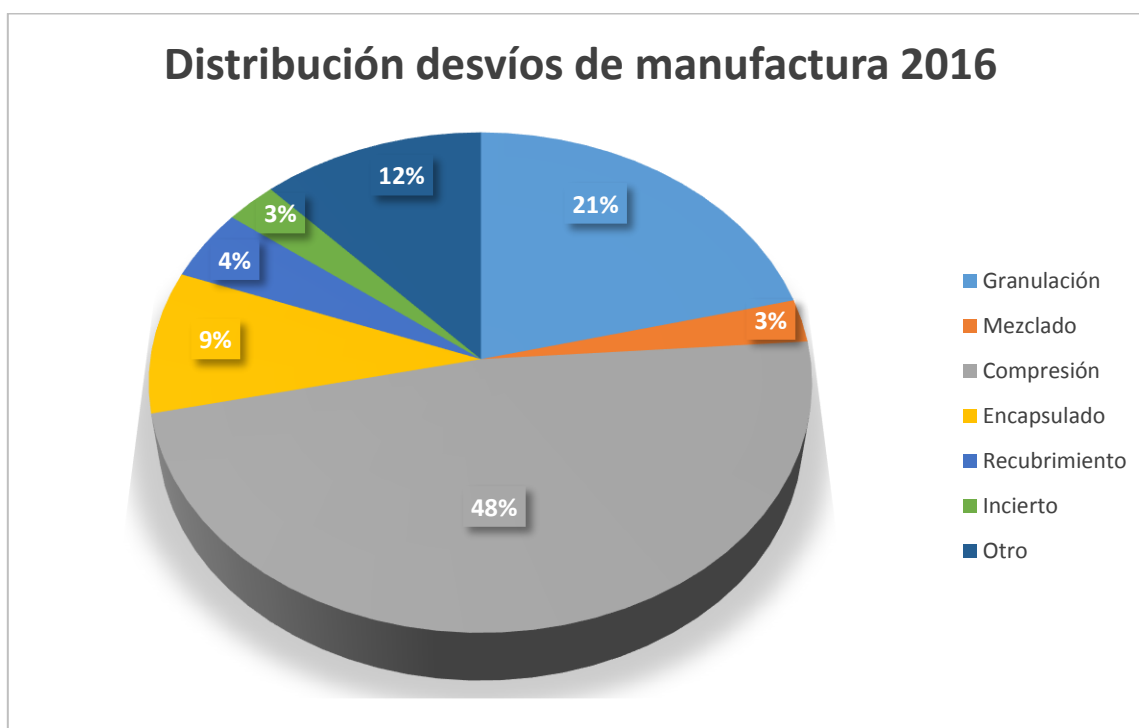


Figura 52: Distribución de los desvíos de manufactura, por fase de fabricación, para el año 2016.

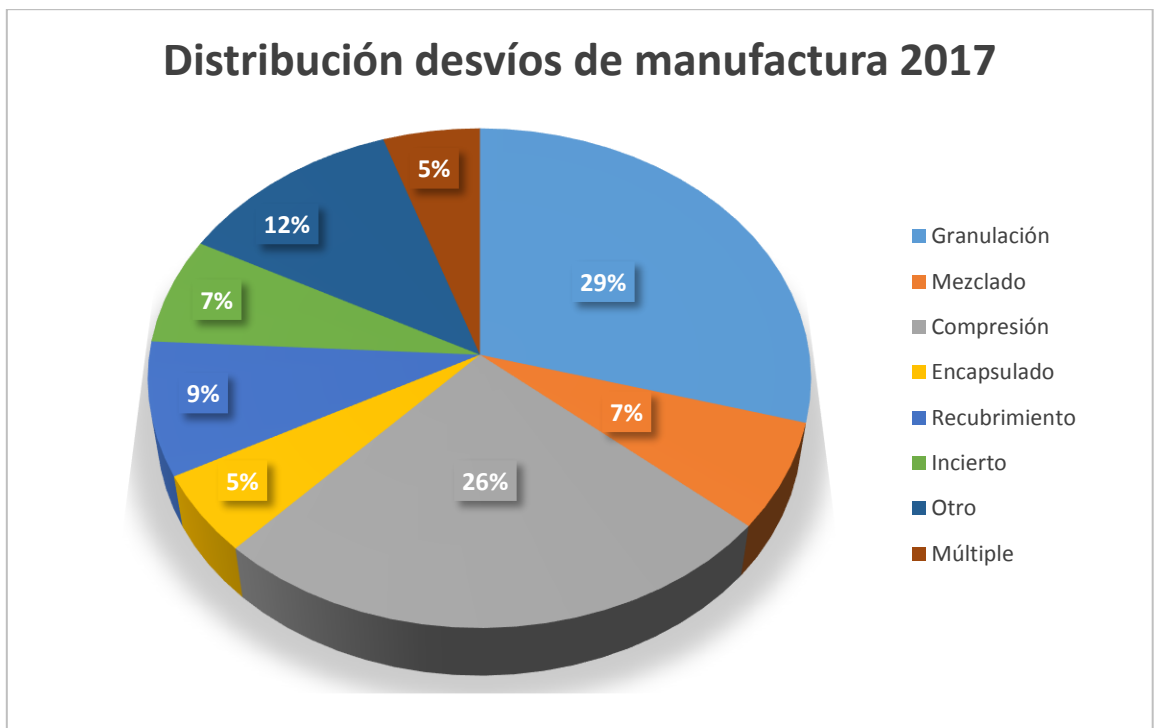


Figura 53: Distribución de los desvíos de manufactura, por fase de fabricación, para el año 2017.

Se observa que, la mayor incidencia de desvíos ocurre en las fases de fabricación correspondientes a granulación y compresión, por lo que, debiesen ser éstas las etapas prioritarias en la recopilación de datos que permitan definir rangos de operación para las variables críticas.

Entonces, el estándar confeccionado, tiene la misión de recopilar la información referente a las variables consideradas críticas en cada operación unitaria, con el objeto de trazar directrices unificadas de trabajo, que permitan reducir los desvíos mediante el control y la fijación de parámetros para cada una de estas y finalmente poder precisar su relevancia en el proceso.

4.3 Discusiones

Los estándares diseñados, reúnen y documentan los resultados obtenidos de todos los análisis hechos previamente, además se incorporan instrucciones de procedimientos con el objetivo que su ejecución no dependa de cada operador y así, poder unificar criterios y modos de trabajo.

Realizar un diagnóstico y determinar qué actividades son críticas para la producción es una tarea compleja, más aún, reflejar esto en un documento escrito, puesto que, no se tiene total certeza de lo que ocurre. Es por esto que, los estándares generados, deben estar en continua actualización para que reflejen los procesos lo más cercano a la realidad posible.

La inclusión en el estándar de registros, instrucciones y metodologías nuevas, siguiendo un orden cronológico de las acciones que se deberán realizar, supone un cambio cultural importante en la organización, ya que en general, prima el lema de: *“siempre se ha hecho así”*.

El procedimiento de fabricación actual, supone una contradicción con la estandarización, esto porque, al ser un instrumento escrito que sirve como medio auditable, maneja rangos amplios de operación. Sin embargo, que los operadores tengan esa posibilidad de ajuste, puede provocar discrepancias en las elaboraciones. Es por esto que, se propone la separación de documentos, uno que contenga las instrucciones específicas, sin rangos, para la fabricación de cada producto, asemejando una receta, y otro, que sea el procedimiento de fabricación, donde se registren los datos asociados a la elaboración en particular y que servirá como respaldo ante el ISP.

En relación al potencial de cambio de la planta, cada uno de los desvíos generados conlleva una investigación e implementación de medidas preventivas y correctivas respectivamente lo que se traduce en una cantidad, no despreciable, de horas-hombre y recursos, destinadas a esta labor, que podrían aprovecharse en otras actividades.

Además, los defectos generados en el producto deben ser reparados (reprocesos) para poder comercializarse o en su defecto, ser desechados. Esto implica a grandes rasgos, el aumento costos operacionales asociados a: aumento en horas-hombre, aumento en el consumo de materias primas y recursos de operación (vapor, agua, etc.) y en el peor de los casos, la pérdida de utilidades de la empresa, al dejar de percibir ingresos por ventas cuando deben desecharse lotes de producto defectuoso.

5 Conclusiones y recomendaciones

En relación con el trabajo realizado, se concluye que se logra implementar el estándar de fabricación, en el área de producción de formas farmacéuticas sólidas de Grünenthal. El estándar, es parte de la etapa de *measure (medir)* de la metodología DMAIC, para una futura estandarización de procesos mediante la utilización de *Lean Six Sigma*. La importancia del trabajo realizado, radica en que otorga una mirada global del proceso y sus equipos, definiendo variables que necesitan ser estudiadas, para la disminución de errores y recopila la información necesaria para este propósito.

Del segundo capítulo de este trabajo, se logran identificar variables que pueden estar afectando el proceso y que antes no eran contempladas. Entre estas se encuentran principalmente, variables asociadas a dosificación de soluciones y variables de ajuste geométrico para las encapsuladoras y tableteadoras.

También, queda en evidencia la incongruencia de algunas unidades de medida con que operan los equipos, puesto que, no se condicen con lo que miden, un claro ejemplo de esto, son las frecuencias utilizadas para medir velocidades. Se sugiere entonces, la creación de curvas de equivalencia entre las unidades que posee cada tipo de equipo con unidades universales para la variable estudiada, de este modo, se podrá realizar fácilmente homologaciones entre los equipos.

En el tercer capítulo, se concluye que existe una deficiencia en los cálculos de rendimientos mediante unidades fabriles, la que no había sido notada, y que provocaría enfoques de mejora erróneos. Además, la etapa de recubrimiento posee una alta variabilidad, que podría deberse a la inexistencia de instrucciones precisas.

En el cuarto y último capítulo, se concluye que las etapas de granulación y compresión son las etapas que revisten mayor inestabilidad, lo que se visualiza en la cantidad de desvíos generados. El cambio prioritario entonces, debe enfocarse en la fijación y control de parámetros para la etapa de granulación, puesto que, al ser la primera etapa del proceso, cualquier anomalía, afectará las propiedades del granulado, y por consiguiente, generará problemas en las fases sucesivas.

La estandarización de procesos, permite obtener resultados robustos, entonces, es necesario la comprensión minuciosa de cada acción realizada y cómo están interconectadas. Por esta razón, es necesario involucrar a los operadores en el proceso de estandarización; por ejemplo, enseñando conocimientos técnicos básicos de por qué se deben realizar ciertas actividades y cómo la omisión de estas, en favor de ahorrar tiempo, puede ser perjudicial, lo que es parte del cambio cultural que se desea provocar.

En relación a lo anterior, sería recomendable, la instalación de sistemas de seguimiento del proceso con información instantánea y en línea, para recopilar datos verídicos, ya que actualmente, todas las variables registradas son de puño y letra del operador, en consecuencia, existe eventualmente un riesgo asociado a omisiones o desfases desde el momento en que ocurre un hecho hasta su registro.

Además, se sugiere el recambio tecnológico de máquinas antiguas, en primer lugar, porque debido a los años de uso, son susceptibles a fallas mecánicas y en segundo porque al ser rudimentarias, carecen de métodos de configuración que se puedan ajustar mediante instrucciones definidas, lo que hace imposible su estandarización.

Con respecto a los resultados, se logra establecer las variables críticas en cada operación unitaria, dado que el proceso de fabricación es semejante para todas las formas sólidas, estas variables son transversales para cualquier producto. Sin embargo, existen procedimientos anexos; como los almacenajes en bodega, que pueden afectar el desarrollo de las operaciones, por ejemplo; por la pérdida de humedad o la segregación del granulado. Estos procedimientos anexos, con sus respectivas consecuencias y posibles soluciones, también debiesen estar documentados en lo que podría ser la receta del producto.

Se concluye que la estandarización generará disminución en: tiempos de operación, cantidad de reprocesos y lotes desechados junto con el ahorro de costos operacionales, entre otros.

Finalmente, la disminución de lotes desechados es importante para la arista medio ambiental, ya que por ser compuestos químicos concentrados, requieren de un tratamiento especial para su disposición final.

6 Bibliografía

- [1] C. S. Alexander John, Renata Meran, Olin Roenpage, “Seis sigma + lean manual DMAIC realizar proyectos de mejora con éxito.” Frankfurt, p. 396, 2013.
- [2] D. C. F. V. . S. T. Erika S. OLAYA, Rafael G. GARCÍA C., Norma S. TORRES P, “Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos,” *Rev. la Fac. Quim. Farm.*, vol. 13, pp. 69–82, 2006.
- [3] Grünenthal, “Áreas de terapia,” 2018. [Online]. Available: https://www.grunenthal.cl/grt-web/Grunenthal_Chilena_Ltda._/Areas_de_terapia/es_CL/172100059.jsp.
- [4] Grünenthal, “Acerca de Grupo Grünenthal,” 2017. [Online]. Available: https://www.grunenthal.cl/grt-web/Grunenthal_Chilena_Ltda._/Compania/Grupo_Grunenthal_/es_CL/172200154.jsp. [Accessed: 10-Oct-2017].
- [5] S. de S. P. Ministerio de Salud, “Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano.” Santiago, 2011.
- [6] M. F. Felipe Bórquez, Ruby Bernal, “Desvios y CAPAs.” Santiago, p. 46, 2017.
- [7] T. Abberger, A. Seo, and T. Schæfer, “The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration,” *Int. J. Pharm.*, vol. 249, no. 1–2, pp. 185–197, 2002.
- [8] F. de los estados unidos mexicanos. FEUM, “Densidad aparente y densidad compactada de polvos,” *Usp 30*. ciudad de mexico, mexico, pp. 1–4, 2016.
- [9] T. Schæfer, “Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers,” *Powder Technol.*, vol. 117, no. 1–2, pp. 68–82, 2001.
- [10] Dassault systemes, “Coeficiente de transferencia de calor por conveccion,” 2011. [Online]. Available: http://help.solidworks.com/2011/spanish/SolidWorks/cworks/LegacyHelp/Simulation/AnalysisBackground/ThermalAnalysis/Convection_Topics/Convection_Heat_Coefficient.htm. [Accessed: 28-Feb-2018].
- [11] M. . C. Lozano, M. C. Díaz, and D. C. Díaz, *Manual de tecnología farmacéutica*. 2012.
- [12] Fitz Mill, “Size reduction systems.” p. 12, 2011.
- [13] L. Wkren, M. C. Smith, and P. Harriott, *Operaciones unitarias en ingeniería química*, Cuarta edi. 1991.
- [14] “CREEP (Fluencia Lenta).” pp. 1–17.
- [15] D. William and J. Callister, *Introducción a la Ciencia e Ingeniería de los Materiales*. 1995.
- [16] “Curvas de tension-deformacion en metales y polímeros.” .
- [17] California Department of Public Health, “INTRODUCCION AL CREEP,” pp. 1–115, 2014.
- [18] B. Castle, “The effect of precompression in a rotary machine on tablet strength,” vol. 9, no. 8, pp. 1465–1474, 1983.
- [19] GEA process engineering division, “Manual de la prensa.” p. 93, 2006.
- [20] R. Mueller and P. Kleinebudde, “Influence of scale-up on the abrasion of tablets in a pan coater,” vol. 64, pp. 388–392, 2006.
- [21] S. Tobiska and P. Kleinebudde, “Coating uniformity: Influence of atomizing air pressure,” *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 8, no. 1, pp. 39–46, 2003.
- [22] Bereau veritas, “Gráficos de control de Shewart.” p. 18, 2007.

7 Anexos

Anexo A. Formas farmacéuticas.

Tabla 36: Tipos de formas farmacéuticas según estado de la materia.

Sólidos	Semisólidos	Líquidos	Gaseosas	Nuevas formas farmacéuticas
Polvos	Pomadas	Soluciones	Inhaladores	Parches
Granulados	Pastas	Jarabes	Aerosoles	-
Cápsulas	Cremas	Infusiones	-	-
Tabletas / Pastillas	Geles	Colirios	-	-
Núcleos	Ungüentos	Elixires	-	-
Recubiertos	Suspensiones	Emulsiones	-	-
Supositorios	-	Inyectables	-	-
Óvulos	-	Lociones	-	-
Implantes	-	-	-	-
Preparados de liberación controlada	-	-	-	

Anexo B. Flujo de creación y llenado de master batch record

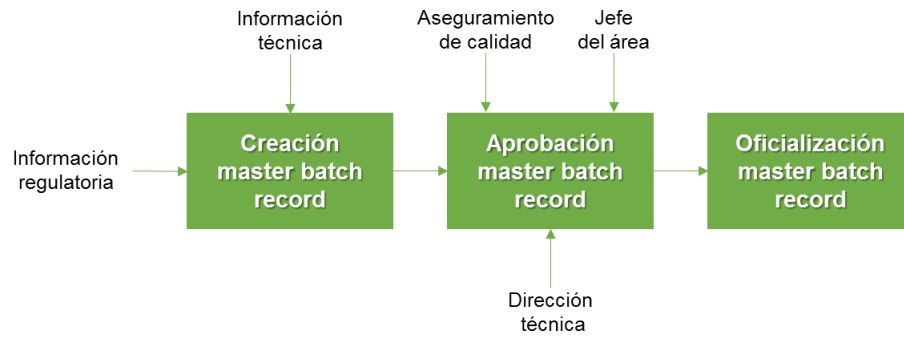


Figura 54: Flujo de creación de Master Batch Record.

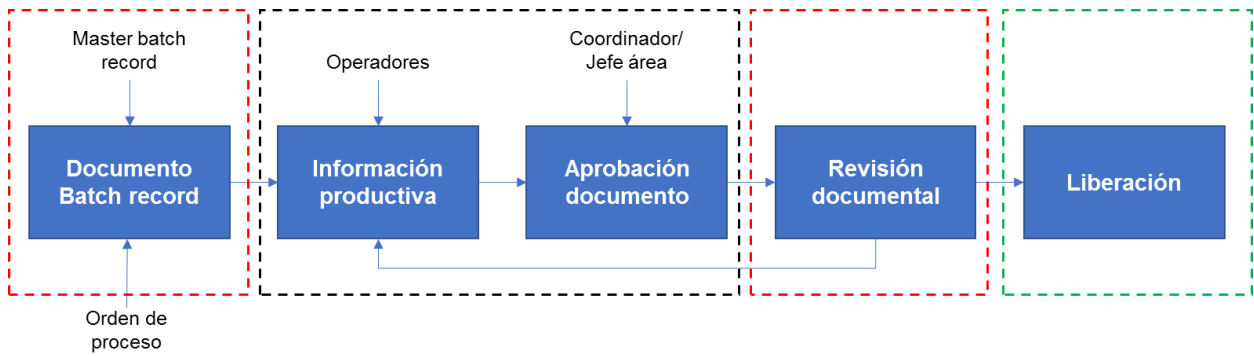
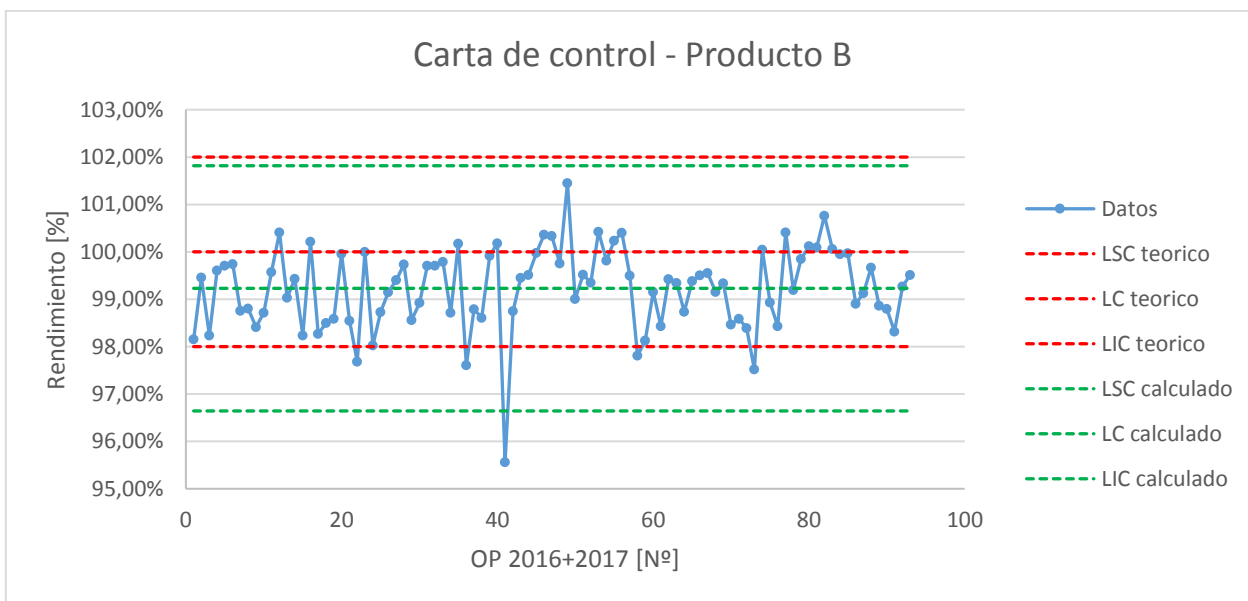
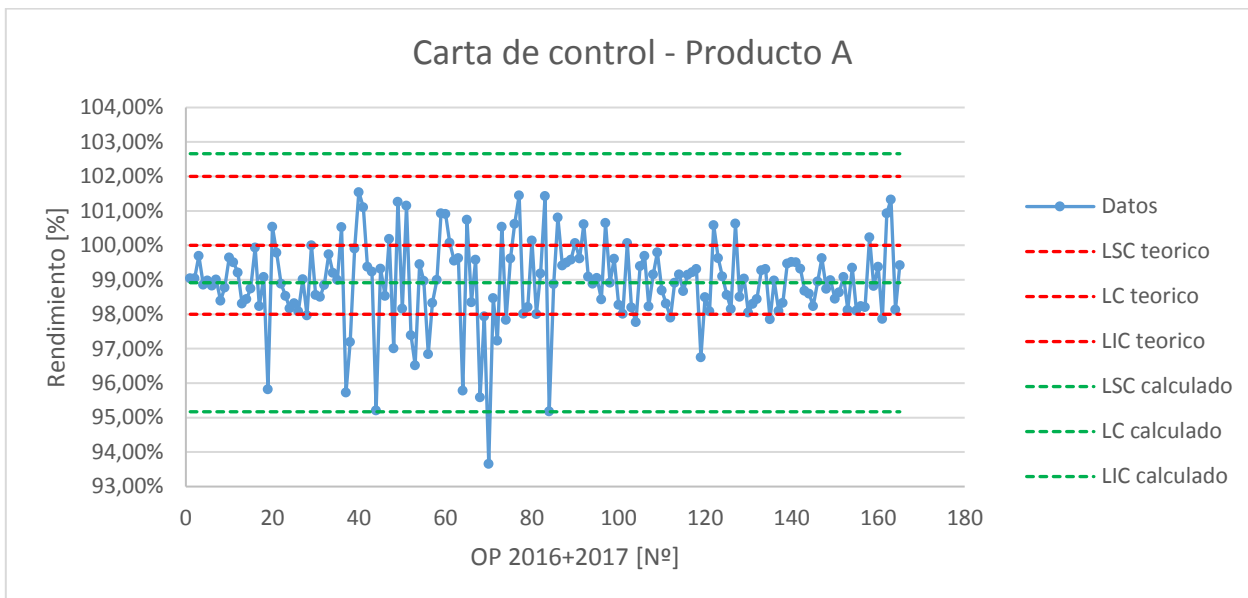
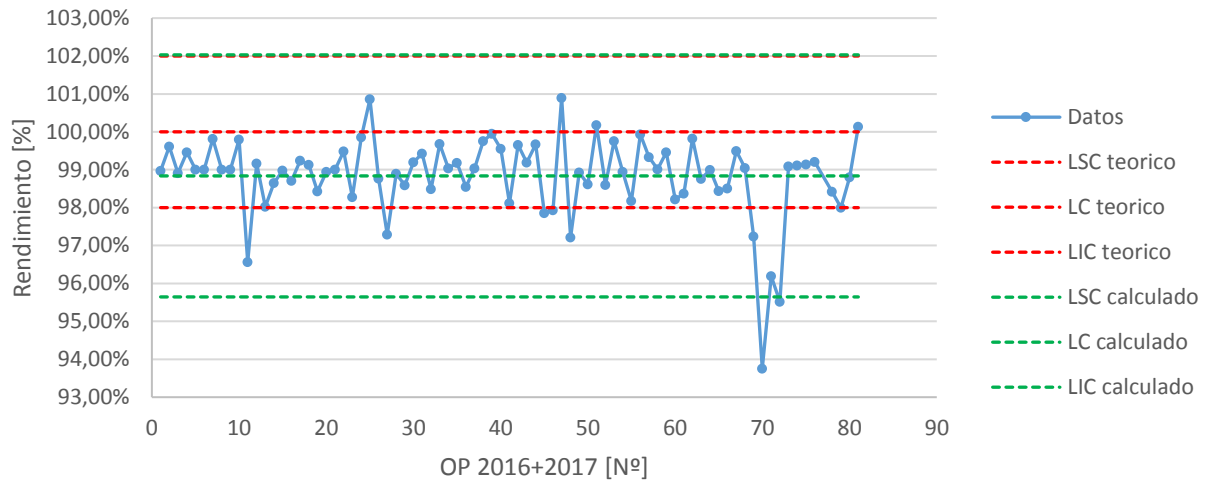


Figura 55: flujo de registro de un Batch Record.

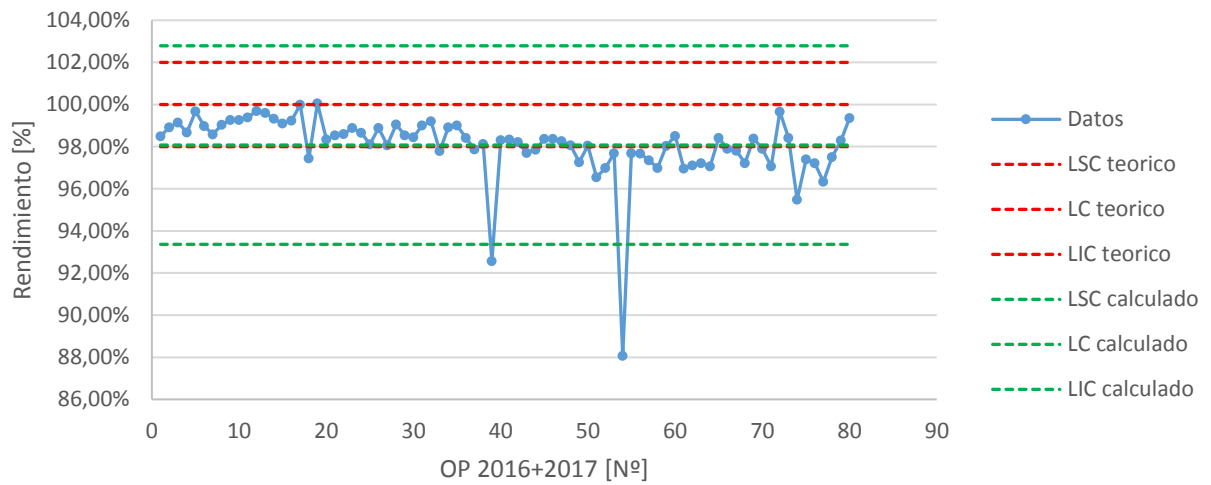
Anexo C. Rendimientos productos 80/20

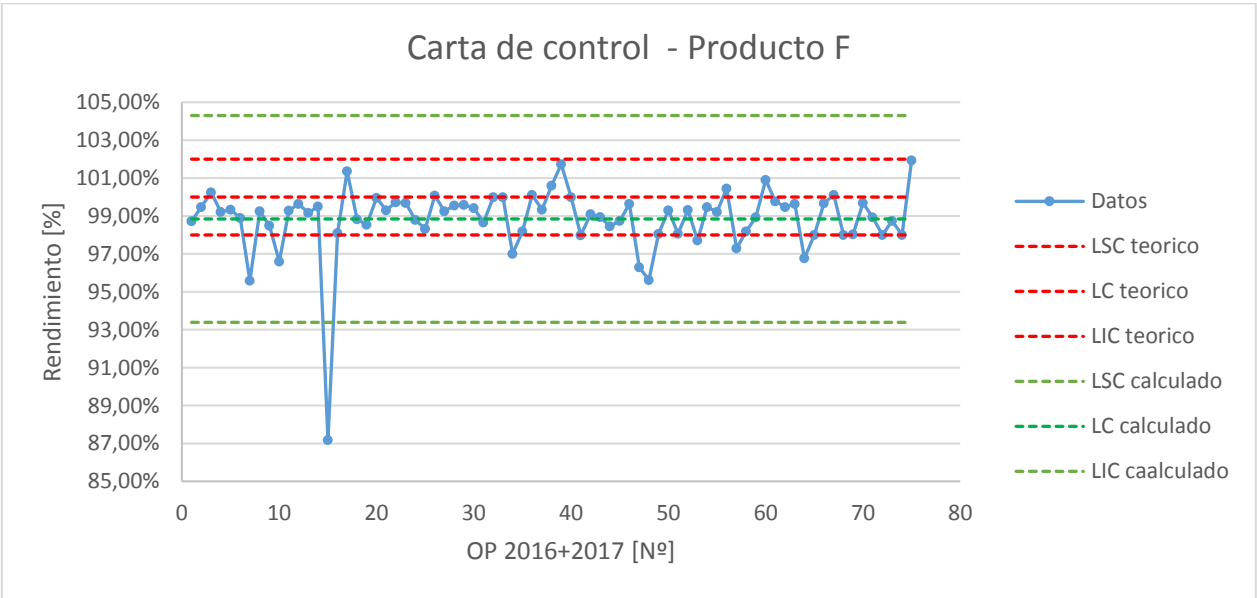
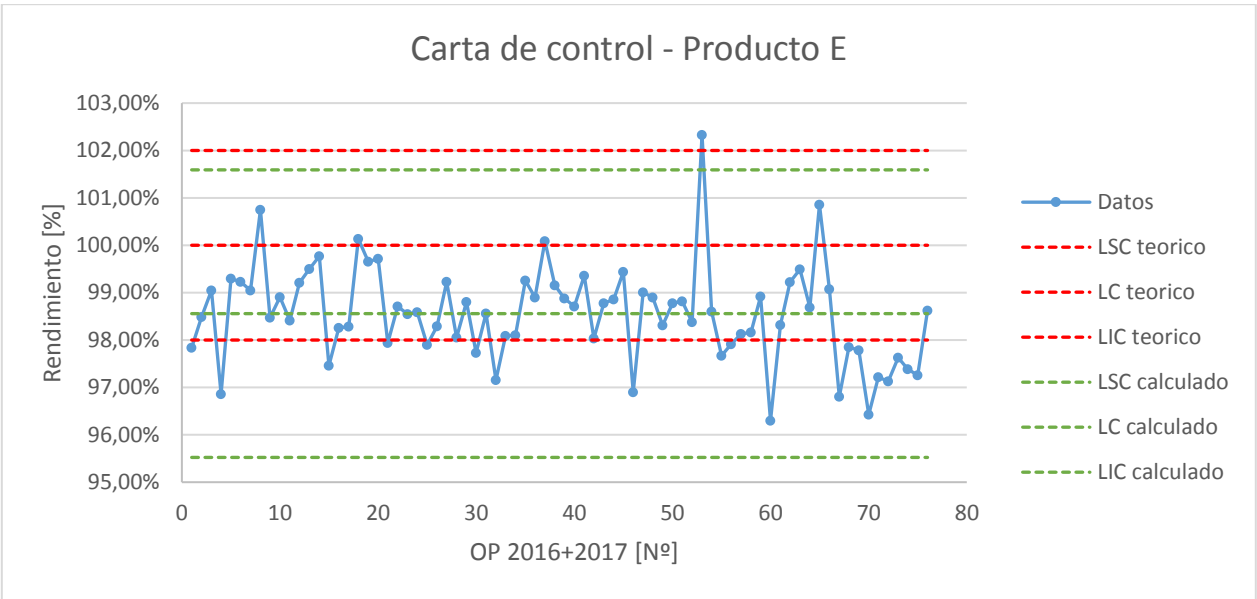


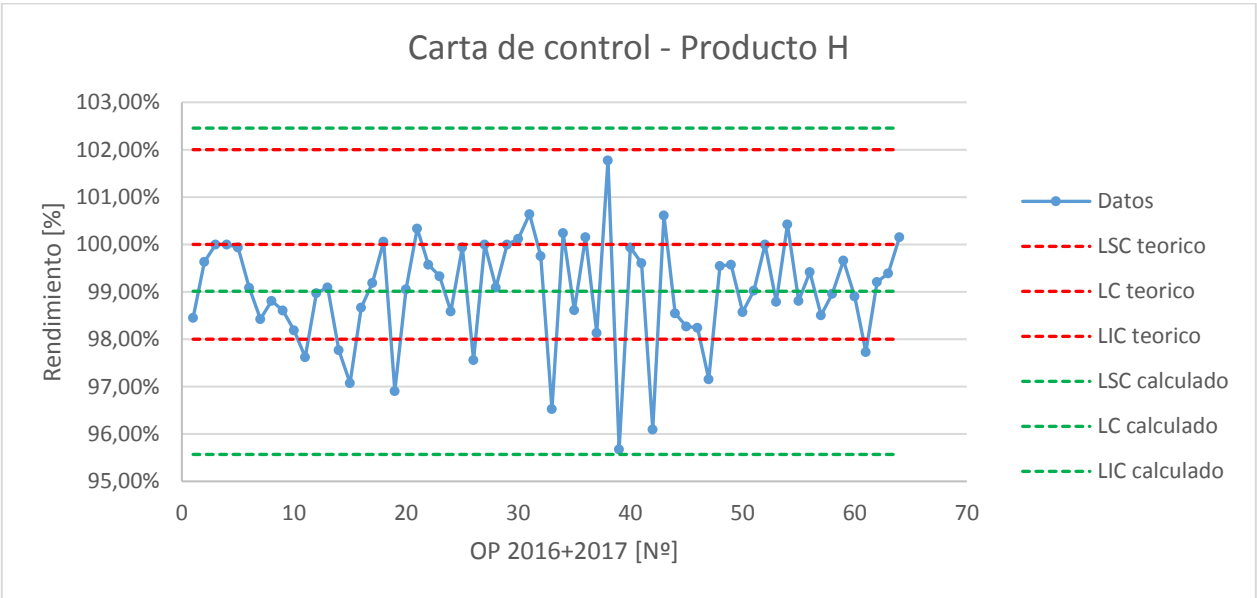
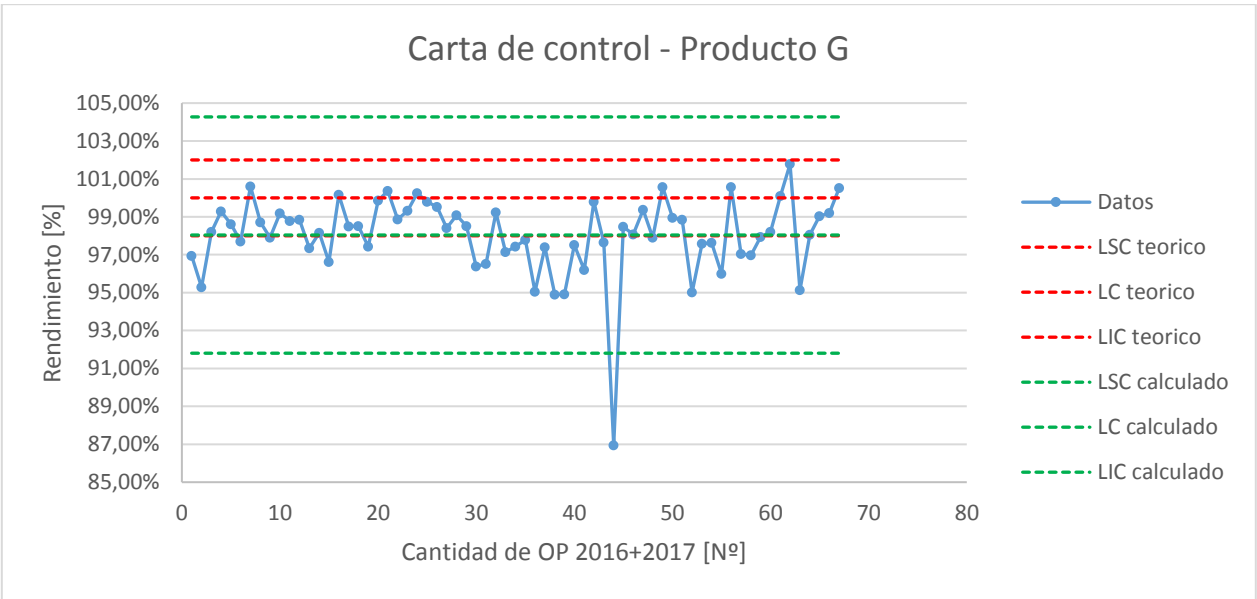
Carta de control - Producto C

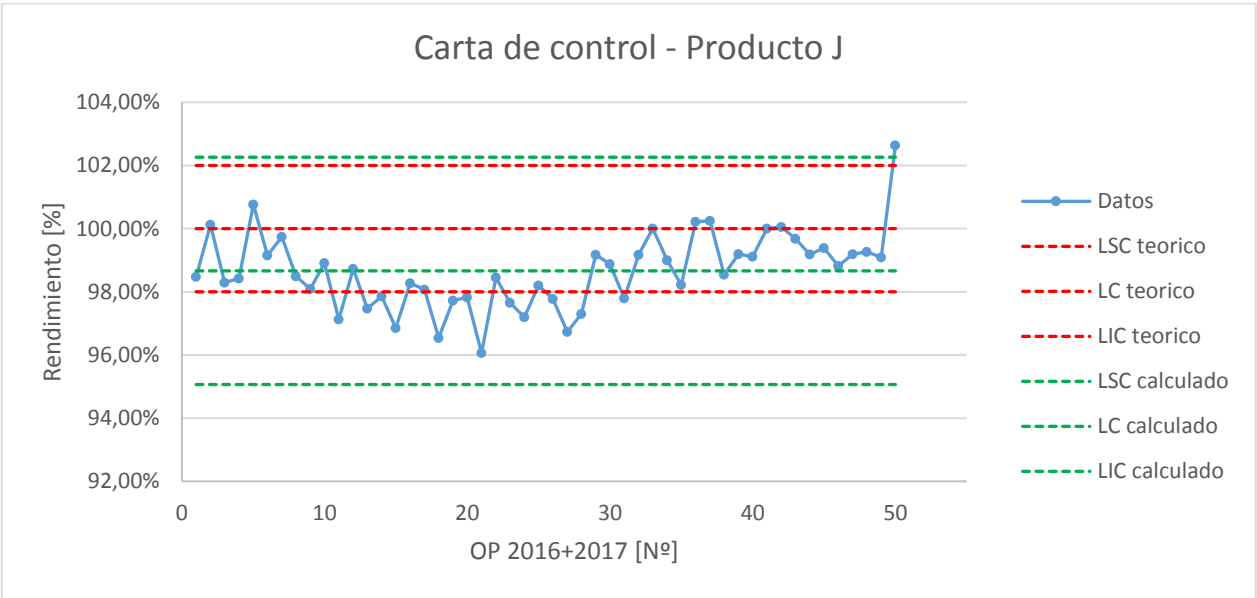
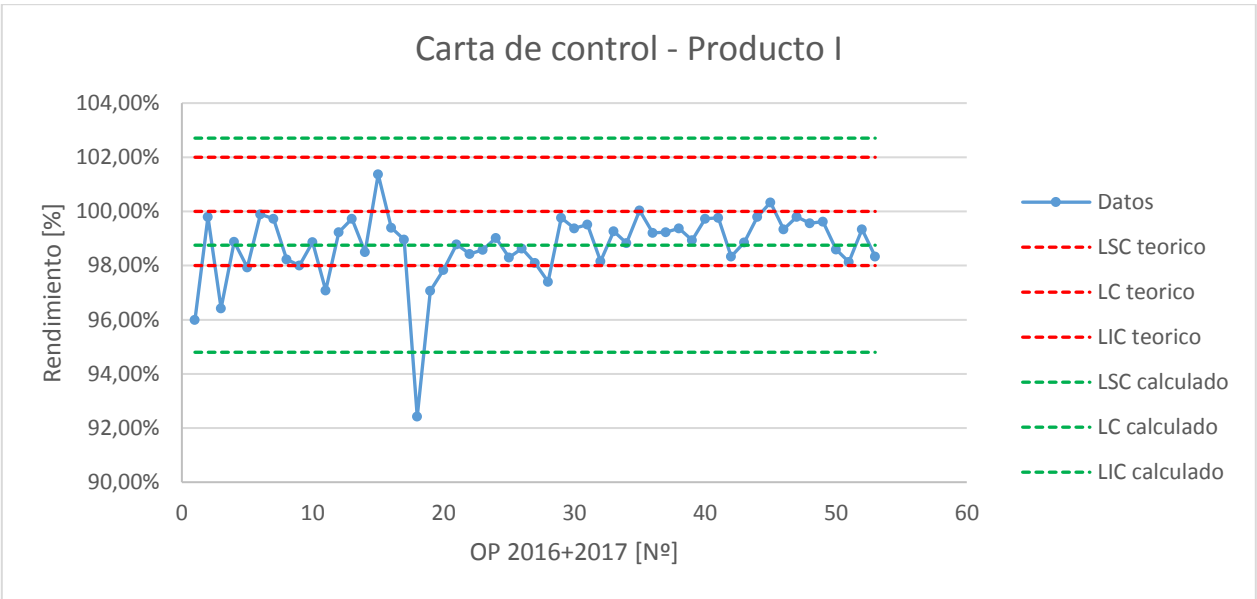


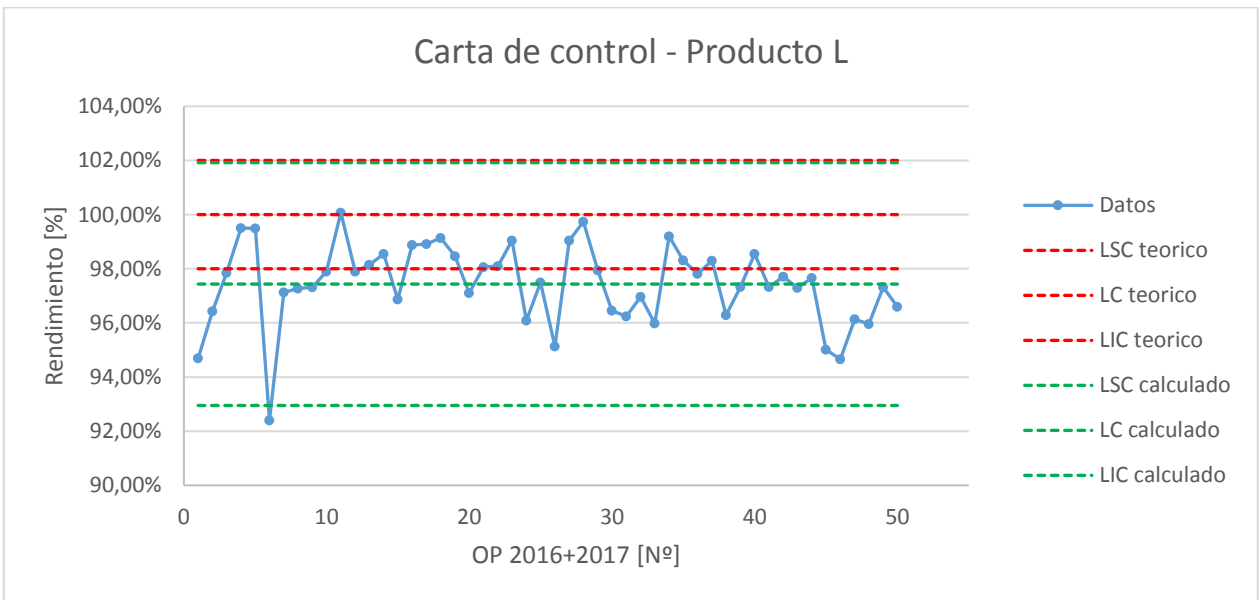
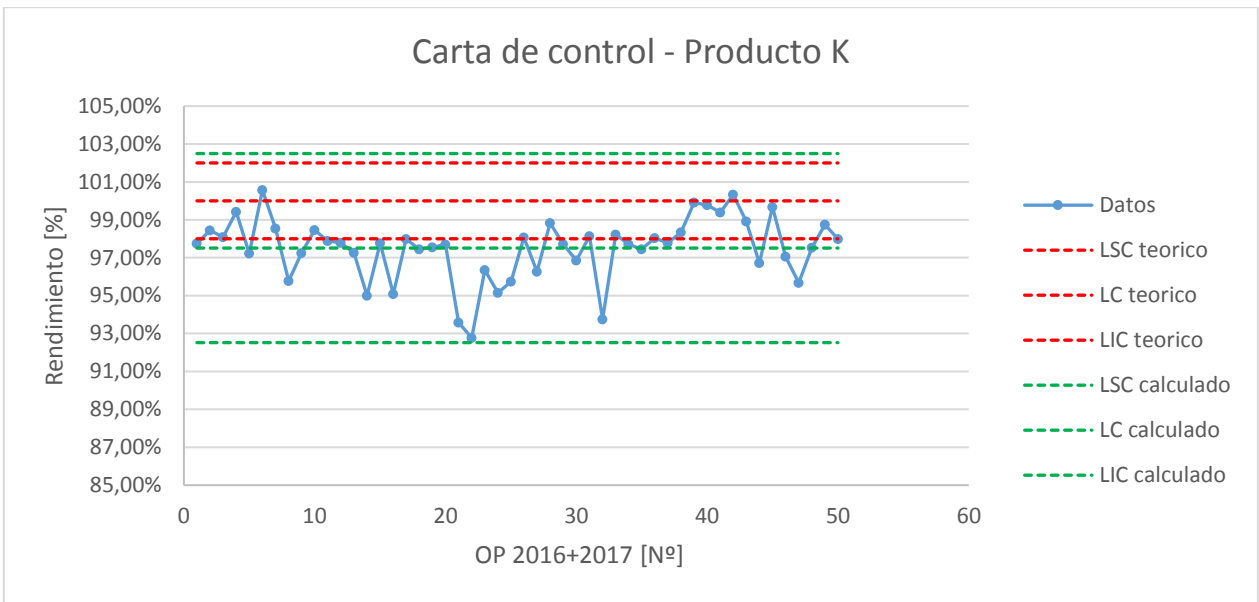
Carta de control - Producto D

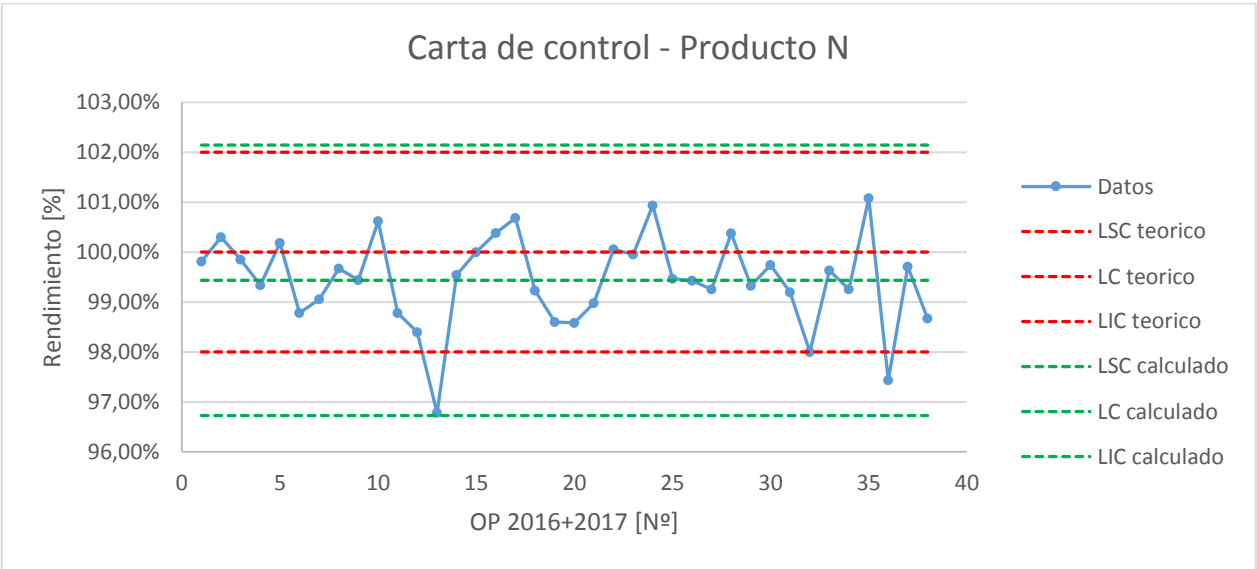
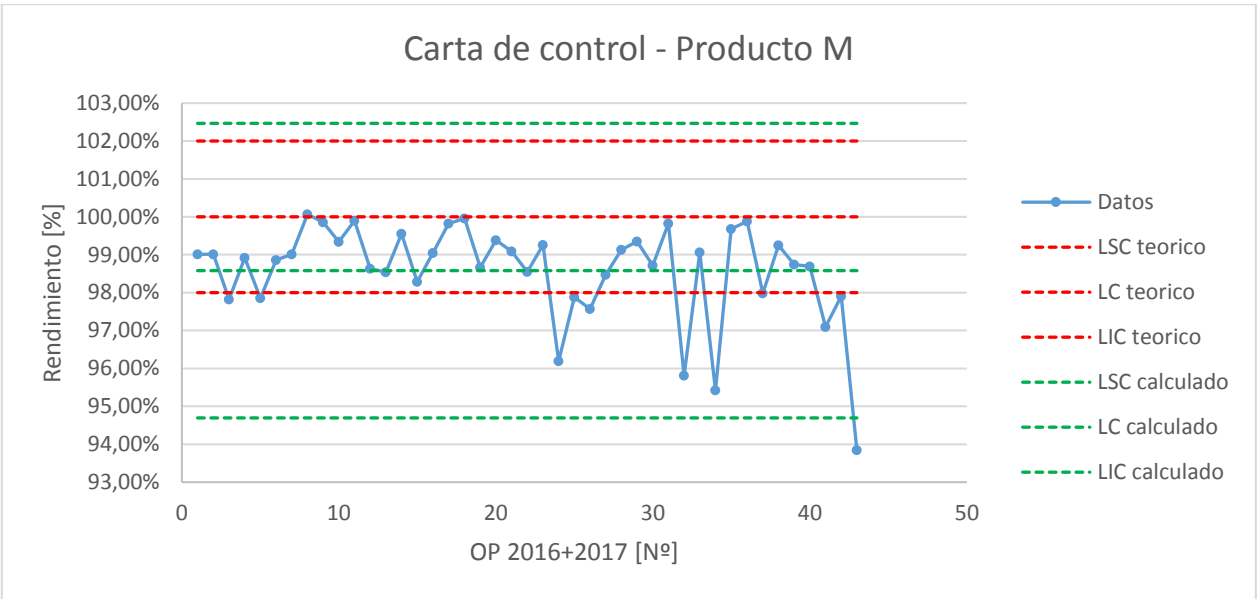


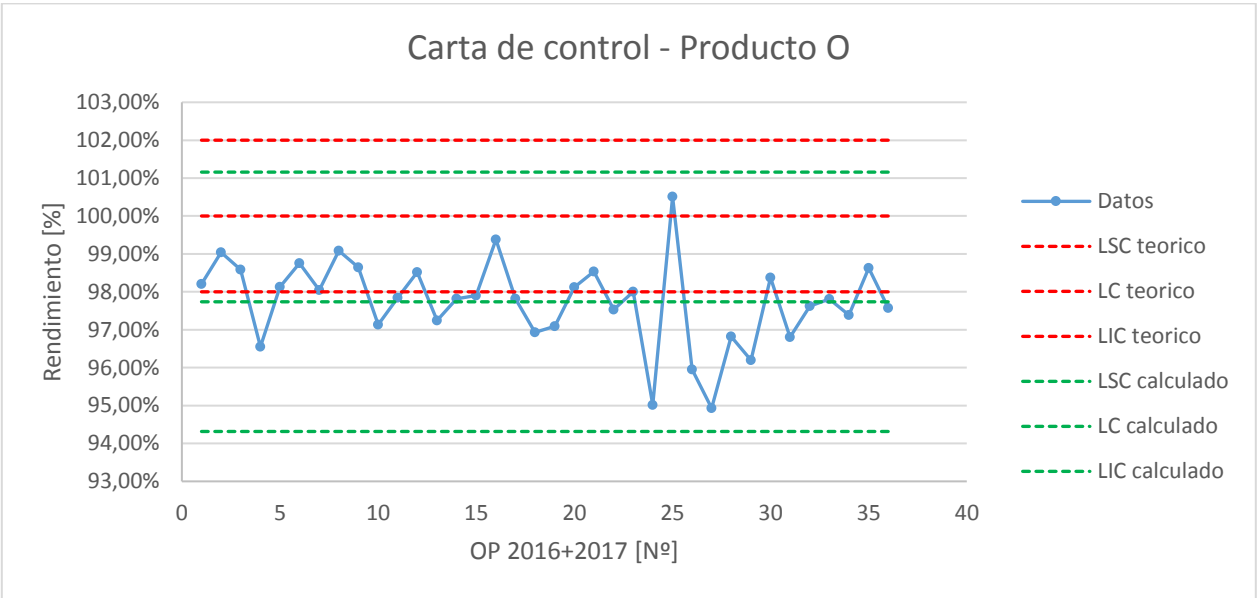
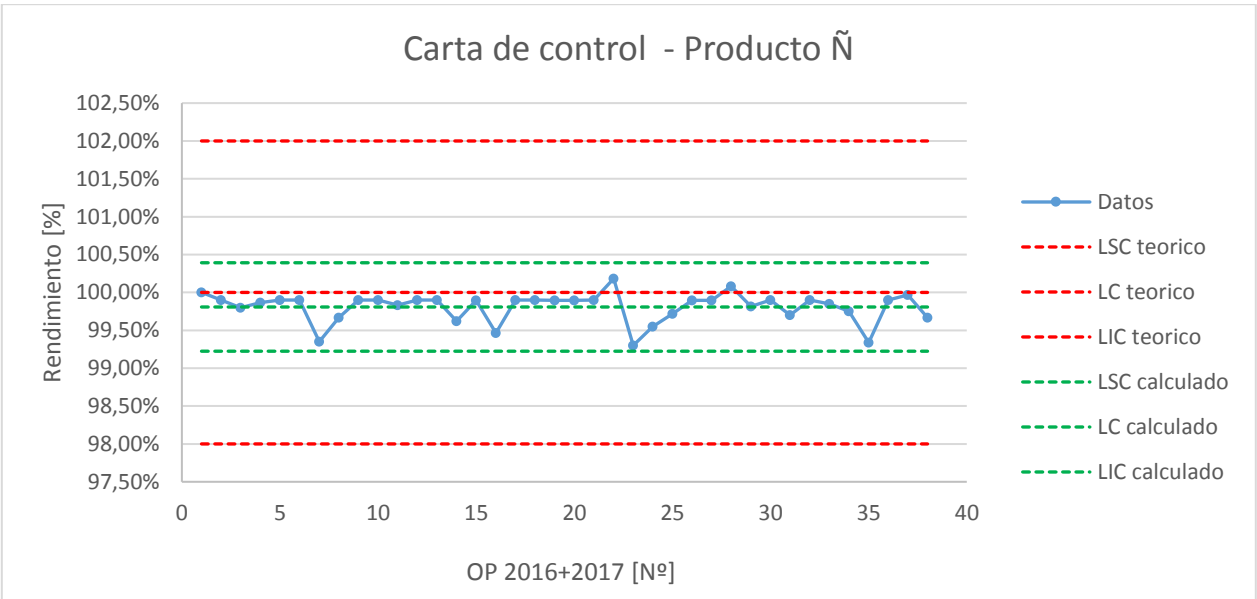


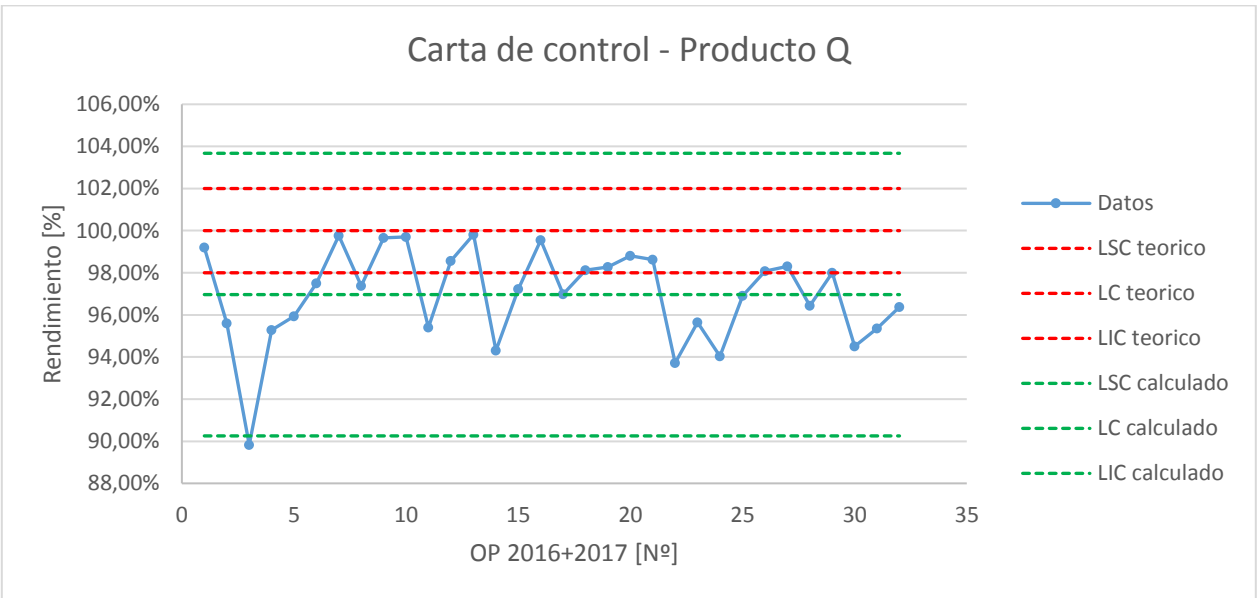
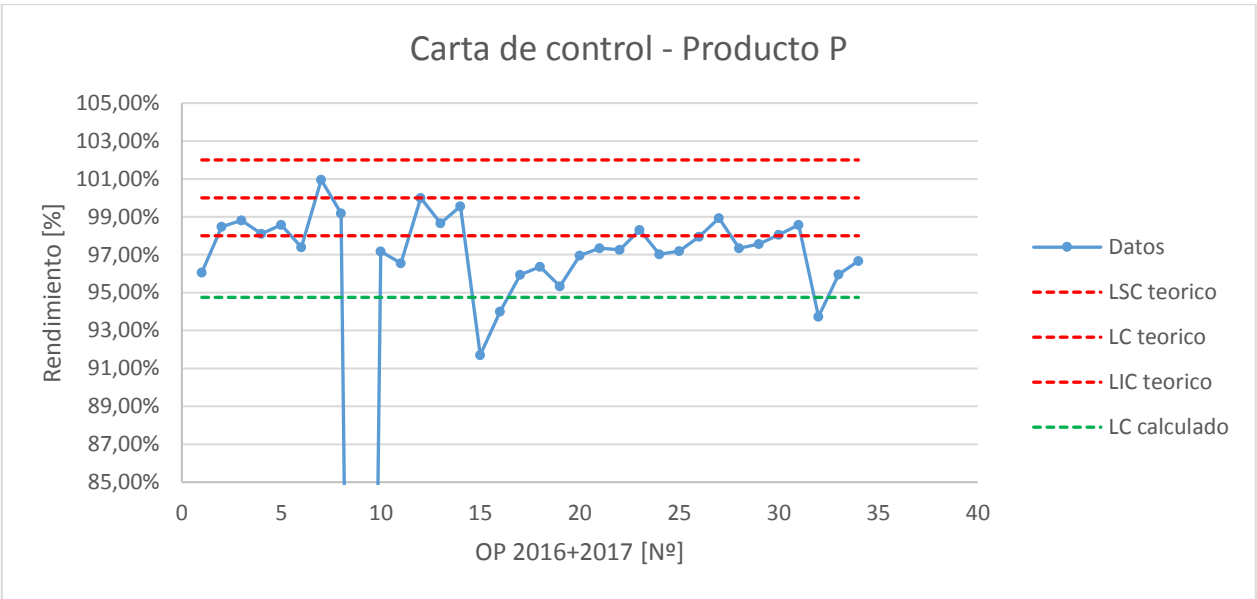


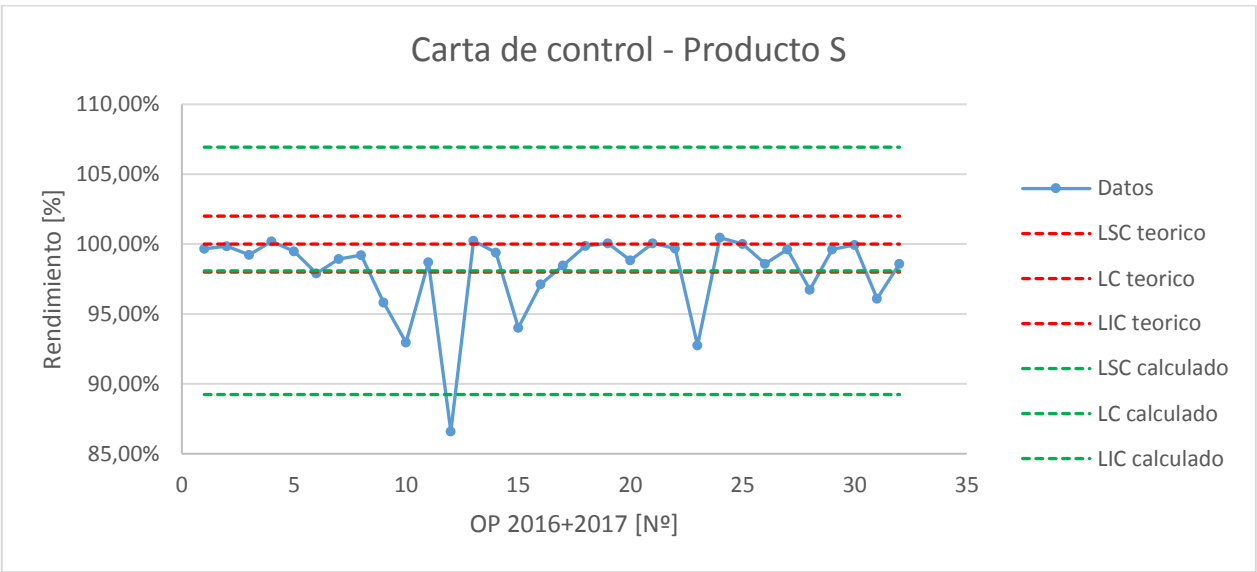
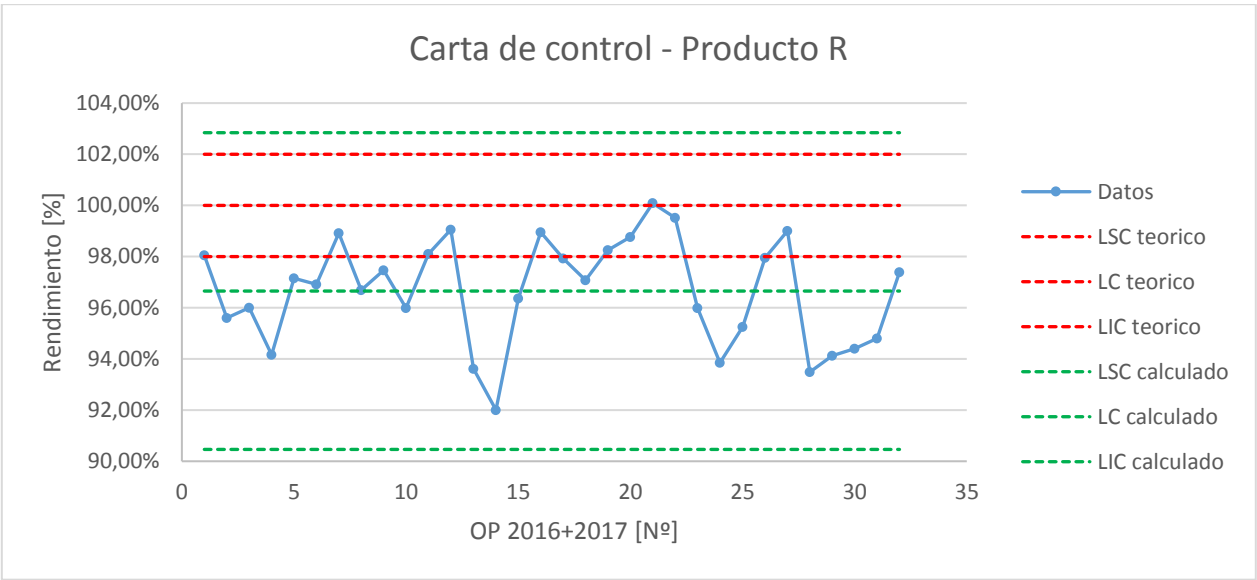


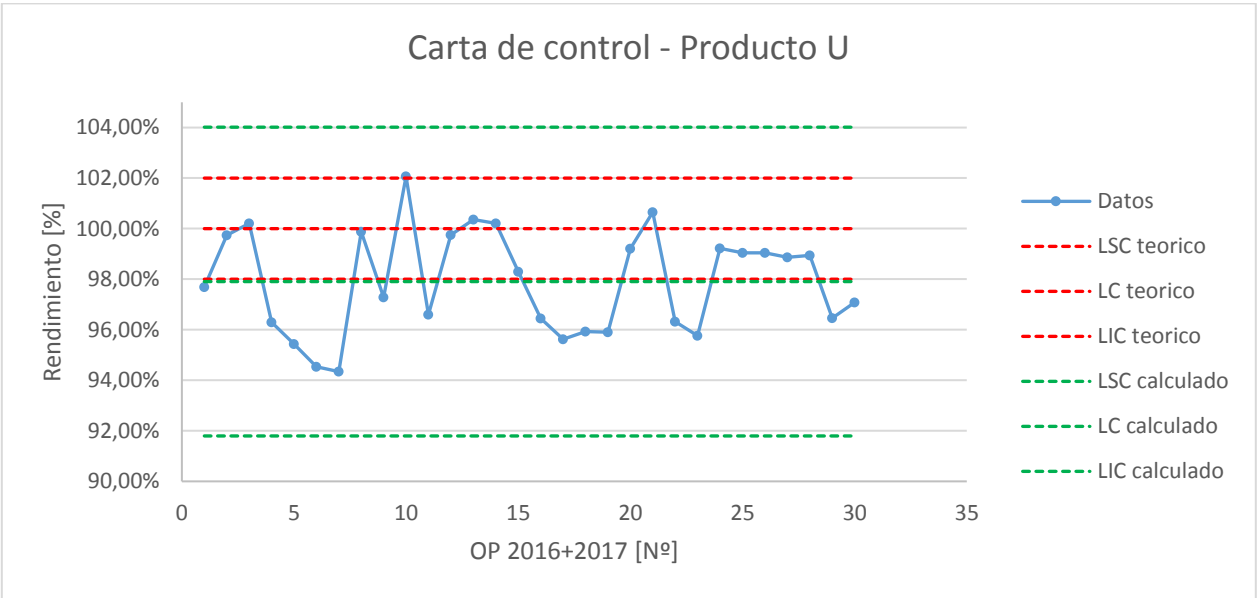
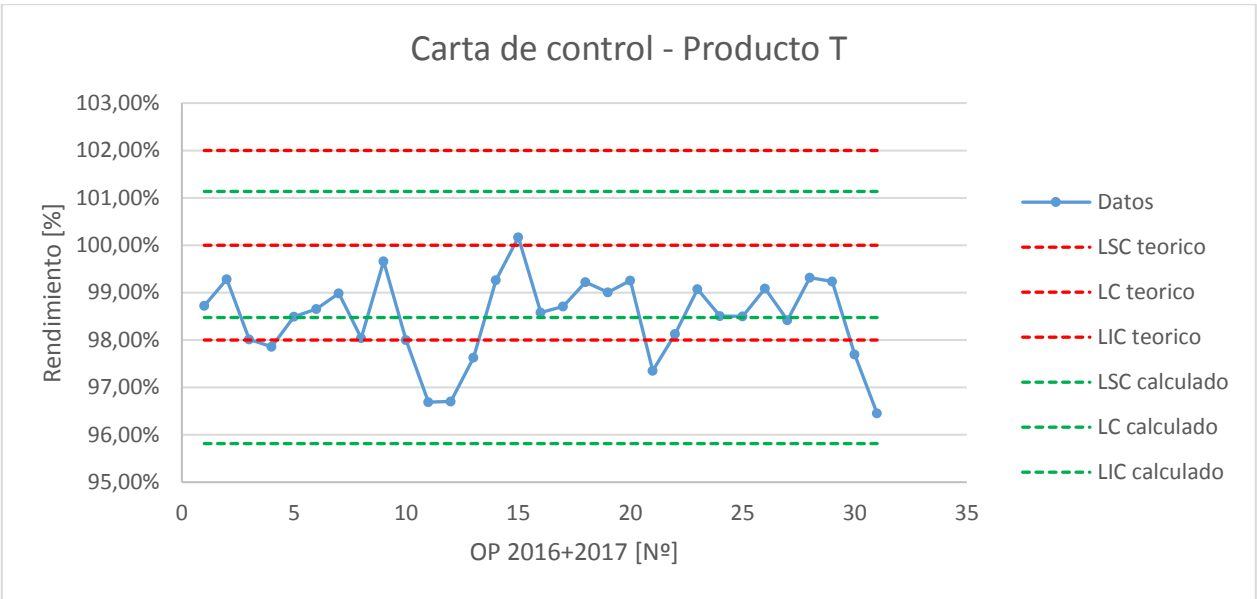


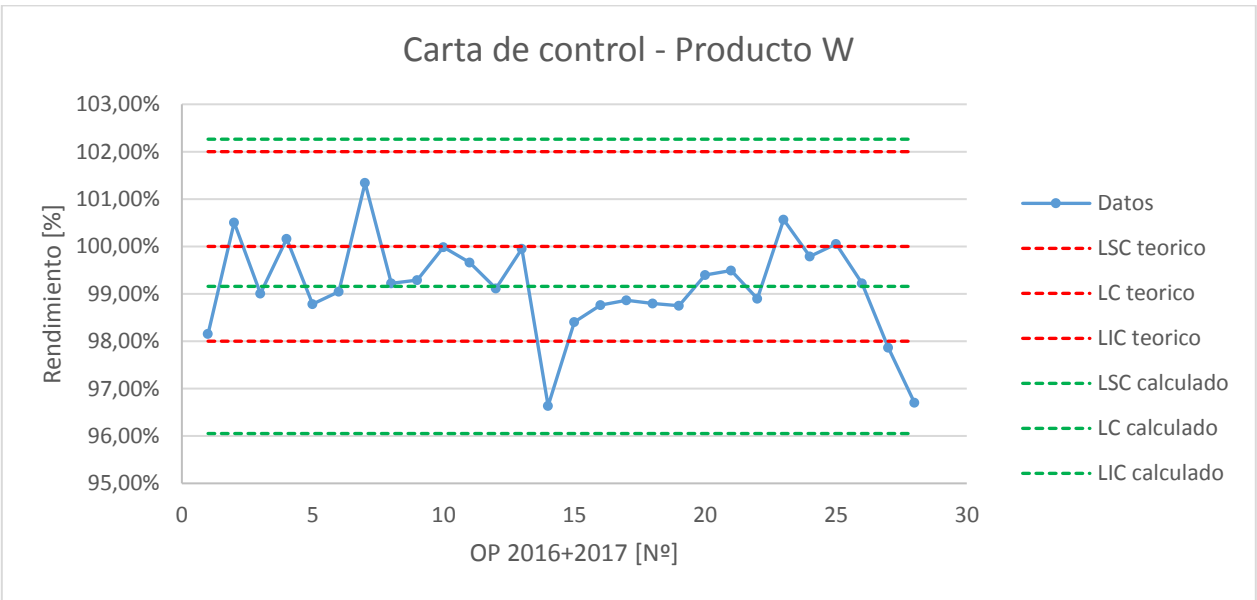
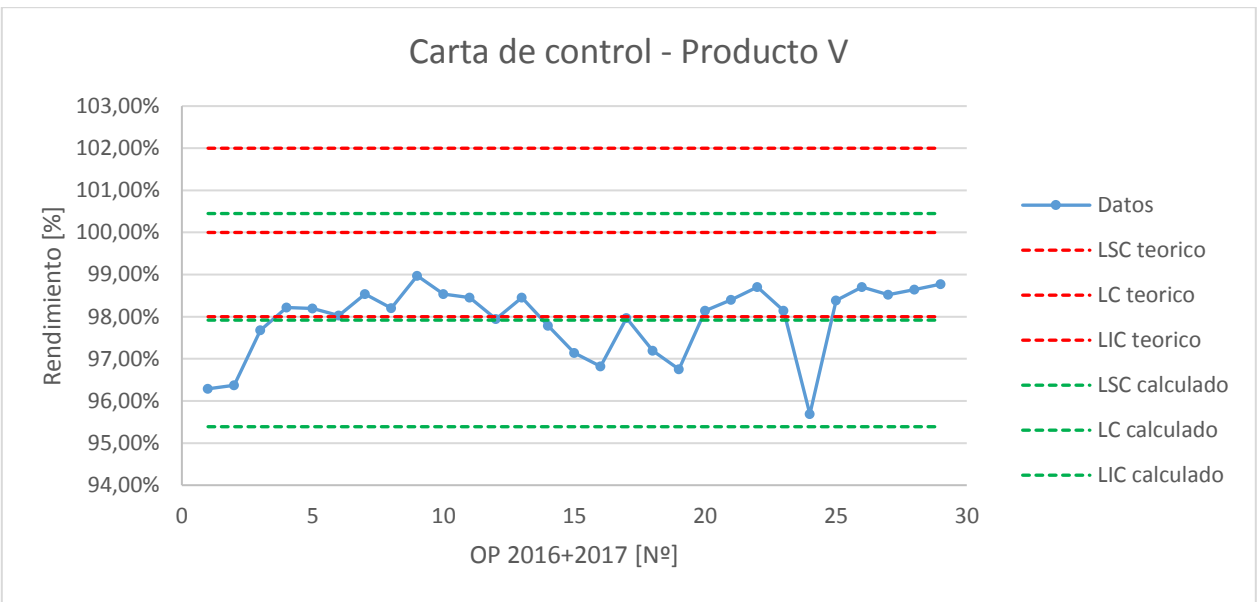


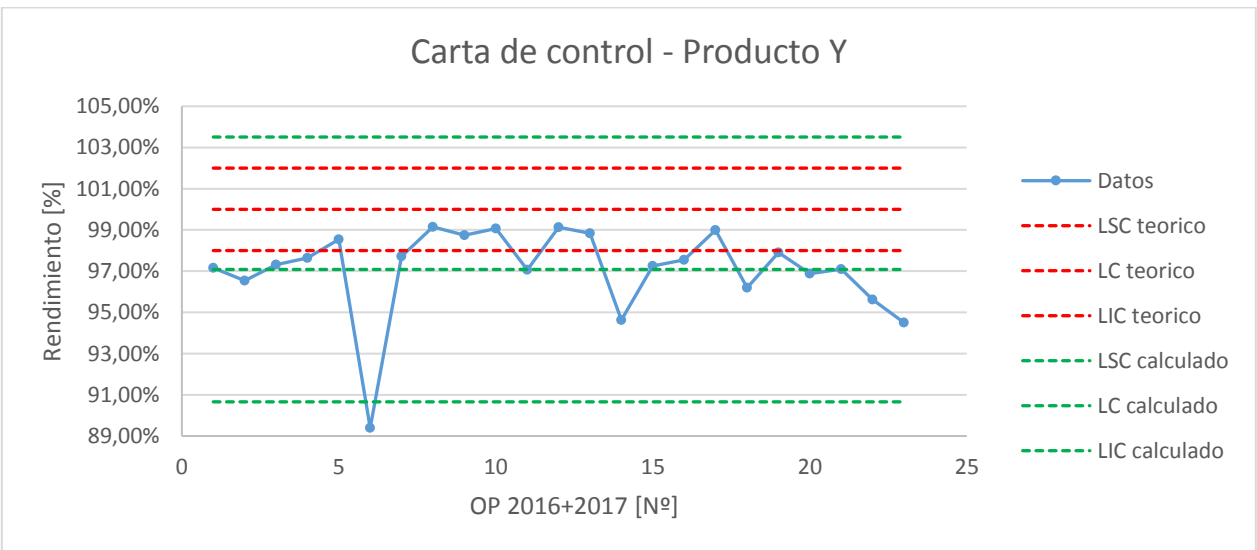
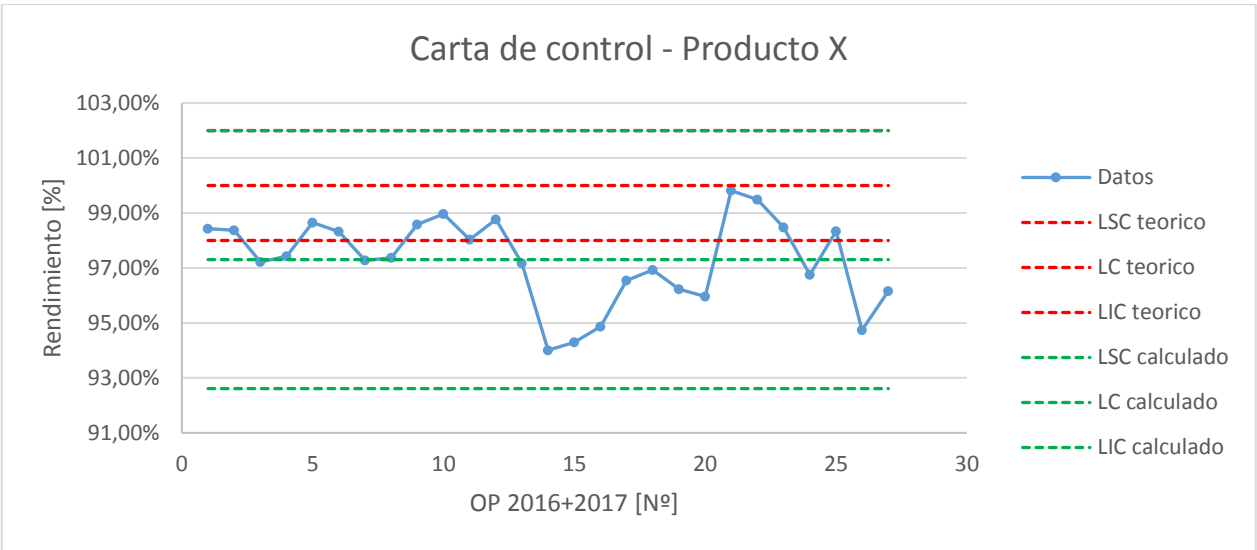


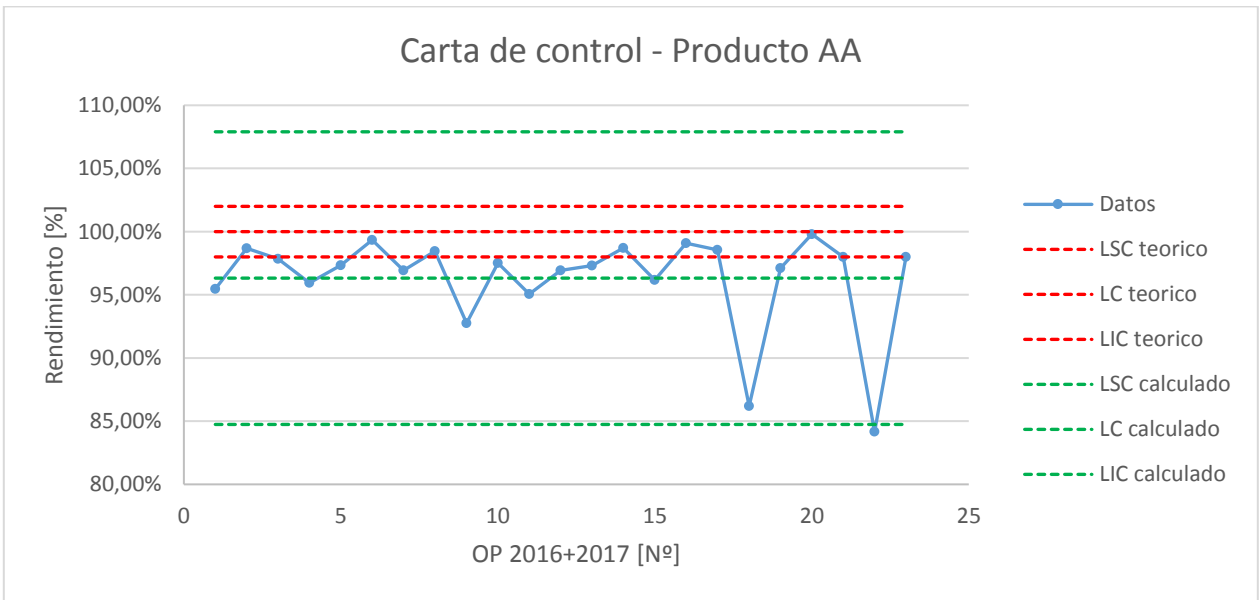
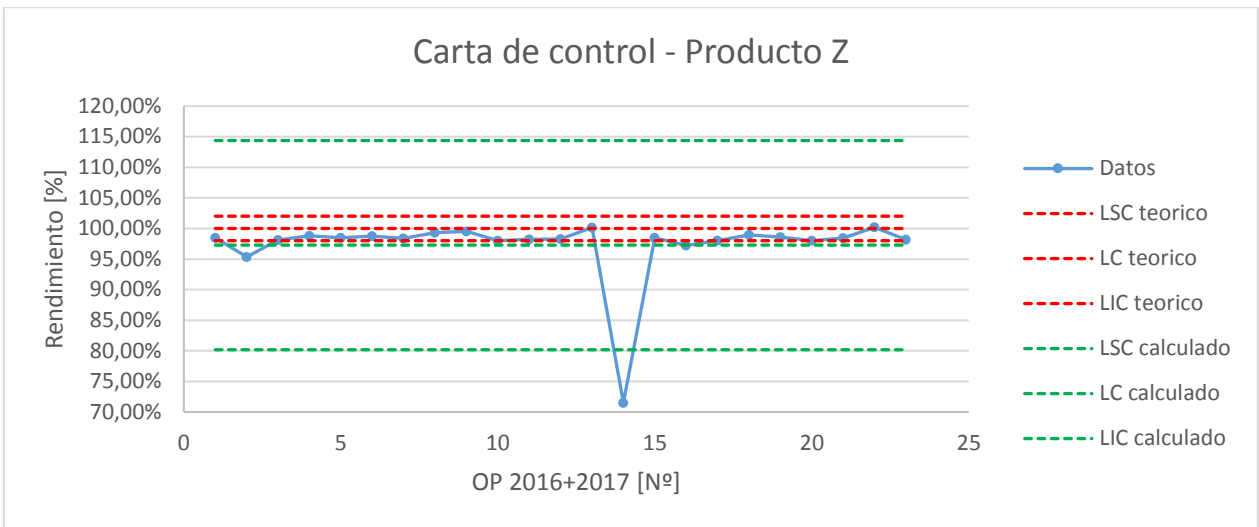


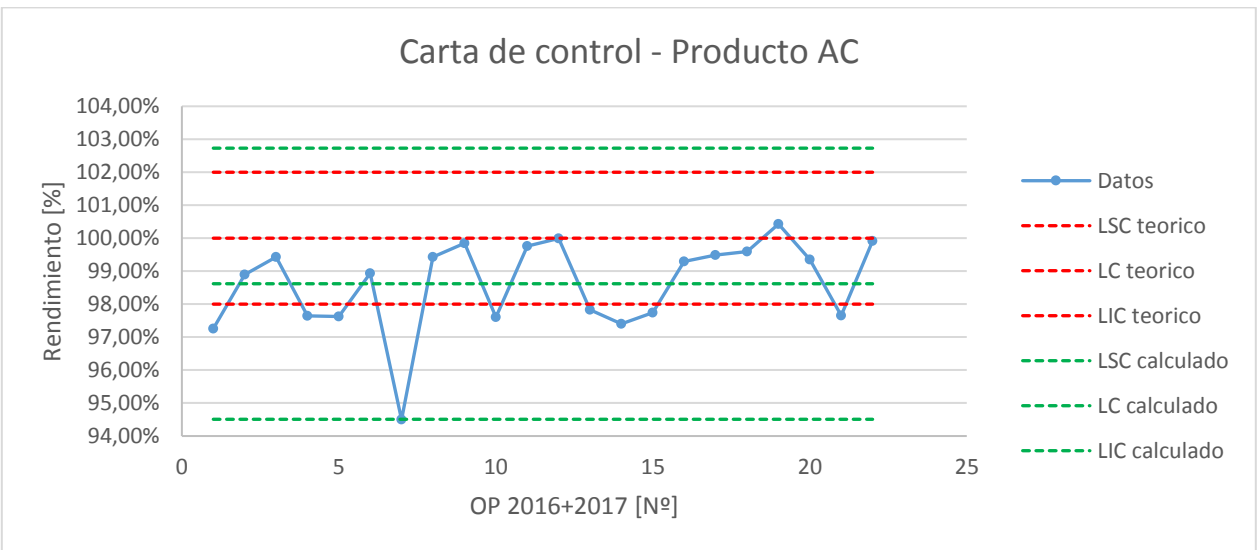
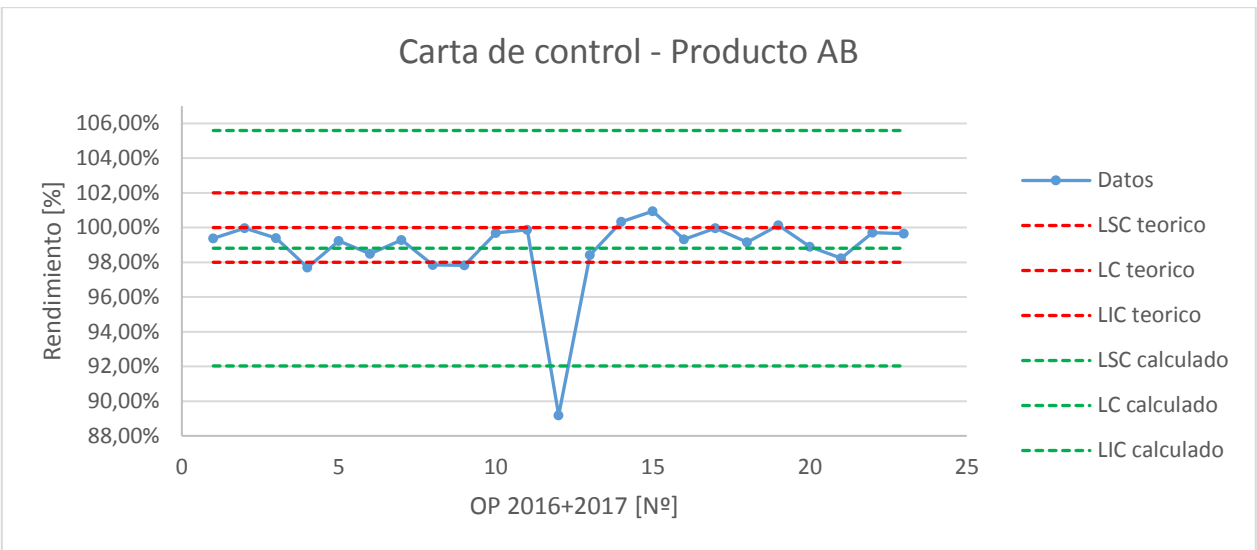


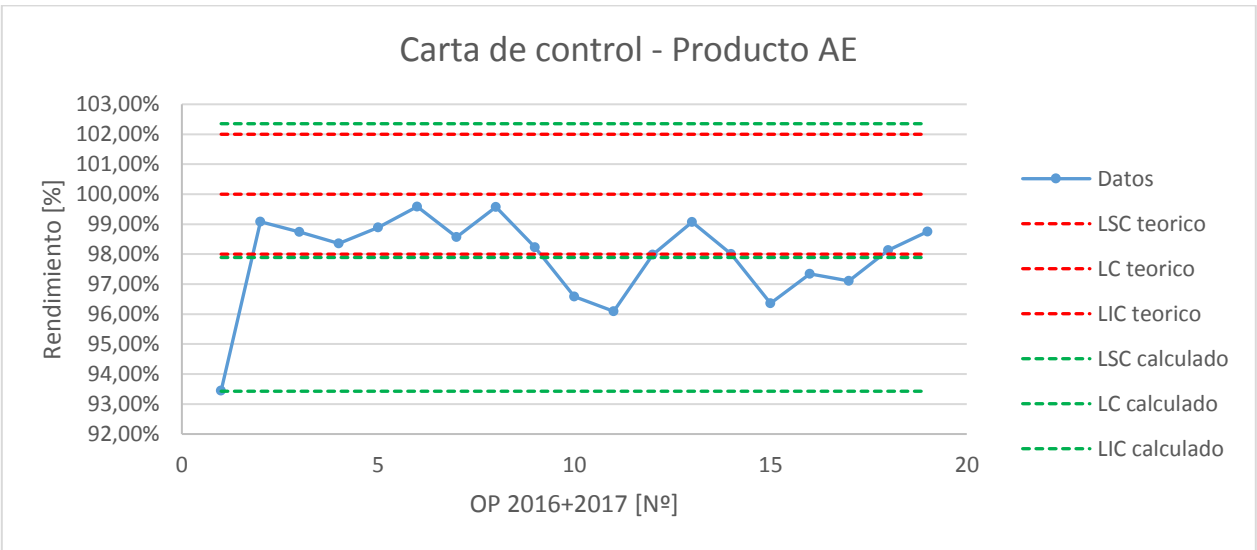
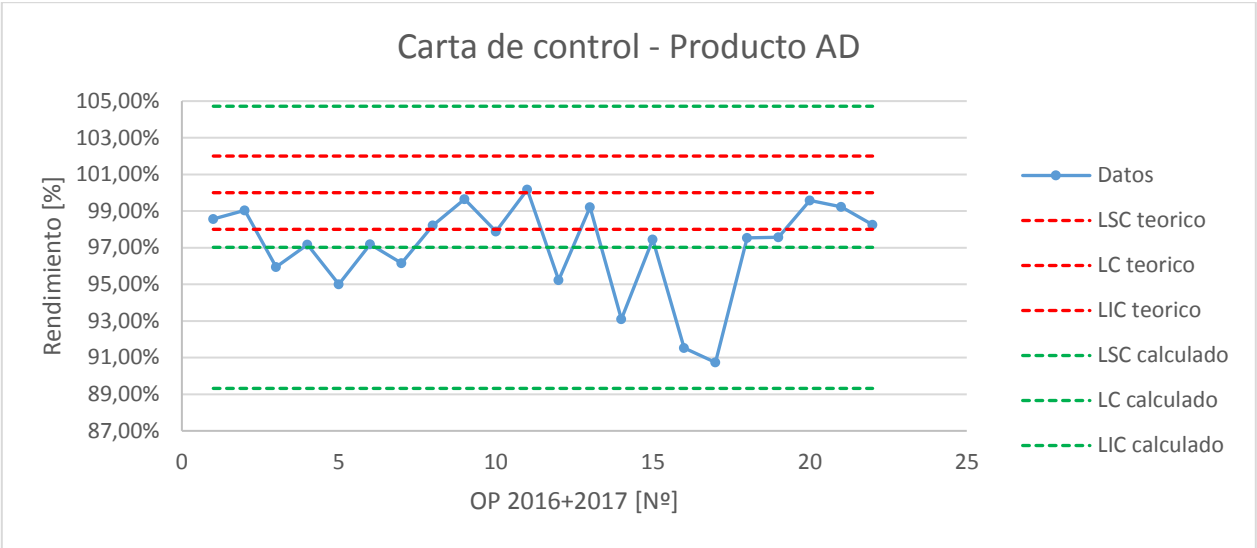












Anexo D. Estándar granulación vía húmeda

PROCESO DE GRANULACIÓN

Anote la fecha y hora de inicio del proceso de granulación (cuando comienza la **verificación de limpieza**) y la fecha y hora de término (una vez finalizada la **descarga** para todos los sublotes)

Fecha inicio	Hora inicio	Fecha término	Hora termino

B. VERIFICACION DE LIMPIEZA DE SALA Y EQUIPOS

A continuación se indica el listado de equipos y artículos auxiliares necesarios para el proceso. Verificar que se encuentran disponibles y aprobadas las etiquetas de limpieza para la sala, los equipos y artículos auxiliares que lo requieren. Adjunte las etiquetas en el espacio destinado para ello.

Sala(s)	
Equipos y accesorios	
Granulador	
Secador	
Balanza termogravimetrica	
Volcador	
Molino	
Mallas molino	
Agitador	
Balanza	
Marmita	
Tamices manuales	
Artículos auxiliares (Indique las cantidades a emplear)	
Poruñas	
Espátulas	
Recipientes de acero	
Contenedores plásticos	
Bolsas plásticas	Cantidad suficiente

Observaciones:

C. ETIQUETAS DE LIMPIEZA

Adjuntar etiquetas de limpieza de sala(s) y equipos a continuación

ADJUNTE AQUÍ LAS ETIQUETAS DE LIMPIO DE SALAS Y EQUIPO

D. PASE DE INICIO

Solicitar el pase de inicio al SUPERVISOR, para esto verifique junto con el SUPERVISOR que cada punto del siguiente cuestionario se cumple. El cuestionario debe ser llenado por el SUPERVISOR, quien debe marcar con una x el campo correspondiente.

-Verifique visualmente si paredes, pisos, ventanas, puertas, pizarras, mesones de trabajo y plataformas se encuentran debidamente limpios, ordenados y sanitizados.

Cumple_____ No cumple_____.

-Verifique visualmente que NO existen elementos, documentación u otros objetos, pertenecientes a otro proceso que no corresponda al que será realizado.

Cumple_____ No cumple_____.

- Verificar que todos los equipos e implementos listados anteriormente se encuentran limpios, sanitizados y en condiciones de ser utilizados.

Cumple_____ No cumple_____.

-Verificar, según corresponda, si los equipos cuentan con calibración vigente

Cumple_____ No cumple_____.

-Verificar que el entorno de cada uno de los equipos se encuentran limpios y libres de residuos

Cumple_____ No cumple_____.

-Una vez verificados los puntos anteriores, identifique la sala con el rotulo de identificación emitido junto con la documentación que se le entregó.

Cumple_____ No cumple_____.

Firma operador responsable:_____ . Fecha:_____ .Hora:_____.

APROBADO POR:

Firma supervisor/Jefe de área:_____ .Fecha:_____ .Hora:_____

Observaciones:

--

E. REGISTRO DE RECEPCIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Una vez aprobado el PASE DE INICIO, traslade al interior de la sala, los sacos con materias primas y Verifique que las materias primas y cantidades recibidas, corresponden a las listadas a continuación y confirme la información marcando con una X en la columna SI.

EN CASO QUE ALGUNA MATERIA PRIMA NO COINCIDA CON LA CANTIDAD RECIBIDA, DETENGA LA OPERACIÓN Y NOTIFIQUE AL SUPERVISOR, QUIEN DEBERÁ JUSTIFICAR EN EL CAMPO DE OBSERVACIÓN CORRESPONDIENTE.

Materias primas	Cantidad teórica [g]	SI	NO

*Total materias primas solidas utilizadas en granulación [kg]	
---	--

Este valor será utilizado en la sección de **rendimiento del proceso*

Firma operador responsable: _____ . Fecha: _____ .Hora: _____ .

APROBADO POR:
 Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

II. PROCESO DE GRANULACIÓN

A. ACONDICIONAMIENTO DE MATERIAS PRIMAS
--

1. Tamizado preliminar

Tamice las materias primas indicadas a continuación, de acuerdo a las siguientes instrucciones:

Materia prima	Cantidad teórica [g]
TOTAL TAMIZADO PRELIMINAR	

Registre, en caso de ser utilizado, la cantidad real de API agregado: _____

- Utilice tamiz manual N° _____ .
- Deposite las materias primas, antes señaladas, sobre el tamiz
- Mueva constantemente el tamiz de forma horizontal
- Disgregue los grumos que queden sobre el tamiz

Reciba el tamizado sobre papel mantequilla/cuñetes/bolsas plásticas

V°B° Operador responsable: _____

2. Uniformado preliminar

Uniforme las materias primas indicadas a continuación, para esto hágalas pasar por el molino de acuerdo a las siguientes instrucciones:

Materia prima	Cantidad teórica [g]
TOTAL UNIFORMADO PRELIMINAR	

Registre, en caso de ser utilizado, la cantidad real de API agregado: _____

- Utilice malla N° _____ .
- Ajuste la velocidad del motor entre: _____ Hz
- Ajuste la posición en: _____ .

Registre a continuación las condiciones reales, en que ocurrió el uniformado.

-Velocidad del motor: _____ Hz.

Reciba el uniformado, en cuñetes con bolsas plásticas limpias y etiquételos correctamente.

V°B° Operador responsable: _____ .

3. Premezclado preliminar

Premezcle las materias primas indicadas a continuación, de acuerdo a las siguientes instrucciones:

Materia prima	Cantidad teórica [g]
TOTAL PREMEZCLADO PRELIMINAR	

Registre, en caso ser utilizado, la cantidad real de API agregado: _____

-Agregue las materias primas indicadas en una bolsa plástica

-Selle la bolsa herméticamente

-Mueva la bolsa, durante _____ min, hasta lograr una mezcla homogénea

V°B° Operador responsable: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

--

B.SUBFRACCIONAMIENTO DE MATERIAS PRIMAS

PROCESO SE REALIZARÁ EN 2 SUBLOTES.

Separe las materias primas según la cantidad de sublotos previamente indicados

1. SUBLOTE 1

Materia prima [g/sublote]	Cantidad teórica [g/sublote]	Cantidad real
TOTAL		

2. SUBLOTE 2

Materia prima [g/sublote]	Cantidad teórica [g/sublote]	Cantidad real
TOTAL		

V°B° Operador responsable: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

--

Una vez obtenida la solución aglutinante, divídala en partes iguales de acuerdo a la cantidad de sublotes previamente indicados y almacénelos en contenedores tapados hasta que sean utilizados

	Cantidad SUBLOTE 1 [g]	Cantidad SUBLOTE 2 [g]
Solución aglutinante		

V°B° Operador responsable: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

--

D. OPERACIÓN POR SUBLOTE

1. SUBLOTE 1 DE 2

Anote la fecha y hora de inicio del proceso para el SUBLOTE 1 (cuando comienza la **Premezcla**) y la fecha y hora de término para el SUBLOTE 1 (una vez finalizado la **Descarga**).

Fecha inicio	Hora inicio	Fecha termino	Hora termino

1.1 Premezcla

Agregue al granulador el SUBLOTE 1 de materias primas y premezcle de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.
- Iniciar equipo

V°B° Operador responsable: _____.

1.2 Mezclado y Granulación

Agregue al granulador, sobre la mezcla anterior, el SUBLOTE 1 de solución aglutinante y mezcle de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.
- Iniciar equipo
- Dosificar solución aglutinante de forma lenta y continua durante _____ minutos.

Continúe con el mezclado para obtener un granulado homogéneo de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.

V°B° Operador responsable: _____.

1.3 Trasvasije

Luego de la etapa de granulado, vacíe TODO el contenido del granulador (SUBLOTE 1) sobre la paila de secado.

1.4 Secado

Anote la fecha y hora de inicio del proceso para el SUBLOTE 1 (cuando se inicia el secador) y la fecha y hora de término para el SUBLOTE 1 (una vez retirada la paila del secador, previo al **uniformado**)

Fecha inicio	Hora inicio	Fecha termino	Hora termino

Instale la paila en el secador y seque de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste flujo de aire entre _____ m³/h
- Ajuste temperatura del aire de entrada en _____ °C
- Ajuste el tiempo de operación entre _____ minutos.
- Inicie equipo

CONSIDERE QUE TANTO EL RANGO DE TIEMPO DE OPERACIÓN COMO FLUJO DE AIRE SON VALORES REFERENCIALES.

1.4.1 Registro de variables de operación

Registre cada 10 minutos en la tabla adjunta, las condiciones reales en que ocurrió el secado, seque hasta completar el tiempo sugerido que se encuentra indicado en la sección **secado**. Si al completar el tiempo sugerido de secado, no se alcanza la humedad requerida, continúe secando según lo indicado por el supervisor y anote en la última fila de la tabla de **Registro de variables de operación** la humedad final alcanzada y el tiempo total de secado. Adjunte el o los voucher en el campo correspondiente.

REGISTRO DE VARIABLES DE OPERACIÓN				
SUBLOTE 1			Variables de operación	
Fecha	Hora	Operador	Flujo volumétrico de aire [m ³ /h]	Temperatura aire entrada [°C]
Humedad obtenida [%] luego de minutos de secado				
Humedad obtenida [%] luego de minutos de secado				

Una vez completado el tiempo sugerido de secado, realice el control de humedad del granulado según las instrucciones del SOP vigente de **determinación de humedad en balanza termogravimetrica** y de acuerdo con las siguientes condiciones:

- Ajuste la temperatura de la balanza en: _____ °C
- Ajuste la balanza en modo _____.
- Deje secar durante _____ minutos
- Una vez finalizado el procedimiento, retire el voucher
- Verifique que la humedad se encuentra entre: _____ %
- Adjunte el voucher en el campo indicado
- Registre la humedad alcanzada en la tabla de Registro de variables de operación

Registro de humedad

Adjunte a continuación todos los voucher de humedad de la paila

ADJUNTE AQUI VOUCHER DE HUMEDAD

EN CASO DE NO CUMPLIR LA HUMEDAD REQUERIDA, NOTIFIQUE AL SUPERVISOR Y/O JEFE DE AREA, QUIEN LE ENTREGARA INSTRUCCIONES DE COMO PROSEGUIR.

V°B° Operador responsable: _____ .

1.3 Uniformado

Una vez que se obtenga la humedad requerida para el granulado, instale la paila en el volcador y traspase su contenido, por el molino de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Utilice malla N° _____.
- Ajuste la velocidad del motor entre: _____ Hz
- Ajuste la posición en: _____ .

Registre a continuación las condiciones reales en que ocurrió el uniformado.

- Velocidad del motor: _____ Hz.
- Granulometría: _____
- Índice Fluidéz: _____

V°B° Operador responsable: _____ .

2. SUBLOTE 2 DE 2

Anote la fecha y hora de inicio del proceso para el SUBLOTE 2 (cuando comienza la **Premezcla**) y la fecha y hora de término para el SUBLOTE 2 (una vez finalizado la **Descarga**).

Fecha inicio	Hora inicio	Fecha termino	Hora termino

2.1 Premezcla

Agregue al granulador el SUBLOTE 2 de materias primas y premezcle de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.
- Iniciar equipo

V°B° Operador responsable: _____.

2.2 Mezclado y Granulación

Agregue al granulador, sobre la mezcla anterior, el SUBLOTE 2 de solución aglutinante y mezcle de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.
- Iniciar equipo
- Dosificar solución aglutinante de forma lenta y continua durante _____ minutos.

Continúe con el mezclado para obtener un granulado homogéneo de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste la velocidad de impeller en: _____.
- Ajuste la velocidad de chopper en: _____.
- Programa el tiempo de mezclado por: _____ minutos.

V°B° Operador responsable: _____.

2.3 Trasvasije

Luego de la etapa de granulado, vacíe TODO el contenido del granulador (SUBLOTE 2) sobre la paila de secado.

2.4. Secado

Anote la fecha y hora de inicio del proceso para el SUBLOTE 2 (cuando se inicia el secador) y la fecha y hora de término para el SUBLOTE 2 (una vez retirada la paila del secador, previo al **uniformado**).

-----	-----	-----	-----
Fecha inicio	Hora inicio	Fecha termino	Hora termino
-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----

Instale la paila en el secador y seque de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Ajuste flujo de aire entre _____ m3/h
- Ajuste temperatura del aire de entrada en _____ °C
- Ajuste el tiempo de operación entre _____ minutos.
- Inicie equipo

CONSIDERE QUE TANTO EL RANGO DE TIEMPO DE OPERACIÓN COMO FLUJO DE AIRE SON VALORES REFERENCIALES.

1.4.1 Registro de variables de operación

Registre cada 10 minutos en la tabla adjunta, las condiciones reales en que ocurrió el secado, seque hasta completar el tiempo sugerido que se encuentra indicado en la sección **secado**. Si al completar el tiempo sugerido de secado, no se alcanza la humedad requerida, continúe secando según lo indicado por el supervisor y anote en la última fila de la tabla de **Registro de variables de operación** la humedad final alcanzada y el tiempo total de secado. Adjunte el o los voucher en el campo correspondiente.

----- REGISTRO DE VARIABLES DE OPERACIÓN -----				
SUBLOTE 2			Variables de operación	
Fecha	Hora	Operador	Flujo volumétrico de aire [m3/h]	Temperatura aire entrada [°C]
-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----
-----	-----	-----	-----	-----
Humedad obtenida [%] luego de minutos de secado				
-----	-----	-----	-----	-----
Humedad obtenida [%] luego de minutos de secado				
-----	-----	-----	-----	-----

Una vez completado el tiempo sugerido de secado, realice el control de humedad del granulado según las instrucciones del SOP vigente de **determinación de humedad en balanza termogravimetrica** y de acuerdo con las siguientes condiciones:

- Ajuste la temperatura de la balanza en: _____ °C
- Ajuste la balanza en modo _____.
- Deje secar durante _____ minutos
- Una vez finalizado el procedimiento, retire el voucher
- Verifique que la humedad se encuentra entre: _____ %
- Adjunte el voucher en el campo indicado
- Registre la humedad alcanzada en la tabla de Registro de variables de operación

Registro de humedad

Adjunte a continuación todos los voucher de humedad de la paila

ADJUNTE AQUI VOUCHER DE HUMEDAD

EN CASO DE NO CUMPLIR LA HUMEDAD REQUERIDA, NOTIFIQUE AL SUPERVISOR Y/O JEFE DE AREA, QUIEN LE ENTREGARA INSTRUCCIONES DE COMO PROSEGUIR.

V°B° Operador responsable: _____ .

1.3 Uniformado

Una vez que se obtenga la humedad requerida para el granulado, instale la paila en el volcador y traspase su contenido, por el molino de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- Utilice malla N° _____.
- Ajuste la velocidad del motor entre: _____ Hz
- Ajuste la posición en: _____ .

Registre a continuación las condiciones reales en que ocurrió el uniformado.

- Velocidad del motor: _____ Hz.
- Granulometría: _____
- Índice Fluidéz: _____

V°B° Operador responsable: _____ .

2.6 Descarga

Al iniciar la descarga del **SUBLOTE 2**, reciba el uniformado en un nuevo cuñete, de modo que no se mezcle con SUBLOTE anterior. Verifique que los cuñetes tengan en su interior bolsas plásticas limpias y que estén correctamente etiquetados. Cada cuñete debe identificarse individualmente siguiendo orden ascendente de la numeración de las etiquetas (de menor a mayor). Por ejemplo, si el SUBLOTE 1 termina en la etiqueta 12, el primer cuñete del SUBLOTE 2 debe comenzar con la etiqueta 13.

V°B° Operador responsable: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

--

E. ETIQUETAS DE MATERIAS PRIMAS

Una vez finalizado el proceso de granulación, adjunte las etiquetas de las materias primas utilizadas a continuación:

ADJUNTE AQUÍ LAS ETIQUETAS DE MATERIAS PRIMAS

V°B° Operador responsable: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

Firma supervisor/Jefe de área: _____ .Fecha: _____ .Hora: _____

Observaciones:

F. RECUENTO TOTAL DE CUÑETES

A continuación, anote la cantidad total de cuñetes que pasaran a la siguiente etapa o en su defecto a la bodega de semielaborado y registre el peso neto total de todos los cuñetes.

Cantidad de cuñetes [N°]	
*Peso neto total [kg]	

*Este valor será utilizado en la sección de **rendimiento del proceso**

V°B° Operador responsable: _____ . Fecha: _____ . Hora: _____ .

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

V°B° Supervisor responsable: _____ . Fecha: _____ . Hora: _____ .

G. CONCILIACION ETIQUETAS PARA IDENTIFICACIÓN DE ETAPA EN CUÑETES

Registre la información solicitada y calcule la cantidad de etiquetas utilizadas y no utilizadas según las fórmulas indicadas.

Conciliación de Etiquetas			
Símbolo	Fórmula	Descripción	Cantidad
(a)	N/A	Etiquetas recibidas [unidades]	
(b)	N/A	Etiqueta de pase N°1 [unidades]	
(c)	N/A	Cuñetes etiquetados [unidades]	
(d)	(b) + (c)	Etiquetas utilizadas [unidades]	
(e)	(a) - (d)	Etiquetas no utilizadas [unidades]	

Una vez realizados los cálculos anteriores, las etiquetas no utilizadas, deben adjuntarse en el campo correspondiente

SI LA CANTIDAD CALCULADA DE ETIQUETAS NO UTILIZADAS, NO COINCIDE CON LAS ETIQUETAS ADJUNTAS, DETENGA LA OPERACIÓN Y AVISE DE INMEDIATO AL SUPERVISOR QUIEN LE INFORMARÁ COMO PROCEDER.

Etiquetas no utilizadas

ADJUNTE AQUÍ LAS ETIQUETAS NO UTILIZADAS PARA IDENTIFICACIÓN DE ETAPA EN CUÑETES

Recuento

Cantidad

Etiquetas adjuntas [unidades]

V°B° Operador responsable: _____ . Fecha: _____ .Hora: _____ .

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

V°B° Supervisor responsable: _____ . Fecha: _____ .Hora: _____ .

Observaciones:

H. RENDIMIENTOS DE LA ETAPA Y DEL PROCESO

Registre la información solicitada y calcule el rendimiento real y global según las fórmulas indicadas.

1. Rendimiento de la etapa

RENDIMIENTO TEÓRICO			
Símbolo	Fórmula	Parámetro	Valor
N/A	N/A	Rendimiento teórico [%]	100%
RENDIMIENTO REAL			
Símbolo	Fórmula	Parámetro	Valor
(a)	Ver sección II.F	Peso neto total obtenido [kg]	
(b)	Ver sección I.F	Peso neto total utilizado [kg]	
(c)	$[(a)/(b)] \times 100$	Rendimiento real [%]	
(d)	$100 - (c)$	Mermas de la etapa [%]	

LOS RENDIMIENTOS DE LA ETAPA TIENEN CARÁCTER **INFORMATIVO**.

2. Rendimiento del proceso

RENDIMIENTO GLOBAL			
Símbolo	Fórmula	Parámetro	Valor
(e)	Ver tamaño lote	Peso neto teórico [kg]	
(f)	$[(a)/(e)] \times 100$	Rendimiento del proceso [%]	

-Verifique que el rendimiento global se encuentran entre: _____ %

El supervisor/coordinador del área debe verificar los cálculos efectuados para el rendimiento de la fase.

EN CASO QUE EL RENDIMIENTO GLOBAL CALCULADO SE ENCUENTRE FUERA DE LOS VALORES DE RENDIMIENTO ESPERADO, SE DEBE NOTIFICAR AL SUPERVISOR QUIEN DEBERÁ JUSTIFICAR LAS VARIACIONES EN EL CAMPO DE OBSERVACIÓN CORRESPONDIENTE.

V°B° Operador responsable: _____. Fecha: _____. Hora: _____.

APROBACIÓN DE LA SECCIÓN:

V°B° Supervisor responsable: _____. Fecha: _____. Hora: _____.

