

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

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

En el presente trabajo se realiza un estudio de la influencia que tiene el flujo y la temperatura del aire sobre la calidad del meprobamato. Se comenzó estudiando el comportamiento en las condiciones de operación que existía y posteriormente se realizó un diseño de experimento para determinar donde se encontraban los mejores resultados. Se realizaron pruebas estadísticas que demostraran los resultados obtenidos. Finalmente, se señalaron las pérdidas diarias, tanto económicas como sociales que representaban los incumplimientos en las propiedades tecnológicas establecidas por el Método Maestro de la entidad.

Los resultados de la investigación promovieron a la implementación de los valores modificados a las variables de operación, y se realizaron las correspondientes recomendaciones para su sistematización y generalización en otros medicamentos.

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

This article deal with an study of influence that has the flow and the temperature of the air in the quality of the Meprobamato. The research began by the study the behavior of operation conditions. After we development an experiment design to determine where were the best results of principal variable. They were carried out statistical tests that demonstrated the obtained results. Finally, the daily losses were pointed out, so much economic as social that represented the nonfulfillments in the technological properties settled down by the Method Teacher of the entity.

The results of the investigation promoted to the implementation of the values modified to the operation variables, and they were carried out the corresponding recommendations for their systematizing and generalization in other medications.

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

Introducción

En la primera parte de este trabajo se realizó un análisis de los principales problemas que afectaban la calidad del meprobamato de 400mg y las posibles causas que la provocaban. Se llegó a la conclusión que los parámetros más afectados son la velocidad del flujo, el por ciento de partículas finas y el ángulo de reposo. También se pudo constatar que el proceso se encontraba estadísticamente fuera de control por lo que se decidió estudiar las variables de operación del lecho fluidizado.

El secado por fluidización es una técnica para eliminar la humedad de un sólido mediante el paso de un gas, ó de aire caliente a través de un lecho, dirigido de abajo arriba. Las partículas se levantan y se agitan por medio de una corriente ascendente de fluido. La velocidad del fluido debe ser tal que los sólidos “floten” en él /2/.

La industria farmacéutica ha encontrado un amplio uso en el secado y clasificación de sólidos / 3, 4/. Los equipos más comunes empleados en la industria farmacéutica en Cuba son los procedentes de la firma Glatt en los modelos WSG - CD - 60 H, WSG – CD – 120 H y WSG Pro 120.

Las variables operacionales de mayor incidencia en la operación de fluidización son: flujo del aire utilizado, temperatura de entrada del aire; además pueden ser modificadas sin grandes contratiempos durante el proceso. Otra variable es la humedad del ambiente pero ésta sólo puede variarse si se utiliza equipamiento de deshumidificación adecuado.

Según estudios realizados por /4/ para el secado de granulados de cotrimoxazol y los realizados por /3/ para simular el secado de Nifedipino en lecho fluidizado, demostraron que un aumento del flujo y la temperatura del aire de secado, hacen que el tiempo de secado disminuya.

En la práctica, un incremento de la temperatura de entrada del aire conlleva a una disminución del tiempo de secado. En estudios realizados /3/, /4/ refieren que si se aumenta la velocidad de la corriente de gas, en valores muy elevados con respecto a la velocidad de suspensión, éste arrastra a las partículas sólidas.

La velocidad de suspensión representa la velocidad relativa máxima de la partícula con respecto al gas portador. De ello deduce, que para evitar aglomeraciones de materia en el interior de la instalación, la velocidad de los gases en todos los puntos, debe ser como mínimo igual, e incluso algo superior a la velocidad de suspensión del grano más grueso. Plantea además; que no es aconsejable un importante aumento de la velocidad de los gases por encima del valor de la velocidad de suspensión, porque la velocidad relativa entre el gas y el grano no aumentaría con ello y presenta el inconveniente de abreviar inadmisiblemente el tiempo de permanencia del grano.

En este trabajo nos proponemos como objetivo estudiar el efecto de las variables de operación: temperatura y flujo del aire utilizadas en el lecho fluidizado Glatt (WSG Pro 120), en el cumplimiento de las propiedades tecnológicas (granulometría, velocidad de flujo, densidad aparente, por ciento de partículas finas) y de los rendimientos establecidos para los granulados del medicamento estudiado.

Materiales y metodos

Para los análisis de las propiedades físicas y granulométricas del sólido se emplearon los métodos establecido por el laboratorio farmacéutico ya explicado en la primera parte del trabajo. Los valores del flujo y temperatura del aire se monitorearon utilizando el controlador proporcional integral derivativo (PID) con que cuenta el equipo.

Para realizar el estudio de la influencia de las principales variable operacionales temperatura y flujo del aire se realizó un diseño factorial 3^2 . Este experimente se realizó tanto para la etapa del calentamiento como para el secado y se aplicaron tres réplicas en los puntos donde coincidían los niveles en todas las variables centrales. Para ello se consideraron los siguientes aspectos:

Flujo del aire para la etapa del calentamiento

- a) Bajo, se consideró el valor de 1450 m³/h
- b) Medio, el valor de 1500 m³/h
- c) Alto, se consideró el valor de 1550 m³/h

El flujo del aire para la etapa de secado se fijó en el rango siguiente

- a) Bajo, el valor considerado fue de 1850 m³/h
- b) Medio, de 1900 m³/h
- c) Alto, se consideró 1950 m³/h

Los valores del flujo del aire se fijaron en este rango debido a que 1450 m³/h fue el mínimo valor que se obtuvo para lograr la fluidización del lecho y 1550 m³/h como valor máximo para el calentamiento, buscando un rango que fuera igualmente distribuido y no llegara a 1750 m³/h, establecido por el Método Maestro como nivel máximo para esta etapa, pues había riesgo de arrastre de partículas. Para el secado, se escogió el rango de 1850-1950 m³/h, por considerarse que el establecido (2000-3000) m³/h no resultaba ser el adecuado; ya que con él se producía arrastre y destrucción mecánica de los gránulos, demostrado por el exceso de polvo acumulado en las paredes y filtros del lecho.

De la misma forma se procedió con la temperatura del aire.

Temperatura del aire para el calentamiento

- a)- Bajo, 20 °C
- b)- Medio, 25 °C
- c)- Alto, se tomó 30 °C

Temperatura del aire para el secado

- a)- Bajo, 60 °C
- b)- Medio, 65 °C
- c)- Alto, 70 °C

Los rangos para la etapa de calentamiento se fijaron teniendo en cuenta que inicialmente la mezcla se encuentra a temperaturas de 18-20 °C y que la etapa inicial debía estar caracterizada por un incremento gradual de la temperatura, evitando la degradación del gránulo.

Para el secado, se mantuvo el rango de temperatura del aire que estaba establecido en el Méto-

do Maestro, porque la práctica indicó que el valor de humedad relativa requerida para lograr una adecuada troquelación. Se empleó el método de estadística inferencial de prueba de hipótesis para comparar los resultados obtenidos en cada variante aplicada y establecer si entre ellas existían diferencias significativas o no.

En el trabajo se realizó un análisis económico para mostrar las pérdidas que representaban las producciones con incumplimientos en los parámetros tecnológicos establecidos para los granulados de meprobamato, a partir del costo unitario de la tableta de meprobamato, el cual nos fue facilitado por el departamento

económico de la entidad y la cantidad de tabletas planificadas para un lote de 180 kg de producción, establecido por el Método Maestro de Laboratorio.

Análisis de resultados

Tomando como base los resultados presentado en “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), se comenzó estudiando la posible existencia de correlación entre las variables en estudio el cual se muestra en la tabla 1.

Tabla 1
Correlación entre el flujo de aire y parámetros operacionales

	Flujo de aire	% Part	Ang rep	Dens Ap
Flujo de aire	*	-0,666 6	-0,789 6	-0,549 2
	(25)**	(25)	(25)	(25)
	***	0,000 3	0,000 0	0,004 5
% Part	-0,666 6		-0,507 6	-0,669 8
	(25)	(25)	(25)	(25)
	0,0003		0,009 6	0,001 2
Ang rep	-0,789 6	-0,507 6		-0,276 1
	(25)	(25)	(25)	(25)
	0,000 0	0,009 6		0,181 6
Dens Ap	-0,549 2	-0,669 8	-0,276 1	
	(25)	(25)	(25)	(25)
	0,004 5	0,001 2	0,181 6	

Correlación*, (tamaños de muestra)**, P value***

En la tabla anterior se puede observar la alta correlación del flujo de aire con los parámetros operacionales lo que corrobora los resultados obtenidos en los trabajos de (Cobas, 1999; Castaños, 2000). Las correlaciones son estimadas para un nivel de confianza del 95 %. El p-valor por debajo de 0,05 confirma la alta correlación. Para la tempera-

tura del aire no se determinó la correlación ya que su mayor incidencia se encontraba en la degradación térmica del producto no en los resultados de los parámetros en estudio. Con estos resultados se procedió a realizar los experimentos correspondientes al diseño de experimentos establecido cuyos resultados se muestran a continuación.

Tabla 2
Resultado del diseño de experimento 3² para la zona de calentamiento y secado

Flujo	Temp. Calent. (°C)	Temp. Secado (°C)	Rto real (Kg)	Merma (Kg)	Angulo de reposo	% de Partículas	Vel. de flujo (g/cm ² .s)
B	20	60	163,58	1,18	28,60	17,00	7,86
B	25	65	163,35	1,32	29,00	14,90	7,98
B	30	70	163,62	1,14	28,60	10,10	7,96
M	20	60	164,44	0,32	29,00	9,10	7,58
M	25	65	164,20	0,56	28,20	9,50	7,97
M	30	70	164,16	0,60	29,60	13,80	7,86
A	20	60	162,11	2,65	28,60	13,60	7,96
A	25	65	162,04	2,72	29,90	11,70	7,68
A	30	70	162,62	2,24	29,90	12,70	7,76
B	20	60	163,48	1,28	28,60	17,24	7,33
M	25	65	164,32	0,44	28,53	9,66	7,62
A	30	70	162,54	2,22	28,90	12,65	7,73
B	20	60	163,48	1,28	28,60	17,24	7,33
M	25	65	164,32	0,44	28,53	9,66	7,62
A	30	70	162,54	2,22	28,90	12,65	7,73

Los resultados obtenidos del diseño experimental realizado demostraron que los mejores valores en los rendimientos y en los parámetros de calidad se alcanzaron para los puntos medios asignados tanto a la temperatura como al flujo del aire, en las etapas de calentamiento y secado de los granulados de meprobamato elaborados con el lecho Glatt WSG Pro 120. Estos resultados sirvie-

ron para establecer los valores en que debían operar las variables flujo y temperatura del aire.

Con las modificaciones realizadas en las variables de operación, fueron elaboradas las próximas producciones. En la tabla 3 se expone un resumen de los resultados estadísticos de los parámetros tecnológicos de 25 lotes muestreados.

Tabla 3
Resumen estadístico de los parámetros tecnológicos

	% Partic. < 125 µm.	Ang. Rep (°)	Dens Ap (g/cm ³)	Vel fluj. (g/cm ² .s)	Rend (Kg)
Frecuencia	25	25	25	25	25
Media	13,144	28,876	0,560	7,665	163,719
Varianza	11,101	0,5902	0,004	0,092	0,525
Límites de especificaciones	7,0 - 19,0	< 30	0,4 - 0,7	> 7	162 - 164

Al analizar los resultados estadísticos de los parámetros tecnológicos estudiados se observan mejorías en los mismos, pues se logra que los lotes elaborados cumplan con los límites de especificación de calidad establecidos, por lo que podemos concluir que la modificación realizada en los valores fijados a las variables de operación provocó un

incremento en el rendimiento y una mejora en la calidad tecnológica de los granulados producidos.

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 4
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																3
3	Velocidad de flujo																1
4	Densidad aparente																0
5	% de partículas finas																0
	Total defectos/lote	1			1		1										

Estos resultados evidencian las mejoras en el proceso al modificar los valores de operación de la temperatura y el flujo del aire. Al realizar el análisis de los gráficos de control

también se como resultado que los resultados eran favorable y que le proceso se encontraba bajo control. Como ejemplo se presenta el siguiente gráfico.

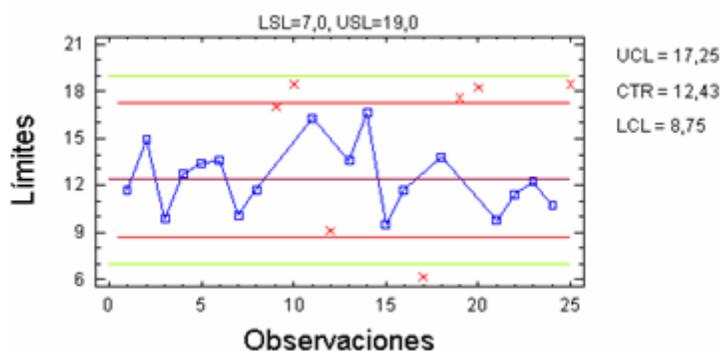


Fig. 1 Gráfico de control estadístico para el % de partículas.

Se observa que excluyendo siete puntos se pudo confeccionar el gráfico de control estadístico, que se encuentra comprendido dentro de los límites de especificación establecidos, y el proceso se encuentra en condiciones aptas para producir sin defecto. Este mismo resultado se obtuvo para el ángulo de reposo y el resto de los parámetros estudiados.

En resumen, con las modificaciones realizadas en las variables de operación del lecho en estudio, se pudieron construir los gráficos de control estadísticos para los parámetros tecnológicos, que garantizaran una producción sin defectos.

En la práctica, al elaborar los lotes aplicando los valores modificados, se evidenciaron mejoras en los rendimientos y en las propiedades tecnológicas de los granulados; además se observaron

menores tiempos durante el proceso para alcanzar la humedad residual dentro de los parámetros establecidos, lo cual se visualizaba en la pizarra digital. Por otra parte, al abrir el equipo para realizar la limpieza reglamentada, se comprobó que no existían acumulaciones groseras de producto en las paredes y en los filtros del mismo.

Para corroborar la veracidad de los resultados obtenidos, se realizaron a pruebas de hipótesis. Para ello se compararon las medias y desviaciones típicas del por ciento de partículas, velocidad de flujo, ángulo de reposo y rendimiento de los lotes, obteniendo los siguientes resultados:

A continuación se muestra una tabla resumen de los resultados de las pruebas de hipótesis realizadas a los parámetros estudiados.

Tabla 5
Resumen de las pruebas de hipótesis a los parámetros tecnológicos analizados

Parámetros tecnológicos	Contraste para las medias	Contraste para las desviaciones típicas
% de partículas	t = 5,461 75	F = 10,832
	p-valor = 0,000 007 520 37	p-valor = 1,473 45E-7
	Interv. confianza/ medias [7,824 84; 17,207 2]	Interv. confianza -varianzas [4,773 34; 24,580 9]
Velocidad de flujo	t = -8,002 3	F = 17,206 1
	p-valor = 1,419 83E-8	p-valor = 1,151 51E-9
	Interv. confianza/ medias [-2,608 5; -1,543 5]	Interv. confianza -varianzas [7,582 2; 39,045 5]
Ángulo de reposo	t = 7,052 21	F = 10,143 6
	p-valor = 9,907 27E-8	p-valor = 2,856 7E-7
	Interv. confianza/ medias [2,566 81; 4,665 19]	Interv. confianza -varianzas [4,469 95; 23,018 6]
Rendimiento	t = -12,445	F = 3,930 78
	p-valor = 1,687 54E-14	p-valor = 0,001 364 64
	Interv. confianza/ medias [-4,660 34; -3,353 66]	Interv. confianza -varianzas [1,732 17; 8,920 04]

En la tabla 5 se muestra los resultados de las pruebas de hipótesis realizadas a los parámetros tecnológicos, donde se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variantes, es decir, no pertenecen a la misma población y en todos los casos la hipótesis nula resultó ser no satisfactoria.

Para estimar el impacto que debe generar la modificación aplicada, se realizó un estudio de las pérdidas que originaban el incumplimiento de los valores establecidos para las propiedades tecnológicas y los excesos en la cantidad de partículas finas en los granulados.

La empresa produce cuatro lotes de granulados como promedio diario, que presentaban dificultades durante la conformación como tabletas, porque no fluyen adecuadamente hacia la troqueladora y son retenidos para posteriormente tomar decisiones al

respecto, originando pérdidas de tiempo por retención y reproceso, lo cual no se va a detallar.

Se analizaron las pérdidas cuantificables e irre recuperables por los altos por cientos de partículas finas que se producían en el proceso de granulación con los valores anteriormente establecidos.

Se conoció por el Departamento económico que el costo unitario de la tableta de Meprobamato es de \$ 0,000 76 y está establecido en el Método Maestro del Laboratorio, que un lote de 180 kg produce 290 322 unidades. Por tanto, la elaboración del lote de Meprobamato cuesta \$ 220,64.

Se ejemplificará mediante los análisis de cuatro lotes/día elaborados por el método anteriormente establecido, el impacto económico que generó la aplicación de las modificaciones en la temperatura y el flujo del aire como variables de operación del lecho WSG Pro 120.

Tabla 6
Pérdidas diarias en granulados con el Método Standard

No	Lotes	Rendimiento (kg)	Merma (kg)	Pérdidas (unidades)	Pérdidas económicas, \$
1	4570001	159,88	4,88	7 870	5,98
2	4570003	160,01	4,75	7 661	5,82
3	4570023	157,85	6,91	11 145	8,47
4	4570035	156,03	8,73	14 080	10,70
Total			25,27	40 756	30,97

Producir con estos parámetros generaría pérdidas anuales, teniendo en cuenta que este medicamento se elabora 300 días del año, del orden de \$9 291, con la correspondiente insatisfacción social.

Aplicar las modificaciones condujo a la elaboración de lotes con las siguientes características:

Donde las pérdidas son mínimas y comprendidas dentro del rango permisible por la entidad, teniendo en cuenta que el método maestro establece que las pérdidas para los granulados de Meprobamato pueden llegar hasta 2,63 Kg/lote, demostrando las ventajas obtenidas al aplicar las modificaciones realizadas a las variables de operación del lecho.

Tabla 6.1
Pérdidas diarias con las modificaciones realizadas

No	Lotes	Rendimiento (kg)	Merma (kg)	Pérdidas (unidades)	Pérdidas económicas, \$
1	4570075	164,1	0,66	1 064	0,80
2	4570076	163,44	1,32	2 129	1,618
3	4570077	164,2	0,56	903	0,686
4	4570079	164,64	0,125	201	0,153
Total			2,66	4 297	3,257

Conclusiones

- Las causas que provocan los incumplimientos en los parámetros tecnológicos de los granulados de meprobamato elaborados en el lecho Glatt WSG Pro 120, son los rangos de valores establecidos por el método maestro para la temperatura y flujo del aire.
- Los valores requeridos por las variables de operación para garantizar granulados de buena calidad tecnológica son: Temperatura de calentamiento entre 20 y 30 °C, Temperatura de secado entre 60 y 70 °C, Flujo del aire para el calentamiento entre 1450 y 1550 m³/h, Flujo del aire para el secado entre 1850 y 1950 m³/h
- Las pérdidas/días de producción ocasionadas por la elaboración de granulados de meprobamato con incumplimientos en la calidad de los parámetros tecnológicos estableci-

dos, ascienden a \$30,97 diarios, que representan un monto de \$9 291 en el año.

- Los valores propuestos para la temperatura y flujo del aire, permiten un incremento de 4,0 kg en el rendimiento resultante del proceso de granulación y una mejora en la calidad tecnológica de los granulados producidos.

Bibliografía

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, La Habana, 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. 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, La Habana, Cuba, 2000, pág. 48.
4. 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, La Habana, Cuba, 1999, pág. 45.
 5. Mayo, O., "Conferencias de Estadística Aplicada y Diseño de Experimentos", ISPJAE, 2005.
 6. Méndez, O. "Aseguramiento de la Calidad", ISPJAE, La Habana, 2000.
 7. 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
 8. Perry, R.H., Chilton C.H., 1989, Chemical Engineers' Handbook. Editorial Pueblo y Educación, La Habana, Cuba.