

**REDISEÑO DE LOS EQUIPOS DE MACERACION Y FILTRACION USADOS EN
EL PROCESO DE FABRICACION DE FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS
(GOTAS) EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE**

MARIA ALEJANDRA VILLAMIZAR VILLAMIZAR

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA AMBIENTAL, CIVIL Y QUÍMICA
PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA**



PAMPLONA 2018

**REDISEÑO DE LOS EQUIPOS DE MACERACION Y FILTRACION USADOS EN
EL PROCESO DE FABRICACION DE FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS
(GOTAS) EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE**

MARIA ALEJANDRA VILLAMIZAR VILLAMIZAR

PROYECTO DE GRADO

Trabajo presentado para optar al título de Ingeniero Químico

Dirigida por

Sandra Milena Zambrano Contreras

Ingeniera Química

M.Sc. en Controles Industriales

John Fredy Hernández Montaña

Químico Farmacéutico

Ph.D. Ciencias Biológicas P.U.J

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

FACULTAD DE INGENIERÍAS Y ARQUITECTURA

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA AMBIENTAL, CIVIL Y QUÍMICA

PROGRAMA DE INGENIERÍA QUÍMICA



PAMPLONA 2018

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios Padre Hijo y espíritu santo, y a la virgen María, por guiarme y darme las fuerzas necesarias para alcanzar este gran logro en mi vida profesional siguiendo siempre adelante.

A mi madre Ana Ilce Villamizar Buitrago, a mis abuelos: Juan Ali Villamizar y Lina Rosa Buitrago quienes desde pequeña fueron mi motivación por sus muestras de cariño, consejos y enseñanzas para llevarme por el buen camino y seguir siempre adelante alcanzando mis sueños y estar culminando este proyecto.

A mis coordinadores Sandra Milena Zambrano y John Fredy Hernández por su tiempo, apoyo y colaboración brindada.

Y a todas aquellas personas que me acompañaron durante esta etapa animándome para hacer realidad este sueño.

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Farmacología Vegetal LABFARVE por darme la oportunidad de ingresar a su empresa para realizar mi pasantía y permitirme interaccionar en los diferentes sectores para ampliar mi conocimiento y tener una visión mejor de la vida laboral.

A mis profesores de la Universidad de Pamplona ya que sin sus enseñanzas no hubiera podido adquirir los conocimientos necesarios para la realización de este proyecto y poder tener una formación como ingeniera química.

A mis asesores Sandra Milena Zambrano y John Fredy Hernández por su tiempo, sus aportes y orientaciones durante el desarrollo de este proyecto.

A todas las personas que de cualquier manera me colaboraron para la culminación de este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|------|
| TABLA DE CONTENIDO | V |
| INDICE DE TABLAS | VII |
| INDICE DE ILUSTRACIONES | XII |
| INDICE DE ECUACIONES | XIII |
| INDICE DE ABREVIATURAS | XIV |
| RESUMEN | XVII |
| ABSTRACT | XIX |
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| 1.1 Planteamiento y justificación del problema | 3 |
| 1.2 Objetivos | 5 |
| 1.2.1 Objetivo general | 5 |
| 1.2.2 Objetivos específicos | 5 |
| 2. MARCO TEORICO | 6 |
| 2.1 Industria farmacéutica | 6 |
| 2.2 Plantas medicinales | 6 |
| 2.2.1 <i>Caléndula officinalis L</i> | 6 |
| 2.2.2 <i>Passiflora incarnata</i> | 6 |
| 2.3 Uso de plantas medicinales | 7 |
| 2.4 Principios activos | 7 |
| 2.5 Formas farmacéuticas | 8 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.6 | Proceso de producción de gotas | 9 |
| 2.7 | Pruebas de control de calidad | 11 |
| 2.7.1 | Pruebas fisicoquímicas | 12 |
| 2.7.2 | Pruebas cromatográficas | 13 |
| 2.7.3 | Pruebas microbiológicas | 14 |
| 2.7.4 | Determinación de cenizas | 17 |
| 2.7.5 | Determinación de humedad | 18 |
| 2.8 | Buenas prácticas de Manufactura | 18 |
| 2.9 | Optimización de procesos en la industria farmacéutica | 19 |
| 2.10 | Análisis estadístico | 19 |
| 3 | METODOLOGIA | 21 |
| 3.1 | Pruebas de laboratorio | 21 |
| 3.2 | Análisis estadístico | 22 |
| 3.3 | Diseño de equipo | 23 |
| 3.3.1 | Selección del material | 23 |
| 3.3.2 | Diseño del cuerpo | 24 |
| 3.3.3 | Diseño del agitador | 24 |
| 3.3.4 | Calculo de la potencia | 27 |
| 4 | RESULTADOS Y ANALISIS | 30 |
| 4.1 | Determinación y análisis de sólidos totales y cenizas | 30 |
| 4.2 | Pruebas de una segunda extracción | 35 |
| 4.3 | Pruebas microbiológicas | 35 |

| | |
|--|----|
| 4.4 Pruebas de cromatografía en capa fina | 36 |
| 4.5 Dimensionamiento del equipo de maceración | 38 |
| 4.6 Sistema de filtración | 41 |
| 4.7 Diagramas BPF, BFD Y P&ID del proceso | 42 |
| 5 CONCLUSIONES | 46 |
| 6 RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS | 47 |
| 7 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 48 |
| 8 ANEXOS | 52 |
| 8.1 Anexo A: diseño de las tablas para el análisis estadístico | 52 |
| 8.2 Anexo B: vista lateral, superior, inferior e isométrica con el dimensionamiento del mezclador | 69 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Pruebas fisicoquímicas de control de calidad al producto en proceso y terminado | 12 |
| Tabla 2. Análisis cromatográfico de control de calidad | 13 |
| Tabla 3. Pruebas microbiológicas de Control de Calidad | 14 |
| Tabla 4. Proporciones geométricas de un sistema de agitación estándar | 26 |
| Tabla 5. Valores para las constantes K_L y K_T | 29 |
| Tabla 6. Porcentaje en peso del contenido de humedad de la tintura de caléndula en los diferentes tiempos y equipos | 30 |
| Tabla 7. Porcentaje en peso de las cenizas de la tintura de caléndula en diferentes tiempos y equipos | 32 |
| Tabla 8. Porcentaje en peso de solidos de la tintura de passiflora en diferentes tiempos y equipos | 33 |
| Tabla 9. Porcentaje en peso de las cenizas de la tintura de la passiflora en diferentes tiempos y equipos | 34 |
| Tabla 10. Propiedades de la tintura y condiciones de operacion | 38 |
| Tabla 11. Parámetros de diseño del tanque de agitación | 39 |

TABLAS ANEXO A

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Fuentes de variación ANOVA | 52 |
| Tabla 2. ANOVA | 52 |
| Tabla 3. Comparación de los diferentes tiempos en la columna con la prueba de Tukey | 52 |
| Tabla 4. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 50L con la prueba de Tukey | 53 |
| Tabla 5. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 300L con la prueba de Tukey | 53 |
| Tabla 6. Fuentes de variación ANOVA | 54 |
| Tabla 7. ANOVA | 54 |
| Tabla 8. Comparación entre los equipos a diferentes tiempos con la prueba Tukey | 54 |
| Tabla 9. Fuentes de variación ANOVA | 56 |
| Tabla 10. ANOVA | 56 |
| Tabla 11. Comparación de los diferentes tiempos en la columna con la prueba de Tukey | 56 |
| Tabla 12. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 50L con la prueba de Tukey | 57 |
| Tabla 13. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 300L con la prueba de Tukey | 57 |
| Tabla 14. Fuentes de variación ANOVA | 58 |

| | |
|--|----|
| Tabla 15. ANOVA | 58 |
| Tabla 16. Comparación entre los equipos a diferentes tiempos con la prueba Tukey | 58 |
| Tabla 17. Fuentes de variación ANOVA | 60 |
| Tabla 18. ANOVA | 60 |
| Tabla 19. Comparación de los diferentes tiempos en la columna con la prueba de Tukey | 60 |
| Tabla 20. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 50L con la prueba de Tukey | 61 |
| Tabla 21. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 300L con la prueba de Tukey | 61 |
| Tabla 22. Fuentes de variación ANOVA | 62 |
| Tabla 23. ANOVA | 62 |
| Tabla 24. Comparación entre los equipos a diferentes tiempos con la prueba Tukey | 62 |
| Tabla 25. Fuentes de variación ANOVA | 64 |
| Tabla 26. ANOVA | 64 |
| Tabla 27. Comparación de los diferentes tiempos en la columna con la prueba de Tukey | 65 |
| Tabla 28. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador de 50L con la prueba de Tukey | 65 |
| Tabla 29. Comparación de los diferentes tiempos en el percolador | |

| | |
|--|----|
| de 300L con la prueba de Tukey | 66 |
| Tabla 30. Fuentes de variación ANOVA | 66 |
| Tabla 31. ANOVA | 66 |
| Tabla 32. Comparación entre los equipos a diferentes tiempos con la prueba Tukey | 67 |

INDICE DE ILUSTRACIONES

| | |
|---|----|
| Ilustración 1. Diagrama de bloques del proceso de producción de gotas | 9 |
| Ilustración 2. Equipos para ensayos en el laboratorio | 22 |
| Ilustración 3. Selección del tipo de agitador | 25 |
| Ilustración 4. Configuración estándar de un tanque de mezcla | 26 |
| Ilustración 5. Variables dimensionales de un mezclador | 27 |
| Ilustración 6. Siembra de la tintura libre de microorganismos patógenos | 36 |
| Ilustración 7. Placas cromatográficas en función del tiempo de la tintura de caléndula | 37 |
| Ilustración 8. Placas cromatográficas en función del tiempo de la tintura de passiflora | 37 |
| Ilustración 9. Partes ensambladas del macerador | 40 |
| Ilustración 10. Isométrico del macerador | 41 |
| Ilustración 11. BPD para la fabricación de gotas farmacéuticas | 42 |
| Ilustración 12. BFD para la fabricación de gotas de caléndula x60mL | 43 |
| Ilustración 13. PFD para la fabricación de gotas x60mL | 44 |
| Ilustración 14. P&ID para la fabricación de gotas farmacéuticas | 45 |
| Ilustración 15. Vistas y dimensionamiento de la tapa del mezclador | 69 |
| Ilustración 16. Vistas y dimensionamiento de la turbina | 70 |
| Ilustración 17. Vistas y dimensionamiento del agitador de turbina | 71 |
| Ilustración 18. Vistas y dimensionamiento del macerador | 72 |
| Ilustración 19. Vistas y dimensionamiento del filtro | 73 |

LISTA DE ECUACIONES

| | |
|---|----|
| Ecuación 1. Volumen del cilindro | 24 |
| Ecuación 2. Relación del radio y diámetro | 24 |
| Ecuación 3. Relación de la altura diámetro | 24 |
| Ecuación 4. Volumen recalculado | 24 |
| Ecuación 5. Factor de corrección de la altura | 24 |
| Ecuación 6. Factores para el cálculo de la potencia | 27 |
| Ecuación 7. Análisis dimensional del cálculo de la potencia | 28 |
| Ecuación 8. Representación dimensional del cálculo de número de potencia | 28 |
| Ecuación 9. Calculo del número de Reynolds | 28 |
| Ecuación 10. Cálculo de la potencia en régimen laminar | 29 |
| Ecuación 11. Cálculo de la potencia régimen turbulento | 29 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| AISI | Instituto americano del hierro y el acero |
| ANDI | Asociación Nacional de Empresarios de Colombia |
| ANOVA | Análisis de varianza |
| ASME | Sociedad Americana de Ingenieros Mecánicos |
| B | Espesor del eje |
| BPM | Buenas prácticas de manufactura |
| cP | Centipoise |
| Da | Diámetro del agitador |
| Dd | Diámetro del disco |
| Dt | Diámetro del tanque |
| E | Distancia del fondo del tanque hasta el rodete |
| FFL | Formas farmacéuticas líquidas |
| Fr | Número de Froude |
| g | Gramos |
| gal | Galones |
| gc | Gravedad específica |
| h | Altura del cilindro |
| H | Altura del líquido |
| HPTLC | Cromatografía en capa delgada de alta resolución |
| ICONTEC | Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación |
| INVIMA | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |

| | |
|----------------|-------------------------------------|
| J | ancho del deflector |
| Kg | kilogramo |
| K _L | constante |
| K _T | constante |
| L | Ancho de las aspas de la turbina |
| LABFARVE | Laboratorio de Farmacología Vegetal |
| m | Masa en gramos |
| Max. | Máximo |
| mL | Mililitros |
| N | Número de revoluciones por segundo |
| N _p | Número de potencia |
| P | Peso de la muestra |
| ρ | Densidad del fluido |
| r | Radio del cilindro |
| rpm | revoluciones por minuto |
| rps | revoluciones por segundo |
| Re | Número de Reynolds |
| R _f | Factor de retención |
| S | Separación entre agitadores |
| SST | solidos totales |
| TLC | Cromatografía en capa fina |
| μ | Viscosidad |

| | |
|---|---------------------------------|
| V | Volumen |
| w | Alto de las aspas de la turbina |

RESUMEN

Este proyecto presenta el diseño de un equipo para maceramiento y filtración, que permite obtener una tintura de calidad sin sólidos sedimentables, la cual es adecuada para la preparación de formas farmacéuticas líquidas a partir de dos plantas medicinales *Caléndula officinalis L* y *Passiflora incarnata*.

Para el estudio se comparó la eficiencia de extracción de cuatro equipos donde se realizó la operación estándar de fabricación de la tintura, una columna de 40 litros, dos percoladores uno de 300 litros y otro de 50 litros y un tanque de agitación de 35 litros. Para la obtención de los datos se tomaron muestras a diferentes tiempos (3h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h y 72 h) y también se procedió a hacer una nueva extracción con solvente nuevo, a estas tinturas se le efectuaron pruebas fisicoquímicas para comparar el porcentaje de humedad y el porcentaje de cenizas totales, finalmente por medio de un análisis estadístico ANOVA se estudió la influencia de los factores tiempo y eficiencia de la columna y los percoladores.

Mediante análisis de resultados se establecieron los tiempos óptimos de extracción de cada planta y las mejores eficiencias de los equipos utilizados en cada experimento, para la *Caléndula officinalis L* se estableció un tiempo óptimo de extracción de 9 horas y para la *Passiflora incarnata*, el tiempo óptimo es de 3 horas con una re extracción a las 16 horas, donde la mejor configuración para las dos extracciones es usar el percolador de 50 litros debido a que en el percolador de 300 litros necesitaría un tiempo de retención de 24 horas para igualar la extracción. El tanque de agitación no es comparable con la operación de los otros equipos debido a que presenta fenómenos indeseables por la mala agitación y por factores de diseño la apertura lateral no permite obtener la tintura.

En la parte de aseguramiento de calidad se realizaron pruebas microbiológicas a las tinturas obtenidas en los diferentes tiempos determinando que se encontraban libres de microorganismos patógenos. De igual manera se le realizó cromatografía en capa fina a la tintura, a diferentes tiempos de maceración y se logró la extracción del principio activo, lo anterior confirmó la presencia del compuesto marcador relacionado con la actividad farmacológica de la tintura.

A partir de los resultados obtenidos en las etapas anteriores, se propone un nuevo diseño de tanque con sistema de vacío y agitación que permite realizar maceración, filtración y extracción, lo anterior disminuye el tiempo de operación, costos en la fabricación, costos en mano de obra y contaminación por manipulación del personal.

ABSTRACT

This project presents the design of a macerator and filtering equipment, which allows obtaining a quality extract without sedimentable solids, which is suitable for the preparation of liquid pharmaceutical forms from two medicinal plants *Caléndula officinalis L* and *Passiflora incarnata*.

For the study, the extraction efficiency of four equipment was compared where the standard extract manufacturing operation was carried out, a 40 liter column, two percolators, one of 300 liters and another of 50 liters and a 35 liter agitation tank. To obtain the data, samples were taken at different times (3h, 6h, 9h, 24h, 48h and 72h) and a new extraction with new solvent was also carried out, these extracts were subjected to physicochemical tests to compare the percentage of humidity and the percentage of total ash, finally by means of a statistical ANOVA the influence of the time and efficiency factors of the column and the percolators was studied.

By means of analysis of results, the optimal extraction times of each plant and the best efficiencies of the equipment used in each experiment were established, for the *Calendula officinalis L* an optimum extraction time of 9 hours was established and for the *Passiflora incarnata*, the optimum time its 3 hours with a re-extraction at 16 hours, where the best configuration for the two extractions is to use the 50-liter percolator because in the 300-liter percolator it would require an extraction time of 24 hours to equal the extraction. The agitation tank is not comparable with the operation of the other equipment because it presents undesirable phenomena due to bad agitation and due to design factors the lateral opening does not allow the extraction process.

In accordance to quality assurance, microbiological tests were carried out on the extracts obtained at different times, determining that they were free of pathogenic microorganisms.

Similarly, thin layer chromatography was performed on the extracts at different times of maceration confirming that drug extraction was achieved.

Based on the results obtained in the previous stages, a new tank design with a vacuum and agitation system is propose that allows maceration, filtration and extraction, which decreases the operating time, costs in manufacturing, costs in hand, work and contamination due to personnel manipulation.

1. INTRODUCCION

Según varias investigaciones de Rawat. P. et al, Jiménez. N et al, Caballero. K et al, las plantas medicinales han sido usadas por miles de años para el tratamiento de las diferentes afecciones del cuerpo humano. Al transcurrir los años las plantas medicinales han ganado una gran importancia en el sector medicinal, y actualmente el ser humano trabaja en la automatización de los procesos para extraer los principios activos de estas y así obtener las diferentes formas farmacéuticas conocidas y conseguir la fabricación de productos concentrados para las diferentes enfermedades y cuidados del cuerpo humano.

Actualmente, la automatización de procesos es una tendencia mundial que está mejorando los procesos de fabricación de productos ya que introduce una variedad de equipos y sistemas que reducen la intervención del ser humano disminuyendo costos de mano de obra, logrando obtener un mayor número de productos terminados en menos tiempo con la misma calidad, y a su vez mejora las condiciones de mercado y competencia frente a otras empresas (Vallejo 2006). En la industria farmacéutica no se pueden unificar los procesos de fabricación porque se cuentan con diferentes tipos de formas farmacéuticas (sólidas, semi-sólidas y líquidas), requiriendo que al querer optimizarlos se realicen por separado ya que no comparten equipos en común durante su proceso de preparación.

El laboratorio de farmacología LABFARVE fue fundado en 1971 por el doctor Jorge Piñeros Corpas, con el propósito de generar empleo a la comunidad y ofrecerle al usuario productos

farmacéuticos a partir de extractos naturales para el cuidado de la salud. Este laboratorio se ha dedicado por 40 años a la fabricación y comercialización de productos naturales (Fitoterapéuticos, esencias, cosméticos y nutricionales).

En los últimos años se ha evidenciado un gran desarrollo en la industria farmacéutica al mejorar equipos y tecnificar los procesos de producción, por lo que LABFARVE es consciente de los beneficios que esta trae y se ha propuesto iniciar un proyecto para mejorar el proceso de obtención de las formas farmacéuticas líquidas (FFL).

En esta investigación se realizó un estudio de los parámetros influyentes en cada una de las etapas del proceso de producción de la línea de gotas, y se seleccionaron las etapas de maceración y filtración, porque se encuentra una oportunidad de mejora en su diseño con el propósito de disminuir los tiempos de extracción, costos y manipulación.

1.1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Según indica la revista *Dinero* (2016), en los últimos años se ha evidenciado un gran desarrollo en la industria farmacéutica, en Colombia esta industria juega un papel importante pues los colombianos no paran de comprar los medicamentos que requieren para el cuidado de la salud y esto a nivel mundial atrae inversionistas extranjeros que consolidan el mercado local y regional. En la revista *Dinero* (2017) afirma que entre 2006 y 2016 se desarrollaron 27 proyectos con una inversión de US\$450 millones, según análisis de Invest-in Bogotá. Dos laboratorios internacionales y uno colombiano se ubican en los primeros lugares del ranking de Merco Salud. El listado de farmacéuticas con mejor reputación entre personal médico, pacientes y organizaciones de salud lo encabeza la alemana Bayer, seguida por la colombiana Tecnoquímicas y la estadounidense Pfizer.

LABFARVE es uno de los mejores laboratorios en el mercado reconocido dentro y fuera del país por su experiencia en investigación y calidad avalado por las certificaciones en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), ISO 9001 Versión 2008, Sello de Agricultura Ecológica y su reconocimiento como Miembro de la UEBT (Entidad internacional que promueve el biocomercio ético).

Según Sharapin (2000) en los procesos de producción se cuenta con las líneas de producción de formas farmacéuticas sólidas, heterodispersas y FFL en las plantas de medicamentos, cosméticos, alimentos y esencias florales. Por lo que en este trabajo se ve la necesidad de mejorar las etapas de maceración, extracción y filtración del proceso de producción de FFL para incrementar los volúmenes de producción y capacidad de planta.

En la línea de FFL de LABFARVE se observan varios factores influyentes durante el proceso de producción como el tamaño de lote, el tiempo de maceración y el tiempo de filtración, lo que evidencia una oportunidad de mejora, orientada a estandarizar los procesos, diseñar esquemas de operación y aumentar rendimiento en la producción durante las etapas de maceración, extracción y filtración, reduciendo a su vez los costos de producción.

Por lo anterior se plantea la necesidad de revisar y actualizar las etapas de maceración, extracción y filtración durante la producción de FFL implementando mejoras que aumenten el número de productos fabricados ya que actualmente se utilizan percoladores para maceración y extracción lo que se demora de 24 a 72 horas y una filtración por gravedad que puede tardar hasta 10 horas, al rediseñar los equipos se pretende disminuir los tiempos de producción y aumentar la participación en el mercado, cumpliendo con los requisitos de las diferentes entidades estatales que controlan la fabricación de productos medicinales fitoterapéuticos como: el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y el Instituto Colombiano de Normas Técnicas y Certificación (ICONTEC).

El INVIMA es el encargado de vigilar el cumplimiento de las BPM del personal que recibe las materias primas hasta la distribución del producto, también supervisa que las áreas de trabajo estén correctamente construidas y cumplan con las BPM, y que el producto final cumpla con los parámetros de calidad para el consumo humano y el ICONTEC vigila que la documentación registrada sea ordenada cronológicamente de acuerdo a las etapas del respectivo proceso de producción. De igual forma se analizarán propiedades fisicoquímicas y microbiológicas de los extractos y tinturas para determinar las condiciones de proceso que mejoren la extracción.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Rediseñar los equipos de maceración y filtración usados en el proceso para la fabricación de formas farmacéuticas líquidas (gotas) en el laboratorio de farmacología Vegetal LABFARVE con el fin de reducir tiempos de operación y aumentar rendimiento en la producción.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudiar las propiedades fisicoquímicas y microbiológicas de las tinturas a diferentes tiempos para establecer el cumplimiento de los parámetros de calidad establecidos en la farmacopea americana.
- Analizar estadísticamente los parámetros de densidad, sólidos totales y porcentaje de humedad a diferentes tiempos para determinar las condiciones óptimas del proceso.
- Seleccionar los parámetros de proceso que influyen en el rendimiento de la línea de producción de gotas.
- Elaborar una propuesta de implementación del proceso productivo de la línea de líquidos: específicamente Gotas.

2. MARCO TEORICO

2.1 Industria farmacéutica

La industria farmacéutica es la encargada de realizar procesos de obtención de productos farmacéuticos conocidos como medicamentos para la prevención y el tratamiento de enfermedades. En las últimas décadas el sector farmacéutico se ha incrementado notablemente tanto en la industria como en el comercio. Según la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI), para el 2014 se estimó un incremento de 691 millones de unidades en la producción de medicamentos respecto al año 2010, lo cual demuestra un constante incremento en la demanda del mercado (Salazar & Peralta 2014).

2.2 Plantas medicinales

Según Muñoz (2002) las plantas medicinales son aquellas que contienen principios activos que ejercen una acción farmacológica como aliviar dolencias y afectaciones del cuerpo humano.

2.2.1 *Caléndula officinalis L*

Según el vademécum (2008) la *Caléndula officinalis L.*, conocida comúnmente como caléndula es cultivada en diferentes países y se utiliza principalmente para combatir el acné, contusiones, golpes, torceduras, eczemas, quemadura, picaduras de insectos irritaciones cutáneas, entre otras.

2.2.2 *Passiflora incarnata*

Como se cita en el vademécum (2008) la *Passiflora incarnata* es una planta con propiedades antiespasmódicas y sedantes del sistema nervioso central, de igual manera también para el insomnio y espasmos musculares.

2.3 Uso de plantas medicinales

De acuerdo al atlas mundial de medicina tradicional, complementaria y alternativa (2005) el uso de las plantas medicinales es un conocimiento que viene desde nuestros antepasados y es transmitido de generación en generación como medicina tradicional. Hoy en las ciencias básicas, biomédicas y farmacéuticas se han combinado para componer la medicina moderna que es la encargada de diseñar y desarrollar procesos y productos necesarios para el cuidado y protección de la salud humana, animal y ambiental.

Según informan Leaman (2017), Jaric (2006) y Cracg (1997) hay alrededor de 250000 especies de plantas medicinales en el mundo y en Colombia se reportan unas 6000 plantas aromáticas y medicinales nativas, de las cuales únicamente se ha industrializado aproximadamente el 1%. El laboratorio LABFARVE desde 1971 ha realizado investigaciones para llevar al mercado nuevos medicamentos aprovechando los principios activos de las plantas medicinales colombianas, ya que estas son la principal fuente de estructuras químicas para el desarrollo de principios activos en la industria farmacéutica.

2.4 Principios activos

Según Piñeros (2008) las plantas durante su crecimiento absorben, sintetizan y almacenan sustancias que se denominan metabolitos (pág.28), de los cuales algunos pueden presentar actividad farmacológica y se denominan principios activos, estos permiten determinar las acciones de la planta y la eficacia del medicamento. Los principios activos se pueden obtener del tratamiento del producto vegetal con un solvente adecuado, obteniendo así las tinturas y los extractos. Las tinturas son preparados líquidos con una relación de que por cada 200 gramos de planta se obtiene

1 litro de tintura y los extractos tienen una relación de que cada kilogramo de planta produce 1 litro de extracto.

2.5 Formas Farmacéuticas

Las formas farmacéuticas son las disposiciones de los productos obtenidos a partir de un proceso para constituir un medicamento facilitando la dosificación, administración y liberación del mismo (García, Vázquez & Escolano 2010). Según la USP (2017) las formas farmacéuticas son aerosoles, capsulas, cremas, emulsiones, espumas, gases, geles, gránulos, gomas, implantes, inyecciones, insertos, líquidos, lociones, tabletas de disolución bucal, ungüentos, pastas, pellets, píldoras, emplastos, polvos, jabones, champús, soluciones, tiras, supositorios, suspensiones, cintas adhesivas. (pág. 1690)

El uso terapéutico requiere de la adecuación de los principios activos de las plantas en una forma adecuada para la administración y dosificación a un paciente determinado, para esto, se dispone de diferentes formas farmacéuticas clasificadas según su estado físico y pueden ser líquidas, sólidas y heterodispersas.

- **Formas farmacéuticas líquidas**

Dentro del grupo de las FFL se encuentra la fabricación de jarabes, gotas, elixires, soluciones para las capsulas blandas de gelatina y lociones. Los jarabes son preparaciones farmacéuticas acuosas, límpidas, que contienen un 85% de sacarosa en agua destilada junto a sus otros componentes (viscosantes, saborizantes, preservantes, etc.) y las gotas son preparaciones realizadas a partir de una o varias tinturas junto con preservantes. (Sharapin, 2000)

- **Formas farmacéuticas heterodispersas**

Las formas farmacéuticas heterodispersas son preparados de consistencia blanda y de fácil adhesión, comprende lo que son cremas, pomadas supositorios, geles.

- **Formas farmacéuticas solidas**

Las formas farmacéuticas solidas son medicamentos compuestos de varias sustancias y pueden ser comprimidos, capsulas, implantes, gránulos, supositorios.

2.6 Proceso de producción de gotas

El diagrama de bloques del proceso de fabricación de gotas utilizado en el laboratorio se observa en la ilustración 1.

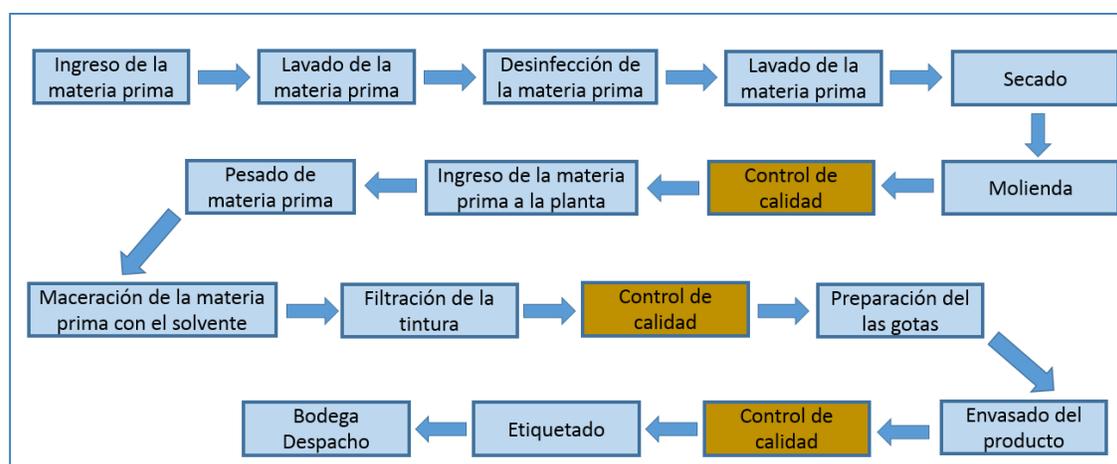


Ilustración 1. Diagrama de bloques del proceso de producción de gotas LABFARVE
Fuente: Autor

- **Lavado y desinfección de la materia prima**

La materia prima vegetal es recibida y acondicionada mediante un lavado con agua potable, agua purificada y es desinfectada con una solución de hipoclorito de sodio, para finalizar esta etapa se vuelve a lavar con agua purificada y se deja lixiviando por una hora para pasar a la etapa de secado.

- **Secado de la materia prima**

Una vez que el material vegetal es lavado y desinfectado, se lleva a calentamiento en un horno a una temperatura de 45 °C por un tiempo de 24 horas.

- **Molienda**

Cuando la planta cumple el ciclo de secado se procede a triturar en un molino de martillos con tres boquillas por donde salen tres tamaños de partículas, finos (0.25mm), medios (2mm) y gruesos (4mm). Estos son empacados en bolsas plásticas y se envía una muestra a control de calidad.

- **Control de calidad**

El personal del laboratorio de control de calidad evalúa si la planta cuenta con el tamaño adecuado y si se encuentra libre de microorganismos patógenos para dar la liberación del producto y llevar a maceración, si la planta pulverizada no cumple con los requisitos se devuelve al proceso de secado.

- **Maceración**

Cuando el personal de control de calidad libera la materia prima vegetal se procede a ingresarla a la planta donde se remoja en un percolador con alcohol al 36%, y se deja por un periodo de 24 a 72 horas.

- **Filtración**

Al terminar el proceso de maceración se procede a filtrar en un cedazo abriendo la llave del percolador, este proceso tiene una duración de 8 horas. Aquí también se le solicita a control de calidad tomar una muestra para análisis fisicoquímico y microbiológico, con el propósito de liberar o rechazar la tintura obtenida.

- **Preparación**

Si control de calidad aprueba la tintura se procede con la preparación de las gotas en un tanque con agitación en donde se le adicionara a la tintura componentes como preservantes, saborizantes, edulcorantes, entre otros., para obtener las gotas deseadas.

- **Envasado, etiquetado y despacho**

Una vez formulado, el producto se envasa con una dosificadora de dos boquillas en recipientes nuevos y limpios. El producto envasado se lleva al área de acondicionamiento donde se etiqueta y empaca para almacenarlo en la bodega de cuarentena de producto terminado. Seguidamente se realiza control de calidad al producto terminado y cuando aseguramiento de calidad emite el certificado de aprobación se lleva a la bodega de producto terminado para distribuirlo a los diferentes puntos de venta.

2.7 Pruebas de control de calidad

Todos los laboratorios de productos farmacéuticos deben contar con un sistema de control y aseguramiento de calidad, desde la recepción de materias primas hasta la distribución del producto terminado, para garantizar su producción uniforme, inocuidad, pureza y eficacia garantizando que el producto no causara daño al consumidor. Para esto se realizan pruebas microbiológicas y fisicoquímicas de las materias primas, del producto en proceso y del producto terminado como: muestreo, recuento microbiológico, identificación de microorganismos, ensayo de contenido, ensayos biológicos, cromatografía, espectrofotometría, granulometría, pruebas organolépticas, físicas y químicas.

2.7.1 Pruebas fisicoquímicas

En la tabla 1, se especifican los análisis fisicoquímicos que se realizan a la materia prima, a la tintura y al producto terminado con sus respectivas especificaciones, para determinar si el producto cumple o no las especificaciones de calidad.

Tabla 1
Pruebas fisicoquímicas de Control de Calidad al producto en proceso y terminado.
Fuente LABFARVE

| ESPECIFICACIONES GOTAS SOLUCION ORAL | | |
|---|--|-------------------|
| ANALISIS FISICOQUIMICOS | CALENDULA | PASSIFLORA |
| Apariencia | Líquido homogéneo o con escaso sedimento | Líquido homogéneo |
| Color | Pardo oscuro | Pardo rojizo |
| Olor | Característico | Característico |
| Sabor | Sui generis | Sui generis |
| pH | 4.5 – 6.5 | 4.0 – 7.0 |
| Densidad (g/mL) | 0.900 – 1.200 | – 1.200 |

- **Color**

Es una prueba fisicoquímica que se realiza mediante una inspección visual.

- **Olor**

Es una prueba organoléptica realizada por una persona que utilizando el sentido del olfato detecta el olor de una sustancia y determina las características del producto.

- **Sabor**

Es una prueba organoléptica realizada por una persona que utilizando el sentido del gusto detecta el sabor de una sustancia y determina si es dulce, salado, amargo, etc.

- **pH**

Es una medida para determinar la acidez de los productos fabricados en la planta de producción y se realiza utilizando un pHmetro.

- **Densidad**

Esta prueba se realiza pesando y tarando un picnómetro vacío del que se debe conocer su capacidad volumétrica (V) y luego se afora con la sustancia de interés y se vuelve a pesar (m).

2.7.2 Prueba de cromatografía

En la tabla 2, se muestran las especificaciones del análisis cromatográfico por cromatografía en capa fina (TLC) y los valores del factor de retención (R_f) para determinar la legitimidad de la planta como del producto terminado.

Tabla 2
Análisis cromatográfico de Control de Calidad. Fuente LABFARVE

| ANALISIS CROMATOGRAFICO DE LA MATERIA PRIMA Y DEL PRODUCTO TERMINADO (GOTAS) | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | CALENDULA | PASSIFLORA |
| Factor de retención cromatográfico | Rutina (R_f :~0.40 – 0.65) | Rutina (R_f :~0.40 – 0.70) |

De acuerdo a la Farmacopea Americana (2017), la TLC es un proceso que separa las moléculas de una mezcla como azúcares, lípidos, aminoácidos, metabolitos, etc., y consiste en dos fases una móvil (líquida o gas), y una fase estacionaria (líquido o sólido), donde la fase móvil (solución depositada en el fondo de la cámara cromatográfica) desplazará la fase estacionaria (siembra que se realiza de la sustancia y el patrón en la placa cromatográfica) separando sus componentes según la afinidad, y seguidamente se pasa la muestra a un revelador ultravioleta de longitud corta (254nm) y larga (365nm) para observar si hubo o no un desplazamiento de los componentes y verificar que el producto terminado contenga el principio activo para aprobar su distribución.

La cromatografía en capa delgada de alta resolución (HPTLC), la fase estacionaria cuenta con una capa uniforme, generalmente de 200 μm de espesor, de partículas irregulares porosas de gel

de sílice con aglutinante polimérico y un indicador fluorescente (F₂₅₄) recubriendo un soporte que por lo general es una placa de vidrio o lamina de aluminio. Con esta cromatografía se puede reducir la fase móvil y el tiempo para el desarrollo del cromatograma al emplear cámaras más pequeñas lo que hace posible analizar más muestras por placa que con la TLC clásica.

2.7.3 Pruebas Microbiológicas

En la tabla 3, se contemplan las especificaciones microbiológicas de las plantas, del producto en proceso y del producto terminado.

Tabla 3.

| <i>Pruebas microbiológicas de Control de Calidad. Fuente LABFARVE</i> | |
|---|------------------|
| RECUESTO | ESPECIFICACIONES |
| Aerobios Mesófilos (ufc/g,mL) | Máx. 100.000 |
| Coliformes totales (ufc/g,mL) | Máx. 10 |
| Coliformes fecales (ufc/g,mL) | < 10 |
| Mohos y Levaduras (ufc/g,mL) | Máx. 1.000 |
| <i>Salmonella spp.</i> (ausencia/ presencia en 10mL) | Ausencia |

Nota: a la materia prima vegetal se les hace recuento bacterias *gram negativas* tolerantes a la bilis

2.7.3.1 Aerobios mesófilos

Es el indicador más amplio en microbiología ya que incluye todos los géneros aerobios y facultativos que crecen en medios simples a una temperatura entre 20 y 45 °C. Es un indicador del grado de contaminación de los productos en cualquier etapa del proceso de producción. (USP 2017)

Para determinar si el producto contiene aerobios se utiliza un caldo base Caseína Lecitina Polisorbato, el cual es incubado y sembrado en una caja de petri esterilizada junto con el Agar Tripticasa de Soya mezclando el inóculo, una vez solidificado el medio de cultivo, se lleva a incubación y finalmente se cuentan las colonias por caja y se multiplica por el factor de dilución para obtener el recuento de Aerobios Mesófilos. (USP 2017)

2.7.3.2 Coliformes totales y fecales

- **Coliformes**

Son un grupo de bacterias que presentan ciertas características bioquímicas en común e importancia relevante como indicadores del agua y los alimentos. Se encuentran comúnmente en las plantas, en el suelo y los animales, incluyendo a los humanos. Este grupo está conformado por los siguientes géneros: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* y *Citrobacter spp.* (USP(2017))

- **Coliformes Totales**

Son todas las bacterias Gram negativas en forma bacilar, que fermenta la lactosa a temperaturas de 35°C a 37 °C, produciendo ácido y gas (CO₂) en 24 horas, aerobios o anaerobios facultativos, son oxidasa negativa, no forman esporas y presentan actividad enzimática de la B- galactosidasa. Entre ellos se encuentran *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.* (USP 2017 & ICMSF 1996).

- **Coliformes Fecales**

Comprende un grupo muy reducido de microorganismo los cuales son indicadores de calidad, ya que son de origen fecal. En su mayoría están representados por el *Escherichia coli* pero se pueden encontrar, entre otros menos frecuentes *Citrobacter freundii* y *Klebsiella pneumoniae* su origen se asocia normalmente con la vegetación y solo ocasionalmente aparecen en el intestino. El rango de temperatura de este grupo es de hasta de 45 °C. (USP 2017 & ICMSF 1996).

Para determinar si el producto contiene coliformes se prepara el Agar VRBA con MUG evitando someter a calentamiento, seguidamente se hace la siembra en la caja de Petri y finalizado este proceso se lleva a incubación, y al terminar el tiempo de incubación se utiliza la lámpara de

luz ultravioleta (366nm) para la lectura, y se cuentan las colonias por cajas y se multiplican por el factor de dilución. (USP 2017)

2.7.3.3 Mohos y levaduras

- **Hongos**

Grupo de microorganismos que incluye los mohos y levaduras. Estos se ponen en evidencia en condiciones desfavorables para el crecimiento bacteriano como: pH bajo, alto contenido de sales y azúcares, bajo contenido de humedad y baja temperatura de almacenamiento. (USP 2017 & ICMSF 1996).

- **Levadura**

Hongos unicelulares; células esféricas, ovals o cilíndricas cuya división celular se lleva a cabo por gemación las levaduras crecen en hábitats donde hay azúcares, frutas, flores y la corteza de los árboles. (USP 2017 & ICMSF 1996).

- **Mohos**

Hongos filamentosos, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Son organismos eucarióticos incapaces de sintetizar alimentos por fotosíntesis. En lugar de ello toman los nutrientes de su entorno. Poseen estructuras denominadas hifas que se desarrollan juntas a través de una superficie formando penachos compactos, llamados colectivamente micelio. (USP 2017 & ICMSF 1996).

Según la USP (2017) el procedimiento para determinar la presencia o ausencia de hongos se utilizan un caldo base Caseína Lecitina Polisorbato y se incuba, seguidamente se utiliza el Agar Sabouraud fundido para sembrar y una vez terminado el cultivo se lleva a incubación, y finalmente se cuentan las colonias por caja y se multiplica por el factor de dilución. (USP 2017)

2.7.3.4 *Salmonella* spp

La *salmonella* spp: Bacilo *Gram negativo*, pertenece a la familia *Entero bacteriaceae*, oxidasa negativa, fermentador de glucosa, lactosa y sacarosa negativa, tiene gran afinidad por productos que tienen un alto contenido de proteínas, presenta gran afinidad a los pH ácidos. (USP 2017 & ICMSF 1996).

Según la USP (2017) el procedimiento para determinar la presencia o ausencia de *salmonella* spp consta de 4 etapas, la primera etapa es el enriquecimiento no selectivo utilizando un caldo base Caseína Lecitina Polisorbato e incubándolo, en la segunda etapa de enriquecimiento selectivo se transfiere el caldo de la primera etapa con caldo Trypticasa de Soya y se lleva a incubación, seguidamente se siembran las placas de agar selectivo y diferencial en las cajas de Petri dejando en incubación, y finalmente la etapa de Tinción de Gram donde se determina la morfología y coloración (USP 2017).

En la tabla 1, 2 y 3 se presentan los respectivos ensayos de calidad que se le aplican a la materia prima, al producto en proceso y terminado, con las especificaciones para tomar la decisión de su liberación para seguir con el proceso y la comercialización del producto terminado, determinación que está a cargo del microbiólogo y jefe de calidad.

2.7.4 Determinación de cenizas

La determinación de cenizas totales según Quality control methods for herbal materials (2011) consiste en la evaporación de una muestra en una mufla a 600°C determinando por diferencia de pesos el material mineral contenido.

2.7.5 Determinación de humedad

Según la farmacopea americana (2017) la determinación de humedad se realiza en una balanza de calentamiento a una temperatura constante de 105°C hasta peso constante y se considera de gran importancia ya que si hay un exceso de agua en la droga favorecería el crecimiento de hongos y esto reduciría a su vez la calidad del producto. Asimismo, a partir de la humedad se puede definir la pérdida por secado que corresponde a la pérdida de masa de un material expresado en % masa / masa, lo cual corresponde a los sólidos totales (SST).

2.8 Buenas prácticas de manufactura

Las BPM están reglamentadas por el decreto 2266 de 2004 y debe ser cumplido por los laboratorios que elaboran medicamentos a partir de productos naturales, las BPM incluyen prácticas de higiene que se deben aplicar durante la manipulación, preparación, elaboración, envasado, almacenamiento, transporte y distribución de productos para consumo humano garantizando la buena calidad del producto. Estas BPM exigen que el proceso de producción se lleve a cabo en instalaciones con aire controlado, que se encuentren limpias y desinfectadas, con abastecimiento de agua potable y purificada, cuente con sistemas de tubería para desagüe. Los equipos y utensilios deben estar limpios, desinfectados y en buenas condiciones para laborar.

El personal manipulador de este tipo de insumos debe tener buen estado de salud, contar con una capacitación en prácticas higiénicas para la manipulación de productos para el consumo humano. Las materias primas deben estar libres de cualquier foco de contaminación. Los envases a utilizar deben ser los adecuados y cumplir con las condiciones de sanidad y limpieza. Las operaciones de fabricación deben ser realizadas secuencialmente y prevenir posibles contaminaciones durante las operaciones. (INVIMA 2002, DECRETO 2266 de 2004).

2.9 Optimización de procesos en la industria farmacéutica

La industria farmacéutica actualmente busca mejorar y automatizar los procesos debido a la creciente demanda de medicamentos requeridos por el mercado, lo que hace necesario implementar equipos mecánicos, eléctricos y computarizados. Actualmente en Colombia la mayoría de las industrias farmacéuticas son semiautomáticas, porque se deben trabajar un proceso diferente para la obtención de cada forma farmacéutica y no es fácil hacer una unificación, al buscar automatizar un proceso se requiere una mayor inversión de capital, pero se asegura la mejora en el rendimiento y calidad del producto, por lo que las empresas han optado por el diseño de equipos que mejoren el proceso para la obtención del producto y lograr con esto inversiones más asequible.

2.10 Análisis estadístico

En el presente trabajo se realizó un análisis de varianza (ANOVA) recolectando, organizando y analizando los datos numéricos de las pruebas de determinación de sólidos totales y porcentaje de humedad de las tinturas de caléndula y passiflora para la producción de gotas. Para lo anterior se utilizó la prueba de Tukey con el fin de determinar cuantitativamente la significancia de la eficiencia de los equipos, de los tiempos y la interacción entre estos dos parámetros. A partir de los datos obtenidos se plantearon las condiciones a las que se deben trabajar dependiendo del equipo para obtener tiempos de extracción óptimos.

En el presente trabajo se realizó el análisis y rediseño del proceso de fabricación de FFL (gotas) a partir de dos especies de plantas medicinales: caléndula y passiflora, las cuales son aprobadas para uso medicinal por el Ministerio de Salud. Durante el desarrollo de este trabajo se registraron datos a partir de pruebas cromatográficas en TLC, determinación de sólidos totales y de humedad,

esto con el fin de garantizar que las mejoras que se le realizaran a las respectivas etapas del proceso cumplan con los estándares de calidad.

3. METODOLOGIA

En esta sección se muestran las pruebas de laboratorio realizadas, y las mejoras planteadas para rediseñar el equipo de maceración, filtración y extracción para la fabricación de gotas fitoterapéuticas, especificando los requisitos de diseño.

3.1 Pruebas de laboratorio

Durante el desarrollo del trabajo se realizaron pruebas de humedad, determinación de sólidos totales, cenizas totales, grado de alcohol y cromatografía TLC, con el fin de identificar las características de las gotas de caléndula y passiflora desde la etapa inicial del proceso, hasta la obtención del producto terminado.

En la determinación de humedad, se utilizaron 5 gramos de tintura, los cuales se llevaron a desecación en una balanza de humedad a una temperatura de 105 °C para determinar la materia orgánica e inorgánica extraída a diferentes intervalos de tiempo (3, 6, 9, 24 horas), es decir, los sólidos totales, esta prueba se realizó por triplicado a cada muestra. Para la determinación de cenizas se utilizó una mufla a 600°C, donde se sometieron a calentamiento aproximadamente 2 gramos de tintura, hasta obtener un peso constante de la muestra final y se realizó por duplicado. Las dos pruebas descritas anteriormente fueron la base para realizar el análisis estadístico. La prueba de cromatografía TLC también se realizó a diferentes tiempos para verificar la extracción del compuesto marcador asegurando la actividad farmacológica. De igual manera se realizó el análisis microbiológico para asegurar el cumplimiento de las especificaciones microbiológicas y garantizar la calidad del producto. Las pruebas para la determinación del grado de alcohol, densidad y pH, no mostraron diferencias significativas entre sí, por lo que no se tuvieron en cuenta durante el análisis estadístico.

Durante el proceso de obtención de la tintura se utilizaron tres equipos diferentes para realizar la toma de datos, dos percoladores de 300L y 50L, una columna de 45L y un tanque con agitación de 40L, que se pueden observar en la ilustración 2. En el percolador pequeño, en el tanque con agitación y en la columna se realizaron pruebas con 5 Kg de planta pulverizada con el solvente, mientras que en el percolador grande se trabajó con 20 Kg de planta y el solvente.

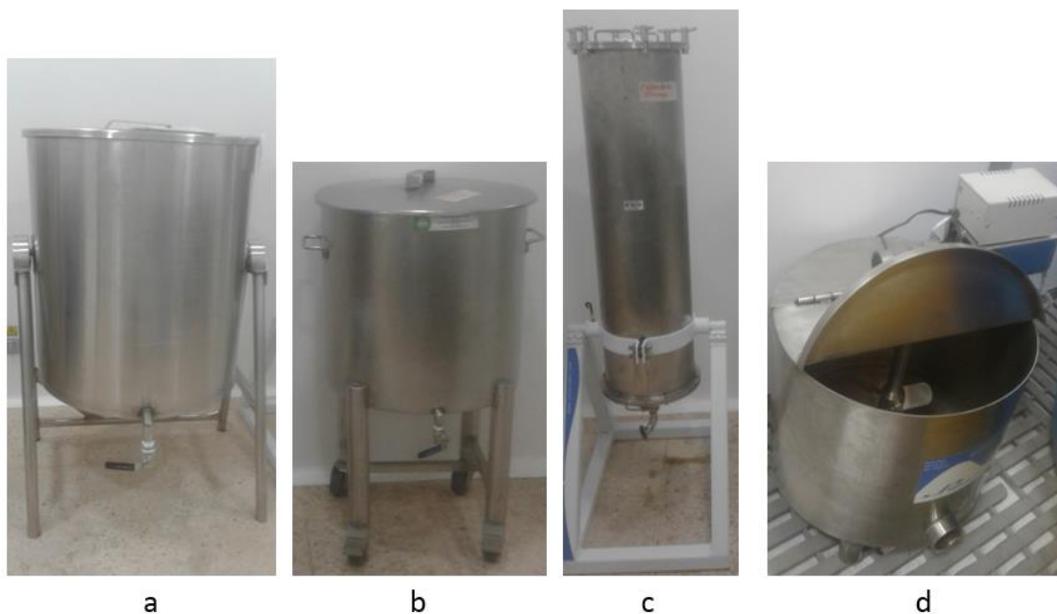


Ilustración 2 equipos para ensayos. a) Percolador 300litros, b) Percolador 50 litros, c) columna 45 litros, d) tanque con agitación 40 litros

Para realizar la toma de los datos y el análisis estadístico se muestrearon los extractos de cada equipo a intervalos de tiempo iguales (3, 6, 9, 24, 48, 64 y 72 horas) y se les ejecutaron las pruebas de humedad y determinación de cenizas, lo anterior para obtener parámetros de diseño que permitan proponer un equipo que mejore los resultados.

3.2 Análisis estadístico

Para este análisis se utilizó el software GraphPad Prism 7, utilizando la herramienta de ANOVA por doble vía con la prueba de Tukey, para hacer comparaciones entre los tiempos de maceración

de cada equipo y los tiempos entre cada equipo, a partir de los datos obtenidos en las pruebas de humedad y cenizas.

3.3 Diseño del equipo

De acuerdo con los objetivos del trabajo se planteó el rediseño de un equipo que permita la interacción constante entre la planta y el solvente, permitiendo mayor contacto y una extracción del principio activo de la planta en menor tiempo. Para el dimensionamiento del equipo se utilizaron correlaciones encontradas en la literatura, heurísticas de diseño y posibles limitaciones en la planta de producción. Se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

3.3.1 Selección del material

Las BPM seguidas en la industria farmacéutica establecen también las generalidades que deben cumplir los equipos que se utilizan en la fabricación de productos, especificando que debe ser en acero inoxidable porque no se altera la calidad, ni la seguridad del producto. De acuerdo a Concepción (2017) se selecciona el acero inoxidable AISI-316 con un espesor de 5 mm, pues es un acero austenítico por su aleación cromo-níquel y tiene una mayor adición de molibdeno lo que aumenta su resistencia a la corrosión y también es utilizado para el diseño y fabricación para equipos químicos de proceso, equipos para el procesamiento de alimentos, farmacéutico, textil, entre otros. De igual manera se tiene en cuenta el código ASME sección II parte D para la selección del acero y el espesor que tendrá la pared.

3.3.2 Diseño del cuerpo

Los tanques más utilizados a nivel industrial son de forma cilíndrica por lo que se decide diseñar un tanque cilíndrico con agitación para que mantenga la mezcla en constante interacción con el

solvente funcionando como un macerador. Para calcular el volumen total del cilindro se utiliza la ecuación 1.

$$V = \pi * r^2 * h \quad (1)$$

Donde:

r: radio del cilindro (m)

h: altura del cilindro (m)

Teniendo en cuenta la relación del diámetro con el radio y la altura con el diámetro se tiene que:

$$r = \left(\frac{D}{2}\right)^2 \quad (2)$$

$$h = D \quad (3)$$

donde D es el diámetro del cilindro (m)

Remplazando la ecuación (2) y (3) en la ecuación (1) tenemos que el volumen será:

$$V = \pi * \frac{D^3}{4} \quad (4)$$

Conociendo que hay un factor de corrección entre la altura y el diámetro del cilindro, se obtendrá que la altura esta dada por la siguiente ecuación:

$$h = 1,30 * D \quad (5)$$

3.3.3 Diseño del agitador

Para seleccionar el agitador que mejor se adapta al tanque se partió de la ilustración 3 propuesta por Peny (1970), esta muestra el volumen del tanque en el eje horizontal y la viscosidad en el eje vertical. El volumen del tanque es de 66,0430 gal y la viscosidad de 18000 cP por lo que el agitador a utilizar puede ser de tipo hélice marina o agitador tipo turbina. Según bibliografía Paul, Atiemo-

Obeng, & Kresta, (2004) una hélice marina es pesada por lo que se decidió diseñar un agitador turbina de disco con aspas ya que el flujo sería mixto.

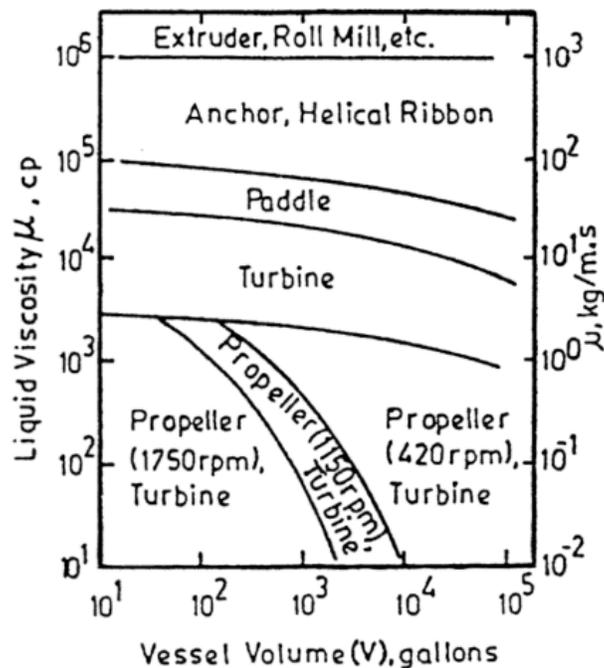


Ilustración 3 Selección del tipo de agitador Fuente: Penny, 1970

Actualmente se trabajan tanques con diferentes formas y tamaños según el tipo de mezcla a utilizar. En este trabajo se diseñara un tanque cilíndrico con deflectores como se muestra en la ilustración 4, ya que reduce la formación de remolinos y permite obtener una mezcla más uniforme.

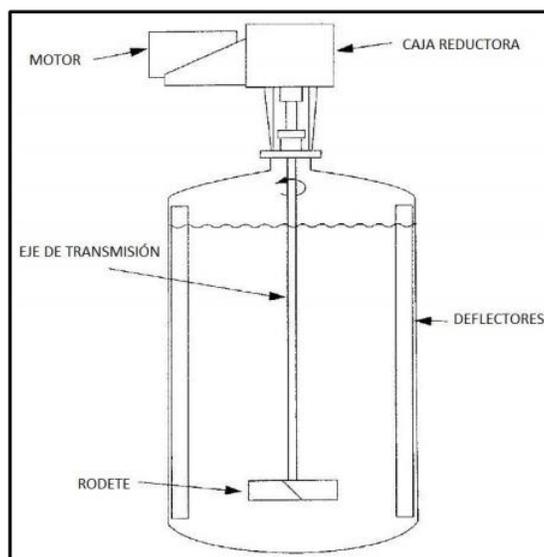


Ilustración 3 Configuración estándar de un tanque de mezcla. Fuente: (Paul, Atiemo-Obeng, & Kresta, 2004)

En la tabla 3, se muestran las proporciones geométricas de las dimensiones para el sistema de agitación a realizar que se muestra en la ilustración 5. Por lo general y aplicando heurística de diseño para un sistema de agitación en un tanque cilíndrico, se utilizan cuatro deflectores, por lo que en este trabajo se decidió emplear esta cantidad de deflectores.

Tabla 4

Proporciones geométricas de un sistema de agitación estándar. Fuente: Coker 2001, Mc Cabe

| | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| $\frac{H}{D_t} = 1$ | $\frac{D_a}{D_t} = \frac{1}{2}$ | $\frac{E}{D_t} = \frac{1}{6}$ | $\frac{D_d}{D_a} = \frac{2}{3}$ | $\frac{b}{D_a} = \frac{1}{5}$ |
| $\frac{J}{D_t} = \frac{1}{12}$ | $\frac{w}{D_a} = \frac{1}{5}$ | $\frac{L}{D_t} = \frac{1}{4}$ | $\frac{E}{S} = 1$ | |

Dónde,

D: diámetro del tanque (mm)

D_a: diámetro del agitador (mm)

D_d: diámetro del disco (mm)

H: altura del líquido (mm)

J: ancho del deflector (mm)

L: ancho de las aspas de la turbina (mm)

E: distancia del fondo del tanque hasta el rodete (mm)

S: Separación entre agitadores (mm)

w: alto de las aspas de la turbina (mm)

b: grosor del agitador (mm)

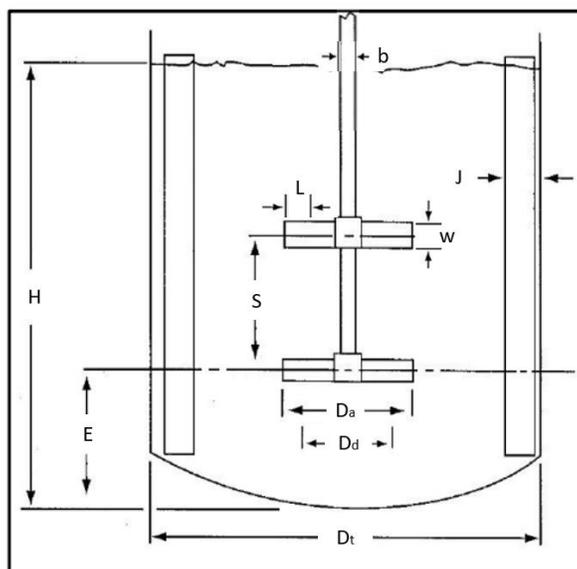


Ilustración 5 Variables dimensionales de un mezclador. Fuente: Coker 2001, Mc Cabe

3.3.4 Cálculo de la potencia

La ecuación para calcular el consumo de potencia por el agitador (P), varía con respecto al diámetro del agitador, la gravedad, (g), la viscosidad del fluido (μ), la densidad (ρ), la velocidad de rotación del agitador (N), el diámetro del tanque, el ancho de las aspas y la altura del líquido. Esta expresión se muestra en la ecuación (6):

$$P = f (D_A, g, \rho, N, D_T, W, h) \quad (6)$$

Haciendo uso del Análisis Dimensional se agrupan dichas variables en distintos módulos adimensionales, dando como resultado la ecuación (7):

$$\frac{P}{D_A^3 N^3 \rho} = K \left\{ \left(\frac{\mu}{D_A^2 N_p} \right)^b \left(\frac{g}{N^2 D_A} \right)^d \left(\frac{D_T}{D_A} \right)^t \left(\frac{w}{D_A} \right)^g \left(\frac{H}{D_A} \right)^h \right\} \quad (7)$$

La ecuación (7) se puede expresar como:

$$N_p = K \left\{ Re^{-b} Fr^{-d} \left(\frac{D_T}{D_A} \right)^t \left(\frac{w}{D_A} \right)^g \left(\frac{H}{D_A} \right)^h \right\} \quad (8)$$

Donde:

N_p : Número de potencia

Re : Número de Reynolds

Fr : Número de Froude

Rushton et al. (1950) realizaron varias medidas para sistemas geoméricamente similares y concluyeron que para tanques con deflectores, el número de Froude no juega un papel importante al determinar la potencia puesto que no hay formación de vórtices en el sistema. (Coker, 2001)

El número de Reynolds se calcula con la siguiente ecuación:

$$Re = \frac{D_t^2 N \rho}{\mu} \quad (9)$$

Donde

D_t = diámetro de la turbina (m)

N = número de revoluciones por segundo

ρ = densidad del fluido (Kg/m^3)

μ = viscosidad del fluido (Pa.s)

Conociendo que los límites del número de Reynolds son: $Re < 10$ es régimen laminar, $10 < Re < 10,000$ es régimen de transición y $Re > 10,000$ es régimen turbulento.

Una vez conocido el número de Reynolds se procede a calcular la potencia requerida para la operación del agitador, con un número de Reynolds menor a 10 se utiliza la siguiente ecuación:

$$P = K_L * \frac{N^2 * D_a^3 * \mu}{g_c} \quad (10)$$

Para calcular la potencia requerida para la operación del agitador con número de Reynolds mayor a 10000 se utiliza la siguiente ecuación:

$$P = K_T * N^3 * D_a^5 * \rho \quad (11)$$

Donde

K_L y K_T : Constantes de acuerdo al tipo de rodete

N : Número de revoluciones por segundo (rps)

g_c : Gravedad específica (9,81m/s²)

μ : Viscosidad (Kg/m*s)

ρ : Densidad (Kg/m³)

Tabla 5
Valores para las constante K_L y K_T . Fuente McCabe

| Tipo de impulsor | K_L | K_T |
|--|-------|-------|
| Hélice (paso cuadrado, tres palas) | 41 | 0,32 |
| Hélice (paso igual a 2, tres palas) | 43,5 | 1,00 |
| Turbina (seis palas planas) | 71 | 6,30 |
| Turbina (seis palas curvadas) | 70 | 4,80 |
| Ventilador de turbina (seis palas) | 70 | 1,65 |
| Paletas platas (dos palas) | 36,5 | 1,70 |
| Turbina cerrada (seis palas curvadas) | 97,5 | 1,08 |
| Turbina cerrada (con stator, sin placas deflectoras) | 172,5 | 1,12 |

4. RESULTADOS Y ANALISIS

4.1 DETERMINACIÓN Y ANALISIS DE SÓLIDOS TOTALES Y CENIZAS

Durante este trabajo se realizaron pruebas iniciales con otras plantas como la ortiga y el romero para determinar los factores más relevantes e influyentes durante la toma de resultados. Durante estos procesos se determinó que la recirculación, la medición de pH, la densidad y las propiedades organolépticas no presentan una variación significativa, mientras que la determinación del porcentaje de humedad y los sólidos totales cambian en función al tiempo de contacto entre la planta y el solvente.

En la tabla 6, 7, 8 y 9 se presentan los resultados obtenidos durante las pruebas de laboratorio en la determinación de sólidos y cenizas de las plantas de caléndula y passiflora, con los cuales se realizó un análisis estadístico utilizando el software GraphPad Prism 7, para la determinación de tiempos y eficiencia de los equipos usados durante el proceso de obtención de la tintura. Para este análisis se utilizó un nivel de confianza del 95% y un valor de significancia del 5%. En la tabla 6, se muestran el resultado en porcentaje de sólidos totales (%R) de la tintura de caléndula a los diferentes tiempos de trabajo y en los tres equipos durante la determinación de humedad.

Tabla 6
Porcentaje en peso del contenido de humedad de la tintura de caléndula en los diferentes tiempos y equipos

| Tiempo(h) | %R Caléndula | | | | | | | | |
|-----------|--------------|------|------|----------------|------|------|-----------------|------|------|
| | Columna | | | Percolador 50L | | | Percolador 300L | | |
| 3 | 6,13 | 6,06 | 6,57 | 7,43 | 7,5 | 7,5 | 7,17 | 6,67 | 7,17 |
| 6 | 5,07 | 5,72 | 6,12 | 5,5 | 5,13 | 8,12 | 8,01 | 7,36 | 8,12 |
| 9 | 5,59 | 6,21 | 6,25 | 5,29 | 6,15 | 6,79 | 8,81 | 8,5 | 9,53 |
| 24 | 5,81 | 6,24 | 5,62 | 6,04 | 5,48 | 5,09 | 9,27 | 8,97 | 6,24 |
| 72 | 4,89 | 5,31 | 4,76 | 4,31 | 3,57 | 4,17 | 4,57 | 5,84 | 7,11 |

En la tabla 1 del anexo A se muestran las fuentes de variación determinadas por el ANOVA, donde se estima un porcentaje de variación de 28.72 para el tiempo y 34.79 para el equipo y también existe un porcentaje de la interacción entre ellos determinando que existe una probabilidad de que se obtenga el valor de la significancia y corroborar la influencia de cada factor.

En la tabla 2 del Anexo A, se muestran los resultados de la suma de cuadrados (SS), los grados de libertad (DF), la diferencia de cuadrados (MS), el valor de F se calcula a partir de la tabla de Fisher y se utiliza para calcular el valor de probabilidad. En las tablas 3 a 5 del anexo A se realizan las comparaciones de los tiempos en cada equipo: columna, percolador 50L y percolador 300L utilizando la prueba de Tukey, de la tabla 3 del anexo A se concluye que en la columna no hay diferencia estadística en función del tiempo durante la extracción de la tintura de caléndula, por lo que se podría realizar una extracción a cualquier tiempo en este equipo; mientras que en el percolador de 50L (tabla 4 anexo A) se observan diferencias estadísticas en algunos tiempos de extracción 3h, 6h y 72h, siendo mayor el porcentaje de sólidos (%R) obtenido en un tiempo de extracción de 3h. En el caso del percolador de 300L se observa diferencia significativa en los tiempos de extracción de 6h y 9h (tabla 5 anexo A), siendo 9h el tiempo de mayor extracción de sólidos.

En la tabla 6 a 8 de Anexo A se observan los resultados del análisis estadístico de los datos obtenidos en la determinación de humedad de la tintura de caléndula, donde se evidencia variación en el tiempo, el equipo y entre ellos; por lo que al realizar una comparación entre los equipos a los diferentes tiempos de extracción se concluye que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los equipos cuando se realiza una extracción de 3h, sin embargo, si se realiza una extracción a las 6h, 9h, 24h y 72h es mejor utilizar el percolador grande.

En la tabla 7 se presentan los resultados del porcentaje de materia inorgánica de la caléndula obtenidos a partir de la determinación de cenizas.

Tabla 7
Porcentaje en peso de las cenizas de la tintura de caléndula en los diferentes tiempos y equipos.
Fuente: Autor

| Tiempo(h) | % CENIZAS Caléndula | | | | | |
|-----------|---------------------|------------|--------------------|------------|-------------------|------------|
| | Columna | | Percolador pequeño | | Percolador grande | |
| 3 | 1,37786431 | 1,323478 | 1,19972123 | 1,20331536 | 1,39504758 | 1,36904167 |
| 6 | 1,5358532 | 1,44276372 | 1,15676107 | 1,24856415 | 1,30491085 | 1,27878515 |
| 9 | 1,53124844 | 1,48299795 | 1,30888745 | 1,28262714 | 1,98177563 | 1,84704473 |
| 24 | 1,79168538 | 1,76314869 | 1,29467633 | 1,29364168 | 1,98992569 | 1,9789116 |
| 72 | 2,49650489 | 2,4465748 | 1,57590265 | 1,55859726 | 2,30481417 | 2,30212235 |

A partir de estos datos se realizó el análisis estadístico con un nivel de significancia del 5% y una comparación con la prueba de Tukey (tablas 9 a 13 del anexo A). Se encuentra que el tiempo, el equipo de extracción y su interacción corresponden a una fuente de variación importante del proceso. En las tablas 11, 12 y 13 del anexo A se observa el análisis de cada equipo en los diferentes tiempos, concluyendo que para una extracción en la columna y en el percolador de 50L el mejor tiempo de extracción es de 3h, mientras que en el percolador de 300L el tiempo óptimo es de 6h.

En la tabla 14, 15 y 16 del anexo A encontramos los resultados del análisis estadístico de los datos obtenidos en la determinación de cenizas de la tintura de caléndula comparando los equipos en cada intervalo de tiempo utilizando la prueba de Tukey, se evidencia una gran variación en el tiempo, en el equipo y entre ellos. Con esto se concluye que si se quiere una extracción a las 3h se recomienda hacer uso de cualquiera equipo, pero si se quiere realizar una extracción a las 6h lo mejor será utilizar la columna, y emplear cualquiera de los equipos si el tiempo es mayor a 6h.

Para el caso de la passiflora se muestran los datos del porcentaje de sólidos (%R) en la tabla 8, a partir de estos se realizó el análisis estadístico para la determinación de tiempos y equipo óptimo

durante el proceso de obtención de la tintura. Para este análisis se utilizó un nivel de confianza del 95% y un valor de significancia del 5%. En las tablas 17 y 18 del anexo A se muestran los resultados de la interacción entre el tiempo y el equipo y se establece que individualmente también son factores claves para tener en cuenta.

Tabla 8
Porcentaje en peso de sólidos de la tintura de la passiflora en los diferentes tiempos y equipos.
Fuente: Autor

| Tiempo(h) | %R Passiflora | | | | | | | | |
|-----------|---------------|------|------|--------------------|------|------|-------------------|------|------|
| | Columna | | | Percolador pequeño | | | Percolador grande | | |
| 3 | 2,67 | 2,97 | 2,68 | 4,04 | 3,63 | 3,92 | 3,92 | 4,05 | 4,04 |
| 6 | 2,72 | 3,67 | 2,84 | 3 | 3,31 | 3,4 | 2,98 | 3,73 | 3,74 |
| 9 | 2,6 | 2,4 | 2,89 | 2,88 | 3,04 | 3,06 | 3,73 | 3,81 | 3,66 |
| 24 | 3,26 | 2,37 | 3,03 | 2,2 | 2,4 | 2,24 | 4,893 | 3,57 | 3,74 |
| 48 | 2,29 | 2,32 | 2,14 | 1,43 | 1,67 | 1,44 | 1,96 | 2,04 | 1,78 |
| 64 R | 2,59 | 2,49 | 2,02 | 1,48 | 1,18 | 1,36 | 2,82 | 2,85 | 3,74 |

De acuerdo a las tablas 19 a 21 del anexo A se concluye que para una extracción óptima de tintura en columna se puede realizar en cualquier de tiempo, puesto que ninguno presenta un nivel de significancia alto, mientras que en el percolador de 50 litros se puede realizar la extracción en tiempos de 3h, 6h y 9h, mientras que en el percolador de 300L se recomienda que sea en cualquier intervalo hasta las 24h.

De los datos de la tabla 8 también se realizó un análisis con la prueba de Tukey para comparar los equipos en los diferentes tiempos de extracción, los cuales se presentan en las tablas 22 a 24 del anexo A, donde se evidencia que existe una interacción entre los factores tiempo y equipo y para cada uno de ellos, concluyendo que para una extracción a las 3h es mejor emplear el percolador de 50L, mientras que a las 6h no hay diferencia en la extracción con lo que se puede

usar cualquier equipo, y en el percolador de 300L es mejor hacer la extracción después de las 9h y antes de las 24h.

En la tabla 9 se presentan los datos del porcentaje de cenizas obtenidos en duplicado para la tintura de la passiflora.

Tabla 9
Porcentaje en peso de las cenizas de la tintura de la passiflora en los diferentes tiempos y equipos. Fuente: Autor

| Tiempo (h) | Columna | % cenizas Passiflora | | | | |
|------------|------------|----------------------|------------|-------------------|------------|------------|
| | | Percolador pequeño | | Percolador grande | | |
| 3 | 0,91062898 | 0,78700687 | 1,08641483 | 1,0696791 | 1,11011549 | 1,06648061 |
| 6 | 0,81244081 | 0,93141406 | 0,73668492 | 0,99286534 | 0,80657207 | 0,97441535 |
| 9 | 0,69333599 | 0,88570433 | 0,84724645 | 95,6579319 | 0,95414127 | 1,02058148 |
| 24 | 0,79752766 | 0,79325484 | 0,8528253 | 107,509624 | 0,95414127 | 0,84087969 |
| 48 | 0,70840609 | 0,72265138 | 0,53414537 | 0,54903918 | 0,52910053 | 0,66258158 |
| 64h | 0,8123443 | 0,8645342 | 0,793423 | 0,9234311 | 0,835878 | 0,9132432 |

En la tabla 25 y 26 del anexo A se muestran los porcentajes para los factores de variación tiempo y equipo, observando que en para la tintura de pasiflora solo es significativo el factor del tiempo de extracción, es decir que la selección del equipo no tiene influencia en el contenido de materia inorgánica de la tintura. Al evaluar la variación del % de cenizas en los diferentes tiempos (tablas 27, 28 y 29 anexo A) en un mismo equipo, se puede afirmar que no hay diferencias significativas en los tiempos de extracción empleando la columna, por lo que se podría realizar la extracción en cualquier tiempo; mientras que en el percolador de 50L y en el de 300L se recomiendan tiempos de extracción mayores de 6h para obtener la tintura de passiflora.

En las tablas 30 y 31 del anexo A se encuentra que el análisis estadístico muestra que únicamente el factor tiempo es significativo, concluyendo de la tabla 32 del anexo A que para una extracción en la columna el mejor tiempo es de 3h, y para los otros intervalos de tiempo se puede

emplear cualquier equipo, pues no hay una variación significativa a favor de ningún tiempo de extracción.

4.2 Pruebas de una segunda extracción

Una vez se terminó de hacer la extracción con el solvente inicial se tomó la decisión de hacer una segunda maceración, adicionando solvente limpio a la planta utilizada en la primera extracción para evaluar la viabilidad de hacer una segunda extracción con las mismas características fisicoquímicas en términos de sólidos y compuestos marcadores. La re extracción de la caléndula con solvente limpio no fue satisfactoria ya que se incrementó la humedad (mayor a 99%) con la consecuente disminución en sólidos (por debajo del 1%) comparado con un porcentaje de sólidos superior al 3% en la primera extracción. En el caso de la passiflora sucedió todo lo contrario porque si fue posible hacer una segunda extracción con solvente limpio y se obtuvo aproximadamente el 90% de sólidos en comparación con los sólidos de la primera extracción de la tintura.

4.3 Pruebas microbiológicas

Estas pruebas se realizaron con el fin de identificar si la reducción o aumento del tiempo de maceración tenía alguna influencia sobre el crecimiento de microorganismos patógenos alterando la calidad del producto. Una vez terminadas estas pruebas se concluyó que el tiempo de maceración no es un factor que tenga influencia sobre el crecimiento de los microorganismos, ya que durante y después del proceso de fabricación el producto se encontraba en buenas condiciones y sin microorganismos. En la ilustración 5 se presenta los resultados de la siembra de una de las tinturas obtenidas en el presente trabajo, donde se evidencia que no hay crecimiento de microorganismos (aerobios, coliformes, mohos ni levaduras).

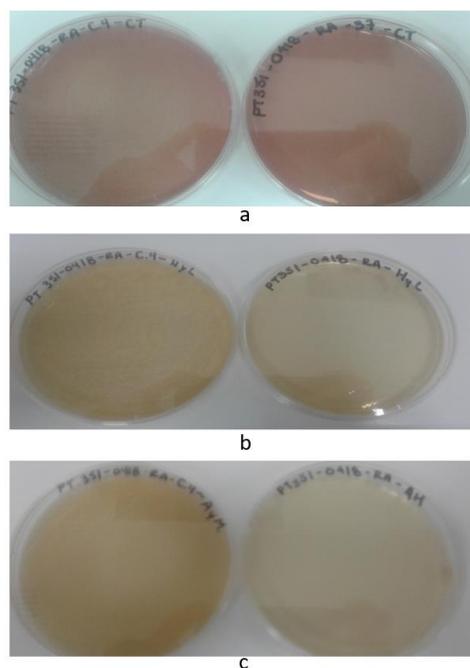


Ilustración 6 siembra de tintura libre de microorganismos patógenos. a) siembra en medio para determinar coliformes totales en un duplicado de la muestra; b) siembra en medio para determinar mohos y levaduras en un duplicado de la muestra; c) siembra en medio para determinar aerobios mesófilos en un duplicado de la muestra;

4.4 Pruebas de cromatografía en capa fina

A las tinturas de caléndula y pasiflora obtenidas en el percolador de 50 L se les realizaron corridas de cromatografía TLC para determinar si existían diferencias en la presencia del compuesto marcador rutina del principio activo en función del tiempo de extracción. En las ilustraciones 7 y 8 se observan las imágenes de la TLC a una longitud de onda de 365 nm para la caléndula y pasiflora, respectivamente, mostrando cromatogramas representativos del material vegetal y la tintura obtenida en los diferentes tiempos de extracción. Estos resultados muestran que no hay una variación cualitativa en la presencia del compuesto marcador rutina en función del tiempo de extracción para la pasiflora ni la caléndula.

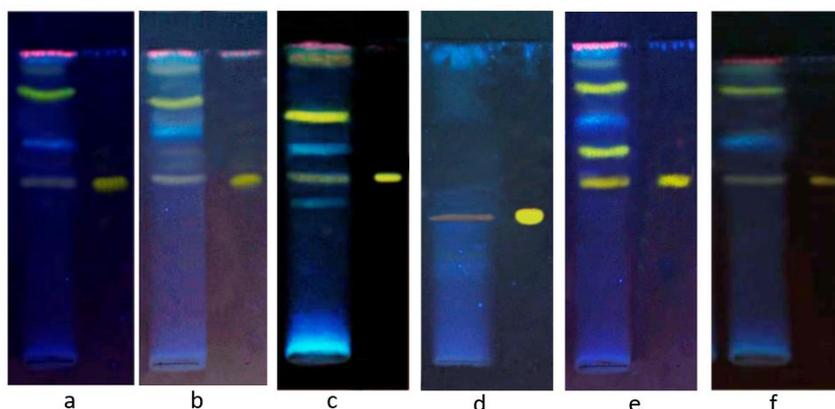


Ilustración 7 Placa cromatografía en función del tiempo de la tintura de caléndula. a) planta pulverizada, b) tintura 3h, c) tintura 6h, d) tintura 9h, e) tintura 24h, f) tintura 72 horas.

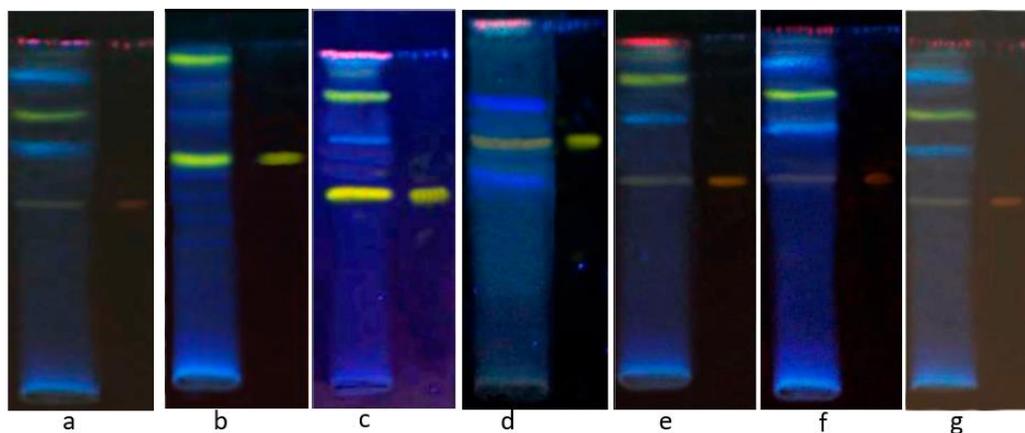


Ilustración 8 Placa cromatografía en función del tiempo de la tintura de passiflora. a) planta pulverizada, b) tintura 3h, c) tintura 6h, d) tintura 9h, e) tintura 24h, f) tintura 48 horas, g) tintura 64h segunda extracción.

Una vez discutidos los datos de las pruebas de laboratorio y analizado de manera estadística la influencia del tiempo y del equipo utilizado, de igual manera comprobando que las tinturas en todos los tiempos contienen el marcador del principio activo y el recuento de microorganismos salió nulo se plantea el diseño de un equipo de maceración que a su vez lleve un filtro incorporado para reducir los gastos económicos en la implementación de otro equipo adicional.

4.5 Dimensionamiento del equipo de maceración

En la tabla 10, podemos observar las características de densidad y viscosidad de la mezcla de la planta con el solvente en el tiempo 0 de extracción, y los parámetros de operación como presión

y temperatura que han sido determinados experimentalmente en el laboratorio fisicoquímico para poder realizar los cálculos del agitador y del motor a utilizar.

Tabla 10
Propiedades de la tintura y condiciones de operación. Fuente: Autor

| Propiedades | Valor | Unidades |
|--------------------------|-------|-------------------|
| Temperatura de operación | 18-22 | °C |
| Presión de operación | 560 | mmHg |
| Densidad de la tintura | 1080 | Kg/m ³ |
| Viscosidad de la tintura | 18000 | cP |

Tal como se describió en la metodología, se contaba con un tanque de extracción con agitación de 40L el cual fue evaluado para determinar la factibilidad de utilizarlo, sin embargo, no se pudieron realizar las pruebas de extracción de la tintura a diferentes tiempos, debido a que los parámetros con que fue diseñado y fabricado no eran los correctos, ya que presentaba una agitación de 60rpm la cual es alta para el proceso de maceración pues la planta no es muy rígida y tiene una apertura que presenta inconvenientes porque es amplia y está ubicada en un costado lateral del equipo, lo que impediría la filtración a gravedad y sería necesaria una adaptación para poder conectarla a una bomba de vacío, sin embargo, esta no podría asegurar la total extracción pues entre el fondo y la apertura hay un espacio muerto; de igual manera en el funcionamiento se determinó que el equipo no permite obtener una homogenización uniforme sino que forma un remolino aislando la planta a las paredes laterales y dejando el solvente en el centro conocido como fenómeno de tifón.

Adicionalmente, a partir de la observación del proceso se decide plantear el diseño de un equipo donde el operario no deba hacer tanto esfuerzo físico para humectar la planta con el solvente sino que solo realice la dispensación de las materias primas en el equipo y de igual manera también cumpla con el tamaño del lote a producir.

Como en LABFARVE se realizan generalmente lotes de productos con una mezcla de planta solvente con un volumen total de 220L (0,2m³), determinamos las longitudes de un tanque con una capacidad del 20% más del volumen a ocupar porque las heurísticas sugieren que el equipo sea llenado solo hasta el 80% de su capacidad total por lo que la capacidad total del tanque sería de 275L y teniendo en cuenta que el material de fabricación también va a tener un espesor y va a contener un sistema de agitación se sugiere hacer el prototipo para unos 300L, por lo que se procede a hacer uso de las ecuaciones 4 y 5 para la determinación del diámetro y la altura del tanque obteniendo que serían medidas de 680mm y 884mm respectivamente.

Utilizando las ecuaciones de la tabla 4 para las proporciones geométricas para un sistema de agitación se calcularon los valores de los instrumentos del tanque, y se presentan en la tabla 11

Tabla 11

Parámetros de diseño del tanque de agitación. Fuente: Autor

| símbolo | Parámetro | Valor unidades | Valor y unidades |
|----------------|--|----------------|------------------|
| D _t | diámetro del tanque | 0,680 | m |
| D _a | diámetro del agitador | 0,340 | m |
| D _d | diámetro del disco | 0,226 | m |
| A | Altura del deflector | 0,700 | m |
| b | diámetro del eje | 0,068 | m |
| J | ancho del deflector | 0,056 | m |
| L | ancho de las aspas de la turbina | 0,085 | m |
| E | distancia del fondo del tanque hasta el rodete | 0,113 | m |
| S | Separación entre agitadores | 0,181 | m |
| W | alto de las aspas de la turbina | 0,068 | m |
| e | Espesor del cuerpo del tanque y agitadores | 0,005 | m |

Luego de hacer los cálculos de dimensionamiento se establece que el orificio de salida de la tintura sea de 2 in ya que la conexión de la bomba viene para esta medida, y se le realiza otro

orificio en la parte inferior con un diámetro de 0,20m para desechar el bagazo después de la filtración para facilitar su limpieza una vez terminado el proceso.

Para el diseño de la tapa y las bases se partió de un prototipo de una marmita teniendo en cuenta que el diámetro debía ser 0,01m mas grande para que encajara correctamente en el extremo del tanque y sea capaz de soportar el peso del moto reductor que dará la energía para el funcionamiento del agitador. Para las condiciones de la base se tuvo en cuenta el peso de todo el equipo para que esta sea resistente y no vaya a presentar rupturas durante la operación y que la altura sea asequible al personal.

Para el dimensionamiento de equipo propuesto se utilizó el software Solidwork 2018, el cual permite trabajar en tres dimensiones e imprimir las vistas con el respectivo acotamiento, calcular los volúmenes y peso de los equipos según se requiera. (Ver anexo B). En la ilustración 9, se puede observar las partes que conforman el macerador y en la ilustración 10, se observa el isométrico del macerador.



Ilustración 9 partes ensambladas del macerador

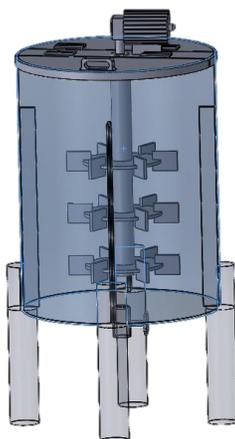


Ilustración 4 Isométrico del macerador

Terminado el dimensionamiento, se procede a calcular el número de Reynolds para determinar el tipo de flujo y proceder al cálculo de la potencia requerida por el agitador para operar según el diseño de fabricación, el número de Reynolds presenta un valor de 1.38, y considerando que se requiere un flujo laminar, se lee el valor de k en la tabla 5, determinando que se requiere una potencia de 37,87 Watts para el funcionamiento del agitador.

4.6 Sistema de filtración

Para el sistema de filtración se adoptó facilidades de diseño, instaladas en los percoladores de trabajo en la empresa, esta facilidad consiste en una rejilla perforada en el fondo del tanque para que, al momento de la filtración por gravedad, la tintura no tenga una alta concentración de partículas sólidas y se produzca el taponamiento de la llave. Para el diseño del equipo propuesto se instala una malla con orificios circulares de diámetro 4 mm ubicado en el fondo, a la cual se le adapta una muselina de 2.5 μ m. Para acelerar el proceso de filtración se plantea el uso de una bomba de vacío instalada en flujo de salida del tanque, censando el flujo de salida se obtuvo 5 L por minuto. El equipo diseñado reduce los costos de filtración y permite realizar maceración, extracción y filtración en una sola etapa.

4.7 Diagramas del proceso

En la empresa se vio la necesidad de realizar el diagrama de bloque de proceso (BPD), el diagrama de flujo (PFD) y el diagrama de tuberías e instrumentación (P&ID), debido a que no se cuentan con ellos y el diagrama de procesos que ellos tienen no están en un lugar donde el operario tenga acceso a ellos y tampoco hacen una descripción de cómo realizarlo correctamente.

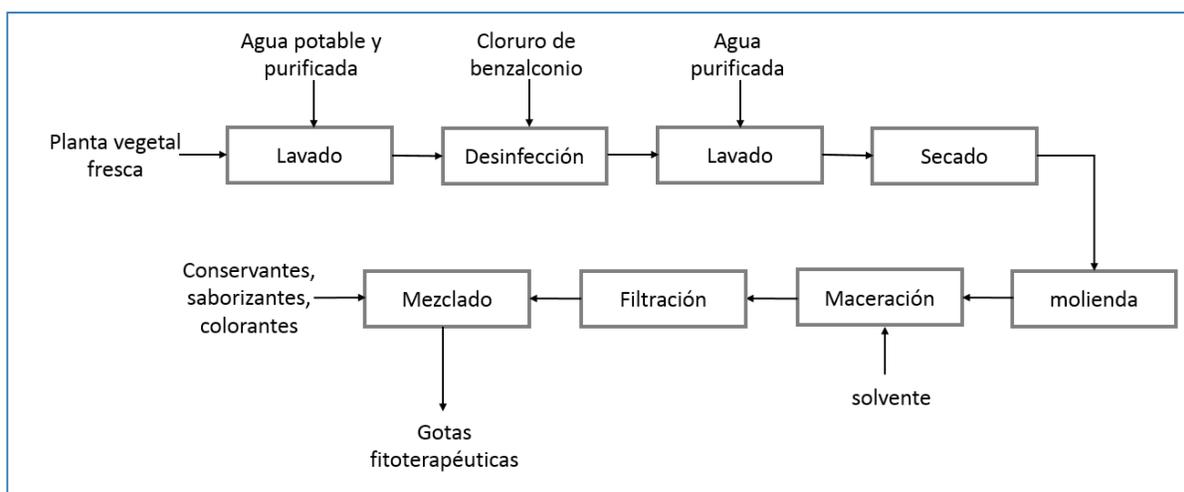


Ilustración 11 BFD para la fabricación de gotas farmacéuticas .Fuente: Autor

En la ilustración 11 se observa el diagrama de bloques (BFD) del proceso de fabricación de gotas farmacéuticas líquidas en el laboratorio de LABFARVE. Mientras que en la ilustración 12 se muestra el esquema de flujo para los procesos de fabricación de gotas tanto de caléndula como de passiflora. En la ilustración 13 se muestra el diagrama de flujo (PFD) y en la ilustración 14 se presenta un plano de instrumentación y tuberías (P&ID) para la obtención de gotas farmacéuticas. El PFD y P&ID no se muestran muy complejos debido a que las conexiones entre los equipos no las hay porque no es un proceso que se desarrolla en línea con equipos conectados sino que se realiza manualmente.

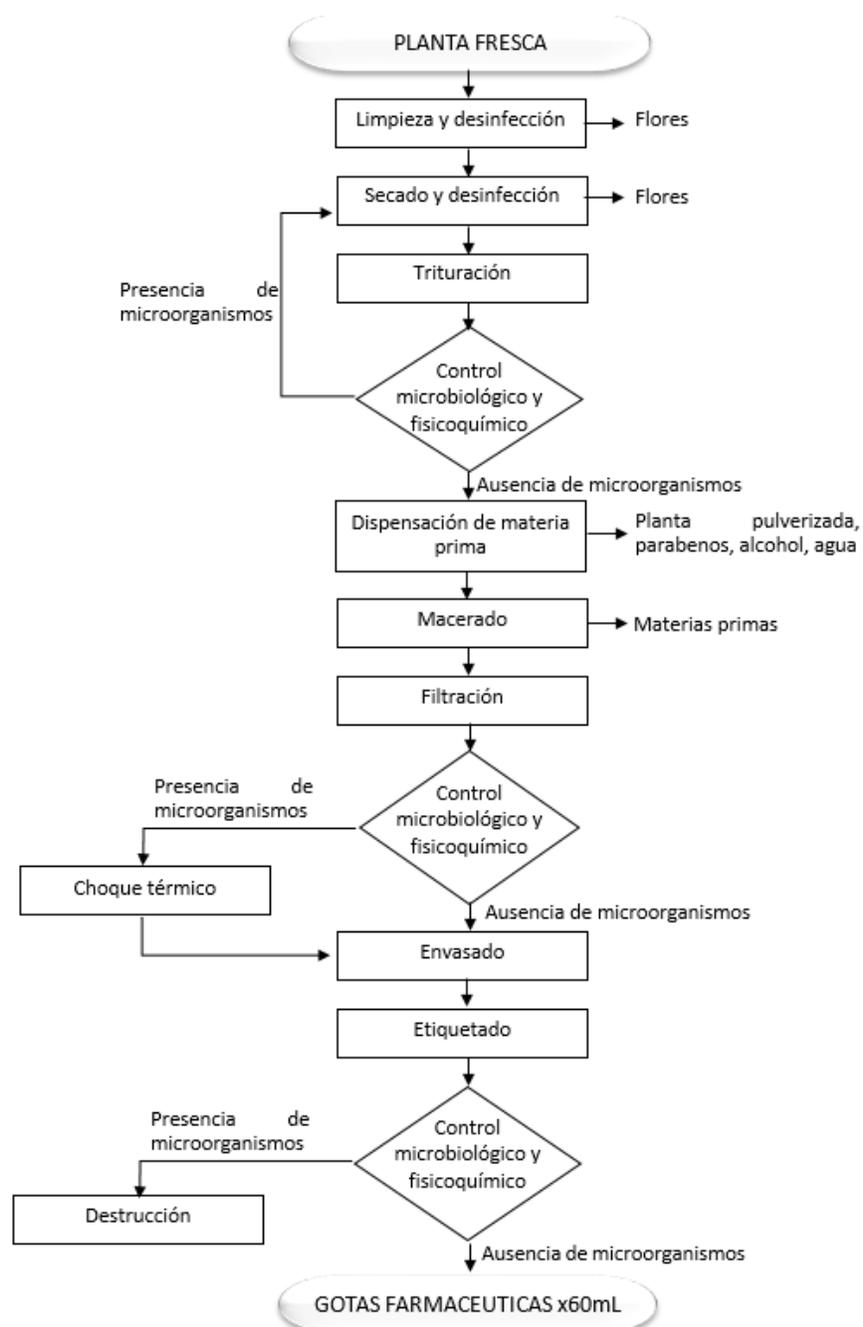


Ilustración 12 Esquema para la fabricación de gotas farmacéuticas x60mL. Fuente: autor

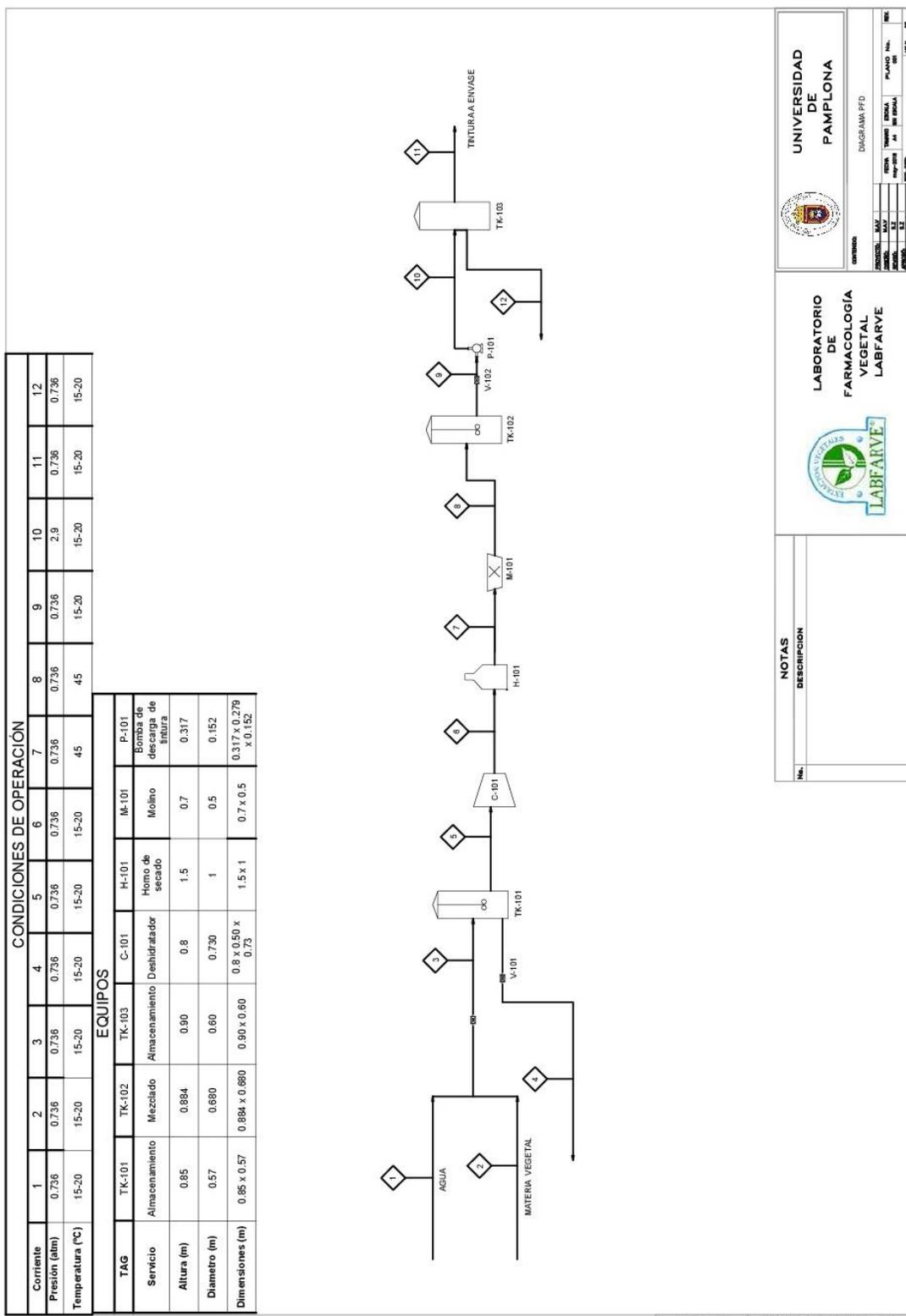


Ilustración 13 Esquema para la fabricación de gotas de Passiflora x 60mL. Fuente: Autor



UNIVERSIDAD DE PAMPLONA



LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE

DIAGRAMA PFD

| | | | | |
|-------------|---------|----------------|-----------|-------|
| PROYECTISTA | REVISTA | TIPO DE DISEÑO | PLANO No. | FECHA |
| LAB | LAB | LAB | LAB | LAB |
| LAB | LAB | LAB | LAB | LAB |
| LAB | LAB | LAB | LAB | LAB |

NOTAS

DESCRIPCION

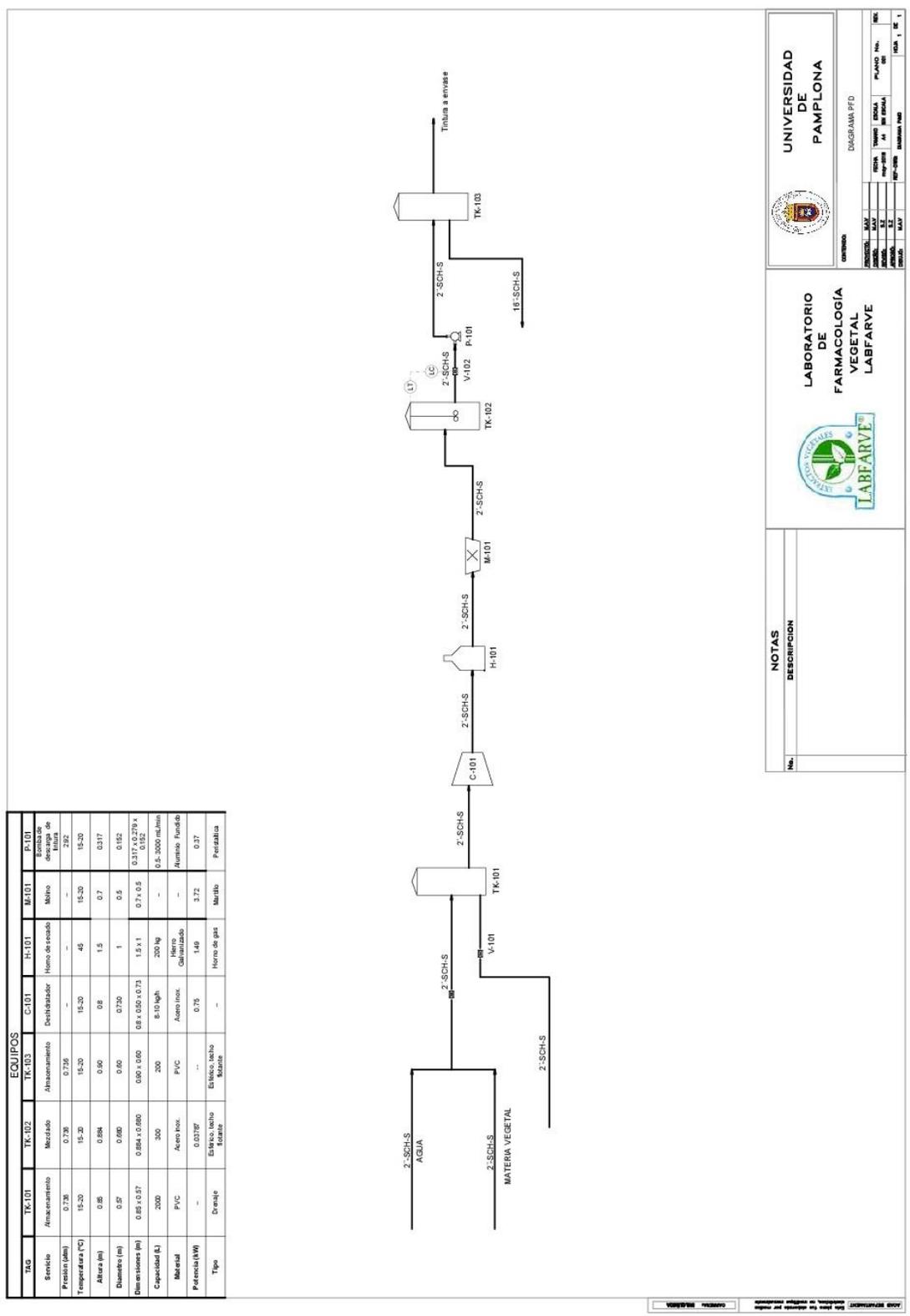


Ilustración 54 P&ID para la fabricación de gotas farmacéuticas. Fuente: Autor

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE

DIAGRAMA P&ID

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE

NOTAS DESCRIPCION

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA VEGETAL LABFARVE

5. CONCLUSIONES

La mejora continua de los procesos de producción en la fabricación de productos farmacéuticos es importante ya que permite a las empresas ser más eficientes y rentables al implementar procesos tecnificados aprovechando al máximo su capacidad empresarial.

Se estableció un tiempo de extracción óptimo de 9 horas para la tintura de caléndula empleando el percolador 300 L, ya que, a partir del análisis estadístico, el porcentaje de sólidos es mayor en este tiempo en el percolador de 300 L, y no se alteran los análisis de TLC y el recuento microbiológico.

El tiempo óptimo para la extracción de la tintura de la passiflora es a las 3h utilizando el percolador de 50 L, pues se evidencia un alto contenido de sólidos. De igual manera esta tintura permitió realizar una segunda extracción a un tiempo de 16 h, con una concentración de sólidos totales del 3% de acuerdo a las pruebas por humedad y cenizas.

Se implementó un sistema de vacío con conexiones de 2 in a la apertura de la salida del equipo permitiendo la recolección de la muestra en un tanque de almacenamiento a una razón de 2 L por minuto, alcanzando una reducción del 70% en el tiempo de extracción que se utilizaba anteriormente en la planta de producción.

Se diseñó un equipo de maceración y filtración, el cual está compuesto por un tanque cilíndrico en acero inoxidable, un agitador de tres turbinas y cuatro deflectores con las siguientes características Dt, 680mm; H, 884mm, resultó apto para implementar durante el proceso de maceración, extracción y filtración para trabajar con 30 Kg de planta pulverizada y el solvente obteniendo un lote de 150 L de tintura.

RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Automatizar el proceso para que no se presenten demoras entre cada una de las etapas para la producción de gotas farmacéuticas, además se reduciría el esfuerzo del personal y el producto tendría menos manipulación.

Realizar pruebas con las demás plantas en los equipos que se tienen en el laboratorio y en el equipo rediseñado para analizar su comportamiento y estandarizar el proceso de extracción y filtración para cada materia prima usada en el laboratorio actualmente.

Implementar nuevas tecnologías para el área de envasado y etiquetado (acondicionamiento) porque aún se realiza de forma manual.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Anónimo (10 de noviembre de 2016). *Los mejores laboratorios farmacéuticos en 2016*. Recuperado de <http://www.dinero.com/edicion-impres/Informe-especial/articulo/los-mejores-laboratorios-farmaceuticos-en-2016/238783>. (28/02/2018)
- Anónimo (23 de noviembre de 2017). *Laboratorios farmacéuticos buscan fortalecerse en Colombia en 2017*. Recuperado de <http://www.dinero.com/edicion-impres/negocios/articulo/sector-farmaceutico-aumenta-inversiones-en-colombia/252649>. (28/02/2018)
- Anónimo. (2008). *Vademécum Colombiano de Plantas medicinales*. Santafé de Bogotá, D.C., Colombia: Ministerio de la Protección Social. pág. 53, 54, 168, 169.
- Caballero K., Pino N., Pajaro N., Stashenko E., Olivero J. (2014). *Plants cultivated in Choco, Colombia, as source of repellents against Tribolium castaneum (Herbst)* ELSEVIER, 759. pág 753 - 759.
- Cragg. G., Newman. D., Snader. K. (1997). Natural products in drug Discovery and development. J Nat Prod. 60(1):52-60.
- Coker A. (2001). Modeling of Chemical Kinetics and Reactor Design. Gulf Publishing Company. Houston. Estados Unidos
- Cody V, Middleton E, Harborne JB. (1998). Plant flavonoids in biology and medicine. Biochemical, pharmacological and structure-activity relationships. Alan R Liss, New York. EE.UU
- Echeverria M., Nuñez E., Huerta J. (2010). Manual aceros inoxidables. INDURA. Santiago de Chile, Chile.

- García P., Vázquez S., Escolano C.. (2010). *Química farmacéutica*. Barcelona, España. REVERTE
- Geankoplis C. (1998). *Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias*. Compañía Editorial Continental. México
- GraphPad (1989) Software (versión 7). Obtenido de: Fundación Universitaria Juan N corps.
- International Commission on Microbiological Specifications for Foods (ICMSF). (1996). *Microorganisms in Foods 5-Microbiological specifications of food pathogens*. Blackie Academic & Professional. Londres. Inglaterra.
- ICONTEC. *Evaluación de la conformidad*. <http://www.icontec.org/Ser/EvCon/Paginas/Evc.aspx>. (28/02/2018)
- INVIMA. *Funciones de la entidad*. <https://www.invima.gov.co/nuestra-entidad/funciones.html>. (28/02/2018)
- Jarić. S., Kostić. O., Mataruga. Z., Pavlović.D., Pavlović.M., Mitrović. M., Pavlović. P. (2017). *Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe)*. *ELSEVIER*, 211. pág 311-328.
- Jimenez N., Carrillo L., Pujol A., ÁLZATE f., Osorio E., Lara O. (2015). *Antioxidant capacity and phenolic content of commonly used anti-inflammatory medicinal plants in Colombia*. *ELSEVIER*, 70. pág 272-279.
- Kayode A. (2001). *Modeling of chemical kinetics and reactor design*. Gulf Professional Publishing. Boston. Estados Unidos.
- Leaman. D. Bogers, R, Craker, L. y Lange, D. (eds).(2006). *Medicinal and Aromatic Plants*. Holanda: Springer. pág 97.

- McCabe, W.L.; Smith, J.C.; Harriot, P.(2007) Operaciones unitarias en ingeniería química. 4ª edición. McGraw-Hill. Madrid, España.
- Merino M. (2017) Aceros inoxidable. Madrid, España. DEXTRA
- Ministerio de Salud. (2002). Manual de normas técnicas de calidad. Guía técnica de análisis. INVIMA. Santa fe de Bogotá D.C. Colombia.
- Ministerio de Salud. (1998). Microbiológico de alimentos para consumo humano. INVIMA. Santa fe de Bogotá D.C. Colombia.
- Ministerio de la Protección Social. (15 de julio de 2004) Decreto N° 2266. Recuperado de: http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/03d591f205ab80e521292987c313699c/decreto_2266_2004.pdf.
- Muñoz F. (2002). *Plantas medicinales y aromáticas estudio, cultivo y procesado*. Barcelona, España: Mundi-prensa.
- Ong C., Bodeker G., Grundy C., Burford G., Shein K. (2005). *WHO Global Atlas of traditional, Complementary and Alternative Medicine*. Kobe, Japan. World Health Organization
- Paul E. L., Atiemo-Obeng V., Kresta S. (2004). *Handbook of Industrial Mixing Science and Practice*. Wiley-Interscience. Estados Unidos, America.
- Penny W. (1970) Guide to trouble-free Mixers. *Chemical Engineer*. 77(12). pág 171-180.
- Perry H. Green W.(2008) *Perry`s Chemical Engineers` Handbook*. McGraw-Hill. Estados Unidos.
- Piñeros J., García H., Iregui A., Prias. E., Perdomo. C., Puerta. H. (2008). *Plantas Medicinales (Compendio de farmacología Vegetal)*. FEDICOR. Santafé de Bogotá, D.C., Colombia:
- Rawat P., Kumar P., Kumar V. (2016). *Anti-hypertensive medicinal plants and their mode of action*. *ELSEVIER*, 6(3). pág 107-118.

- Rockville. US. United States Pharmacopeial Convention, I. (2017). USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. NF 35. The United States Pharmacopeial Convention. Rockville.
- Rushton J., Costich H., Everett H. (1950). Power characteristics of mixing impellers. *Chemical engineer progress*. 46 (9).
- Salazar, R., Peralta, P. (2014). Una mirada a la industria farmacéutica en Colombia. *FACCEA*, 4(2), 107-115.
- Samson R., Hoekstra E., Frisvad J., Filtenborg O. (2004). *Introduction to food and Airborne Fungi*. Netherlands, Europa. CBS.
- Sharapin. N. Pinzon. R.(Ed). (2000). *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. Santafé de Bogotá, D.C., Colombia: CYTED Convenio Andrés Bello.
- Dassault Systemes SE (1995) Solidworks (2018) software. Obtenido de: LABFARVE
- Vallejo B., Vallejo S. (2006) *Aspectos generales de la automatización industrial del sector farmacéutico*. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 35(1). Pág 47-63.
- World Health Organization. (2011). Quality control methods for herbal materials. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.

ANEXOS B

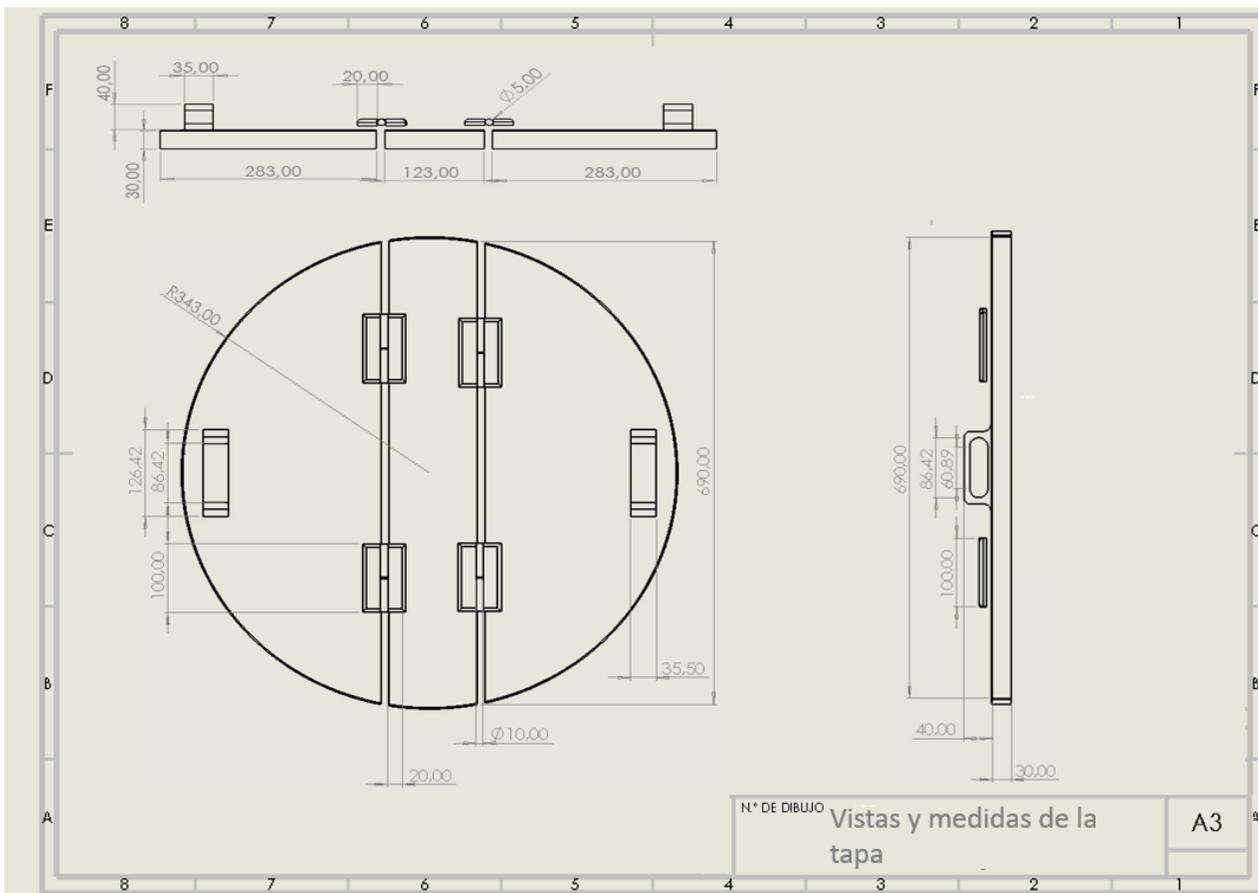


Ilustración 15 vistas y dimensionamiento de la tapa del mezclador