

ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE OPERACIÓN DEL LECHO GLATT WSG PRO 120, PARA MEJORAR LA CALIDAD DEL GRANULADO DE MEPROBAMATO DE 400 MG. (PARTE I)

Guido Riera González, Mónica Licet Martínez Chibás, Ofelia Méndez Bustabad
ISPJAE, La Habana

En el presente trabajo se realiza un análisis de las deficiencias detectadas en las propiedades tecnológicas de los granulados de meprobamato de 400 mg elaborados en el lecho Glatt WSG Pro 120. Para el desarrollo de la investigación se trazó una estrategia, que tuvo en cuenta herramientas utilizadas para la mejora de la calidad como son: diagrama de flujo, gráficos de tarjado, intercambio intensivo de opiniones mediante la aplicación de tormenta de ideas, diagrama de causa-efecto, análisis de correlación de los parámetros y gráficos de controles estadísticos. Se realizó una caracterización de procesos se identificaron los principales problemas y se estudiaron cuales eran las principales causas.

Palabras clave: fluidización, producción de meprobamatos, gráficos de control, control de la calidad.

This article deal with the analysis of the deficiencies detected in the technological properties of the granulated of meprobamato of 400 mg. elaborated in the bed Glatt WSG Pro 120. To carry out the investigation a strategy was traced, this strategy was used tools of quality control like: diagram of flow, tarjado graphics, intensive exchange of opinions by means of the application of storm ideas and cause-effect diagram.

Key words: fluidización, production of meprobamatos, control graphics, control of the quality

Introducción

Las tabletas constituyen la forma farmacéutica más empleada en el mundo por sus diversas ventajas como son: menor costo de todas las formas orales de administración, más compacta y ligera, de fácil envase y transporte, mayor productividad en la fabricación, mejor estabilidad química, física y microbiológica entre otras.

Uno de los métodos más utilizados actualmente para la obtención de tabletas es la compresión de un granulado obtenido por vía húmeda. Entendiendo como granulado a un conjunto de partículas unidas, que aumentan la fluidez en la masa, al disminuir el área superficial específica y, por tanto, disminuir la fricción entre las partículas y las partes metálicas de los equipos.

La producción de un granulado por vía húmeda resulta ventajosa, ya que produce gránulos de alta compresibilidad, se aumenta la velocidad del flujo en principios de alta dosificación, como es el caso en estudio, y mejora la uniformidad de contenido en principios activos de baja dosificación o coloreados.

La producción de un granulado por vía húmeda consta de las siguientes etapas:

1. Disminución del tamaño de partículas de las materias primas, que son en su mayoría polvos.
2. Tamizado de todos los componentes por una misma malla, para lograr uniformidad del tamaño de partículas.
3. Dosificación de las materias primas en las cantidades adecuadas.
4. Mezclado de dichos componentes y conformación del lote.
5. Humectación con una solución aglutinante de la masa de polvos, y el secado de la misma, que ocurre en el lecho fluidizado.
6. Degranulación, para lograr uniformidad en el tamaño del grano, que ocurre en el molino.
7. Mezclado del granulado obtenido con otros aditivos (lubricantes y desintegrantes).
8. Compresión del granulado (formación de tabletas).

En el área de granulación para estas producciones, ocurren la mezcla, humectación y secado del grano formado en los lechos, que luego se comprime para la formación de la tableta, por lo que resulta de vital importancia lograr la elaboración de gránulos con la calidad requerida.

En los laboratorios donde se produce este medicamento, se estaba confrontando problemas operacionales que afectaban la calidad del producto final evidenciando la necesidad de estudiar el funcionamiento del nuevo lecho fluidizado recién instalado para determinar las causas que provocan las afectaciones en la calidad del producto final.

Por lo antes expuesto, se traza como objetivo en este trabajo, estudiar los factores que afectan

el de las propiedades tecnológicas y los rendimientos establecidos para los granulados de meprobamato de 400 mg.

Materiales y métodos

Para la evaluación de la operación de granulación, se analizaron los siguientes aspectos.

- Caracterización tecnológica del proceso de granulación.
- Identificación de las causas del problema a solucionar.
- Alternativas de solución del problema.
- Selección de alternativa.

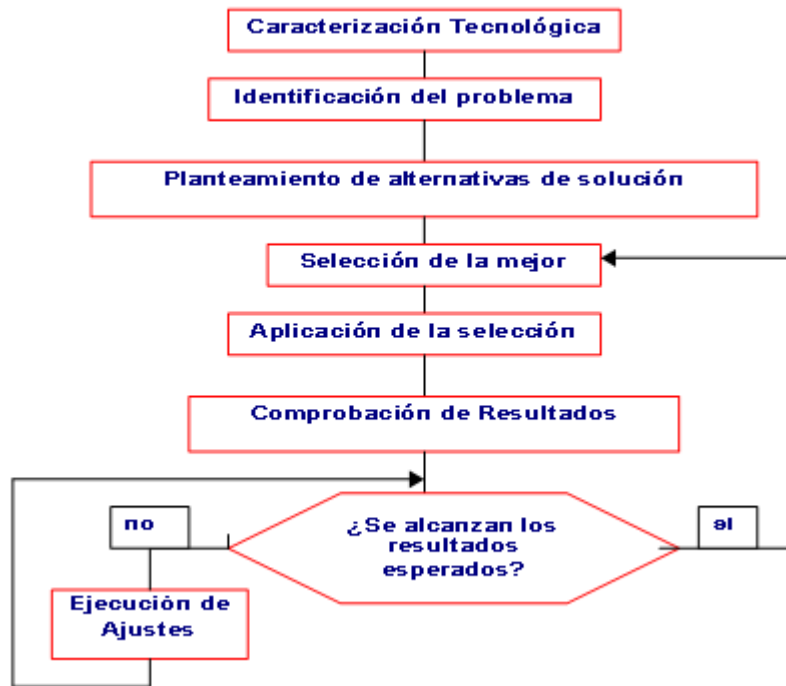


Fig. 2 Diagrama de Análisis del proceso de granulación.

El equipamiento empleado es el establecido en el laboratorio para el control de las operaciones.

En el área de granulación, son empleados los siguientes equipos: Tacho Varona y agitador Ultra Turrax T-100.Ika, para la preparación de la solución aglutinante, la cual se filtra por malla de 60 mesh, la balanza técnica digital KCC 600.Metter, la carretilla CARMIE 3010, el lecho

WSG Pro 120 y el molino GS 180; además se emplea el desecador infrarrojo LP 16.

Terminado el proceso de granulación se chequean las propiedades tecnológicas que requieren tener los granulados, entre las que se encuentran: granulometría, densidad aparente, velocidad de flujo o tiempo de vaciamiento, ángulo de reposo y humedad residual. Además, se veri-

fica el rendimiento obtenido por el lote. (PNO-TP.02.058 Ed 03).

Para realizar los ensayos, se utilizaron los siguientes materiales: gasa, cronómetro, placa de vidrio con papel milimetrado, probeta de 250 mL y regla graduada. Como equipos se emplean los siguientes: vibrador de tamices Retsch, balanza Metler PM-1200, PM-100, desecador infrarrojo de humedad LP 16- M y embudo sin vástago con soporte universal.

Para la granulometría, se empleó el método maestro (método establecido por el laboratorio) que especifica utilizar tamices con las siguientes aberturas: 1,25 y 1,0 mm; 800, 630, 450, 250 y 125 μm . Se sometieron las muestras de granulado a vibración a través de los tamices durante 15 min. Para el caso del meprobamato se emplea como criterio que el por ciento de partículas menores que 125 μm debe estar entre 7 y 19 %.

La densidad aparente o densidad de asentamiento, se determinó por el método volumétrico y por vibración. Obteniéndose por cálculo la densidad de asentamiento. Los valores de aceptación se encuentran entre 0,4 y 0,7 g/cm^3 .

Los cálculos realizados fueron: $\rho = m/v$ ó $m = p$ llena - p vacía/ v .

donde:

p llena: peso de la probeta llena

p vacía: peso de la probeta vacía

m : diferencia de peso entre la probeta llena y vacía (g).

v : volumen alcanzado por la muestra después de la vibración (mL).

ρ : densidad de asentamiento

De similar forma se realizaron los ensayos y los cálculos para el ángulo de reposo, el cual tiene como criterio de aceptación valores $< 30^\circ$, y la velocidad de flujo debe ser, según el criterio de aceptación $\geq 7 \text{ g}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$.

Para la determinación de la humedad residual del granulado, se utilizó el desecador de humedad infrarrojo, para lo cual se fija en el equipo la temperatura en dependencia de la que deba alcanzar el producto, según el método maestro de producción y tiempo de desecación de 5 min, luego se realizan tres determinaciones y se expre-

san los resultados como el valor promedio. Para el meprobamato los valores aceptados se encuentran entre 1,0 y 1,4 %.

Al finalizar el proceso de granulación, se determina el rendimiento del lote, trasladando el bin hacia la báscula y pesándolo. Los valores de rendimiento en esta etapa del proceso deben encontrarse entre 162,153 y 164,765 kg, según se especifica en el método maestro de producción. (PNO-TP.02.044. Ed 02)

También se determina la merma para la etapa (en kg y en por ciento) utilizando las ecuaciones siguientes:

Merma (kg) = 164,765 – Peso del granulado obtenido (kg)

Merma (%) = Merma (kg) * 100 / 164,765 kg

Estos valores no deben exceder los 2,63 kg (1,6 %), sin que sean aclaradas las causas.

Para identificar las causas del problema, se aplicaron métodos de observación científica.

Para el análisis fueron empleadas herramientas para la mejora de la calidad como: tormenta de ideas entre los especialistas, tecnólogos y operarios del área, diagramas de flujo, de causa-efecto, de correlación; gráficos de tarjado y de control estadístico.

Se realizaron estudios estadísticos del comportamiento de las propiedades tecnológicas evaluadas; se utilizó el programa estadístico profesional Statgraphic Plus 5.1. Los valores del flujo y temperatura del aire se monitorearon utilizando el controlador proporcional integral derivativo (PID) con que cuenta el equipo.

Análisis de resultados

La primera acción realizada, fue la revisión *in situ* del proceso tecnológico, pues se detectaron afectaciones en los resultados de los ensayos realizados a los granulados tales como: exceso de partículas finas e incumplimiento de los parámetros establecidos para el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, que implicaba falta de la fluidez requerida para lograr la adecuada troquelación y conformación de las tabletas. Además; las mermas resultantes del proceso de troquelación eran excesivas

Se detectó asimismo, que al abrir el lecho para su revisión y limpieza, existía exceso de material granulado adherido en las paredes de la parte superior del equipo y en los filtros.

Las principales causas que se analizaron fueron las siguientes:

- Afectaciones en la calidad de las materias primas por no pertenecer siempre al mismo suministrador.
- Falta de capacidad de los operadores en el manejo del equipo nuevo que funciona digitalmente, con un controlador PID, ó irresponsabilidad de los mismos.
- Posibles deficiencias de instalación del equipo.
- Deficiencias en los métodos de control y ensayo.

- Dificultades con el funcionamiento de las troqueladoras.
- Deficiencias en el proceso de humectación del lecho.
- Problemas con la climatización del local.
- Incumplimiento de los parámetros de operación establecidos por el Método Maestro.
- Los valores fijados a las variables de operación fueran inadecuados para las características de este lecho.

El diagrama causa-efecto que se presenta en la figura 1, refleja las ideas que fueron analizadas como posibles causas de las afectaciones en la calidad de los granulados del Meprobamato en el lecho WSG Pro 120, las cuales fueron sometidas a verificación.

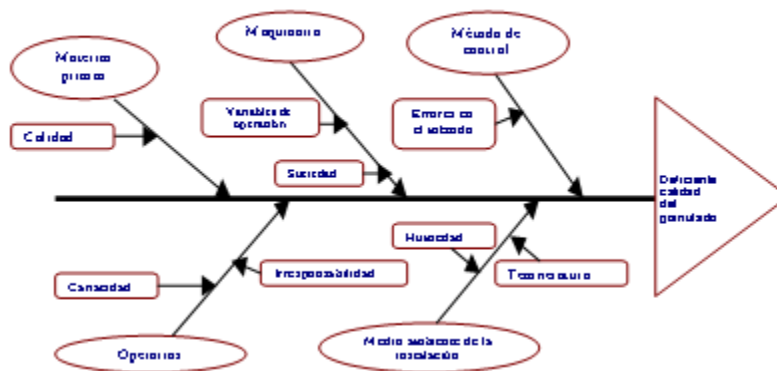


Fig. 1 Diagrama de causa efecto.

Cada una de las causas fueron estudiadas con detenimiento llegando a las siguientes conclusiones:

1. Las materias primas presenta afectaciones en cuanto a la granulometría en dependencia del suministrador de la que provenga. Esta es soluble al ser analizada por el departamento de control de la calidad, que garantiza que se cumplan con los requerimientos establecidos.
2. Los operarios escogidos para manipular este lecho, fueron capacitados y entrenados por los especialistas de la firma Glatt, por lo que conocían y aplicaban los valores establecidos por el método maestro
3. Los métodos de control fueron verificados, comprobando que se realizaban correctamente y que los resultados coincidían con la realidad práctica.

4. La influencia de la humedad del ambiente no se tuvo en cuenta, pues no existen en la planta equipos deshumidificadores para este control y según las conclusiones a las que arriba Cobas; 1999, este parámetro influye poco en el secado de granulados.
5. Se investigó el funcionamiento de las troqueladoras, chequeando la velocidad de operación de las mismas, así como el estado de los troqueles, instalando en las máquinas un extractor-recolector de polvo para cuantificar las pérdidas. En este estudio se comprobó que las pérdidas por partículas finas eran reales y cuantificables, lo cual demostraba que durante la granulación se estaba produciendo un exceso de partículas con diámetro inferior a 125 μm , que dificultaba la conformación de las tabletas durante el proceso de troquelación.

6. Se chequeo posibles deficiencias en la instalación del lecho, mediante la asesoría de especialistas de la compañía Glatt, quienes certificaron el correcto funcionamiento del equipo para las condiciones de operación establecidas.

Este análisis permitió eliminar causas y centrar el estudio en el proceso de granulación, específicamente

haciendo énfasis en los parámetros de operación establecidos por el método maestro para esta etapa del proceso en el lecho instalado WSG Pro 120.

En la tabla 1 se presenta el resumen estadístico de los resultados obtenidos de los ensayos a los lotes elaborados en las condiciones establecidas por el método maestro

Tabla 1
Resumen estadístico de los parámetros tecnológicos

	% Partíc. < 125 μm .	Ang.Rep (°)	Dens Ap (g/cm ³)	Vel.fluj. (g/cm ² .s)	Rend (kg)
Frecuencia	25	25	25	25	25
Media	25,66	32	0,668	56	160
Varianza	20,20	5,99	0,0031	1,59	2,07
Límites de especificaciones	7,0 - 19,0	< 30	0,4 - 0,7	> 7	162 -164

Según estos resultados y de acuerdo con los límites de especificación establecidos, cabría pensar en dos variantes:

1. Existen deficiencias operacionales en el proceso que dificultan el cumplimiento de los límites de especificación establecidos para los parámetros tecnológicos analizados.
2. Los límites de especificación están rigurosamente seleccionados y no se puede garantizar una producción sin defecto.

La segunda variante fue desechada porque los lechos WSG-60/120H instalados anteriormente en la unidad, con funcionamiento semiautomático, garantizaban producciones con el cumplimiento de los límites de especificación establecidos para

los parámetros tecnológicos, lo cual nos inclinó por la primera variante.

Este análisis indujo a pensar que las deficiencias en la calidad de los granulados eran debido a problemas tecnológicos durante la etapa de granulación en el lecho WSG Pro 120. Además; el estudio de los rendimientos obtenidos para cada lote, señaló que el 100 % de las pesadas se encontraban por debajo del rango establecido (162,135-164,765) kg, aseverando que existían pérdidas por exceso.

Mediante un gráfico tarjado se estudiaron las afectaciones en los parámetros tecnológicos. En la tabla 2 se muestra un resumen donde aparecen ocultas las columnas de la 6 a la 19.

Tabla 2
Gráfico de tarjado

No	Ensayos defectuosos	Lotes												Total	
		1	2	3	4	5	20	21	22	23	24	25			
1	Humedad														0
2	Angulo de reposo				1		1	1	1	1				1	18
3	Velocidad de flujo		1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	21
4	Densidad aparente		1			1							1		6
5	% de partículas finas	1	1	1	1	1	1	1	1				1	1	20
	Total de defectos/lote	1	3	1	3	3	3	3	3	2	2	3			

Del análisis de la tabla anterior se puede concluir que:

- En el 100 % de los lotes, la humedad residual se mantuvo dentro de los parámetros de la norma (1,0-1,4) %.
- La densidad aparente se afectó en un 24 %, es decir seis lotes incumplieron con este parámetro.
- 18 de ellos (72,00 %) infringía con la norma del ángulo de reposo y 4 (16,00 %) se encontraban en el límite máximo del valor especificado para este parámetro, que es ($< 30^\circ$).
- 21 lotes (84,00 %) incumplían con el rango para la velocidad de flujo, que es ($> 7\text{g/cm}^2 \cdot \text{s.}$).
- Y 20 de los 25 lotes (80,00 %) no cumplió con

el por ciento de partículas menores de $125\ \mu\text{m}$, cuyo rango es (7-19 %).

Como conclusión se puede plantear que existen deficiencias tecnológicas en el proceso y los parámetros más afectados son: velocidad del flujo, por ciento de partículas finas y ángulo de reposo.

El análisis se continuó mediante los gráficos de control estadísticos para lo cual primeramente se calcularon los límites de control estadístico para los parámetros tecnológicos afectados y el rendimiento, con los resultados que se presentan a continuación, sólo se pondrá como ejemplo el por ciento de partículas finas ya que todas tienen igual comportamiento.

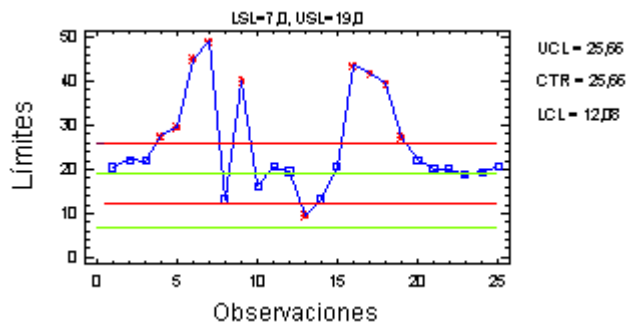


Gráfico 1. Control para el por ciento de partículas.

En este parámetro los resultados de los límites de control, se encuentran fuera del rango de los límites de especificación y aún excluyendo valo-

res, no se lograba el objetivo, indicando que no son causas aleatorias las que originan los puntos fuera de control, sino causas asignables.

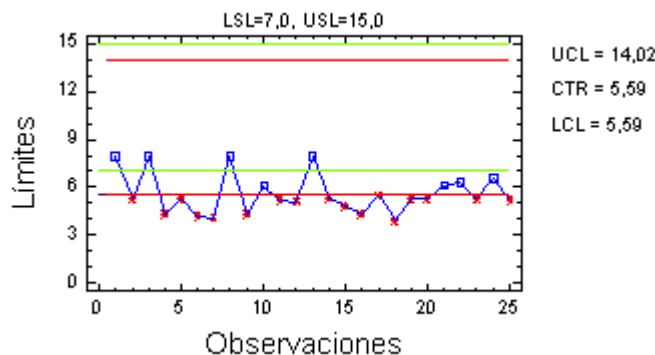


Gráfico 2. Control para la velocidad de flujo.

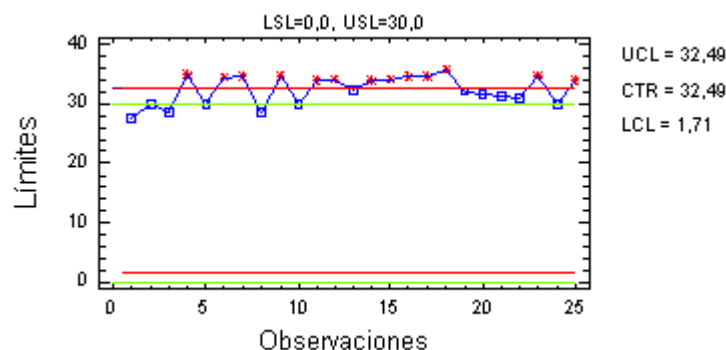


Gráfico 3. Control para el ángulo de reposo.

Los gráficos de control realizados a los 25 lotes que se elaboraron utilizando los valores de las variables de operación establecidas por el método maestro demostraron que los parámetros estudiados estaban fuera de control estadístico y el proceso no se encontraba en condiciones aptas para producir sin defecto, ya que los límites de especificaciones no comprendían los límites de control.

Los análisis anteriores nos induce a pensar que los problemas que se presentan en la calidad del Meprobamato de 400 mg están relacionados con las variables de tiempo y temperatura del lecho fluidizado que son las que rigen esta operación. Para poder corroborar esta hipótesis se planteo continuar al estudio.

Conclusiones

- Existen deficiencias tecnológicas en el proceso y los parámetros más afectados son: velocidad del flujo, por ciento de partículas finas y ángulo de reposo.
- Los gráficos de control demostraron que los parámetros estudiados estaban fuera de control estadístico y el proceso no se encontraba en condiciones aptas para producir sin defecto, ya que los límites de especificaciones no comprendían los límites de control.

Bibilografía

1. Martínez Chibás, M. *Evaluación de la operación de granulación para mejorar la calidad del granulado de meprobamato de 400 mg*, Tesis en Opción al Grado Académico de Master en Ciencias en Análisis y Control de Procesos, ISPJAE, Cuba, 2007
2. Becher, R-D y Schlünder, E.-U., *Wetting and Drying Process in Fluidized Bed Granulation: Consequences on Particle Growth Mechanism*, Drying '96, Vol. A, 1996, págs. 85-92.
3. Carstensen J., *harmaceutics of Solids and solid Dosage Forms*, Marcel Dekker Inc., New York, 1977.
4. Castaños, E., *Simulación del Secado Industrial de Nifedipino en Lecho Fluidizado*, Tesis en Opción al Grado Académico de Master en Ciencias en Análisis de Procesos, ISPJAE, Cuba, 2000, pág. 48.
5. Cobas, J., *Simulación del Secado Industrial de Cotrimoxazol en Lecho Fluidizado*, Tesis en Opción al Grado Académico de Master en Ciencias en Análisis de Procesos, ISPJAE, Cuba, 1999, pág. 45.
6. Mayo, O., *Conferencias de Estadística Aplicada y Diseño de Experimentos*, ISPJAE, 2005.
7. Méndez, O., *Aseguramiento de la Calidad*, ISPJAE, 2000.
8. *Procedimiento de Granulación por vía húmeda, Procedimiento Normalizativo de Operación*, Cód. PNO-TP.02.044. Ed 02. Laboratorios NOVATEC. Documento Aprobado. En vigor, año 2004.
9. *Procedimiento de Ensayos de control de proceso de granulados, Procedimiento Normalizativo de Operación Cód. PNO-TP.02.058. Ed 03. Laboratorios NOVATEC. Documento Aprobado. En vigor, año 2004.*