



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

**MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS
DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

Luis Fernando Tenas López
Asesorado por la Inga. Ana Marcela Ruano Barillas

Guatemala, abril de 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS
DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA

POR

LUIS FERNANDO TENAS LÓPEZ

ASESORADO POR LA INGA. ANA MARCELA RUANO BARILLAS

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO INDUSTRIAL

GUATEMALA, ABRIL DE 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL I	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Jurgen Andoni Ramírez Ramírez
VOCAL V	Br. Oscar Humberto Galicia Nuñez
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
EXAMINADOR	Ing. Ismael Homero Jerez González
EXAMINADORA	Inga. Aurelia Anabella Córdoba Estrada
EXAMINADORA	Inga. Mayra Saadeth Arreaza Martínez
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial, con fecha 3 de marzo de 2016.

Luis Fernando Tenas López

Guatemala, febrero de 2017

Ingeniero
José Francisco Gómez Rivera
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial
Facultad de Ingeniería, Usac.

Ingeniero Gómez Rivera

Por este medio atentamente le informo que como asesora del estudiante: **Luis Fernando Tenas López**, Carné No. **2012-12991**, procedí a revisar el Trabajo de Graduación, cuyo título es: **MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA.**

En tal virtud, **LO DOY POR APROBADO**, solicitándole darle el trámite respectivo.

Sin otro particular, me es grato suscribirme.


Inga. Ana Marcela Ruano Barillas
Colegiado No. 8782

Ana Marcela Ruano Barillas
Ingeniera Industrial
Colegiado 8782

ASESORA



Como Catedrático Revisor del Trabajo de Graduación titulado **MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario **Luis Fernando Tenas López**, apruebo el presente trabajo y recomiendo la autorización del mismo.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Ing. Renaldo Girón Alvarado
COLGADO 3577

Ing. Renaldo Girón Alvarado
Catedrático Revisor de Trabajos de Graduación
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

Guatemala, febrero de 2017.

/mgp



REF.DIR.EMI.045.017

El Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el Visto Bueno del Revisor y la aprobación del Área de Lingüística del trabajo de graduación titulado **MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario **Luis Fernando Tenas López**, aprueba el presente trabajo y solicita la autorización del mismo.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Ing. José Francisco Gómez Rivera
DIRECTOR a.i.
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial



Guatemala, abril de 2017.

/mgp

Universidad de San Carlos
de Guatemala

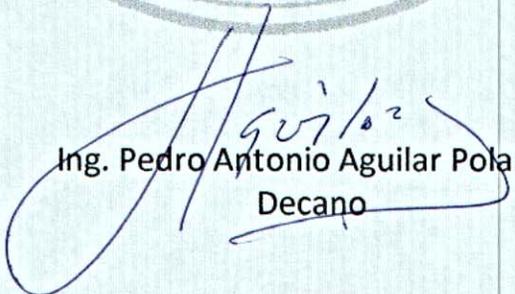


Facultad de Ingeniería
Decanato

DTG. 178.2017

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial, al Trabajo de Graduación titulado: **MEJORA DEL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRANULARES A TRAVÉS DE LA REDUCCIÓN DE TIEMPO DE MEZCLADO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA**, presentado por el estudiante universitario: **Luis Fernando Tenas López**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:


Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
Decano

Guatemala, abril de 2017

/gdech



ACTO QUE DEDICO A:

Dios	Por ser el ser supremo que se manifiesta en todos los órdenes de nuestra vida y sin el cual no hubiera podido concluir esta carrera.
Mi madre	Maribel Lopez, por ser la que me trajo al mundo y que me inculcó todos los principios y valores de esta vida y que siempre está conmigo.
Mi padre	Rudy Tenas, (q. e. p. d.), por ser siempre el soporte en toda la etapa de la vida de nuestra familia.
Mi hermano	Con todo mi cariño y para que siempre yo sea el ejemplo a seguir en el camino de su vida.
Mi familia en general	Abuelas, tíos, primos con mucho aprecio.

AGRADECIMIENTOS A:

**Universidad de San
Carlos de Guatemala**

Por ser la casa de estudios que me permitió formarme como un profesional con sus enseñanzas, principios y valores que brinda a todos por igual.

Facultad de Ingeniería

Por ser la que me brindó los conocimientos necesarios para ser una persona competitiva en el mundo de hoy.

**Mis compañeros de
estudio**

Por brindarme su amistad incondicional, enseñanzas y experiencias con las que compartimos juntos.

**Inga. Ana Marcela
Ruano Barillas**

Por su apoyo brindado en la etapa final de mi carrera.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	VII
LISTA DE SÍMBOLOS	XI
GLOSARIO	XIII
RESUMEN.....	XVII
OBJETIVOS.....	XIX
INTRODUCCIÓN	XXI
1. GENERALIDADES.....	1
1.1. La empresa farmacéutica	1
1.2. Reseña histórica.....	1
1.2.1. Ubicación	2
1.2.2. Misión	3
1.2.3. Visión.....	3
1.2.4. Política de calidad.....	4
1.2.5. Estructura de la empresa.....	4
1.3. Productos	7
1.3.1. Analgésico	7
1.3.2. Expectorante.....	8
1.3.3. Vitaminas	8
1.3.4. Antiácido.....	9
1.3.5. Betalactámicos	9
1.3.6. Solidos granulares	10
1.4. Mezclado	10
1.4.1. Tipos de mezcla según su homogeneidad	10
1.4.1.1. Mezcla positiva	11

	1.4.1.2.	Mezcla negativa	11
	1.4.1.3.	Mezcla neutra	11
1.5.		Índice de mezclado	11
	1.5.1.	Grado de mezcla	11
	1.5.2.	Variabilidad.....	12
	1.5.3.	Influencia del tiempo de mezclado	12
	1.5.4.	Mecanismos de mezclado	12
1.6.		Formas sólidas	12
	1.6.1.	Comprimidos	12
	1.6.2.	Cápsulas	13
	1.6.3.	Granulados.....	14
	1.6.4.	Sellos.....	14
	1.6.5.	Píldoras	14
	1.6.6.	Tabletas.....	14
	1.6.7.	Liofilizados.....	14
2.		SITUACIÓN ACTUAL	17
2.1.		Secuencia y proceso de manufactura	17
	2.1.1.	Preparación y herramientas	17
	2.1.2.	Distribución del área de trabajo.....	17
	2.1.3.	Diseño del trabajo	18
2.2.		Mezclado para sólidos granulares.....	20
	2.2.1.	Elementos de mezclas	20
	2.2.2.	Mezclas binarias.....	20
		2.2.2.1. Mezcla ordenada.....	21
		2.2.2.2. Mezcla aleatoria	21
2.3.		Mecanismos de mezclado.....	22
	2.3.1.	Mecanismo de convección	22
	2.3.2.	Mecanismo de difusión o dispersión	22

2.3.3.	Mecanismo por cizalla	23
2.4.	Factores que intervienen en el mezclado de sólidos	23
2.4.1.	Humedad	24
2.4.2.	Temperatura	24
2.4.3.	Selección del dispositivo de mezcladora	24
2.4.4.	Velocidad de mezclado.....	24
2.5.	Tipos de mezcladores.....	24
2.5.1.	Mezcladores de tambor rotatorio	24
2.5.2.	Mezcladores convectivos.....	26
2.5.3.	Mezcladores de tornillos	26
2.5.4.	Lechos fluidizados	27
2.6.	Diagrama del proceso.....	27
2.6.1.	Diagrama de operaciones.....	27
2.6.2.	Diagrama de recorrido	29
3.	PROPUESTA PARA MEJORAR EL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRAULARES	31
3.1.	Mejoras en la línea	31
3.1.1.	Método propuesto.....	31
3.1.2.	Observar	32
3.1.3.	Identificar	33
3.1.4.	Convertir	33
3.1.5.	Refinar	34
3.1.6.	Estandarizar.....	34
3.2.	Estudio de tiempos del método propuesto.....	34
3.3.	Diagrama de operaciones para el método propuesto	38
3.4.	Tiempo de mezclado	42
3.4.1.	Índice de mezcla (tiempo óptimo de mezcla).....	42
3.4.2.	Perfiles de mezclado	43

3.5.	Segregación	45
3.5.1.	Causas de la segregación	45
3.5.2.	Mecanismos de la segregación	47
3.5.3.	Reducción de segregación	49
3.5.4.	Intensidad de la segregación.....	50
3.6.	Elementos para la granulaci3n.....	52
3.6.1.	Compresi3n	52
3.6.2.	Torsi3n	53
3.6.3.	Flexi3n.....	53
3.7.	Pruebas para s3lidos granulares.....	53
3.7.1.	Densidad aparente	54
3.7.2.	Densidad consolidada	56
3.7.3.	3ndice de Haussner	56
3.7.4.	Porcentaje de porosidad.....	56
3.8.	Velocidad de flujo.....	57
3.8.1.	3ngulo de reposo	57
3.9.	An3lisis f3sicos.....	58
3.9.1.	Proceso de empaque	59
3.9.2.	Deformaci3n pl3stica.....	59
3.9.3.	Deformaci3n el3stica.....	60
4.	IMPLEMENTACI3N DE LA PROPUESTA	61
4.1.	Administraci3n de indicadores	61
4.1.1.	Indicadores del proceso de producci3n.....	61
4.2.	Delimitaci3n de campo de estudio	63
4.2.1.	3rea de bodega.....	63
4.2.2.	3rea de selecci3n de materia prima	65
4.2.3.	3rea de producci3n	67
4.3.	Recursos humanos disponibles	72

4.3.1.	Jefe de producción	72
4.3.2.	Jefe de control de calidad	73
4.3.3.	Operarios	74
4.4.	Recursos materiales disponibles	74
4.4.1.	Equipo	74
4.4.2.	Cristalería	78
4.4.3.	Reactivos	79
4.5.	Técnica cuantitativa	80
4.6.	Recolección y ordenamiento de la información	83
4.7.	Control	85
4.7.1.	Seguimiento	88
4.7.2.	Estandarización	89
4.8.	Medición y verificación.....	90
4.8.1.	Riesgo y molestias de tipo térmico	90
4.8.2.	Ruido	93
4.8.3.	Iluminación del puesto de trabajo	95
4.8.4.	Diseño del puesto de trabajo	95
4.9.	Administración de mantenimiento.....	98
4.9.1.	Mantenimiento autónomo	98
4.9.2.	Rutinas de mantenimiento	99
5.	SEGUIMIENTO DE LA PROPUESTA.....	103
5.1.	Auditorías	103
5.1.1.	Auditorías internas.....	103
5.1.2.	Auditorías externas.....	103
5.2.	Análisis financiero de la propuesta	106
5.2.1.	Valor presente neto	107
5.2.2.	Tasa interna de retorno	109
5.2.3.	Beneficio costo	110

CONCLUSIONES..... 113
RECOMENDACIONES 115
BIBLIOGRAFÍA..... 117
ANEXOS..... 119

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Ubicación de la empresa.....	2
2.	Organigrama de la empresa.....	5
3.	Analgésico.....	7
4.	Expectorante	8
5.	Suspensión inyectable en viales	9
6.	Comprimidos	13
7.	Cápsulas	13
8.	Áreas de trabajo	18
9.	Laboratorio de microbiología	19
10.	Área de producción	19
11.	Tipos de mezclas binarias.....	21
12.	Mecanismo de convección	22
13.	Mecanismo de difusión o dispersión	23
14.	Mezcladores de tambor: a) cilindro horizontal, b) de doble cono, c) cono en V, d) cono en Y.....	25
15.	Mezclador de cintas	26
16.	Mezcladores de tornillo	26
17.	Mezclador de lecho fluidizado	27
18.	Diagrama de operaciones	28
19.	Área de empaque.....	33
20.	Calificación por nivelación sistema Westinghouse.....	37
21.	Diagrama de operaciones para empaque de productos.....	41
22.	Tiempo óptimo de mezcla	43

23.	Perfiles de mezclado.....	44
24.	Segregación por distribución del tamaño de la partícula	46
25.	Segregación por diferencia de densidad de las partículas.....	46
26.	Segregación por desigualdad de formas de las partículas	47
27.	Segregación de partículas	48
28.	Mecanismos de segregación	48
29.	Cromatograma de la muestra núm. 1, lote núm. 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos	55
30.	Obtención de cono por método dinámico	58
31.	Obtención de cono por método estático	58
32.	Deformación	59
33.	Forjado (unión de granos).....	60
34.	Área de recepción.....	64
35.	Almacenamiento materia prima	64
36.	Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial.....	65
37.	Cálculo de luminarias.....	66
38.	Área de devoluciones	67
39.	Baño ultrasónico	75
40.	Equipo de filtración al vacío	75
41.	Equipo de filtración al vacío para fase móvil.....	76
42.	Balanza analítica.....	76
43.	Contenedor de doble cono.....	77
44.	Esquema de un equipo HPLC- cromatógrafo	77
45.	Determinación del índice de mezcla. Proceso de producción de compresión directa.....	84
46.	Desviación estándar vrs. tiempo de mezclado; fármaco núm. 1 (1 ingrediente activo)	85
47.	Desviación estándar vrs. tiempo de mezclado; fármaco núm. 2 (2 ingrediente activo)	86

48.	Desviación estándar vrs. tiempo de mezclado; fármaco núm. 3 (5 ingrediente activo).....	87
49.	Tiempo de mezclado optimo	89
50.	Valores límite del índice WBGT	93
51.	Puntos de medición de ruido.....	94
52.	Área de empaque.....	96
53.	Condiciones para realizar trabajos sentado	97

TABLAS

I.	Análisis de operaciones	31
II.	Observaciones	32
III.	Tabla westinghouse	36
IV.	Tiempo de operación del diseño con base en el método Westinghouse	37
V.	Tolerancias o concesiones para determinar tiempos estándares	38
VI.	Aprobación del proceso de empaque de productos	40
VII.	Datos del cromatograma del lote núm. 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos	55
VIII.	Bitácora de trabajo por línea de empaque	61
IX.	Resumen de eficiencia por semana	62
X.	Resumen de eficiencia por línea	62
XI.	Retrasos en línea	62
XII.	Perfil del jefe de producción	73
XIII.	Perfil del jefe de control de calidad	73
XIV.	Perfil del operario	74
XV.	Cristalería.....	78

XVI.	Áreas de los picos de los distintos ingredientes de cada muestra del fármaco analizada.....	80
XVII.	Porcentaje de pureza de los estándares del fármaco	82
XVIII.	Concentración de las muestras según el fármaco analizado	83
XIX.	Tiempo óptimo de mezclado de cada uno de los fármacos analizados.....	88
XX.	Evaluación del tiempo establecido de mezclado en base al estudio realizado	88
XXI.	Cantidad de componente presente en la muestra según el tiempo de mezclado	90
XXII.	Mantenimiento autónomo	98
XXIII.	Hoja de control para auditoria.....	105

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
pH	Acidez activa (potencial de hidrógeno)
ASA	Ácido acetil salicílico
cm	Centímetros
s²	Desviación estándar
STD	Estándar de las muestras
°C	Grados centígrados
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i> (cromatografía líquida de alta resolución)
m	Metro
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
min	Minutos
M	Molaridad (mol/L)
W/V	Peso por volumen (g/mL)
%	Porcentaje
Q	Quetzales
s	Segundos
tab	Tabletas
t	Tiempo
USP	<i>United States Pharmacopeial Convention</i> (Farmacopea de Estados Unidos)

GLOSARIO

Ácido acetilsalicílico	Conocido popularmente como aspirina, se utiliza como antiinflamatorio, analgésico, y antipirético.
Auditoría	Es el examen crítico y sistemático que realiza una persona o grupo de personas independientes del sistema auditado, dirigidos hacia una persona, organización, sistema, proyecto o producto, con el objeto de emitir una opinión independiente y competente.
Componente	Se trata de elementos que, a través de algún tipo de asociación o contigüidad, dan lugar a un conjunto uniforme.
Cromatografía	Método físico de separación de componentes en una mezcla que permite identificar y determinar las cantidades de dichos componentes.
Densidad	La densidad es una propiedad física característica de cualquier materia, con su magnitud que expresa la relación entre la masa y el volumen de un cuerpo (m/v); es decir, la cantidad de materia que tiene un cuerpo en una unidad de volumen.

Fármaco	Un fármaco es aquella sustancia química purificada que se utiliza para el tratamiento, la cura, la prevención o el diagnóstico de un proceso fisiológico no deseado.
Informe 32-92	Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos con el fin de que cumplan con las normas de calidad.
Mezcla	Es la formación por dos o más componentes unidos, pero no combinados químicamente; cada uno de sus componentes mantiene su identidad y propiedades químicas.
Mezcla homogénea	Las mezclas homogéneas o uniformes son aquellas en las que la composición es la misma en toda la muestra.
Mezcla heterogénea	Una mezcla heterogénea es aquella que posee una composición no uniforme en la cual se pueden distinguir a simple vista sus componentes y está formada por dos o más sustancias
Muestra	Es una parte o una porción de un conjunto de elementos que permiten ser analizados y tomar las decisiones más convenientes.

Reactivos	Se denomina reactivo a aquella sustancia que se emplea con el objetivo de descubrir la presencia de otra sustancia.
Segregación	Significa que un objeto es separado de un conjunto de objetos con la misma característica pero que presentan alguna falla que no le permita formar parte del todo del que fue extraído.
Solido granular	Es aquella que está formada por un conjunto de partículas macroscópicas sólidas lo suficientemente grandes para que la fuerza de interacción entre ellas sea la de fricción.
Tiempo estándar	Es el patrón que mide el tiempo requerido para terminar una unidad de trabajo, utilizando método y equipo estándar, por un trabajador que posee la habilidad requerida, desarrollando una velocidad normal que pueda mantener día tras día, sin mostrar síntomas de fatiga.

RESUMEN

El trabajo de tesis consiste en determinar el tiempo óptimo de mezclado de fármacos sólidos granulares de una industria farmacéutica. Dicho estudio se realizará con tres fármacos sólidos granulares (efervescentes), siendo uno de ellos unicomponente y dos multicomponentes; el ácido acetil salicílico el ingrediente activo en común de los tres.

El estudio del tiempo óptimo de mezclado consistirá en un análisis cromatográfico de las muestras. Para lo cual se establece un tiempo de treinta minutos por lote, dividido en intervalos iguales de tiempo de cinco minutos, en los cuales se tomaron cinco muestras aleatorias dentro del contenedor con un total de seis tiempos y treinta muestras por lote (dato proporcionado por la Gerencia de producción de la empresa en estudio).

Es importante que los tiempos de mezclado de los fármacos se reajusten ya que el tiempo actual sobrepasa el tiempo requerido y necesario para obtener una mezcla homogénea del principio activo y sus excipientes. Genera de esta forma una etapa de segregación de cada uno de los fármacos, lo cual no permite generar una distribución homogénea del principio activo y sus excipientes.

OBJETIVOS

General

Mejorar el índice de mezcla de fármacos sólidos granulares a través de la reducción de tiempo de mezclado para una empresa farmacéutica.

Específicos

1. Identificar la situación actual de la empresa en el proceso de elaboración de fármacos sólidos.
2. Determinar el índice de mezcla actual de un fármaco efervescente unicomponente y dos multicomponentes para la obtención de una mezcla homogénea.
3. Reajustar los tiempos actuales de mezclado para que cumplan con el tiempo óptimo.
4. Identificar los métodos para controlar los procesos de elaboración de fármacos sólidos.
5. Realizar el análisis financiero de la propuesta para la empresa.
6. Establecer las medidas de control para el área de producción en la fabricación de fármacos sólidos.

7. Determinar las operaciones para que los operarios trabajen bajo procedimientos estándares.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la empresa, se dedica a la fabricación y distribución de medicamentos para hospitales públicos y privados, clínicas privadas, sanatorios en toda la república de Guatemala y el sur de México, El Salvador y Honduras.

En el área de preparación de mezcla de sólidos granulares las operaciones de mezclado han estado basadas en la disposición aleatoria de los componentes; no existe un orden para la selección de cada elemento, lo que genera demoras en el proceso de mezclado, cambio en la densidad de las partículas, humedad de los materiales y los parámetros del mezclador tienen variación. Por cual se generan demoras en la línea de producción de sólidos granulares.

La determinación del tiempo óptimo de mezclado puede ser un gran problema al momento de trabajar con sólidos granulares ya que estos tienden a segregarse si el tiempo de mezclado sobrepasa el tiempo óptimo; además, factores como el tamaño de partícula, forma y peso específico de las partículas, cantidad de activos y excipientes de una mezcla pueden afectar el tiempo de mezcla (también la cantidad de activos y excipientes dentro de una misma mezcla). El tiempo óptimo de mezcla se obtendrá al momento de obtener una mezcla homogénea ordenada.

1. GENERALIDADES

1.1. La empresa farmacéutica

La empresa farmacéutica en estudio es una empresa guatemalteca, con presencia en Centroamérica, que se dedica a la fabricación de medicamentos.

Cuenta con instalaciones industriales y unidades de investigación y desarrollo equipadas con moderna infraestructura y tecnología, diseñadas para cumplir con la normativa internacional de buenas prácticas de manufactura, respaldados con la certificación de la OMS informe 32-92, la cual coloca al laboratorio dentro de los primeros de la región que cumple con estándares internacionales de calidad y le permite incursionar en el mercado latinoamericano y del Caribe. En las instalaciones se desarrollan y producen más de 300 millones de unidades anuales de diferentes productos para atender a instituciones, hospitales, médicos y pacientes de la región.

1.2. Reseña histórica

La empresa inicia operaciones en 1992, con el objeto de fabricar productos farmacéuticos para hospitales públicos y privados, clínicas, sanatorios.

La empresa cuenta con más de 8 400 m² de construcción más una ampliación de 2 000 m² de los nuevos almacenes, fábrica de envases PET y litografía, las cuales están diseñadas para cumplir con la normativa

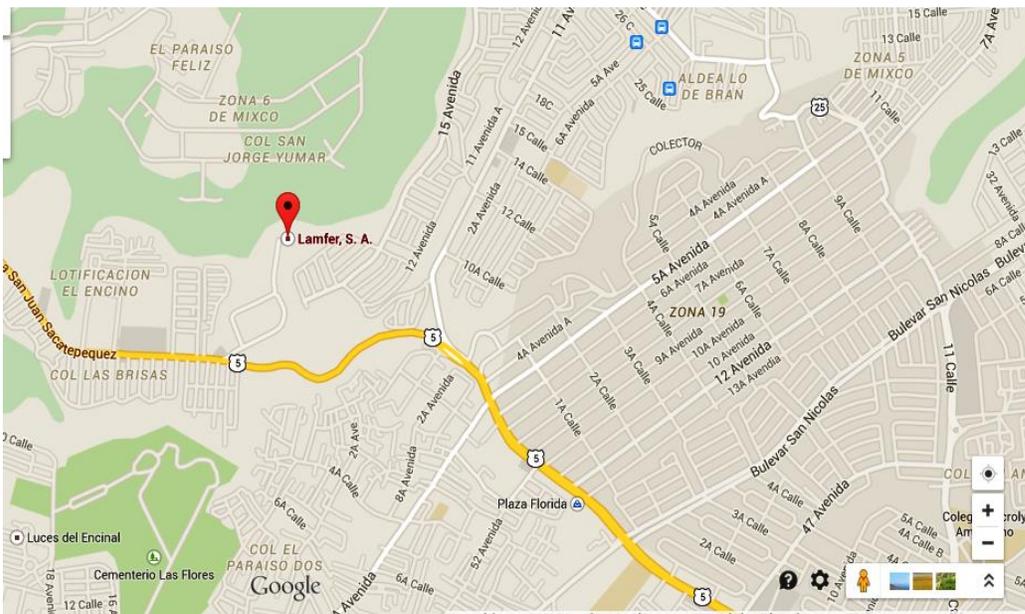
internacional de buenas prácticas de fabricación. Esto permite incursionar al mercado latinoamericano y del Caribe.

La empresa ha desarrollado más de 400 fórmulas, con estudios de estabilidad y perfiles de disolución, lo que la ha posicionado como una de las diez mayores plantas farmacéuticas de Centro América.

1.2.1. Ubicación

Actualmente en Guatemala hay una empresa de fabricación y distribución de medicamentos para Guatemala y los departamentos; la empresa está situada en el km. 16,5 carretera a San Juan Sacatepéquez. Complejo Industrial Mixco Norte, lote 24.

Figura 1. Ubicación de la empresa



Fuente: *Google Earth*. <https://www.google.com.gt/maps> Consulta: 7 de noviembre de 2015.

1.2.2. Misión

La misión es la razón de ser de la empresa, el motivo por el cual existe. Es la determinación de las funciones básicas que la empresa va a desempeñar en un entorno determinado para conseguir tal misión.

En la misión se define: la necesidad a satisfacer, los clientes a alcanzar, productos y servicios a ofertar.

La misión de la empresa:

- Prolongar y mejorar la calidad de vida de la población a través de la fabricación y comercialización de productos de óptima calidad, seguros, efectivos y accesibles.
- Ofrecer a los clientes y socios comerciales innovación continua, excelencia y eficiencia en el servicio.
- Trabajar en equipo en busca de la excelencia, dentro de un marco de respeto, honestidad, integridad, responsabilidad, y perseverancia.
- Promover el desarrollo y capacitación de los colaboradores, brindándoles siempre un trato y remuneración justos.
- Con el trabajo tesonero, proyección a la comunidad y empeño en proteger el medio ambiente, se contribuiremos al desarrollo de los países en que se está presentes¹.

1.2.3. Visión

La visión, se refiere a lo que la empresa quiere crear, la imagen futura de la organización.

La visión es creada por la persona encargada de dirigir la empresa, quien tiene que valorar e incluir en su análisis muchas de las aspiraciones de los agentes que componen la organización, tanto interna como externa.

La visión de la empresa es: “en un término de 10 años, Grupo Lamfer será una corporación farmacéutica reconocida a nivel latinoamericano, comprometida a prolongar y mejorar la calidad de vida de la población de los países en que estemos presentes.”²

¹ WADE P., Ainley. *Manual del excipiente farmacéutico*. p 21.

² *Ibíd.*

1.2.4. Política de calidad

La política de calidad de la empresa es comercializar a nivel nacional e internacional productos farmacéuticos de alta calidad, cumpliendo con los requisitos del producto y la legislación aplicable a la empresa, con personal competente y orientado a mejorar continuamente el servicio a sus clientes internos, externos, proveedores y demás partes interesadas, asegurando la satisfacción de sus necesidades y expectativas.

Para lo cual se compromete a lograr los siguientes objetivos:

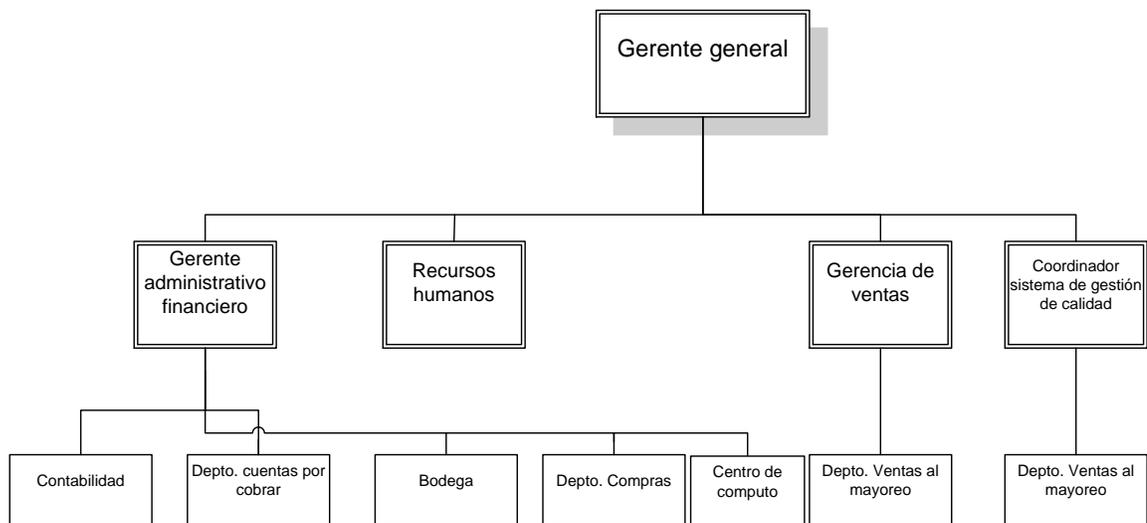
- Mantener y mejorar los programas de atención y servicio postventa a sus clientes externos.
- Analizar continuamente las necesidades del mercado con el fin de desarrollar productos innovadores.
- Fomentar y consolidar las competencias corporativas y técnicas de su personal, requeridas para el cargo y para su desarrollo.
- Fortalecer el bienestar, la calidad de vida y el desarrollo integral de sus colaboradores.
- Incrementar, a través del mejoramiento continuo, el nivel de gestión de los procesos de la empresa.

1.2.5. Estructura de la empresa

La estructura organizacional de la empresa se muestra a través de un organigrama. El cual es una representación gráfica de la estructura de una organización, es decir, muestra la estructura departamental y las relaciones jerárquicas entre los distintos puestos. El tipo de organigrama utilizado dentro de la

empresa es un organigrama vertical. Esta muestra las jerarquías en forma de pirámide de arriba hacia abajo. Ver figura 2.

Figura 2. **Organigrama de la empresa**



Fuente: elaboración propia.

- **Puestos y funciones**
 - Gerencia general: en esta área se coordinan las actividades administrativas de la empresa, entre sus principales: funciones están el contratar todas las posiciones gerenciales realizar evaluaciones periódicas acerca del cumplimiento de las funciones de los diferentes departamentos; planear metas a corto y largo plazo orientado a objetivos y entregar las proyecciones de los objetivos para la aprobación de los gerentes corporativos; coordinar con las oficinas administrativas asegurando que los registros y sus análisis se están llevando correctamente; mantener buenas relaciones con los clientes, gerentes corporativos y

proveedores para mantener el buen funcionamiento de la empresa.

- Recursos humanos: área encargada de seleccionar, contratar, formar, emplear y retener a los colaboradores de esta empresa; labores que son ejecutadas por profesionales en esta rama, apoyados por la alta dirección de la organización; su principal objetivo es alinear las políticas de la empresa con el personal que allí labora.
- Gerente administrativo financiero: encargado de realizar las compras de suministros y demás requerimientos que necesite la empresa; realizará la toma de decisiones financieras, planeación, toma de decisiones sobre inversiones y financiamiento a corto y largo plazo, además realizará el análisis de los pronósticos financieros y preparará los planes y presupuestos financieros de la empresa.
- Gerente de ventas: responsable de supervisar y controlar a los vendedores; realizar el control de la gestión de los vendedores; encargado de la formación del personal del departamento de ventas al mayoreo, elaborar informes cuantitativos y cualitativos con respecto a las ventas.
- Coordinador de sistema de gestión de la calidad: responsable de brindar soporte al gerente general en la gestión del sistema de administración de calidad para que el mismo se mantenga debidamente establecido. Responsable de realizar las auditorías internas de la empresa y el control y verificación de los

medicamentos y suministros que ingresan por compra a la bodega.

1.3. Productos

En la planta de producción de la empresa en estudio se fabrican diferentes productos farmacéuticos los cuales se describen a continuación.

1.3.1. Analgésico

El analgésico son medicamentos que suprime o disminuye la sensación dolorosa sin que se provoque una pérdida de la conciencia. Los analgésicos pueden ser centrales, cuando actúan sobre el sistema nervioso central (morfina), o periféricos, cuando actúan sobre el sistema nervioso periférico (paracetamol o fenacetina).

Figura 3. Analgésico



Fuente: elaboración propia.

1.3.2. Expectorante

Los expectorantes son usados para tratar la tos con flemas (tos productiva). Estos ayudan al cuerpo a deshacerse del exceso de flema haciéndola más ligera y más líquida.

Figura 4. Expectorante



Fuente: elaboración propia.

1.3.3. Vitaminas

Las vitaminas son sustancias que el cuerpo necesita para crecer y desarrollarse normalmente. El organismo necesita trece vitaminas.

Son las vitaminas A, C, D, E, K y las vitaminas B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, biotina, vitamina B-6, vitamina B-12 y folato o ácido fólico).

Cada vitamina tiene funciones específicas. Si tiene bajos niveles de determinadas vitaminas puede desarrollar una enfermedad por deficiencia. Por

ejemplo, si no recibe suficiente vitamina D podría desarrollar raquitismo. Algunas vitaminas pueden ayudar a prevenir los problemas médicos. La vitamina A previene la ceguera nocturna.

1.3.4. Antiácido

Los antiácidos, reducen el efecto de (neutralizar) el ácido en el estómago. Pueden proporcionar un alivio rápido y a corto plazo.

1.3.5. Betalactámicos

En la planta de productos betalactámicos se fabrican:

- Polvos para solución o suspensión inyectable en viales.
- Sólidos orales como tabletas, tabletas cubiertas, cápsulas y gránulos para suspensiones orales.

Figura 5. **Suspensión inyectable en viales**



Fuente: elaboración propia.

1.3.6. Sólidos granulares

Son preparaciones sólidas que consisten en granos de forma irregular con tamaño bastante uniforme, la dosificación se requiere según el volumen del fármaco.

1.4. Mezclado

La operación unitaria de mezclado es una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados para la formación de un producto homogéneo, en el que cada partícula de cualquiera de los componentes esté lo más cerca posible de otra partícula de un ingrediente diferente. Si esto se consigue se obtendrá una mezcla ideal, lo cual en la práctica no se logra obtener.³

El grado de idealidad que se desee alcanzar dependerá del tipo de producto a fabricar y del objetivo de la operación. La función de estas mezclas en la industria farmacéutica consiste en asegurar una distribución adecuada del principio activo y un aspecto homogéneo, por lo que el grado de idealidad debe ser elevado.

1.4.1. Tipos de mezcla según su homogeneidad

Según la homogeneidad de las mezclas éstas se pueden dividir en tres tipos:

³ WADE P., Ainley. *Manual del excipiente farmacéutico*. p 21.

1.4.1.1. Mezcla positiva

Es una mezcla que se genera espontáneamente e irreversiblemente además de aproximarse a una mezcla perfecta. Ejemplos de estas mezclas son los jarabes (mezcla líquida).⁴

1.4.1.2. Mezcla negativa

Las moléculas tienden a separarse, por lo cual se necesita cierto grado de energía continua para lograr conservar la dispersión adecuada (emulsiones o suspensiones).⁵

1.4.1.3. Mezcla neutra

El comportamiento de esta mezcla es estático, es decir, las moléculas no tienden a mezclarse ni a segregarse una vez lograda la mezcla. Estas mezclas son típicas en la mayoría de las mezclas de sólidos.⁶

1.5. Índice de mezclado

Son parámetros utilizados para caracterizar el grado de mezcla alcanzado, es decir, el grado de homogeneidad.

1.5.1. Grado de mezcla

La variabilidad se cuantifica a través de la desviación estándar de la media de un número de muestras suficientemente elevado.

⁴ *Mezclado y segregación*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>. Consulta: 11 octubre de 2016.

⁵ *Ibíd.*

⁶ *Ibíd.*

1.5.2. Variabilidad

Es la garantía de la calidad del producto farmacéutico, se deriva de la localización del mezclado.

1.5.3. Influencia del tiempo de mezclado

El tiempo de mezclado influye en el fármaco en la granulación que tenga para el proceso de fabricación.

1.5.4. Mecanismos de mezclado

Dentro del mezclado de sólidos se pueden encontrar tres mecanismos:

- De convección
- De dispersión o difusión
- Por esfuerzos de corte

1.6. Formas sólidas

A continuación, se presenta las diferentes formas sólidas de los medicamentos.

1.6.1. Comprimidos

Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen

constante de partículas. Se administran generalmente por deglución aunque se pueden dar otras posibilidades.

Figura 6. **Comprimidos**



Fuente: elaboración propia.

1.6.2. **Cápsulas**

Las cápsulas son preparaciones de consistencia sólida formadas por un receptáculo duro o blando, de forma y capacidad variable, que contienen una unidad posológica de medicamento.

Figura 7. **Cápsulas**



Fuente: elaboración propia.

1.6.3. Granulados

Agregados de partículas de polvos que incluyen principios activos, azúcares y coadyuvantes diversos. Se presentan en forma de pequeños granos de grosor uniforme, forma irregular y más o menos porosidad. Existen granulados de distintos tipos: efervescentes, recubiertos, gastrorresistentes y de liberación modificada.

1.6.4. Sellos

Son cápsulas con un receptáculo de almidón. Prácticamente, han sido desplazados por las cápsulas duras.

1.6.5. Píldoras

Preparaciones sólidas y esféricas destinadas a ser deglutidas íntegramente. Cada unidad contiene uno o más principios activos interpuestos en una masa plástica. Se encuentran en franco desuso habiendo sido desplazadas por los comprimidos y cápsulas.

1.6.6. Tabletas

Forma farmacéutica sólida dosificación unitaria, preparadas por molde que contienen principios activos y excipientes.

1.6.7. Liofilizados

La liofilización es un proceso que consiste en desecar un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del hielo bajo vacío. Es, por

lo tanto, el paso directo del hielo (sólido) a gas (vapor), sin que en ningún momento aparezca el agua en su estado líquido. Se obtiene una masa seca, esponjosa, de más o menos el mismo tamaño que la masa congelada original, mejorando su estabilidad y siendo fácilmente redisuelta en agua.

2. SITUACIÓN ACTUAL

2.1. Secuencia y proceso de manufactura

Para la secuencia de los procesos de manufactura, la empresa cuenta con un sistema de control de inventarios de materias primas e insumos para lo cual utilizan el sistema de ABC.

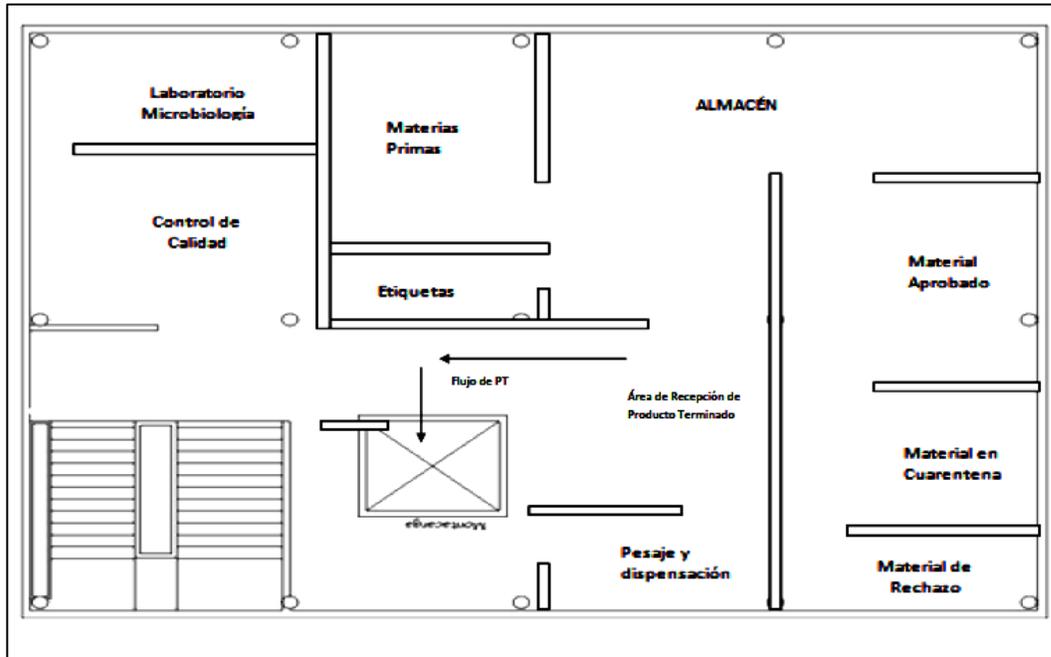
2.1.1. Preparación y herramientas

Para la preparación y uso de herramientas, el departamento de producción determina la cantidad de herramientas a utilizar con base en la cantidad de producción a realizar de los diferentes productos que se fabrican; así como la mano de obra requerida, capacidad de la máquina, tiempos de preparación.

2.1.2. Distribución del área de trabajo

El objetivo principal del departamento de producción, es desarrollar un sistema de producción que permita la manufactura del número deseado de productos con la calidad deseada al menor costo.

Figura 8. **Áreas de trabajo**



Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAT.

2.1.3. **Diseño del trabajo**

Para el diseño de trabajo se basan en la Norma OSHA 18000, para el diseño de estaciones de trabajo ergonómicas.

- El laboratorio microbiológico cuenta con equipo y tecnología de punta, con sistemas de inocuidad en el manejo de muestras y desarrollo de fórmulas médicas; además, estudia los microorganismos para la prevención de enfermedades.

Figura 9. **Laboratorio de microbiología**



Fuente: elaboración propia.

- En el área de producción se cuenta con áreas señaladas para cada estación de trabajo, con señales de prevención, emergencia y uso de equipo de protección personal.

Figura 10. **Área de producción**



Fuente: elaboración propia.

2.2. Mezclado para sólidos granulares

El mezclado puede variar según el tipo de partícula que se esté mezclando. Las partículas que pueden fluir se segregan naturalmente. Por ejemplo, en una bolsa de granola las partículas más grandes se encuentran generalmente en la parte superior, mientras que las pequeñas tienden a encontrarse en la parte inferior de la misma. En el caso de las mezclas de gases y líquidos si se dejan cierto tiempo tienden a alcanzar la homogeneidad, mientras que en el caso de una mezcla sólida esta homogeneidad nunca se alcanza ya que tiende a segregarse.

2.2.1. Elementos de mezclas

En una industria farmacéutica de sólidos, los medicamentos están compuestos generalmente de más de un componente o excipiente, además, de su principio activo; por lo cual se debe buscar la forma en la cual la fórmula establecida para cada uno de los medicamentos presenta una distribución homogénea. Para lo cual se hace uso de la operación unitaria del mezclado la cual es fundamental para dicha industria.

2.2.2. Mezclas binarias

El sistema físico de una mezcla sólida es muy complejo ya que puede estar constituida por uno o más componentes lo cual puede implicar diferencias en forma, tamaño y densidad. por ello existen diversos tipos de mezclas: ordenada y aleatoria.

2.2.2.1. Mezcla ordenada

En este tipo de mezcla todos los componentes son dependientes entre sí, generalmente se dan en mezclas de sólidos cohesivos en la cual donde un componente actúa como portador de las partículas de otro componente. Este tipo de mezcla genera una mezcla perfecta, es decir, partículas de igual tamaño y distinto color. Este tipo de mezcla indica que independientemente de la región donde se tome la muestra, se encontrará la misma proporción de partículas negras y blancas. Este tipo de mezcla generalmente es imposible lograrla en la práctica.

2.2.2.2. Mezcla aleatoria

En este tipo de mezcla, la probabilidad de encontrar una partícula de un componente en una muestra es proporcional al número de partículas del mismo en la mezcla total.

Figura 11. Tipos de mezclas binarias



Fuente: *Mezclado y segregación*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 11 de octubre de 2016.

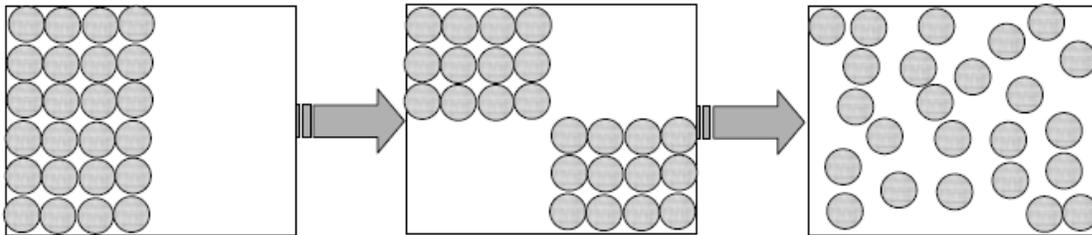
2.3. Mecanismos de mezclado

A continuación, se presentan los diferentes tipos de mecanismos de mezclado.

2.3.1. Mecanismo de convección

El mecanismo de convección en sólidos es el mecanismo más rápido y eficiente. Dicho mecanismo implica el movimiento de gran cantidad de partículas de un componente en bloques a regiones ocupadas por otro componente.

Figura 12. Mecanismo de convección

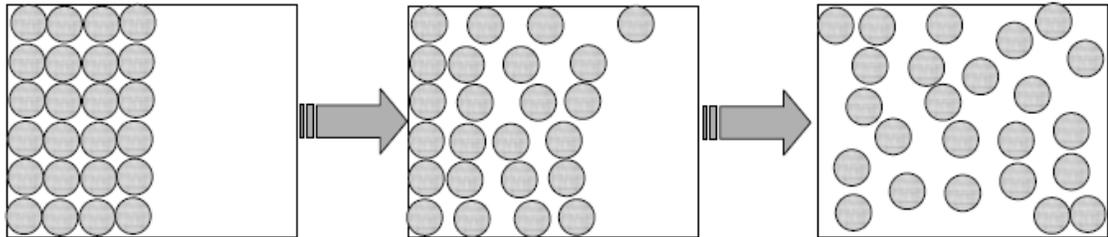


Fuente: *Mezclado de sólidos*. http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf. Consulta: 7 de noviembre de 2015.

2.3.2. Mecanismo de difusión o dispersión

Este tipo de mecanismo se produce cuando se da el movimiento aleatorio individual de las partículas. Con este tipo de mecanismo se logra obtener una mezcla homogénea a escala microscópica.

Figura 13. **Mecanismo de difusión o dispersión**



Fuente: *Mezclado de sólidos*. http://personal.us.es/mfarevalo/recursos/tec_far/mezclado_solidos.pdf. Consulta: 7 de noviembre de 2015.

2.3.3. Mecanismo por cizalla

En este tipo de mecanismo se produce un plano de deslizamiento entre distintas regiones de la muestra. Este tipo de mecanismo es recomendable en el caso de sólidos cohesivos ya que poseen paletas que ejercen esfuerzos de corte a la mezcla.

En la industria es común que en el mezclador se lleve a cabo más de un mecanismo durante el proceso de mezclado.

2.4. Factores que intervienen en el mezclado de sólidos

A continuación, se presentan los factores que intervienen en el mezclado de sólidos.

2.4.1. Humedad

La cantidad de humedad en la fórmula de mezclado repercute en la disolución de partículas sólidas.

2.4.2. Temperatura

La mezcla sólida necesita una temperatura de fusión para su homogenización.

2.4.3. Selección del dispositivo de mezcladora

La selección del dispositivo mezcladora debe darse en función de la homogeneidad que se busca darle al fármaco sólido.

2.4.4. Velocidad de mezclado

La velocidad de mezclado debe darse en función de la homogeneidad que se busca darle al fármaco sólido.

2.5. Tipos de mezcladores

A continuación, se presentan los diferentes tipos de mezcladores en la empresa en estudio.

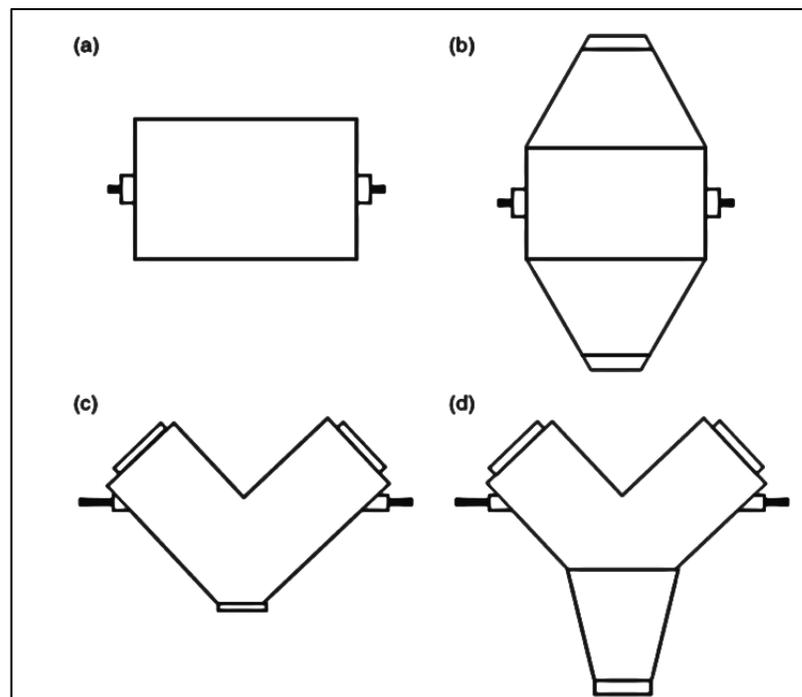
2.5.1. Mezcladores de tambor rotatorio

El mezclador de tambor giratorio es utilizado en el mezclado de aditivos y microelementos en el sector productor de químicos, farmacéuticos, pinturas,

fertilizantes, alimentos y otros. Se caracteriza por su alta uniformidad de mezcla, buena hermeticidad, no genera residuos, no produce ruido y no genera contaminación. Este mezclador es producido a partir de acero inoxidable o acero al carbono. A continuación, se presentan varios tipos de mezcladores rotatorios.

Aunque en este tipo de mezcladores existe un mecanismo conectivo, el mecanismo predominante es el difusivo, es decir, que se produce segregación. Por la razón se deben colocar *baffles* en su interior para evitar que se segregue la mezcla.

Figura 14. **Mezcladores de tambor: a) cilindro horizontal, b) de doble cono, c) cono en V, d) cono en Y**



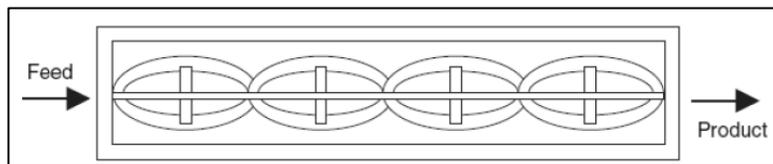
Fuente: *Mezclado y segregación*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 11 de octubre de 2016.

2.5.2. Mezcladores convectivos

En este tipo de equipos la circulación de sólidos se logra dentro de carcasas estáticas en las que se disponen paletas que rotan. El mecanismo principal de mezclado es la convección, sin embargo, también se produce difusión y movimiento por esfuerzos de corte.

Figura 15. **Mezclador de cintas**



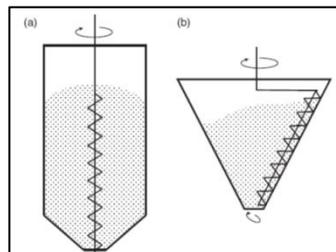
Fuente: *Mezclado y segregación*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 11 de octubre de 2016.

2.5.3. Mezcladores de tornillos

En este tipo de mezcladora el material es elevado desde el fondo a través de los tornillos y desplazado hacia el tope.

Figura 16. **Mezcladores de tornillo**



Fuente: *Mezclado y segregación*. <http://www.criba.edu.ar/cinetica/solidos/Capitulo10.pdf>.

Consulta: 11 de octubre de 2016.

2.5.4. Lechos fluidizados

Su mecanismo predominante es la convección. En este equipo se puede llevar a cabo más de una operación unitaria, por ejemplo, recubrimiento, enfriamiento y mezclado.

Figura 17. **Mezclador de lecho fluidizado**



Fuente: *Cooperación farmacéutica*. <http://tecnologia-farmaceutica.blogspot.com/2013/01/tecnologia-farmaceutica-i-bienvenida.html>. Consulta: 7 de noviembre de 2015.

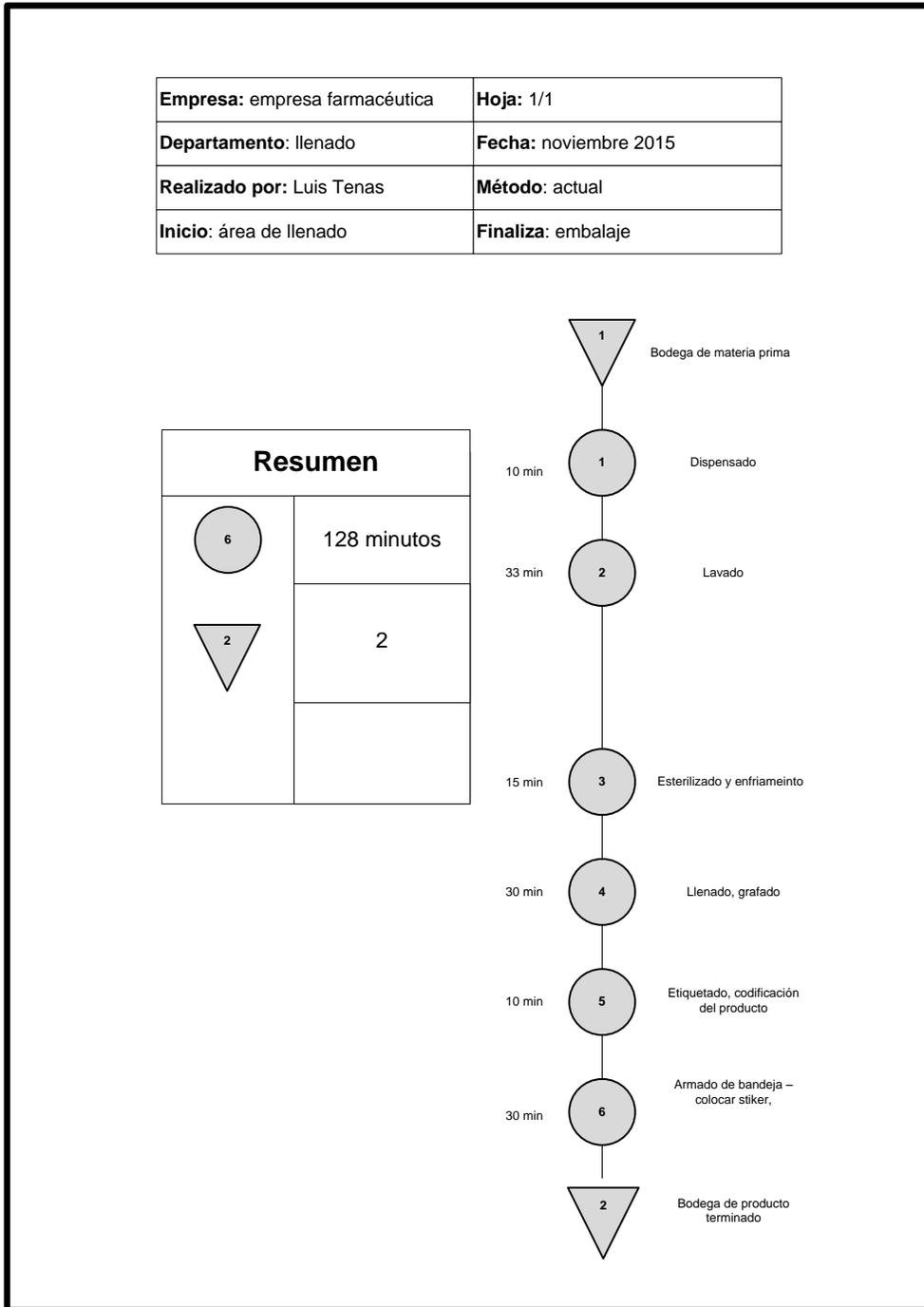
2.6. Diagrama del proceso

A continuación, se presenta los diagramas de operaciones y recorrido del proceso de producción.

2.6.1. Diagrama de operaciones

Se representa el diagrama operaciones de la línea de sólidos.

Figura 18. Diagrama de operaciones

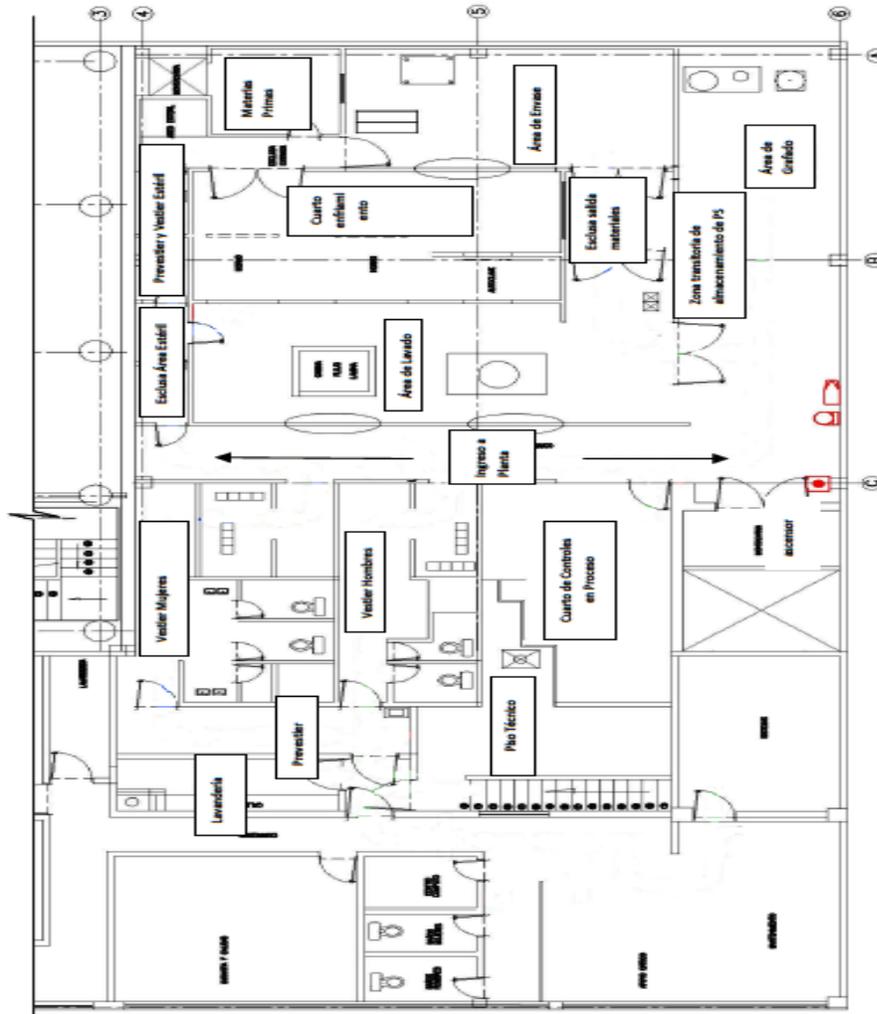


Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Visio 2013.

2.6.2. Diagrama de recorrido

A continuación, se presenta el diagrama de recorrido del proceso.

Empresa: empresa farmacéutica	Hoja 1 / 1
Departamento: producción	Fecha: noviembre de 2015
Realizado por: Luis Tenas	Método: actual
Inicio: área de llenado	



Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Visio.

3. PROPUESTA PARA MEJORAR EL ÍNDICE DE MEZCLA DE FÁRMACOS SÓLIDOS GRAULARES

3.1. Mejoras en la línea

Para las mejoras en la línea de producción se debe tomar medidas en los diferentes puntos en los cuales el medicamento pasa para su empaque final.

Tabla I. Análisis de operaciones

Área	Secuencia del proceso. Situación actual de operaciones.	Acciones a tomar. Propuesta para mejorar operaciones.	Distribución de planta
Blisteado	Es la primera operación del empaque por lo cual la máquina trabaja a un ritmo de 30 cápsulas, equivalente a tres blíster cada 3,1 segundos.	La preparación de la máquina se realiza por la mañana o posterior a finalizar el proceso de cualquier medicamento. Se deben lavar y sanitizar las partes de la máquina para no contaminar el medicamento.	La operación de blisteado se realiza en el área de producción. El blíster es enviado a través de una banda para el área de empaque
Revisión	Verifica que las capsulas y/o comprimidos estén en buen estado.	El operario debe verificar que la cápsula y/o comprimido este contenida en el espacio del blíster, que no presente ralladuras, dobles, defectos identificables.	Se realiza en el área de empaque
Colocación del medicamento en su empaque	Colocación del medicamento en su empaque.	Esta operación debe ser realizada de forma ordenada y rápida.	Realizar de forma correcta el armado de la caja
Área	Secuencia del proceso. Situación actual de operaciones.	Acciones a tomar. Propuesta para mejorar operaciones.	Distribución de planta.
Colocación del producto en caja	Colocar el medicamento en su empaque secundario.	El proceso de empaque para cada estación de tener dos a tres trabajadores.	Se usa banda transportadora para el traslado de medicamentos.
Codificado	Impresión del número de lote y fecha de caducidad de los medicamentos.	Se debe realizar el proceso de forma automatizada	Se realiza en la banda trasportadora.
Empaque final	Almacenar el producto en su empaque final.	Empacar el producto, este debe estar codificado con el número de lote y fecha de caducidad.	Se realiza en el área de empaque.

Fuente: elaboración propia.

3.1.1. Método propuesto

Se describen las acciones a realizar para mejorar los procedimientos de la línea de empaque.

3.1.2. Observar

En este primer paso, se realiza la observación detallada del proceso con el fin de comprender su funcionamiento y conocer el tiempo invertido. Son 3 las actividades principales:

- Filmación completa de la operación de preparación. Se presta especial atención a los movimientos de manos, cuerpo y ojos. Cuando el proceso de cambio se lleva a cabo por varias personas, todas deben ser grabadas de forma simultánea.
- Creación de un equipo de trabajo multidisciplinar en el que deben figurar los protagonistas de la grabación, personal de producción, encargados, personal de mantenimiento, calidad, etc. En esta fase se aclaran dudas y se recopilan ideas.
- Elaboración del documento de trabajo donde se resumirán de forma sencilla las actividades realizadas y los tiempos que comprenden.

Tabla II. **Observaciones**

Análisis de operaciones Toma de tiempos Actividad realizada	Tiempo en minutos

Fuente: elaboración propia.

3.1.3. Identificar

Se entiende por operaciones internas aquellas que se deben realizar con la máquina parada. Las operaciones externas son las que pueden realizarse con la máquina en funcionamiento.

Inicialmente, todas las operaciones se hallan mezcladas y se realizan como si fuesen internas; por esa razón es tan importante la fase de identificación y separación.

Por ejemplo: limpiar de la faja transportadora, limpieza del área de empaque.

Figura 19. **Área de empaque**



Fuente: elaboración propia.

3.1.4. Convertir

En esta fase, las operaciones externas pasan a realizarse fuera del tiempo de cambio, reduciéndose el tiempo invertido en dicho cambio.

3.1.5. Refinar

En este punto se busca la optimización de todas las operaciones, tanto internas como externas, con el objetivo de acortar al máximo los tiempos empleados. En la sección 3.2 se hace una propuesta para el tiempo promedio de las operaciones.

Los tiempos de las operaciones externas se reducen mejorando la localización, identificación y organización de útiles, herramientas y resto de elementos necesarios para el cambio.

Para la reducción de los tiempos de las operaciones internas se llevan a cabo operaciones en paralelo, se buscan métodos de sujeción rápidos y se realiza eliminación de ajustes.

3.1.6. Estandarizar

La última fase busca mantener en el tiempo la nueva metodología desarrollada.

Para falta efecto se genera documentación sobre el nuevo procedimiento de trabajo que puede incluir documentos escritos, esquemas o nuevas grabaciones de video.

3.2. Estudio de tiempos del método propuesto

El estudio de tiempo es una técnica para determinar con la mayor exactitud posible, partiendo de un número limitado de observaciones, el tiempo necesario para llevar una tarea determina.

Un estudio de tiempos cronometrado se lleva a cabo cuando:

- Se va a realizar una tarea nueva
- Se presentan quejas de los trabajadores
- Se encuentran demoras
- Se desea fijar tiempos estándar
- Se encuentran bajos rendimientos

Los pasos para la realización del estudio de tiempo son:

- Preparación
 - Selección de la operación
 - Selección del trabajador
 - Se realiza un análisis del método de trabajo

- Ejecución
 - Se obtiene y se registra la información
 - Se separan las tareas en elementos
 - Se cronometra
 - Se calcula el tiempo observado

- Valoración
 - Valor del ritmo de trabajo
 - Se calcula el tiempo base

- Suplementos
 - Análisis de demoras
 - Estudio de fatiga
 - Cálculo de suplementos y tolerancias

- Tiempo estándar
 - Error de tiempo estándar
 - Cálculo de frecuencia de los elementos

Cálculo del tiempo estándar: para determinar el tiempo estándar se utiliza la siguiente fórmula:

$$Ts = Tn (1 + \text{porcentaje de concesiones})$$

- Ts: tiempo estándar
- Tn: tiempo normal = tiempo cronometrado (Tc) multiplicado por el porcentaje de calificación del operario. Si la calificación del operario es 100 %, entonces, el Tc es igual al tiempo normal.

Tabla III. **Tabla westinghouse**

Cuando el tiempo por pieza o ciclos es:	Número mínimo de ciclos a estudiar		
	Actividad más de 10,000 por año	1,000 a 10,000	Menos de 1,000
1.000 horas	5	3	2
0.800 horas	6	3	2
0.500 horas	8	4	3
0.300 horas	10	5	4
0.200 horas	12	6	5
0.120 horas	15	8	6
0.080 horas	20	10	8
0.050 horas	25	12	10
0.035 horas	30	15	12
0.020 horas	40	20	15
0.012 horas	50	25	20
0.008 horas	60	30	25
0.005 horas	80	40	30
0.003 horas	100	50	40
0.002 horas	120	60	50
Menos de 0.002 horas	140	80	60

Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 32.

Figura 20. **Calificación por nivelación sistema Westinghouse**

Destreza o habilidad			Esfuerzo o Desempeño			Condiciones		
-0.15	A1	Extrema	-0.13	A1	Excesivo	+0.06	A	Ideales
-0.13	A2	Extrema	-0.12	A2	Excesivo	+0.04	B	Excelentes
-0.11	B1	Excelenta	-0.10	B1	Excelente	+0.02	C	Buenas
-0.08	B2	Excelenta	-0.08	B2	Excelente	0	D	Regulares
-0.06	C1	Buena	-0.05	C1	Buena	-0.03	E	Aceptables
-0.03	C2	Buena	-0.02	C2	Buena	-0.07	F	Deficientes
0	D	Regular	0	D	Regular			
-0.05	E1	Aceptable	-0.04	E1	Aceptable			
-0.10	E2	Aceptable	-0.08	E2	Aceptable			
-0.16	F1	Deficiente	-0.12	F1	Deficiente			
-0.22	F2	Deficiente	-0.17	F2	Deficiente			

Consistencia		
-0.04	A	Perfecta
-0.03	B	Excelentes
-0.01	C	Buenas
0	D	Regulares
-0.02	E	Aceptables
-0.04	F	Deficientes

Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 33.

El promedio de desarrollo del proceso de empaque es 14,81 minutos, equivalente a 0,25 horas; por lo general, se empacan un promedio 3 000 unidades diarias

Con los datos anteriores se obtiene el número de observaciones en la tabla Westinghouse, porque el número de observaciones es igual a 6.

Tabla IV. **Tiempo de operación del diseño con base en el método Westinghouse**

Ciclos (minutos)											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	Promedio
14.56	14.60	15.01	14.98	14.25	15.11	15.04	14.7	14.89	14.98	148.12	14.81

Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Excel.

- Tiempo estándar de la operación: para determinar el tiempo estándar de la operación se toma un promedio de 14,8 minutos, usando un 18 % de concesiones y calificación del operario 100 %.

Tabla V. **Tolerancias o concesiones para determinar tiempos estándares**

Destreza o habilidad	6
Esfuerzo o desempeño	5
Condiciones	4
Consistencia	3
	18

Fuente: elaboración propia.

- Cálculo del tiempo estándar: para determinar el tiempo estándar se utiliza la siguiente fórmula:

$$Ts = Tn(1 + \% \text{ concesiones})$$

- Ts: tiempo estándar.
- Tn: tiempo normal = tiempo cronometrado (Tc) multiplicado por el porcentaje de calificación del operario. Si la calificación del operario es 100 % entonces el Tc es igual al tiempo normal.

$Ts = 14,81 (1 + 0,18) = 17,47$ minutos; es al tiempo estándar que se debe utilizar para la operación de empaque.

3.3. Diagrama de operaciones para el método propuesto

El procedimiento tiene como objetivo detallar las actividades de empaque de productos.

- Alcance: el procedimiento es aplicable para todo el personal, de acuerdo a su competencia, desde girar instrucciones en la elaboración del procedimiento hasta su aprobación, autorización y archivo.

- Glosario
 - Procedimiento: consiste en una serie de pasos realizados cronológicamente, para efectuar un trámite administrativo. Describe en forma clara y precisa quién, qué, cómo, cuándo, dónde y con qué se realiza cada uno de los pasos.

 - Norma: son las disposiciones administrativas que regulan lo establecido en un procedimiento, a fin evitar o reducir la aplicación de diversos criterios que provoquen confusión en las personas que intervienen en el mismo.

 - Referencias: propietario del proceso: departamento de bodega.

 - Políticas: es el jefe de producción el responsable del área de empaque.

Los procedimientos deben ser accesibles para todo el personal y debe tenerse control de los lugares de localización y el control de las copias de dicho procedimiento.

El incumplimiento, por parte de cualquier persona involucrada, será sancionado con las medidas disciplinarias que rigen al personal de la organización.

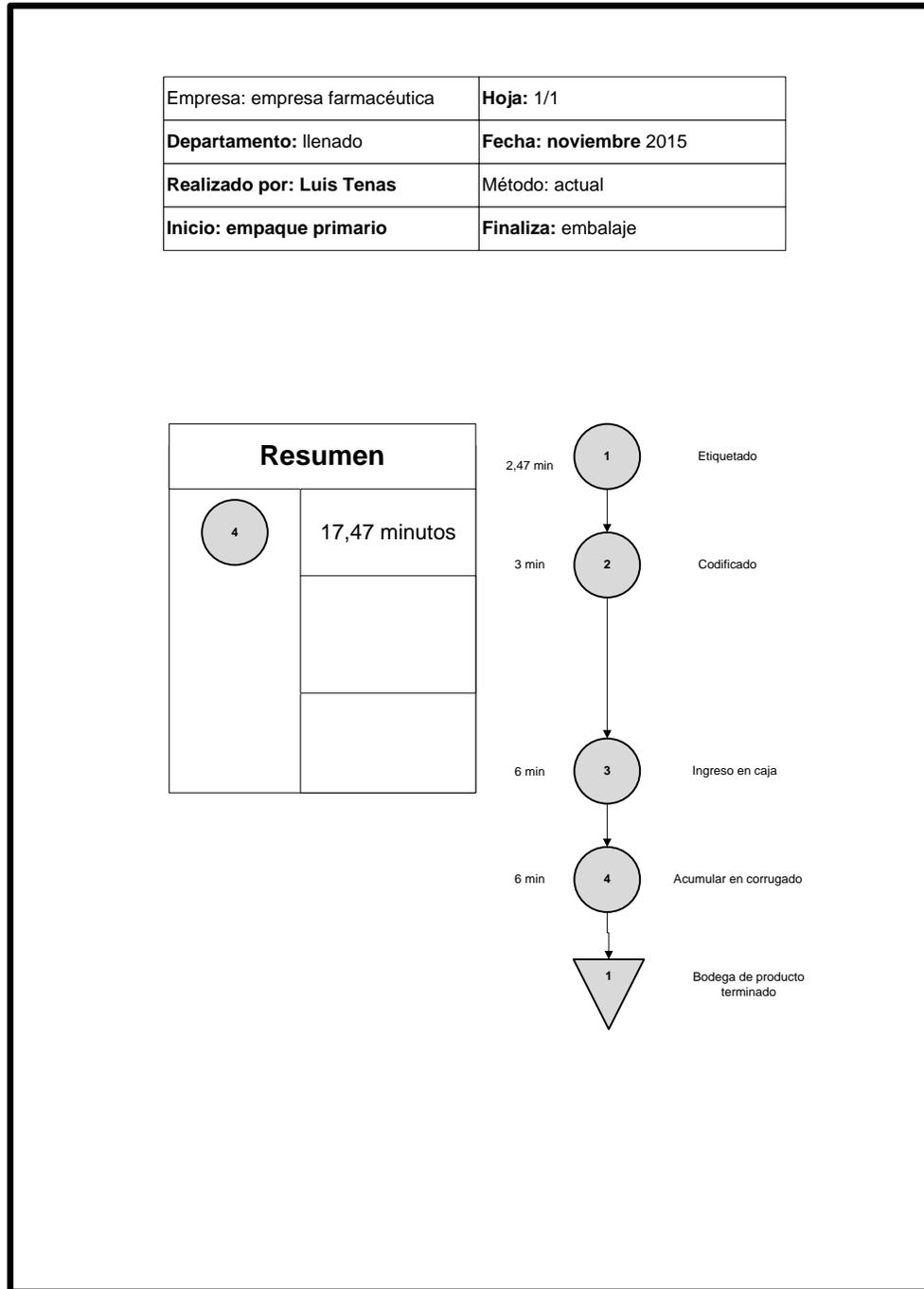
Toda modificación al presente procedimiento deberá ser aprobada por el gerente administrativo financiero.

Tabla VI. **Aprobación del proceso de empaque de productos**

Empresa farmacéutica			
Título del Procedimiento: Proceso empaque de producto	Departamento: producción	Procedimiento B.1.0	No.
Aprobaciones		Autorizaciones	
Función y/o Cargo	Firma	Función y/o cargo	Firma
Gerente de producción		Gerente general	
Jefe de producción			

Fuente: elaboración propia.

Figura 21. Diagrama de operaciones para empaque de productos



Fuente: elaboración propia, empleando Microsoft Visio 2013.

3.4. Tiempo de mezclado

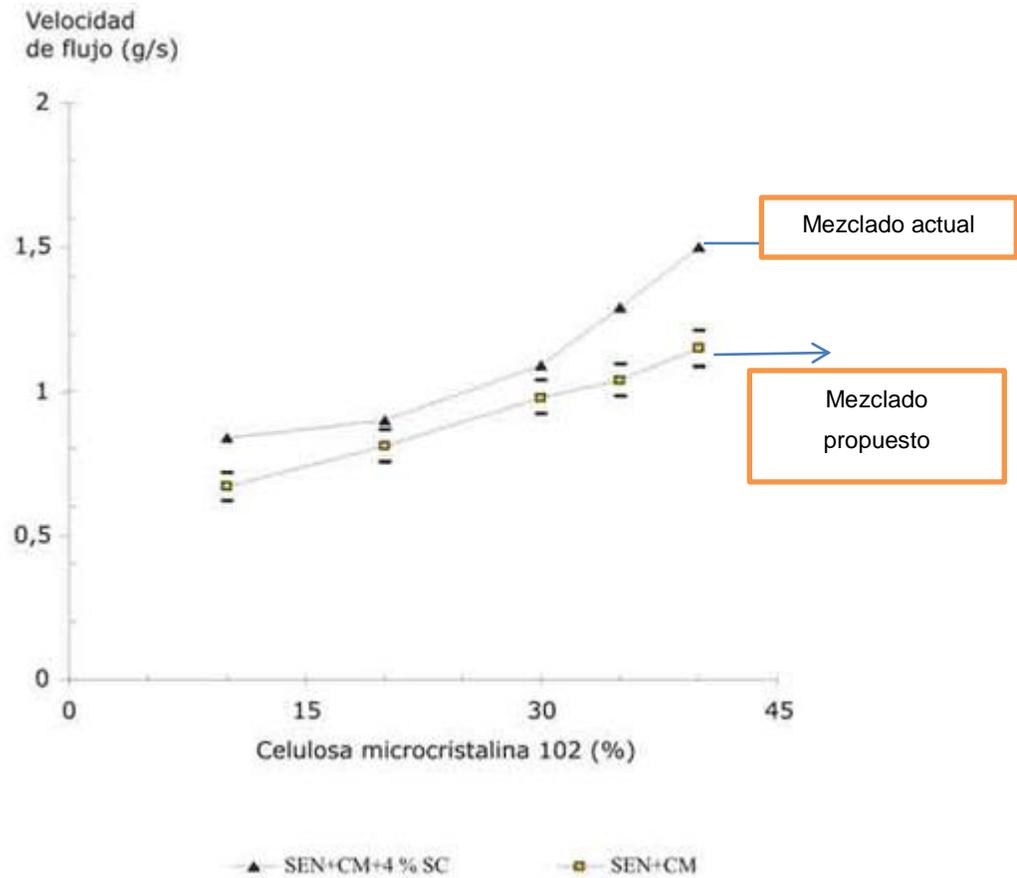
Es el periodo adecuado en el cual se puede alcanzar la homogeneidad de una mezcla. Para determinar el grado de homogeneidad de la mezcla se han establecido ciertos parámetros estadísticos: desviación estándar, coeficiente de variación o desviación estándar relativa.

3.4.1. Índice de mezcla (tiempo óptimo de mezcla)

El tiempo óptimo de mezclado es el tiempo requerido para alcanzar la homogeneidad de la mezcla, es de gran importancia desde el punto de vista técnico y económico, ya que los equipos de mezclado consumen cierta cantidad de energía, además, del desgaste que se genera de las partes de un mezclador. Por tal razón, es de suma importancia determinar el tiempo óptimo de mezcla tanto para lograr la homogeneidad de la sustancia como para generar los costos adecuados para el mezclado de la solución sin excederse innecesariamente.

El tiempo óptimo de mezclado se puede determinar ubicando el punto mínimo de la gráfica (desviación estándar versus, tiempo) encontrándolo en equilibrio entre el mezclado y la segregación.

Figura 22. Tiempo óptimo de mezcla

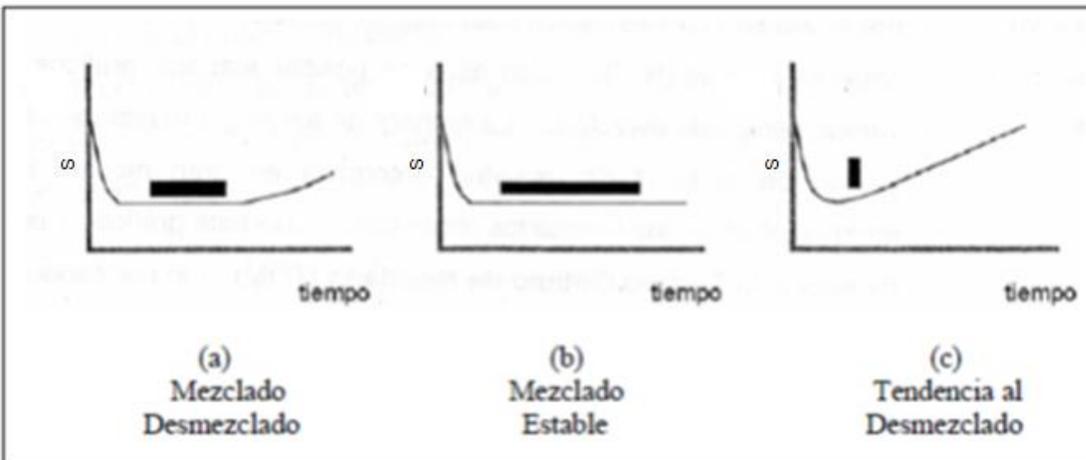


Fuente: elaboración propia.

3.4.2. Perfiles de mezclado

Los perfiles de mezclado que pueden presentarse en un proceso se esquematizan en la siguiente figura.

Figura 23. **Perfiles de mezclado**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. p. 255.

- Mezclado desmezclado: es un típico perfil de mezclado. Consta de una primera etapa de aumento eficiente de mezclado hasta alcanzar una etapa estable de homogeneidad que perdura quince minutos y luego comienza el proceso de desmezcla o separación de esta.
- Mezclado estable: se produce o se considera en aquellas mezclas donde la fase estable de homogeneidad perdura por tiempos más prolongados (veinte minutos). Esto se produce cuando la fase de desmezcla no se observa dentro de un periodo o tiempo razonable.
- Tendencia al desmezclado: se produce en aquellas mezclas donde la fase de desmezclado ocurre al poco tiempo de lograr un buen mezclado. Esto lleva a que la obtención de un tiempo definido de mezclado sea de gran importancia y crítico en el proceso (este proceso dura veinte minutos).

3.5. Segregación

La segregación, también llamada desmezclado, es el proceso que ocurre debido a las diferencias de tamaño de partículas, forma o densidad. Este proceso puede resultar en el manejo rutinario de un producto mezclado, es un problema común que puede observarse en la naturaleza. Se puede producir durante el transporte, almacenamiento, llenado de recipientes entre otros. Este proceso puede generar múltiples problemas.

- Distribución de tamaño de partícula incorrecta
- Fluidez disminuida
- Rendimiento reducido
- Cambios de color, sabor o apariencia

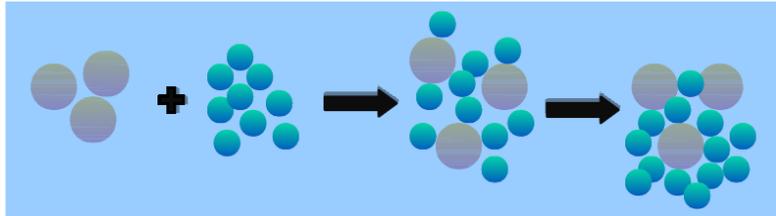
Este proceso es fundamental controlarlo en la industria farmacéutica, debido a que si la mezcla no alcanza los requerimientos de uniformidad (no debe contener residuos sólidos, materias extrañas como residuos de otros medicamentos, polvo, basura), puede llevar a la eliminación de un lote de medicamentos lo que generaría grandes pérdidas.

3.5.1. Causas de la segregación

Las propiedades que favorecen la segregación son las siguientes:

Distribución de tamaño: el tamaño es una de las principales causas de segregación. Cuanto más anchas sean las distribuciones de tamaño de partículas mayor es la segregación.

Figura 24. **Segregación por distribución del tamaño de la partícula**

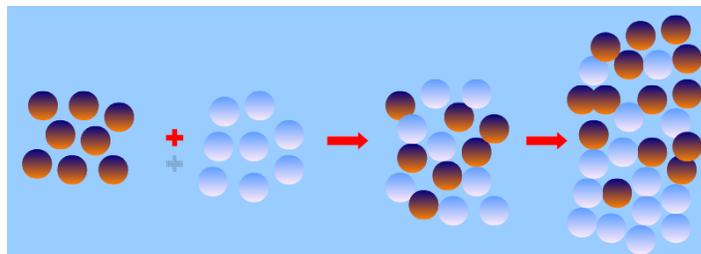


Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 34.

Como se observa en la figura, al mezclar los componentes de una fórmula de un medicamento estas se ubican según el tamaño que ocupan.

Densidad: las partículas muy densas se ubican preferencialmente en el centro de las pilas

Figura 25. **Segregación por diferencia de densidad de las partículas**

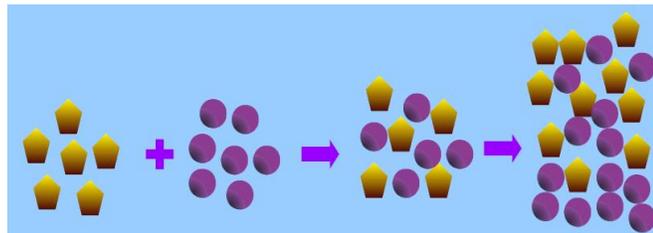


Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 34.

Se observa la mezcla de partículas en las cuales las que tiene mayor densidad se ubica en el centro de la formulación.

Forma: las partículas esféricas tienden a comportarse como sólidos gruesos, en cambio las no esféricas tienen un comportamiento similar a los finos.

Figura 26. **Segregación por desigualdad de formas de las partículas**



Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 35.

Adhesión: si algunas partículas experimentan adhesión con las paredes de una línea de transporte, puede conducir a problemas de segregación.

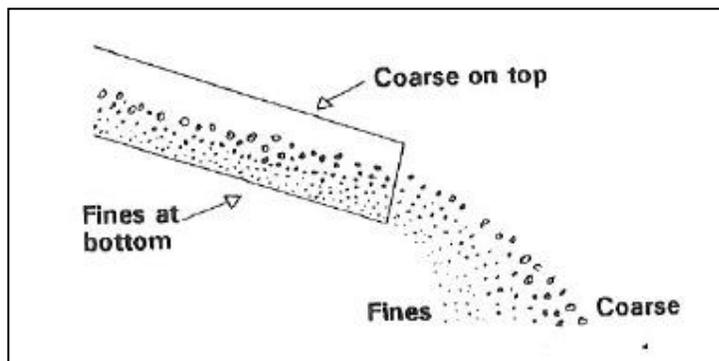
3.5.2. Mecanismos de la segregación

La segregación se puede llevar a cabo mediante diversos mecanismos, los más usuales son:

- Segregación por trayectoria: las distancias recorridas por las partículas son proporcionales al tamaño de las mismas; cuanto más grandes son las partículas, la descarga se da a una mayor distancia.
- Percolación de finos: si la mezcla vibra, las partículas más pequeñas pueden percolar entre las grandes. Por esta razón, los finos se encuentran preferencialmente en el fondo y los gruesos en el tope.

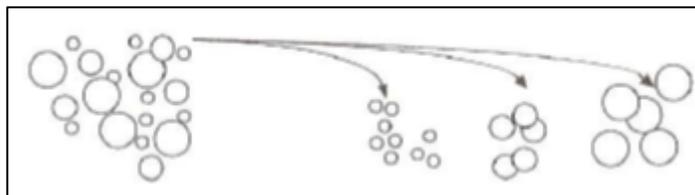
- Ascenso de partículas grandes debido a efectos de vibración: si una mezcla es sometida a vibración, las partículas más grandes se mueven hacia arriba.
- Segregación por elutriación: cuando una mezcla se fluidiza, las partículas más pequeñas pueden elutriar siempre y cuando la velocidad del gas que circula exceda la velocidad terminal de las mismas en 0,001 m/s.

Figura 27. **Segregación de partículas**



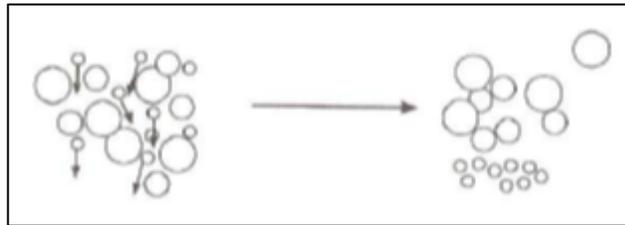
Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD.

Figura 28. **Mecanismos de segregación**

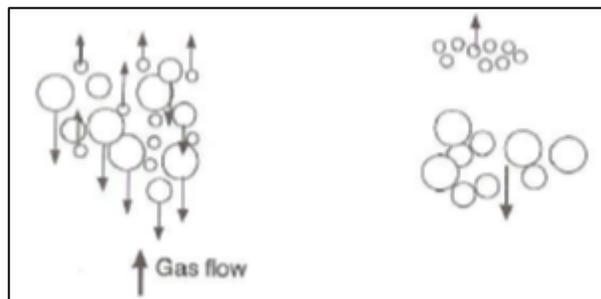


Segregación por trayectoria

Continuación de la figura 28.



Percolación de finos



Percolación por elutriación

Fuente: elaboración propia, empleando AutoCAD.

3.5.3. Reducción de segregación

La segregación de partículas no puede ser eliminada por completo, sin embargo, puede ser reducida. Los cambios en el sistema que pueden minimizar la segregación son:

- Modificación de los sólidos particulares: una de las razones principales de segregación es la diferencia de tamaño. Por lo tanto, es posible moler las más grandes o aglomerar las más pequeñas. Otra posibilidad es tamizar, y trabajar con partículas en corte estrecho.

- Modificación del equipamiento: por ejemplo, cuando una mezcla se transporta por un ducto, los gruesos (que fluyen en la parte superior de la tubería) son descargados a mayor distancia que los finos. Se puede colocar en el punto de descarga un plano que reduzca la segregación al obligar a los gruesos a integrarse a la corriente de finos.
- Modificación del proceso: una posibilidad es agregar algún ligante a la mezcla para adherir las partículas finas a las gruesas, sin embargo, limitaciones del proceso como un valor máximo de humedad, pueden hacer inviable este cambio operativo.

3.5.4. Intensidad de la segregación

Uno de los parámetros de mezclado más importantes es la intensidad de la segregación. El cual es muy parecido a una variación normalizada de mediciones de concentración. Se tiene la idea de que la intensidad de segregación se puede aproximar a la distribución Gaussiana, lo cual genera dos cuestiones: la primera se trata de que no está claro que sólidos granulares tienden hacia un estado Gaussiano: la segunda es que muchas veces el resultado esperado no se trata de una distribución Gaussiana.

De hecho, en un proceso farmacéutico, si la mezcla siguiera un comportamiento Gaussiano, en lugar de una mezcla uniforme se obtendrían datos fuera del rango determinado. Ahora bien, la intensidad de segregación de la mezcla se puede definir como:

Donde

- σ^2 : varianza de los datos de muestra.
- σ_R^2 : varianza de la misma cantidad de datos de concentración elegidas al azar.
- σ_0^2 : varianza inicial de un dato típicamente segregado completamente.

$$I = \frac{\sigma^2 - \sigma_R^2}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2} = \frac{1,62 - 1,41}{1,41 - 1,07} = 0,62 =$$

[Ec. 1]

La intensidad de segregación es de gran utilidad ya que se encuentra normalizado por lo cual si $I = 1$ o 0 corresponde a una segregación completa y un estado de mezcla al azar. En este caso, es una segregación completa de la fórmula.

Existen otras medidas de mezclado de gran importancia en la industria farmacéutica, las cuales son:

Desviación relativa estándar (RSD) definida como:

$$RSD = \frac{\sigma}{\langle C_a \rangle} = \frac{1,62}{1,78} = 0,91$$

[Ec. 2]

Donde

- σ : Desviación estándar
- C_a : Concentración media de todos los valores tomados

El grado de mezclado está definido de acuerdo a la siguiente relación:

Todos los valores fueron proporcionados por el área de producción.

$$I = I_0 e^{-kt} = 2,1 e^{-0,9*0.001} = 2,1$$

[Ec. 3]

Donde

- I_0 : intensidad inicial
- t : tiempo

3.6. Elementos para la granulación

El proceso de granulación permite fraccionar la mezcla aglutinante previamente obtenida de tal forma que se obtienen partículas con un rango de tamaño y forma deseados. Las fuerzas implicadas en la obtención de granulados son:

3.6.1. Compresión

Si la cohesión es alta, entonces, la obtención del granulado se dificulta. A fin de vencerla, a la mezcla aglutinante se le aplica una fuerza perpendicular a la malla. Las partículas obtenidas son vermiformes.

Concentración de la muestra:

$$M_{TA} \left(\frac{\text{Tab}}{\text{mL}} \right) = \frac{\text{No. Tab}}{\text{Vol}_{(\text{mL})\text{Mta}}} * \frac{\text{Dil}_{(\text{mL})\text{Mta}}}{\text{Vol (Dil)}_{(\text{mL})\text{Mta}}}$$

Donde

- $M_{TA} \left(\frac{\text{Tab}}{\text{mL}} \right)$: concentración de la muestra (Tab/mL)

- $Vol_{(mL)Mta}$: volumen de la muestra en mililitros
- $No.Tab$: número de tabletas presentes en la muestra
- $Vol (Dil)_{(mL)Mta}$: volumen de dilución de la muestra en mililitros
- $Dil_{(mL)Mta}$: dilución de la muestra en mililitros

$$M_{TA\left(\frac{Tab}{mL}\right)} = \frac{5}{1\ 000_{(mL)}} * \frac{5_{(mL)}}{25_{(mL)}}$$

$$M_{TA\left(\frac{Tab}{mL}\right)} = 0,001$$

3.6.2. Torsión

La aplicación de esta fuerza permite obtener un granulado con forma de espirales ya que la fuerza aplicada es en forma circular, la pastilla debe tener 1700 uM.

3.6.3. Flexión

Se aplica esta fuerza en forma paralela a la malla. La flexión, cohesión y adhesión se necesitan para obtener un buen granulado, se utiliza tamiz número diez equivalente a 2 000 unidades por millón.

3.7. Pruebas para sólidos granulares

Entre las propiedades que hay que tomar en cuenta para examinar a los granulados varía del método empleado. Manual, semimanual o automatizado.

Concentración de ingrediente presente por tableta:

$$C_{Mta} \left(\frac{mg}{Tab} \right) = A_{Mta} * \frac{\overline{RF}_2}{M_{TA}}$$

Donde

- A_{Mta} : área del pico del ingrediente
- $M_{TA} \left(\frac{Tab}{ml} \right)$: concentración de la muestra
- $C_{Mta} \left(\frac{mg}{Tab} \right)$: cantidad de ingrediente presente por tableta
- \overline{RF}_2 : factor de respuesta promedio

Ejemplo

$$C_{Mta} \left(\frac{mg}{Tab} \right) = 1011530 * \frac{3,199 * 10^{-07}}{0,001}$$

$$C_{Mta} \left(\frac{mg}{Tab} \right) = 323 \text{ mg/Tab}$$

3.7.1. Densidad aparente

Si un granulado tiene una densidad aparente muy baja es muy probable que presente una alta porosidad lo cual no es deseable, pues si el granulado tiene baja densidad se presenta el fenómeno de laminación excesiva; además, una variación de peso muy grande, más si se trata aún de elaborar comprimidos de dimensiones reducidas.

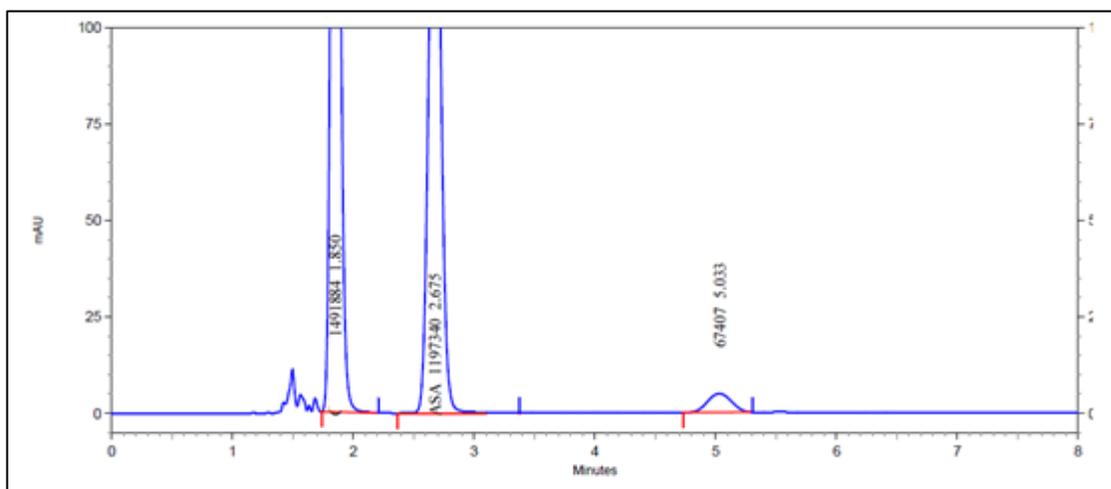
La forma para determinarla consiste en colocar una muestra de volumen conocido del granulado en una probeta graduada, sin acomodarlo; se determina la masa del granulado y con estos datos se puede calcular la densidad.

Tabla VII. **Datos del cromatograma del lote núm. 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**

Tiempo de mezclado	Núm. de la muestra	Área del pico de ASA
5 minutos	1	1 197 340

Fuente: elaboración propia.

Figura 29. **Cromatograma de la muestra núm. 1, lote núm. 3 y tiempo de mezclado de 5 minutos**



Fuente: elaboración propia, empleando HPLC.

3.7.2. Densidad consolidada

Esta se determina con la probeta y el granulado utilizados para determinar la densidad aparente.

Pero ahora se va a acomodar el granulado en la probeta por medio de la aplicación de una fuerza. Se eleva la probeta hasta una altura de 10 cm y se deja caer de forma vertical de tal forma que la base golpee sobre una superficie lisa y firme; este proceso se repite 500 veces. Se sabe por experiencia que con unos 350 ciclos el granulado se ha compactado de forma completa.

3.7.3. Índice de Haussner

Es un parámetro muy útil a la hora de determinar si habrá o no problemas de flujo del granulado. Este se determina de la forma siguiente:

$$\text{Índice de haussner} = \delta_{\text{aparente}} / \delta_{\text{consolidada}} \sim 1 = 0.9/1.3 = 0.70$$

3.7.4. Porcentaje de porosidad

Este parámetro se basa en el índice de Haussner e indican que tan poroso es el granulado usando como parámetro el porcentaje:

- Porcentaje de porosidad = $(1 - \delta_{\text{aparente}} / \delta_{\text{consolidada}} \sim 1) * 100 =$
- Porcentaje de porosidad = $(1 - 0.9/1.3) * 100 = 8\%$

3.8. Velocidad de flujo

La determinación de este parámetro es de capital importancia. Si la velocidad es muy alta, esto permitirá la compresión en máquinas de alta velocidad; por el contrario, si es muy baja, su utilización derivaría en una alta variación de masa de los comprimidos obtenidos; además, debe ser regular esta velocidad.

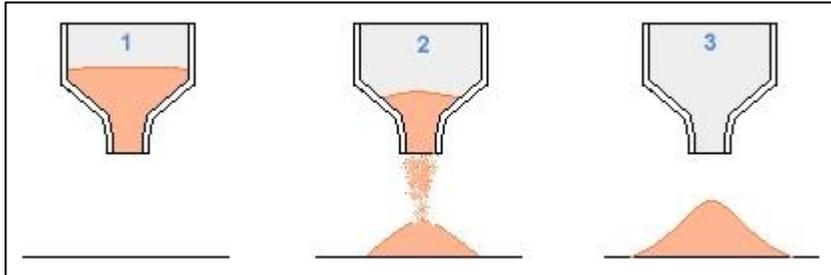
No obstante, una alta velocidad de flujo determina un exceso de lubricantes o polvos finos, lo cual como ya se dijo anteriormente implica una alta friabilidad del comprimido que se elabore. Como se mencionó, la velocidad es de 0,001 m/s según dato proporcionado por el área de producción.

3.8.1. Ángulo de reposo

Este ángulo se refiere al ángulo que forma la pendiente del cono que forma el granulado. Este cono se puede obtener por varios métodos: método dinámico y método estático. En el primero se pone el granulado (una cantidad conocida) en una tolva, se deja fluir el granulado desde una altura de unos 10 cm; con lo cual se forma el cono.

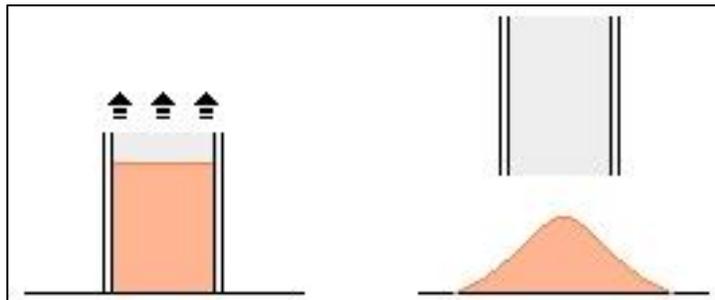
Por el método estático, se llena un recipiente cilíndrico con granulado, este recipiente está abierto por ambos extremos, uno de los cuales -el inferior- se encuentra sobre una superficie lisa. Se retira el cilindro, con lo cual se forma el cono.

Figura 30. **Obtención de cono por método dinámico**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. p. 53.

Figura 31. **Obtención de cono por método estático**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. p. 56.

3.9. **Análisis físicos**

En el análisis físico se busca que la compresión tenga como finalidad obtener tabletas (99,5 % de los casos) y aglomerados (0,5 % de los casos).

Es la operación unitaria que persigue la deformación plástica de un sólido, una vez que se ha sobrepasado la fuerza necesaria para la deformación elástica.

- Si se rebasa el límite de plasticidad, el cuerpo se rompe
- Los sólidos plásticos están constituidos por moléculas simétricas
- Un cristal con punto de fusión alto tiene muy poca plasticidad
- Si una sustancia tiene poca plasticidad se le agrega un aglutinante

Con el proceso de compresión el granulado sufre una serie de procesos

En el capítulo 4 se hace la memoria de cálculos.

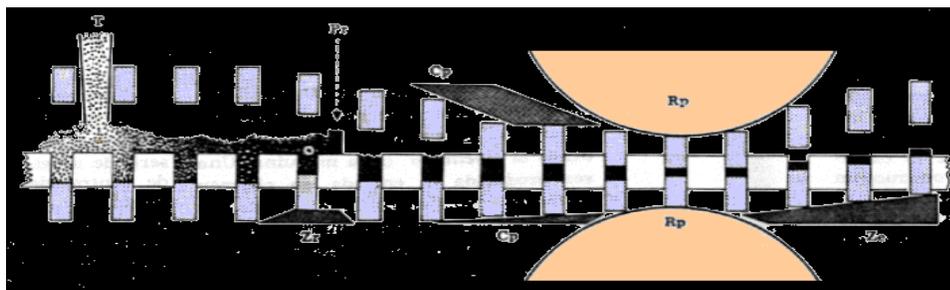
3.9.1. Proceso de empaque

El granulado se acomoda en la matriz de tal forma que hay un mínimo de espacio libre entre sus partículas, es decir, que se evacua el aire.

3.9.2. Deformación plástica

La fuerza de compresión provoca la deformación plástica del granulado, esto lo deforma, pero si la fuerza cesa entonces el granulado vuelve a su forma inicial como se muestra en la figura a continuación.

Figura 32. Deformación



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. p. 69.

3.9.3. Deformación elástica

La fuerza es tal que ahora se ha superado la deformación plástica para dar lugar a la deformación elástica, esto implica que el granulado ya no regresará a su forma inicial.

Si se somete a una compresión mayor, el granulado cede (colapso plástico) y se rompe, generando polvos.

Figura 33. **Forjado (unión de granos)**



Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. p. 20.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA PROPUESTA

4.1. Administración de indicadores

Se debe tener una medición del trabajo realizado con base en indicadores para determinar el avance o demora en el proceso.

4.1.1. Indicadores del proceso de producción

Se presentan los indicadores para el proceso de producción.

Tabla VIII. **Bitácora de trabajo por línea de empaque**

Fecha	Unidades	Eficiencia	Horas trabajadas	Prod./hora
2 dic	13 000	85 %	10 horas	1 300
3 dic	12 780	85 %	10 horas	1 278
4 dic	13 000	85 %	10 horas	1 300
5 dic	13 090	85 %	10 horas	1 309
6 dic	13 500	85 %	10 horas	1 350
7 dic	13 000	85 %	10 horas	1 300
8 dic	13 000	85 %	10 horas	1 300

Eficiencia máxima	157 %
Eficiencia mínima	48 %

Fuente: elaboración propia.

Tabla IX. **Resumen de eficiencia por semana**

Semana	Fecha	Línea 1	Línea 2	Línea 3	Línea 4	Total
1	Dic 2015	85 %	85 %	85 %	85 %	85 %
2	Dic 2015	85 %	80 %	80 %	85 %	83%
3	Dic 2015	85 %	85 %	80 %	80 %	83 %
4	Dic 2015	80 %	85 %	80 %	85 %	83 %

Fuente: elaboración propia.

Tabla X. **Resumen de eficiencia por línea**

Línea 1		Línea2	
Eficiencia	85 %	Eficiencia	83 %
Producción	13 000	Producción	12 780
Línea 3		Línea 4	
Eficiencia	83 %	Eficiencia	83 %
Producción	13 000	Producción	13 090

Fuente: elaboración propia.

Con base en datos proporcionados por la empresa la eficiencia de la línea se encontraba en un 65 % por lo cual con la propuesta se mejora el tiempo de producción.

Tabla XI. **Retrasos en línea**

Causa de retraso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Preparación de material de wmpaque				
Limpieza entre órdenes				
Reunión de personal				
Refacción (15 min)				
Cambio de orden				

Continuación de la tabla XI.

Falta de material por bodega de materiales				
Faltante de frasco lavado (Ribey)				
Terminar atraso				
Material de empaque en mal estado				
Falta de espacio				
Falta de personal				
Codificar otro producto				
Pérdida de tiempo al empezar el día				
Toma de fotos por control de calidad				
Limpieza de codificadora				
Nuevos requerimientos en la orden				
Total de minutos perdidos				

No se presentaron demoras en la línea

Fuente: elaboración propia.

4.2. Delimitación de campo de estudio

La delimitación del campo de estudio se realiza en bodega, selección de materia prima, mezclado y producción; las cuales tiene relación directa con el proceso de solidos granulados.

4.2.1. Área de bodega

El área de bodega debe tener ventilación, iluminación y espacio adecuado para evitar que la materia prima se coloque sobre el piso. Debe contar con las siguientes áreas.

- Recepción: deben ser áreas delimitadas para el almacenamiento de materia prima cuyo propósito será evitar su uso antes que sea aprobado o rechazado por control de calidad.

Figura 34. **Área de recepción**



Fuente: elaboración propia.

- Almacenamiento de materia prima: será un área aislada para evitar la contaminación cruzada de los materiales. Debe tener estanterías y tarimas para evitar que los productos solo en el piso.

Figura 35. **Almacenamiento materia prima**



Fuente: elaboración propia.

- Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial: debe existir un área especial para el manejo de materias primas especiales para medicamentos.

Figura 36. **Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial**



Fuente: elaboración propia.

4.2.2. Área de selección de materia prima

El área de materia prima debe tener una ventilación, iluminación, espacio adecuado para evitar que se coloque sobre el piso. Debe contar con las siguientes áreas.

Figura 37. Cálculo de luminarias

1.00 Dimensiones del Local

Largo: 20.00 m
 Ancho: 30.00 m
 Altura: 3.00 m

2.00 Nivel de Iluminación

Tabla 1
 tabla 1 según Norma EM.010 - RNE
 E= 100.00 lux/m²

3.00 Reflexion de elementos

Techo: Claro
 Pared: Claro
 Suelo: Oscuro

4.00 Mantenimiento del local

Mantenimiento: limpio

5.00 Tipo de luminaria

Luminaria tipo: Fluorescente lineal



Watts
 18
 36
 58

6.00 Luminarias por punto

n= 1

1.00 Índice de local (k)

A partir de la geometría del local, según metodo europeo

$$k = \frac{L \cdot a}{h(L + a)}$$

k= 4.00
 k= 4.00
 k, es un numero comprendido entre 1 y 10

2.00 Coeficientes de reflexion

De la Tabla 2
 Techo= 0.50
 Pared= 0.50
 Suelo= 0.10

3.00 Factor de utilizacion

De la Tabla 3
 u= 0.59

4.00 Factor de mantenimiento

De la Tabla 4
 fm= 0.80

5.00 Superficie de trabajo

S= 600.00 m²

6.00 Flujo luminoso total

$$\Phi_T = \frac{E \cdot S}{u \cdot f_m}$$

ΦT= 127119 lux

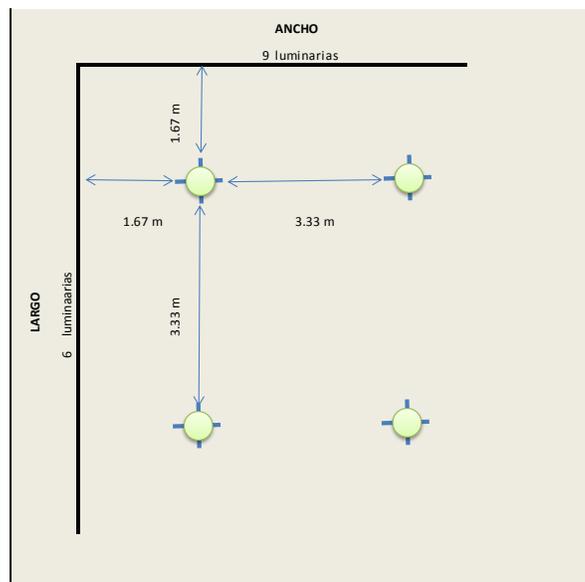
7.00 Flujo luminoso local

Del tipo de luminaria
 ΦL= 2520.00 lux

7.00 Numero de luminarias

$$N = \frac{\Phi_T}{n \cdot \Phi_L}$$

N= 51 und requeridas
 N= 54 und a usar
 N ancho= 9 @ 3.33 m
 N largo= 6 @ 3.33 m



Fuente: elaboración propia.

- Devoluciones: área donde se ubican las devoluciones de materia prima por no cumplir los controles de calidad, fecha de caducidad expirada, daños en los empaques, contaminación, alteración de propiedades químicas, físicas.

Figura 38. **Área de devoluciones**



Fuente: elaboración propia.

4.2.3. Área de producción

El área de producción debe ser zona inocua ya que se producen medicamentos para consumo humano, deben existir buenas prácticas de manufactura.

Las buenas prácticas de manufactura son lineamientos y actividades relativas al control de materiales, procesos, equipo y personal que labora, las

cuales garantizan que la calidad de los fármacos que son producidos sea la correcta; es decir, que cumpla con las especificaciones necesarias y requeridas por el consumidor.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés), están presentes en cada una de las etapas de producción con el fin de minimizar los riesgos para la calidad los cuales no pueden ser eliminados simplemente controlando la calidad del producto terminado. Riesgos que están presentes durante la producción de los fármacos:

- Contaminación cruzada
- Envasado y etiquetado incorrecto
- Formulaciones incorrectas

La importancia de las GMP radica no solo en que la mala calidad de un fármaco pone en peligro la salud del consumidor, sino que además generaría pérdidas económicas por su reproceso y/o reclamos.

- Generalidades
 - Las operaciones de producción deben seguir un procedimiento establecido y debe ser supervisado por personal competente.
 - Todo manejo de material y producto recepción, almacenamiento, muestreo, procesamiento, distribución, empaque y otras deben ser realizadas de acuerdo a un procedimiento escrito.

- Todo daño causado a contenedores o cualquier otro problema que afecte la calidad del producto debe ser investigado y registrado al departamento de control de calidad.
- Todo producto terminado debe ser administrativamente puesto en cuarentena hasta que sea liberado para el consumo humano.
- En todas las etapas del proceso, las materias primas y productos deben ser protegidos de la contaminación microbiológica o cualquier otro tipo de contaminación.
- Cuando se trabaje con materiales y productos secos se debe tener la debida precaución para evitar la generación de polvo.
- Prevención de la contaminación cruzada. La contaminación cruzada se debe evitar a toda costa ya sea en las materias primas o bien en el producto terminado. Se debe asegurar que todo material o equipo se encuentre libre de polvo, microorganismos, gases, vapores, objetos personales y residuos de otra producción. Para tal efecto se debe verificar periódicamente que no exista contaminación cruzada en todas las etapas de producción y establecer las técnicas apropiadas o las mediciones pertinentes:
 - Limpieza adecuada entre una y otra producción.
 - Establecimiento de áreas herméticas con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire.

- Reduciendo al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.
- Utilizar vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.
- Realizar pruebas periódicas para verificar que no existan residuos de ningún tipo.
- Productos intermedios y a granel
 - Antes de dar inicio a cualquier proceso, se deben adoptar las medidas necesarias para asegurar que las áreas y los equipos se encuentren libres de cualquier material de partida, producto o documentos innecesarios.
 - Todo proceso que sea crítico debe ser previamente validado.
 - Todo control necesario durante el proceso debe ser establecido en un procedimiento.
 - Toda desviación significativa a causa de un rendimiento inesperado debe ser registrada e investigada.
- Buenas prácticas de control de calidad
 - Generalidades. En el control de calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, las pruebas y los

procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su venta o provisión sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.

- Muestreo. Toda toma de muestra se debe realizar según lo establecido en el procedimiento, el cual debe describir:
 - El método de muestreo
 - El equipo a utilizar
 - La cantidad de muestra a tomar
 - Identificación de las muestras tomadas
 - Condición de almacenamiento
 - Identificación de los contenedores
- Control de materias primas y de productos intermedios, a granel y terminados.
 - En todas las pruebas deben cumplirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el material o producto sea autorizado o rechazado.

- Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento escrito aprobado.
- El muestreo se debe llevar a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto.
- Durante el muestreo se debe tener especial cuidado en evitar la contaminación o confusión de los materiales sometidos al muestreo. Deben estar limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales. Es probable que deban tomarse precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos o potentes.
- Los equipos empleados en el muestro deben limpiarse y, si fuere necesario, esterilizarse antes y después de cada uso; y deben almacenarse en forma separada de los demás equipos de laboratorio.

4.3. Recursos humanos disponibles

El recurso humano disponible para el proceso de producción se determina a continuación.

4.3.1. Jefe de producción

El jefe de producción se hace cargo de todo lo referente a los procesos productivos para lograr eficiencia y un producto de calidad.

Tabla XII. Perfil del jefe de producción

Titulo	Jefe de producción
Jefe inmediato	Gerente general
Subalternos	Jefe de control de calidad , operarios
Perfil académico	Ingeniero Industrial, mecánico industrial, graduado
Funciones	<ul style="list-style-type: none"> • Orientar, coordinar, dirigir y controlar todas las actividades a su cargo conforme con las normas de la empresa. • Supervisar las actividades de su departamento realizadas por su equipo de trabajo. • Participar en reuniones de gerencia, a fin de tratar temas de trascendencia, aportar o recomendar alternativas de solución ante problemas presentados en el área de producción. • Actualizar al jefe de control de calidad y operarios sobre innovaciones en los procesos y políticas de la empresa. • Verificar los reportes de producción y calidad. • Realizar el programa de producción según producto a fabricar
Experiencia	3 años como jefe de producción, jefe de operaciones, jefe de proyectos

Fuente: elaboración propia.

4.3.2. Jefe de control de calidad

El área de control de calidad tiene la función de ser un filtro para detectar producciones defectuosas y eliminarlas. Todo el personal debe estar calificado y capacitado para poder ejercer su labor de manera eficiente y correcta.

Tabla XIII. Perfil del jefe de control de calidad

Titulo	Jefe de control de calidad
Jefe inmediato	Jefe de producción
Subalternos	Operarios
Perfil académico	Ingeniero Industrial, químico.
Funciones	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar todas las actividades a su cargo conforme con las normas de la empresa. • Supervisar las actividades de su departamento realizadas por su equipo de trabajo. • Diseñar sistemas de muestreo y realizar muestras de los productos fabricados para determinar el índice de calidad y determinar si el producto es aceptable o no. • Actualizar al jefe de producción sobre los análisis efectuados para mejorar el diseño de producción • Verificar los reportes de los operarios. • Realizar el programa de control de calidad para el área de producción.
Experiencia	3 años como jefe de control de calidad

Fuente: elaboración propia.

4.3.3. Operarios

Los operarios son la fuerza productiva del departamento de producción, tiene a su cargo la elaboración de los diferentes productos que comercializa la empresa.

Tabla XIV. Perfil del operario

Título	Operario de producción
Jefe inmediato	Jefe de producción
Subalternos	-----
Perfil académico	Graduado a nivel medio.
Funciones	<ul style="list-style-type: none">• Verificar las orden de producción para determinar el proceso a realizar• Reportar al jefe de control de calidad alguna incidencia en el proceso que no está conforme a los parámetros de calidad.• Actualizar al jefe de producción sobre el avance de la producción• Realizar reportes de producción y calidad.
Experiencia	2 años como operario de producción.

Fuente: elaboración propia.

4.4. Recursos materiales disponibles

Los recursos materiales disponibles para el desarrollo del proceso de sólidos granulares se describen a continuación.

4.4.1. Equipo

A continuación, se describe el equipo a utilizar.

- Contenedores de doble cono con una capacidad de 1 600 L.
- Cromatógrafo líquido con velocidad de flujo constante, longitud de onda variable, unidad de calentamiento de columna, integrador y registrador.
- Columna de acero inoxidable; longitud 250 mm; diámetro interno: 4 mm.

Figura 39. **Baño ultrasónico**



Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 43.

Figura 40. **Equipo de filtración al vacío**



Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 44.

Figura 41. **Equipo de filtración al vacío para fase móvil**



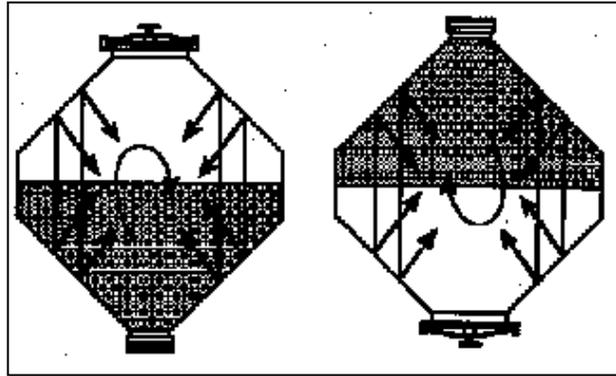
Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 46.

Figura 42. **Balanza analítica**



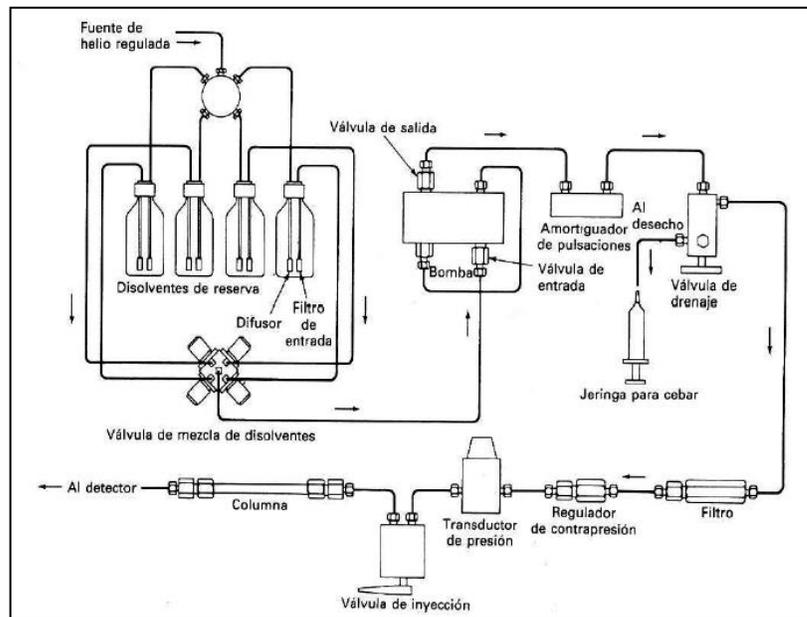
Fuente: GARCÍA CRIOLLO, Roberto. *Medición del trabajo*. p. 45.

Figura 43. **Contenedor de doble cono**



Fuente: SWARBRICK, James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. p. 110.

Figura 44. **Esquema de un equipo HPLC- cromatógrafo**



Fuente: *Alta capacidad de unión dinámica. Nueva columna de cromatografía*. Gorehttp://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#. Consulta: 11 de octubre de 2016.

4.4.2. Cristalería

A continuación, se presenta la cristalería a utilizar.

Tabla XV. Cristalería

Balones volumétricos	
Beakers	
Pipetas serológicas y volumétricas	
Frascos de vidrio de 1L	
Filtros de microfibras de vidrio GF/A de 2,5 cm de diámetro	
Filtros de membrana de Nitrato de Celulosa para filtrar la fase móvil	

Continuación de la tabla XV.

Filtro de fibra de vidrio Whatman GF/A, 2,5 cm de diámetro	
Probetas	
Embudo de vidrio	
Jeringa con adaptación para filtrado	

Fuente: elaboración propia.

4.4.3. Reactivos

A continuación, se describe los reactivos a utilizar.

- Metanol - grado HPLC y grado reactivo
- Ácido orto fosfórico 85 % - grado reactivo
- Fosfato monobásico de potasio
- Estándar de ácido acetil salicílico
- Estándar de cafeína
- Estándar de ácido salicílico

- Agua – grado HPLC
- Agua purificada –grado USP
- Isopropanol – grado HPLC
- Butanol – grado HPLC
- Maleato de clorfeniramina – estándar secundario
- Bitartrato de fenilefrina – estándar secundario
- Dextrometorfán – estándar secundario
- Ácido 1-Heptasulfónico Sal de Sodio Anhidra – Grado HPLC

4.5. Técnica cuantitativa

La determinación del tiempo óptimo de mezcla es una técnica cuantitativa, la cual se llevó a cabo mediante el análisis de datos a través de un análisis cromatográfico de los fármacos y posterior análisis químico–matemático del mismo.

Tabla XVI. **Áreas de los picos de los distintos ingredientes de cada muestra del fármaco analizada**

Núm. de lote	Núm. de corrida	Núm. de muestra	ASA	B	C	D	E
Lote Núm. 1	1	1	7 795 204	159 995	61 567	139 566	141 778
		2	7 642 626	175 985	32 678	155 104	162 598
		3	7 875 399	163 242	56 128	136 959	141 777
		4	7 553 951	173 654	29 379	150 228	157 418
		5	7 779 730	167 627	31 464	144 143	150 771
		6	7 307 619	165 446	30 306	141 205	145 107
		7	7 695 077	170 798	32 239	145 587	152 077
		8	8 156 709	164 915	47 050	147 559	154 741
		9	7 639 731	169 507	32 322	145 100	151 551
		10	7 644 829	164 613	58 360	143 918	146 633
		11	7 552 724	166 640	38 668	143 127	148 621
		12	7 631 173	171 492	55 964	148 055	153 698
		13	7 096 849	165 887	51 176	140 531	141 904

Continuación de la tabla XVI.

		14	7 305 199	161 709	42 448	140 439	142 337
		15	6 752 737	159 878	39 122	136 653	139 675
		16	7 114 032	164 776	33 669	138 244	141 374
		17	7 575 692	166 729	36 154	145 931	152 507
		18	7 695 140	165 714	33 336	148 373	155 176
		19	7 416 267	165 655	76 766	144 642	145 887
		20	7 314 714	161 655	33 036	135 493	138 443
	2	21	7 143 515	162 702	34 879	141 309	143 861
		22	6 484 267	160 502	59 766	135 662	134 923
		23	8 618 012	171 433	62 965	161 089	168 918
		24	7 595 606	167 092	54 299	146 077	148 894
		25	7 188 942	161 934	34 081	141 298	144 164
		26	7 531 128	166 559	46 116	146 151	148 122
		27	7 347 670	164 529	36 827	143 804	147 815
		28	8 798 533	176 690	182 489	169 087	182 098
		29	8 081 008	171 330	170 563	154 756	151 265
		30	7 309 924	166 367	154 172	144 953	140 669
Lote Núm. 2	1	1	7 415 250	171 511	34 182	137 805	140 630
		2	7 445 309	162 646	34 678	134 879	137 286
		3	7 704 614	162 813	34 686	132 659	135 531
		4	7 006 409	155 801	35 227	124 055	125 494
		5	7 445 900	170 793	35 602	137 925	140 350
		6	6 973 971	170 193	30 307	137 256	140 118
		7	6 425 465	175 972	28 643	132 781	134 749
		8	7 068 276	168 791	30 235	138 570	141 005
		9	7 177 483	165 200	31 356	136 240	138 139
		10	7 539 203	169 821	33 934	141 379	147 203
		11	7 123 335	166 601	30 237	111 648	132 819
		12	7 713 191	170 708	35 666	141 922	146 412
		13	6 870 185	167 234	32 022	126 501	134 032
		14	7 276 660	171 719	33 081	137 169	139 025
		15	7 768 945	172 369	31 564	142 514	145 347
		16	6 698 512	168 471	33 630	131 901	132 343
		17	7 155 783	169 442	35 863	138 500	139 862
		18	6 813 268	167 976	34 337	131 673	130 690
		19	7 198 101	165 608	41 107	134 653	136 214
		20	6 436 202	165 319	36 697	132 074	133 230
	2	21	6 837 834	169 694	39 555	134 859	136 932
		22	6 981 802	167 641	37 942	133 641	134 188
		23	6 760 874	169 461	37 354	131 920	131 787
		24	7 570 676	169 129	42 164	138 454	142 012
		25	6 666 543	165 611	36 488	131 010	131 024
		26	6 454 786	167 102	35 839	127 648	127 039
		27	6 440 672	162 591	39 058	126 527	124 669
		28	7 020 356	167 399	39 305	133 668	134 198
		29	7 612 898	170 953	40 356	144 455	149 036
		30	6 894 046	168 822	39 629	130 711	130 900

Continuación de la tabla XVI.

Lote Núm. 3	1	1	7 109 048	145 131	189 383	142 189	144 396
		2	7 344 235	142 508	167 628	150 004	155 439
		3	7 379 257	161 846	162 463	144 118	146 542
		4	6 860 424	158 843	163 873	141 054	143 184
		5	6 543 979	163 979	148 503	140 291	141 788
		6	6 356 395	145 123	205 933	133 218	133 247
		7	7 031 858	170 789	137 610	138 851	140 493
		8	6 824 290	172 635	146 006	138 498	139 327
		9	7 194 794	164 610	150 548	140 563	143 578
		10	7 076 158	172 420	138 052	142 358	146 379
		11	6 280 704	165 490	102 647	132 145	131 806
		12	6 611 709	170 606	108 314	134 651	134 983
		13	6 819 189	172 946	113 655	139 845	142 149
		14	7 366 846	174 287	122 915	146 462	149 478
		15	7 266 661	169 860	122 616	141 919	144 162
		16	6 846 777	167 919	117 021	141 014	143 271
		17	6 784 490	172 955	114 963	141 696	144 235
		18	6 618 666	168 052	113 086	134 990	134 922
		19	7 109 450	170 123	121 252	142 937	145 533
		20	5 842 778	168 267	99 431	126 981	124 934
	2	21	6 707 897	167 216	126 413	136 990	139 075
		22	6 789 840	169 681	130 557	137 893	140 156
		23	6 655 997	169 230	124 898	138 321	140 213
		24	6 730 808	166 486	124 488	136 796	138 392
		26	6 839 807	170 334	127 354	137 633	138 099
		27	7 238 277	172 637	142 899	142 565	144 022
		28	6 460 154	165 332	119 507	134 062	132 431
		29	7 154 972	168 273	125 528	143 916	147 122
		30	7 032 093	176 228	121 073	145 391	149 042
ASA	Ácido Acetil Salicílico						
mL	Mililitros						
tab	Tabletas						

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVII. **Porcentaje de pureza de los estándares del fármaco**

Porcentaje de pureza de los estándares (%)	
ASA	B
99,9	99,6

Continuación de la tabla XVII.

Porcentaje de pureza de los estándares (%)				
ASA	B	C	D	E
100,0	99,8	99,6	99,3	95,3

Fuente: elaboración propia.

Tabla XVIII. **Concentración de las muestras según el fármaco analizado**

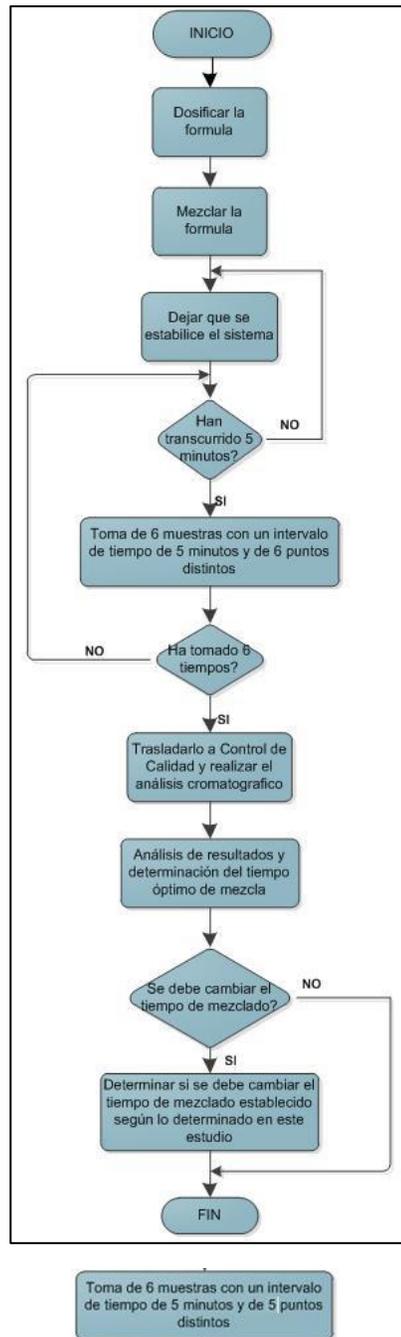
M_{TA} (Tab/mL)		
Fármaco No. 1	Fármaco No. 2	Fármaco No. 3
0,0010	0,00075	0,0050

Fuente: elaboración propia.

4.6. Recolección y ordenamiento de la información

Para la recolección y ordenamiento de la información se debe realizar de la siguiente forma.

Figura 45. **Determinación del índice de mezcla. Proceso de producción de compresión directa**

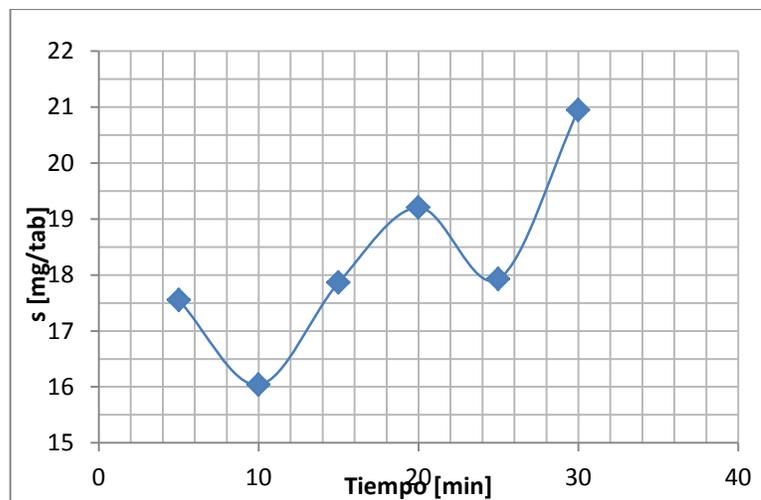


Fuente: elaboración propia.

4.7. Control

Para la realización del estudio del tiempo óptimo de mezcla se tomaron muestras de tres distintos lotes por fármaco, los cuales se programaron consecutivamente; en cada uno se estableció un tiempo de mezcla dividido en intervalos de tiempo iguales, en los cuales se procedió a realizar las tomas de muestras de cinco puntos distintos del contenedor; posteriormente fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); posteriormente, se calculó mediante herramientas estadísticas la desviación estándar de cada muestra dependiendo de su tiempo de mezcla.

Figura 46. **Desviación estándar vs. tiempo de mezclado; fármaco núm. 1 (1 ingrediente activo)**

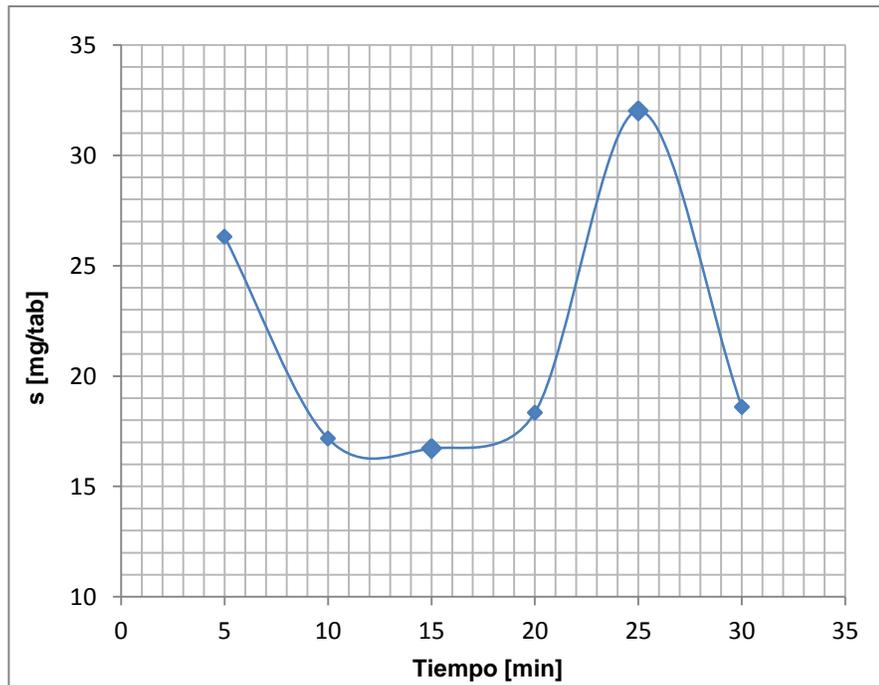


Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco No. 1
(1 ingrediente activo) en función del tiempo de mezclado.

Ecuación	R ²
$s = 0,0073t^2 - 0,1191t + 17,564$	0,6856

Fuente: elaboración propia.

Figura 47. **Desviación estándar vrs. tiempo de mezclado; fármaco núm. 2 (2 ingrediente activo)**

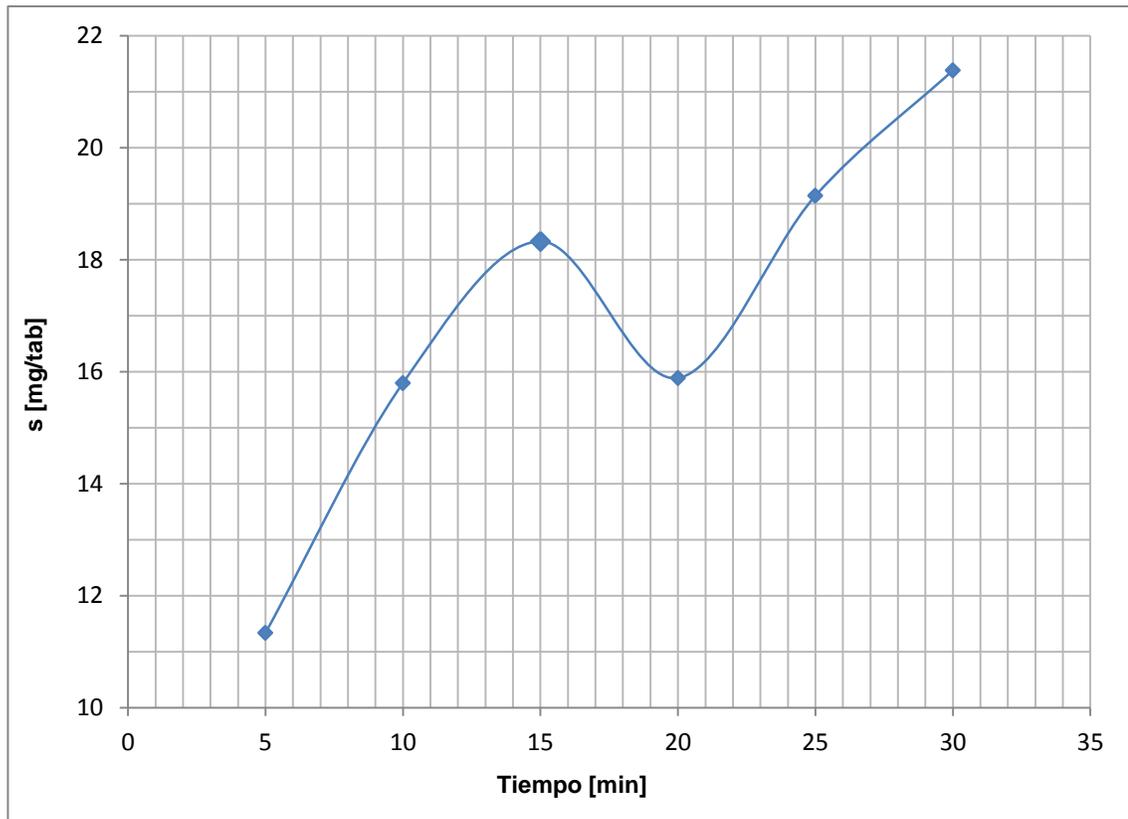


Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco No. 2 (2 ingredientes activos) en función del tiempo de mezclado.

Ecuación	R ²
$s = -0,0011t^4 + 0,0648t^3 - 1,202t^2 + 7,2077t + 12,645$	0,9116

Fuente: elaboración propia.

Figura 48. **Desviación estándar vrs. tiempo de mezclado; fármaco
núm. 3 (5 ingrediente activo)**



Expresiones matemáticas para la desviación estándar del fármaco No. 3(5 ingredientes activos) en función del tiempo de mezclado

Ecuación	R ²
$s = -8E-05t^5 + 0,0071t^4 - 0,2257t^3 + 3,2109t^2 - 19,529t + 52,723$	1

Fuente: elaboración propia.

Tabla XIX. **Tiempo óptimo de mezclado de cada uno de los fármacos analizados**

Núm. de ingredientes activos	No. de fármaco	Tiempo óptimo de mezclado (min)
1	1	10
2	2	15
5	3	20

Fuente: elaboración propia.

4.7.1. Seguimiento

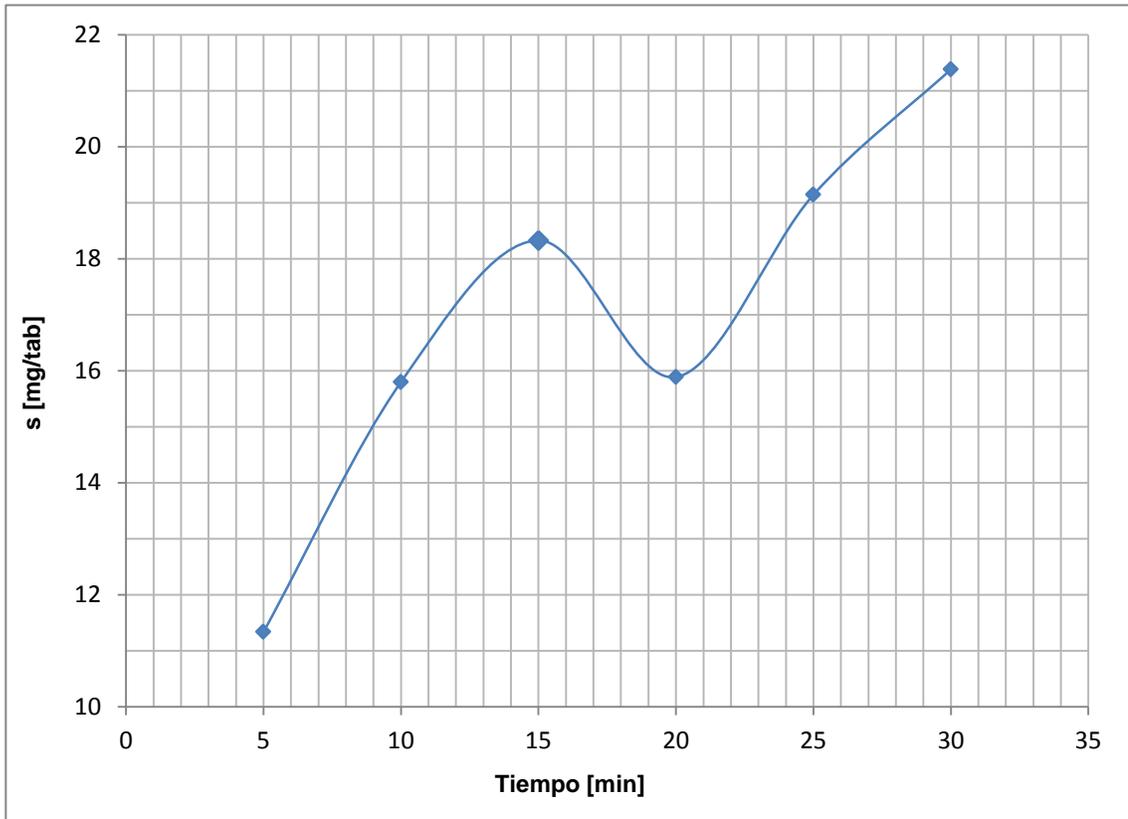
Posteriormente se realiza una gráfica de desviación estándar con base en el tiempo de mezcla por medio de la cual se determinan un modelo matemático para determinar el tiempo óptimo de mezcla

Tabla XX. **Evaluación del tiempo establecido de mezclado en base al estudio realizado**

-No. de fármaco	Tiempo actual (min)	Tiempo óptimo (min)	¿Se debe cambiar el tiempo actual de mezclado? Sí/no
1	20	10	Sí
2	20	15	Sí
3	20	20	No

Fuente: elaboración propia.

Figura 49. **Tiempo de mezclado optimo**



Fuente: elaboración propia.

4.7.2. Estandarización

Para la estandarización del tiempo de mezcla se utiliza hoja de control para la toma de tiempos y muestras.

Tabla XXI. **Cantidad de componente presente en la muestra según el tiempo de mezclado**

Lote	Muestra / tiempo	5 minutos	1 0 minutos	1 5 minutos	2 0 minutos	2 5 minutos	3 0 minutos
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	Desv. Std (S)						
Promedio Desv. Std (S)							

Fuente: elaboración propia.

4.8. **Medición y verificación**

Se deben realizar mediciones y verificación de las instalaciones para mejorar las condiciones de trabajo y salud para del personal.

4.8.1. **Riesgo y molestias de tipo térmico**

La existencia de calor en el ambiente laboral constituye frecuentemente una fuente de problemas que se traducen en quejas por falta de confort, bajo rendimiento en el trabajo y, en ocasiones, riesgos para la salud.

El estudio del ambiente térmico requiere el conocimiento de una serie de variables del ambiente, del tipo de trabajo y del individuo. La mayor parte de las posibles combinaciones de estas variables que se presentan en el mundo del trabajo dan lugar a situaciones de incomfort sin que exista riesgo para la salud. Con menor frecuencia pueden encontrarse situaciones laborales térmicamente confortables y, pocas veces, el ambiente térmico puede generar un riesgo para la salud. Esto último está condicionado casi siempre a la existencia de radiación térmica (superficies calientes), humedad (> 60 %) y trabajos que impliquen un cierto esfuerzo físico.

El riesgo de estrés térmico, para una persona expuesta a un ambiente caluroso, depende de la producción de calor de su organismo como resultado de su actividad física y de las características del ambiente que le rodea los treinta y cinco grados centígrados que condiciona el intercambio de calor entre el ambiente y su cuerpo. Cuando el calor generado por el organismo no puede ser emitido al ambiente, se acumula en el interior del cuerpo y la temperatura de éste tiende a aumentar, pudiendo producirse daños irreversibles.

Para ambientes térmicos moderados es útil conocer el índice PMV, cuyo cálculo permite evaluar el nivel de confort o desconfort de una situación laboral.

Cuando se quiere valorar el riesgo de estrés térmico se utiliza el índice de sudoración requerida que da, entre otros datos, el tiempo máximo recomendable, de permanencia en una situación determinada.

El índice WBGT se calcula a partir de la combinación de dos parámetros ambientales: la temperatura de globo TG y la temperatura húmeda natural THN. A veces se emplea, también, la temperatura seca del aire, TA.

El índice WBGT se calcula a partir de la combinación de dos parámetros ambientales: la temperatura de globo TG y la temperatura húmeda natural THN. A veces se emplea, también, la temperatura seca del aire, TA. Mediante las siguientes ecuaciones se obtiene el índice WBGT:

$$WBGT = 0,7 THN + 0,3 TG (I) = 0,7 (20) + 0,3 (22) = 20,6^{\circ} C$$

(en el interior de edificaciones o en el exterior, sin radiación solar)

$$WBGT = 0,7 THN + 0,2 TG + 0,1 TA = 0,7(20) + 0,2(18) = 17,6^{\circ} C$$

(en exteriores con radiación solar)

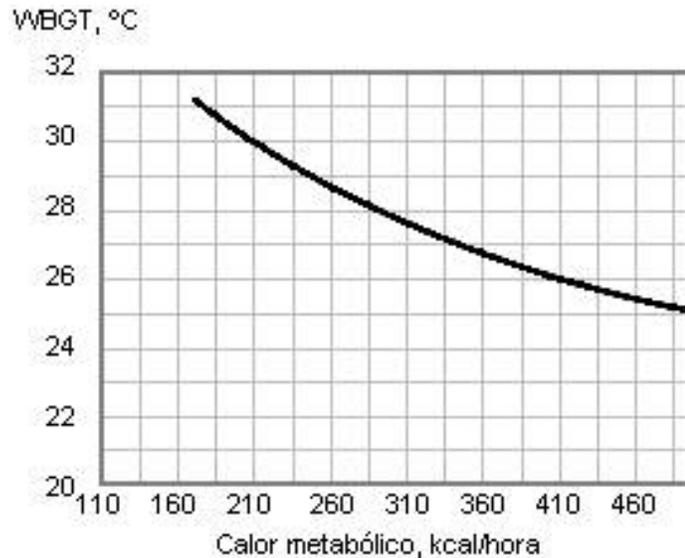
Cuando la temperatura no es constante en los alrededores del puesto de trabajo, de forma que puede haber diferencias notables entre mediciones efectuadas a diferentes alturas, debe hallarse el índice WBGT realizando tres mediciones: a nivel de tobillos, abdomen y cabeza, utilizando la expresión:

$$WBGT = \frac{WBGT (cabeza) + 2 \times WBGT (abdomen) + WBGT (tobillos)}{4}$$

Las mediciones deben realizarse a 0,1 m, 1,1 m, y 1,7 m del suelo si la posición en el puesto de trabajo es de pie, y a 0,1 m, 0,6 m, y 1,1 m, si es sentado. Si el ambiente es homogéneo, basta con una medición a la altura del abdomen.

Este índice así hallado, expresa las características del ambiente y no debe sobrepasar un cierto valor límite que depende del calor metabólico que el individuo genera durante el trabajo (**M**).

Figura 50. **Valores límite del índice WBGT**



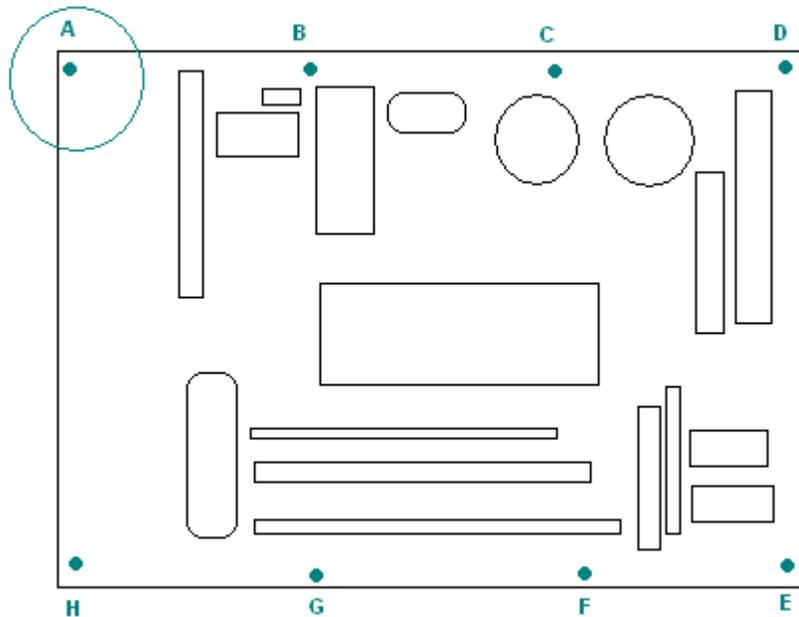
Fuente: elaboración propia.

4.8.2. Ruido

Para tener un historial sobre los niveles de ruido industrial, en el área de empaque, se realiza una investigación con el encargado de seguridad industrial de toda la planta quien otorgó el soporte necesario y la información histórica de distintas áreas, como se describe a continuación.

Se realiza la medición de ruido, en el área de empaque, por medio del método de puntos, que consta del estudio de nivel de ruido por distintos puntos asignados en el área, se definen 8 puntos de medición de nivel de ruido orden alfabético, desde punto A hasta el punto H.

Figura 51. **Puntos de medición de ruido**



#	Nivel de Ruido (dB)	Permisible SI/NO
A	72	SI
B	86	NO
C	86	NO
D	70	SI
E	74	SI
F	86	NO
G	85	NO
H	70	SI

Fuente: elaboración propia.

Para una exposición de ruido ocupacional en jornada de 12 horas laborales, es permisible para un ruido continuo e intermitente, un nivel de 85 decibeles para un máximo de 8 horas de exposición permitida. Por lo que la exposición en los puntos: B, C, F y G, no son permisibles y se debe proteger la audición del empleado por medio de la utilización de orejeras y/o tapones para los oídos.

4.8.3. Iluminación del puesto de trabajo

A esta condición laboral no se le ha brindado la atención necesaria en el área de producción de empaque de cloro: la iluminación industrial. Ya que simplemente, se ha asumido la necesidad de ciertas luminarias en algunos puntos de trabajo, pero sin ningún estudio previo para dar la iluminación adecuada al colaborador que le garantice que no tendrán consecuencias como vista cansada y dolores de cabeza.

Dentro de las ideas de mejora identificadas, por medio del análisis anterior sobre el nivel de iluminancia para el área de empaque, se tiene:

- Mantenimiento a las luminarias del área de empaque.
- Mantenimiento a las luminarias de los puntos de trabajo.
- Implementar más iluminación natural, por medio del techo u otro muro.
- Implementar las luminarias faltantes en los 4 puntos de trabajo.
- Cambiar las luminarias en los puntos, con niveles por debajo de los luxes permisibles.
- Entrenamiento en iluminación industrial.
- Definición de responsable de iluminación industrial, para el área de empaque.
- Establecer frecuencia anual de monitoreo de iluminación industrial, en el área de empaque.

4.8.4. Diseño del puesto de trabajo

El personal debe de contar con acceso en las entradas y salidas de la planta, debe contar con una buena iluminación, ventilación, renovación de aire, así como baños en perfectas condiciones, que los pasillos estén limpios, pisos,

que se extraiga la basura por parte del Departamento de Servicios varios todos los días, para evitar acumulaciones y focos de contaminación.

- El trabajo que se realiza sentado: si un trabajo no necesita mucho vigor físico y se puede efectuar en un espacio limitado, el trabajador debe realizarlo sentado.

A continuación, figuran algunas directrices ergonómicas para el trabajo que se realiza sentado en la institución:

- El trabajador tiene que poder llegar a todo su trabajo sin alargar excesivamente los brazos ni girarse innecesariamente.
- La posición correcta es aquella en que la persona está sentada recta frente al trabajo que tiene que realizar o cerca de él.

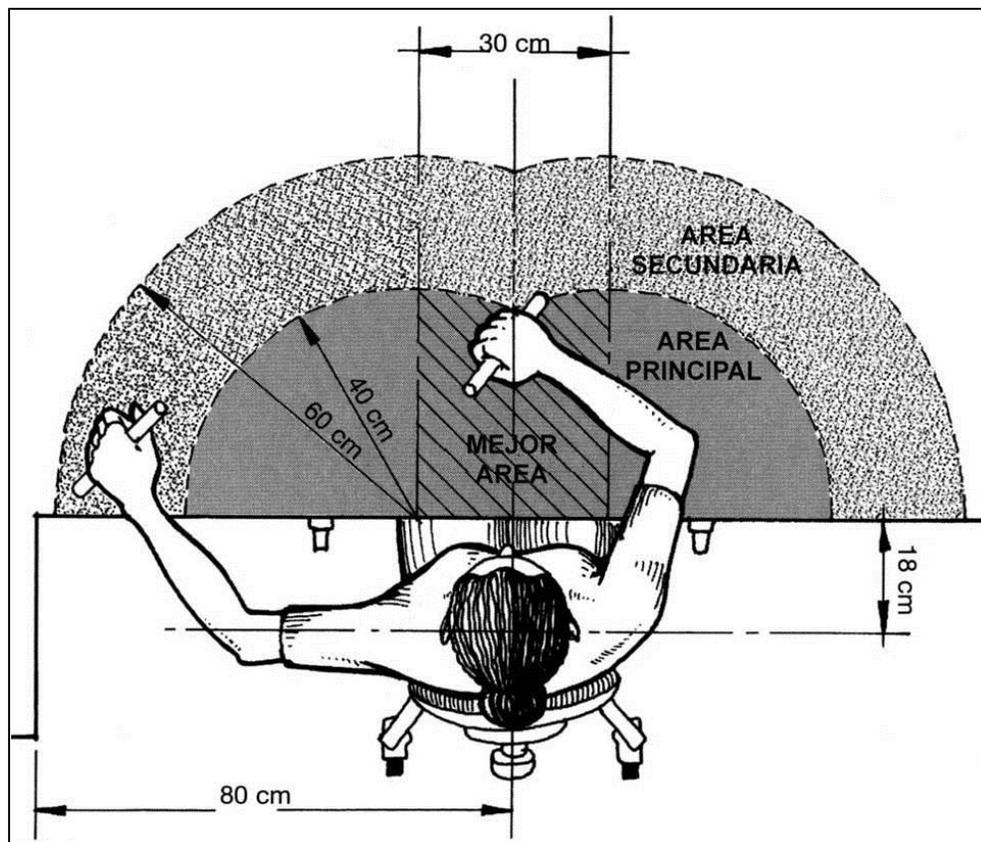
Figura 52. **Área de empaque**



Fuente: elaboración propia.

- La mesa y el asiento de trabajo deben ser diseñados de manera que la superficie de trabajo se encuentre aproximadamente al nivel de los codos.
- La espalda debe estar recta y los hombros deben estar relajados.
- De ser posible, debe haber algún tipo de soporte ajustable para los codos, los antebrazos o las manos.

Figura 53. **Condiciones para realizar trabajos sentado**



Fuente: GRANERO CASTRO, Alvaro. *Evaluación de impacto ambiental*. p. 50.

4.9. Administración de mantenimiento

El departamento de mantenimiento realiza el mantenimiento periódico, el mantenimiento predictivo, la mejora de la mantenibilidad y otras actividades que incluyen la verificación del deterioro y el restablecimiento de las condiciones de los equipos, así como guiar y ayudar a los operarios en el mantenimiento autónomo.

4.9.1. Mantenimiento autónomo

En un programa de mantenimiento autónomo se adiestra a los operadores para que realicen inspecciones de rutina. Se espera de ellos que sean capaces de identificar las evidencias, a menudo sutiles, del deterioro.

En la metodología de implementación del mantenimiento autónomo existen siete pasos los cuales se deben llevar a cabo de forma ordenada.

Tabla XXII. **Mantenimiento autónomo**

Paso	Tipos de actividades
Limpieza inicial	Limpiar todo el polvo y basura del equipo, lubricar y ajustar las piezas, detectar y reparar mal funciones.
Medidas contra las fuentes de averías	Prevenir las causas de polvo, basura y desajustes, hacer más accesibles las partes difíciles de limpiar y lubricar, reducir el tiempo requerido para limpieza y lubricación.
Formulación de estándares de limpieza y lubricación	Formular estándares para mantener la maquina limpia, lubricada y ajustada invirtiendo poco tiempo.
Verificación global	Entrenamiento en verificaciones a través de manuales; detectar y reparar defectos menores del equipo a través de chequeos globales.

Continuación de la tabla XXII.

Verificación autónoma	Formular e implementar hojas de verificación autónoma.
Orden	<ul style="list-style-type: none"> • Estándares de elementos y sistemas para dirigir el mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estándares de limpieza, verificación y lubricación. ○ Estándares para la distribución física en los puestos de trabajo . ○ Estandarización de registros de datos. ○ Estandarización de montajes, plantillas, útiles y herramientas.
Dirección del mantenimiento autónomo	Desarrollas políticas empresariales y objetivos. Hacer rutinas para las actividades de mejora, análisis de funciones y mejora de los equipos.

Fuente: elaboración propia.

4.9.2. Rutinas de mantenimiento

Las rutinas de mantenimiento se basan en la limpieza, la cual significa quitar suciedad, esquilas, polvo, residuos y otro tipo de materia extraña que se adhiere a las máquinas, herramientas, materia prima, piezas de trabajo, etc. Durante esta actividad los operadores buscan también defectos ocultos en sus equipos y toman medidas para remediarlos.

La limpieza no consiste simplemente en que el equipo parezca limpio, aunque tenga este efecto. Limpieza significa también tocar y mirar cada pieza para detectar defectos y anomalías ocultos.

- Eliminar las fuentes de contaminación: después de la limpieza inicial concienzuda, es fácil comprobar las fuentes de suciedad, polvo, y materia extraña, así como sus efectos sobre el equipo y la calidad del producto.

Tomar medidas contra estos contaminantes significa suprimir sus fuentes, evitar que se extiendan la suciedad y el polvo, y prevenir su infiltración en la maquinaria, utilizando cubiertas y sellos.

- Promoción de la lubricación: la segunda ayuda para los operarios en el establecimiento de las condiciones básicas del equipo consiste en asegurar una lubricación correcta. La lubricación previene el deterioro del equipo y preserva su fiabilidad.
- Las siguientes razones son, aparte de la limpieza inadecuada, las causas más comunes de la lubricación inadecuada:
 - Los que realizan la lubricación no han sido instruidos en sus principios básicos, o en su importancia, o bien no se les ha mostrado evidencia concreta de las pérdidas causadas por una lubricación inadecuada.
 - Los estándares de lubricación (puntos de lubricación, tipos y cantidad de lubricación, intervalos y herramientas) son incompletos o no han sido adecuadamente enseñados.
 - Existen demasiados tipos diferentes de lubricantes y puntos de lubricación.

- No se concede tiempo suficiente para la lubricación.
- Muchos puntos de lubricación son inaccesibles de forma que el trabajo requiere demasiado tiempo.
- Promoción de atornillado correcto: el atornillado correcto es el tercer modo que tiene los operarios para ayudar a establecer las condiciones básicas del equipo.
- La holgura o falta de tuercas, pernos y otros elementos de anclaje pueden causar pérdidas grandes, directa o indirectamente.

Por ejemplo:

- Los pernos sueltos causan fracturas de matrices, herramientas y consecuentemente productos defectuosos.
- Los pernos sueltos en los interruptores del límite, abrazaderas, entre otros; y los terminales sueltos en paneles de distribución y control causan daños y mal funcionamiento.
- Los pernos sueltos en los rebordes de los tubos causan fugas.

5. SEGUIMIENTO DE LA PROPUESTA

5.1. Auditorías

Se deben realizar auditorías internas por parte de la empresa y auditorías externas por parte de empresa auditorías en materia de control de inventarios para el área de producción.

5.1.1. Auditorías internas

Estas serán realizadas por el personal del departamento de inventarios el cual se encargará de verificar que la información que se reportó en los registros sea correcta y que concuerde con la parte física, la cual será verificada periódicamente por el personal que revisará la ubicación, cantidad y fechas de producción y vencimiento. Esta información asegurará que la rotación de producto se está realizando con normalidad.

5.1.2. Auditorías externas

Como su nombre lo indica, estas son realizadas por profesionales y consultores externo, los cuales serán contactados periódicamente para este efecto por la empresa. Esto con la finalidad de obtener un punto de vista objetivo y ajeno a la empresa que permita saber con exactitud la posición en la que está situado el centro de distribución y determinar si es necesario realizar acciones correctivas.

- Verificación de optimización de espacio

Es posible verificarla mediante una inspección ocular, en la cual se debe chequear que tanto las tarimas como los *racks* estén a su máxima capacidad, para que de esta forma el espacio disponible se esté maximizando.

- Verificación de rotación de producto

Se puede verificar mediante registros de entrada, salida e inventario; los cuales permiten indicar que producto se encuentra almacenado, cuando entro y con qué fecha de producción. Esta información permitirá establecer que producto debe salir primero y mantener una óptima rotación del producto.

- Verificación del cumplimiento de procedimientos de almacenaje

El cumplimiento de los procedimientos de almacenaje, serán verificados mediante el personal de bodega, ellos deben conocer, y saber los pasos a seguir, dentro del procedimiento establecido para el ingreso, ubicación y egreso de producto.

La verificación se puede realizar de dos formas, una de forma visual siguiendo las actividades que realiza el personal encargado de bodega al momento de ingresar, ubicar y sacar producto de la nevera, la otra modalidad es, mediante una prueba teórica que nos permita saber si el personal conoce los procedimientos establecidos para desempeñar su trabajo.

Tabla XXIII. Hoja de control para auditoria

Área : bodega Fecha:	Auditor Hora
Formato de auditoría interna 1. Excelente 100 2. Muy bien 80 3. Bien 60 4. Regular 40 5. Mal 20 Instrucciones: Colocar el número que corresponde a la puntuación deseada en el cuadro, y luego coloque sus observaciones	
1. Como se encuentra el orden de la bodega Observaciones	<input type="text"/> <input type="text"/>
2. La bodega se encuentra limpia Observaciones	<input type="text"/> <input type="text"/>
3. Los productos se encuentran identificados con nombre y código según los estándares establecidos Observaciones	<input type="text"/> <input type="text"/>
4. Se están utilizando los formatos de entrada y salida de productos para mantener todo movimiento del inventario registrado Observaciones	<input type="text"/> <input type="text"/>

Continuación de la tabla XXIII.

5. Los formatos de entrada y salida se encuentran archivados en orden Observaciones	<input type="checkbox"/>
6. El inventario semestral se realizó con éxito Observaciones	<input type="checkbox"/>
7. El inventario físico cuadra con el inventario del sistema Observaciones	<input type="checkbox"/>
Puntuación promedio Recomendaciones	<input type="checkbox"/>
Hora finalización	Firma de auditor

Fuente: elaboración propia

5.2. Análisis financiero de la propuesta

El valor actual neto es uno de los métodos básicos, que toma en cuenta la importancia de los flujos de efectivo en función del tiempo. Consiste en encontrar la diferencia entre el valor actualizado de beneficios futuros, menos el valor actualizado de los costos futuros. La tasa que se utiliza para descontar los

flujos es el rendimiento mínimo aceptable de la empresa, por debajo de la cual los proyectos de inversión no deben realizarse.

5.2.1. Valor presente neto

Si el valor actual neto de un proyecto es positivo, la inversión deberá realizarse y si es negativo deberá rechazarse, las inversiones con VAN positivo tienen una rentabilidad mayor que la rentabilidad mínima aceptable.

A continuación, se resumen los criterios a utilizar para la toma de decisiones:

- VANF Criterio de decisión
- VANF > 0 se acepta
- VANF = 0 indiferente
- VANF < 0 se rechaza

- Evaluación financiera del proyecto

Para la evaluación financiera del proyecto se utiliza el valor anual neto, el cual es una alternativa para toma de decisiones de inversión, lo cual permite determinar de ante mano si una inversión es factible realizarla, cuando el valor es menor que cero (0) determina que el proyecto no es rentable a diferencias cuando da un valor mayor a cero (0), lo cual es factible el proyecto.

La tasa interna de retorno es la tasa máxima de utilidad que puede pagarse u obtenerse en la evaluación de una alternativa.

La relación costo beneficio es un método evalúa la eficiencia con que se utilizan los recursos de un proyecto determinado, si los ingresos superan a los costos el proyecto es aceptable, en caso contrario el proyecto debe ser rechazado.

Con el monto de la inversión inicial de Q 27 060,84, teniendo unos ingresos esperados de Q 75 000, unos gastos de Q 35 000,00. Se determina el valor actual neto de la propuesta

La tasa de actualización o mejor conocida como TREMA es uno de los elementos esenciales para la evaluación financiera de un proyecto de inversión, es decir, para calcular la VAN, TIR y B/C se requieren de todos los ingresos, egresos y la TREMA,

Para determinar la TREMA se consideran las siguientes dos opciones: Un índice inflacionario más una prima (por decirlo así: un premio) por incurrir en el riesgo de invertir el dinero en el proyecto:

$$\text{TREMA} = \text{índice inflacionario (inflación)} 5 \% + \text{prima de riesgo } 5 \%$$

Tasa al 10 %

$$\begin{aligned} \text{VPN} &= -27060,84 - 35000 \left[\frac{(1+0.10)^6 - 1}{0.10(1+0.10)^6} \right] \\ &+ 75000 \left[\frac{(1+0.10)^6 - 1}{0.10(1+0.10)^6} \right] = \\ &= 147135,8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 VPN &= -27060,84 - 35000 \left[\frac{(1 + 0.20)^6 - 1}{0.20(1 + 0.20)^6} \right] \\
 &+ 75000 \left[\frac{(1 + 0.20)^6 - 1}{0.20(1 + 0.20)^6} \right] = \\
 &= 105921.30
 \end{aligned}$$

5.2.2. Tasa interna de retorno

La Tasa Interna de Retorno de un proyecto de inversión, es la tasa de descuento que hace que el valor actual de los flujos de beneficio (positivos) sea igual al valor actual de los flujos de inversión (negativos). Una única tasa de rendimiento anual en donde la totalidad de los beneficios actualizados son exactamente iguales a los desembolsos expresados en moneda actual. La consideración de la aceptación de un proyecto cuya Tasa Interna de Retorno es igual a la tasa de costo de capital, se basa en los mismos aspectos que la tasa de aceptación de un proyecto, cuyo Valor Actual Neto es cero. Es decir, la tasa de costo de capital es el rendimiento del inversionista que asegura cubrir sus desembolsos en efectivo y su costo de oportunidad.

La Tasa Interna de Retorno es la tasa de interés que paga el proyecto por invertir en él, siempre que las ganancias se reinviertan a esa misma tasa, previo a su estimación debe especificarse una tasa interna mínima aceptable, que se utiliza como un criterio básico, para la selección o el rechazo de un proyecto. Puede ser el costo de oportunidad del capital. El criterio formal de la selección para medida de la tasa de rentabilidad interna del valor de un proyecto consiste en aceptar todos los proyectos de una Tasa Interna de Retorno superior al costo de oportunidad del capital

percibirá y desembolsará respectivamente. Una relación costo beneficio cuyo resultado supere la unidad, significa que los ingresos exceden a los costos del proyecto, permitiendo entonces emitir una opinión favorable acerca de la viabilidad financiera del proyecto.

Si la relación costo beneficio es menor que la unidad, se infiere que no se está recuperando la inversión efectuada.

A continuación, se resumen los criterios a utilizar para la toma de decisiones:

- R - B/C Criterio de decisión
- R - B/C > 1 se acepta
- R - B/C = 1 indiferente
- R - B/C < 1 se rechaza

- Costo/beneficio

El costo beneficio del proyecto se determina entre el resultado de dividir los ingresos/egresos del proyecto.

Para el estudio de la empresa se determinan en base al VPN los siguientes valores:

- | | | | | |
|---|-------------|--------------|-------------|------|
| • | VPN egresos | VPN ingresos | Ratio | |
| • | Propuesta 1 | Q 179482,34 | Q 326617,50 | 1,82 |
| • | Propuesta 2 | Q 143453,34 | Q 249412,50 | 1,73 |

Considerando que ambas opciones son rentables porque son mayores que uno (1), la primera propuesta da un mayor beneficio.

Al conocer la relación de beneficio costo a obtener en proyecto, este indica que se tiene para cubrir cada quetzal de gastos Q 1,82 de ingresos, lo cual determina que el proyecto de inversión logrará solventar sus egresos inmediatos.

CONCLUSIONES

1. A través de la cromatografía líquida de alta resolución, se logra determinar el índice de mezcla a través de la determinación de la concentración de ácido acetil salicílico obteniendo una mezcla homogénea del ingrediente activo y sus excipientes.
2. Para la obtención de una mezcla homogénea del ingrediente activo y sus excipientes el índice de mezcla para el fármaco unicomponente debe ser de 10 minutos, mientras que para el fármaco multicomponente núm. 2 debe ser de 15 minutos; y en caso del fármaco núm. 3, multicomponente de 5 ingredientes activos, debe ser de 20 minutos.
3. Es posible la reducción del lote de producción, cuyas consecuencias son un incremento de la flexibilidad de la planta frente a los cambios de la demanda, una reducción del plazo de entrega, una disminución del stock de material en curso y la consecuente liberación de espacio en la planta productiva.
4. Se estandarizan los procedimientos de cambio de lote, estableciendo métodos de trabajo cómodo y seguro, reduciendo el producto rechazado en los procesos de ajuste, ofreciendo procesos de aprendizaje fáciles y garantizando la competitividad de la empresa a lo largo del tiempo.

5. Los tiempos de las operaciones externas se reducen mejorando la localización, identificación y organización de útiles, herramientas y resto de elementos necesarios para el cambio.

RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio a escala piloto para evaluar el índice de mezcla establecido en el producto terminado, de los tres fármacos sólidos granulares, midiendo para ello, la concentración del ingrediente activo, pH, uniformidad de masa y peso con el fin de asegurar las especificaciones del producto así como su calidad.
2. Realizar un estudio de estabilidad acelerada de cada uno de los fármacos para evaluar el efecto del cambio de tiempo de mezclado.
3. Establecer un plan a mediano plazo para realizar el procedimiento de determinación del índice de mezcla de cada uno de los fármacos de la empresa para aumentar la eficiencia del proceso y cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, así como los lineamientos propios de la empresa.

BIBLIOGRAFÍA

1. ÁLVAREZ MALDONADO, Erick Jony. *Implementación del mantenimiento productivo total, para incrementar la productividad y efectividad global de equipos en una planta industrial de alimentos*. Medellín, Colombia: Universidad EAFIT, 2013. 11 p.
2. AMSTEAD B. H. Philp F. Oswald. *Procesos de manufactura* 3a ed. México: Continental, 1985 522 p.
3. AINLEY WADE, Paul Weller, *Handbook of pharmaceutical excipient*, 2a ed. Washington, USA: American pharmaceutical association, 1994. 438 p.
4. DIECK J., Antonio. *Logrando las condiciones básicas de operación de los procesos, diplomado en ciencias de manufactura*. México: Tecnológico de Monterrey, 1994. 6 p.
5. FESTO Consultoría Industrial. *Mantenimiento productivo total TPM aproveche al máximo su planta*. Medellín, Colombia: Universidad EAFIT, 2013. 11 p.
6. MAGGARD Bill N. Rhyne David M. The Free press. *Total productive maintenance: A timely integration of production and maintenance*. Washington, USA: American pharmaceutical association, 1992. 5 p.

7. SWARBRICK, James, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Volume 4. 3a ed. Pinehurst, North Carolina, USA: Informa Healthcare, 2007. 2367 p.
8. _____. Volume 6. 3a ed. Pinehurst, North Carolina, USA: Informa Healthcare, 2007. 3670 p.
9. SARFARAZ, K. Niazi, *Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations, uncompressed solid products*. Washington D. C., USA: CRC PRESS, 2004, 296 p.

ANEXOS

Anexo 1. **Mezclador de tambor**

Dentro de las formas más populares de mezcladores de tambor se pueden mencionar: el de cono en v, el doble cono y el cono oblicuo. Los mezcladores de tambor se basan en la acción de la gravedad para hacer que el polvo en cascada dentro de un recipiente giratorio. El mezclador de doble cono es uno de los mezcladores de volteo más comúnmente utilizados.

El mecanismo primario de mezcla en un mezclador de doble cono es la difusión. La mezcla de difusión se caracteriza por pequeña escala movimiento aleatorio de las partículas sólidas.

La eficiencia de mezcla se ve afectada por el volumen del material de carga en el mezclador. El volumen de llenado en marcha recomendada para la mezcladora de doble cono es de 50 % a 60 % del volumen total del mezclador.

- Características:
 - Diseño limpio.
 - Velocidad de mezcla ajustable.
 - Diseños simples y dobles de pedestal.
 - Tacómetro de cifras.
 - Accionamientos eléctricos.
 - Mezcla de duración configurable por el temporizador o el recuento de revolución.

Continuación del anexo 1.

- Ventajas del mezclador de doble cono

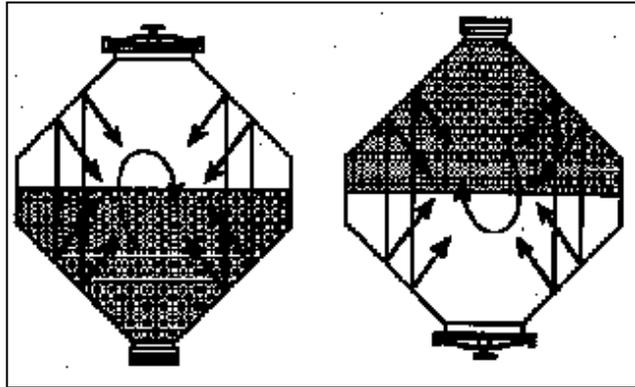
Los mezcladores de tambor son adecuados para la mezcla uniforme de los polvos densos, sólidos frágiles, y materiales abrasivos. También se utilizan comúnmente para la fabricación de mezclas precisas cuando los componentes están presentes trazas (<1 %), o cuando los ingredientes son muy diferentes en tamaño y densidad. La geometría del recipiente también permite la descarga rápida y completa del material mezclado.

- Desventajas del mezclador de doble cono

- Requieren excelente margen de sobrecarga para la instalación y operación.
- No son adecuados para la mezcla de partículas de diferentes tamaños y densidades que puede segregar en el momento de la descarga.

Fuente: GRANERO CASTRO, Álvaro. *Evaluación de impacto ambiental*. p 50.

Anexo 2. **Mecanismo de mezclado de un mezclador de tambor**



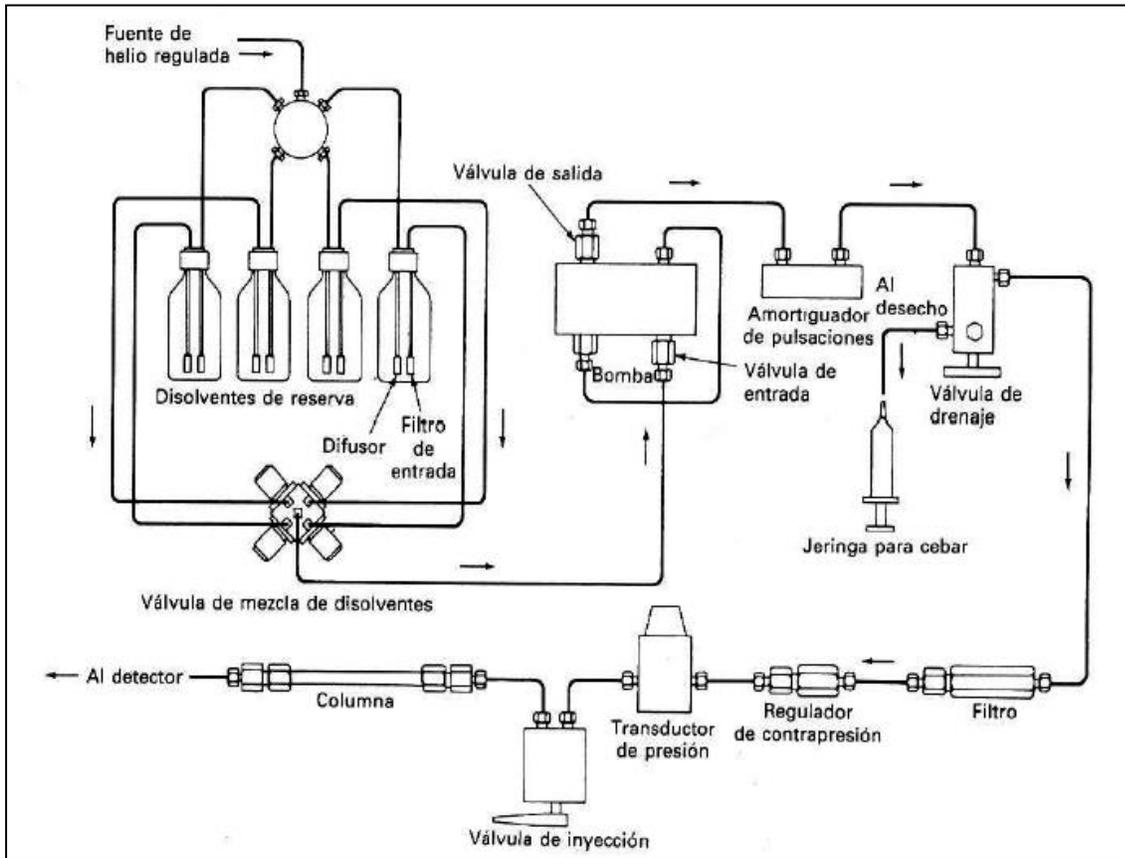
- **Cromatógrafo (HPLC)**

La cromatografía de líquidos de alta eficiencia requiere de la utilización de ciertos dispositivos que juntos conforman el equipo denominado cromatógrafo de líquidos (HPLC). Las partes de un cromatógrafo HPLC son:

- Depósito de disolvente
- Sistema de bombeo
- Sistema de inyección
- Columna cromatográfica
- Horno termostaticado
- Detector
- Registrador de datos

Fuente: SWARBRICK, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology* p. 3899.

Anexo 3. Esquema de un equipo HPLC



Fuente: GORE™ Protein Capture Device. *Liquid chromatography devices*.
<http://www.chemguide.co.uk/analysis/chromatography/hplc.html#top>. Consulta: 20 de septiembre de 2013.