

CASO PRÁCTICO

■ Dolf Oberborbeck, Sales Manager
Hüttlin GmbH, a Bosch Packaging Technology
Company

El nuevo sistema de lecho fluido HDGC 600 de Hüttlin **triplica el tamaño de lote para Laboratorios Normon**, al tiempo que reduce los costes significativamente.

El avance a toda máquina de Normon

Con más de 75 años de experiencia en el mercado español, Normon es uno de los fabricantes líderes en la industria farmacéutica española. Lo que comenzó como un pequeño negocio familiar en 1937 se ha expandido hasta convertirse en una corporación con alrededor de 1.400 empleados que realizan sus actividades en unas instalaciones de producción de 80.000 metros cuadrados. Más del 90 % de la producción consiste en medicamentos genéricos. Las instalaciones de producción cuentan con equipos para la fabricación de viales líquidos, viales liofilizados, cartuchos dentales, ampollas, bolsas para perfusiones y cápsulas, así como para la producción de gránulos y comprimidos, lo que incluye antibióticos, productos de alta potencia farmacológica, anestésicos, analgésicos y antiinflamatorios que se distribuyen por todo el mundo.

Basado en una sólida experiencia

Con el fin de reducir costes, Normon planificó un aumento significativo del tamaño de los lotes de ciertos productos. El fabricante debía prestar especial atención a los elevados estándares de calidad y seguridad, así como a los aspectos económicos, además de procurar que el tamaño y tiempo de producción fueran flexibles. Este objetivo requería el uso de una tecnología flexible y fiable, lo que resultó en una nueva cooperación con su socio desde hace varios años: Hüttlin GmbH. Con sede en Schopfheim, Alemania, Hüttlin forma parte de Bosch Packaging Technology desde



2011. Junto con la marca Manesty, Hüttlin completa la gama de tecnología de proceso farmacéutico de Bosch. Desde equipos para laboratorio hasta maquinaria para producción, todos los sistemas Hüttlin están diseñados para satisfacer los requisitos de los clientes y del mercado. Su gama de productos incluye equipos de mezclado, granulado, secado y recubrimiento, así como soluciones completas para productos activos e instalaciones de laboratorio.

Normon ya había instalado dos sistemas de lecho fluido HDG 200 en 2004 y otros dos en 2008. «Hüttlin nos ha proporcionado maquinaria de excelente calidad du-

rante muchos años. Por lo que la decisión de adquirir otro de sus sistemas de lecho fluido se basó en nuestra sólida experiencia con ellos», afirmó Gonzalo Fernández Govantes, responsable de Operaciones Técnicas y Procesos de Laboratorios Normon S.A. «Pronto resultó evidente que el sistema HDGC 600 ofrecía la funcionalidad biotecnológica específica que deseábamos y la tecnología fiable que necesitábamos. Normon también requería de un sistema capaz de proporcionar el mayor rendimiento, fiabilidad y funcionalidad posibles, con la flexibilidad necesaria para poder realizar cambios en nuestros procesos rápidamente. Queríamos adquirir una herramienta de producción capaz de impulsarnos a la cabeza de la carrera tecnológica», añadió Gonzalo Fernández Govantes.

Triplicar el tamaño de los lotes con el HDGC 600 de Hüttlin

Los sistemas de lecho fluido de Hüttlin se basan en un diseño modular: pueden configurarse como un secador (HD), como un secador granulador (HDG) o como un secador granulador y equipo de recubrimiento (HDGC). Por lo tanto, los procesos de secado, granulado y recubrimiento de partículas finas, polvos y pellets pueden realizarse con una sola máquina y un solo contenedor de producto. Antes de poner en marcha el sistema HDGC 600 de Hüttlin en sus instalaciones de producción en Madrid, Normon realizaba sus procesos de granulado con varios sistemas de lecho fluido más pequeños de Hüttlin.



Aunque Normon sigue utilizando estas máquinas para ciertos productos y para lotes de menor tamaño, los procesos para lotes mayores son ahora mucho más eficientes con una máquina con una capacidad de producción más elevada. Hoy, Normon sólo precisa la mitad del tiempo para producir la misma cantidad del producto. Anteriormente, con el tiempo de documentación incluido, la producción de tres lotes en el HDG 200 duraba 20 horas. A través del triplicado del tamaño de lote en el nuevo HDGC 600, basta con producir un solo lote para lograr un ahorro significativo en tiempo y costes. Además, la tecnología "bottom-spray" del HDGC 600 con la base de distribución de aire Diskjet de Hüttlin y las 12 boquillas de pulverización de tres componentes, garantiza un mezclado rápido y uniforme, tasas elevadas de pulverización, periodos de secado más breves y una distribución uniforme de la pulverización, así como unas pérdidas de producto pulverizado mínimas. «Desde que triplicamos el tamaño de los lotes, hemos podido reducir la documentación, el número de análisis de control de calidad, las horas de trabajo y el consumo de energía. Además, hemos logrado acortar el tiempo de proceso hasta en un 30%», confirmó Gonzalo Fernández Govantes.

El sistema HDGC 600 satisface todos los requisitos de Normon. La empresa puede mezclar productos con distintas densidades en un mismo contenedor de proceso. Los operarios pueden seleccionar fácilmente

una nueva funcionalidad, como el proceso de recubrimiento. Además, las fórmulas de los equipos de laboratorio pueden escalar de forma sencilla para el HDG 200 y el nuevo HDGC 600. «Nuestro personal lleva diez años trabajando con las máquinas de proceso de Hüttlin y ha recibido formación sobre los equipos», afirma Gonzalo Fernán-



Gonzalo Fernández Govantes.

dez Govantes. «Por este motivo, podemos realizar cambios sin costes adicionales.» Los resultados de secado homogéneos, la omisión de zonas muertas en el contenedor del producto y la tecnología que evita que el producto se adhiera en las paredes del sistema son otras ventajas para Normon.

Una instalación sencilla

Pasaron menos de doce meses desde el inicio del proyecto hasta la puesta en marcha del HDGC 600. Según Gonzalo Fernández Govantes: «El equipo de servicio técnico de Hüttlin estuvo constantemente en nuestra planta para garantizar una ins-

talación sin problemas.» Tras realizar las primeras pruebas, el equipo de Bosch permaneció en las instalaciones para supervisar los primeros lotes de producción.

Normon produce más de diez productos distintos en el nuevo sistema de lecho fluido e incluso algunos de estos nuevos productos ya han sido aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Normon está en proceso de introducir nuevos medicamentos genéricos en el mercado y sus equipos de desarrollo ya están preparando la mayor parte de estos productos en los equipos de laboratorio de Hüttlin. Estos equipos documentan y controlan los procesos de desarrollo de producto y facilitan la obtención de una autorización rápida para los lotes de producción. «Estamos planificando la construcción de una nueva zona para producción de formatos orales en los próximos años y nos hallamos en plena expansión de todas nuestras áreas de fabricación, como la de fármacos citotóxicos, productos hospitalarios o productos dentales. Para la preparación y lanzamiento de nuestros nuevos medicamentos genéricos, necesitamos un socio de garantías con el que poder establecer una relación duradera y que pueda asistirnos en nuestros procesos», recalca Gonzalo Fernández Govantes. «El sistema HDGC 600 de Hüttlin nos permite avanzar a toda velocidad en la fabricación de medicamentos genéricos y mantener nuestra posición como uno de los fabricantes farmacéuticos líderes en España.» ❧

■ Luis Botelho, Brookfield Engineering Laboratories, Inc. Massachusetts, USA

El cómo se comporta un fluido viscoso es un parámetro de enorme relevancia a tener en cuenta para la elaboración de productos farmacéuticos y cosméticos. **El análisis de las variables implicadas en la viscosidad del fluido resulta, por tanto, de gran utilidad.** El siguiente artículo nos introduce al uso de la reología y sus métodos con aplicación en estas áreas.

La curva de flujo de viscosidad lo dice todo (comportamiento del flujo)

La caracterización del comportamiento de flujo de un material implica probar en un rango de gradiente de velocidad, relevante en cuanto a cómo se procesa éste y cómo es usado por el consumidor. Los ungüentos por ejemplo se usan para recubrir partes del cuerpo como piel, labios, dedos, uñas, pelo, globo del ojo, etc. El medicamento debe de extenderse adecuadamente cuando se frota sobre la piel. Por lo tanto un test de viscosidad relevante debería de usar gradientes de velocidad que reproducen los que se generan cuando se aplica un ungüento sobre la piel.

Exprimir el ungüento fuera del tubo es otro comportamiento de flujo que debería de testarse para obtener un rendimiento adecuado. Todos conocemos el caso donde no hay manera de exprimir el contenido apretamos como apretamos. Esta medición de comportamiento de flujo es conocida como "yield stress" (límite de fluencia) y cuantifica la fuerza requerida para iniciar el flujo del material fuera del tubo.

Hay que señalar que, últimamente, los departamentos de marketing de las empresas del sector farmacéutico han aumentado su foco de atención en asegurarse de



Figura 1: Reómetro Brookfield R/S con geometría Cono & Placa.

que el *packaging* de sus medicamentos es el adecuado. Esto implica unos tubos que se abren fácilmente y expelen una cantidad adecuada de producto en acorde con lo fijado por el médico.

La Figura 1 muestra un reómetro cono & placa que se usa habitualmente para caracterizar el comportamiento de flujo de los ungüentos. El material para testear se coloca sobre la placa lisa de metal y el cono se coloca por encima en un movimiento descendente y provocando un esparcimiento del mismo. Cierta cantidad de material fluye fuera de la circunferencia del cono y quizá más allá si hay exceso de

material. El material en exceso se quita y el instrumento está listo para ensayar.

Los husillos en forma de cono parecen planos a simple vista, pero forman un ángulo de 1° o más, relativamente al plano horizontal. Precisamente porque es una geometría conocida y existe un "gap" (separación) también conocido entre la placa y la superficie rotatoria del husillo, se pueden calcular el gradiente de velocidad y la fuerza de cizalla (*Shear Stress*) usando las fórmulas de la Figura 2.

Se puede calcular el *yield stress* usando dos métodos distintos. El primero consiste en aumentar progresivamente el par de torsión aplicado al cono hasta el punto en que empieza el movimiento dentro del material. El par al que empieza la rotación es el "yield stress". El segundo consiste en realizar una rampa de gradiente de velocidad desde las velocidades más bajas disponibles hasta unas más altas y aplicar luego el modelo matemático que mejor se adecue en los datos Fuerza de cizalla vs Gradiente de velocidad. El punto de intersección entre el eje (YY) y la curva del modelo matemático es por definición el *yield stress* ya que no hay movimiento a este gradiente de velocidad. Los valores de *yield stress* se



FE55

NEXT GENERATION
TABLETING TECHNOLOGY

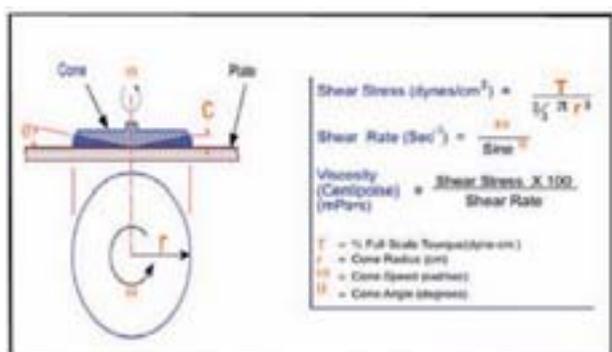
- + TRI-EASY Design - Simplicity as a key to efficiency
- + Mono, direct and bi-layer compression
- + 360° accessibility
- + Guaranteed easy and safe operation

www.fette-compacting.com

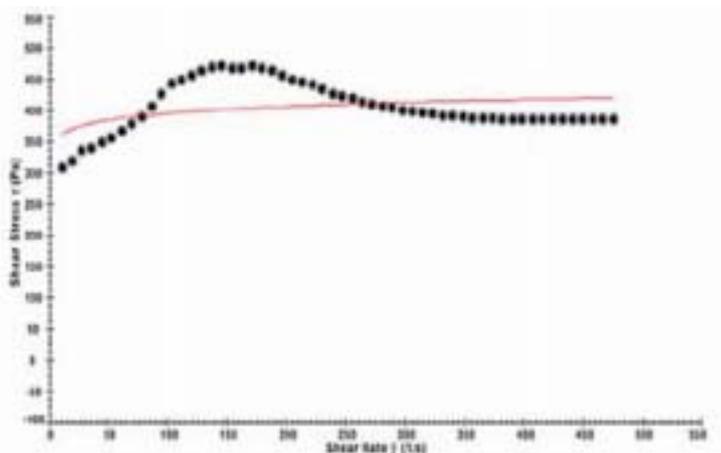


**FETTE
COMPACTING**

a member of
Excellence United



Arriba, figura 2: Ecuaciones para la Fuerza de Cizalla (Shear Stress) y la Velocidad de Cizalla (Shear Rate). Derecha, figura 3: Gráfico de datos de Yield Stress usando el modelo matemático de Ostwald.



pueden correlacionar después con la fuerza necesaria que ejerce la mano para exprimir el material del tubo.

La Figura 3 muestra datos gráficos de *yield stress* usando el segundo método. El modelo matemático usado para evaluar los datos se denomina "Ostwald". El valor de *yield stress* para este ungüento está alrededor de los 350 Pascales.

Se generan curvas de flujo de viscosidad testeando el ungüento sobre ciertos rangos de gradientes de velocidad. Habitualmente los ungüentos muestran viscosidades muy altas a gradientes de velocidad bajos y viscosidades que van disminuyendo a medida que se incrementa el gradiente de velocidad. Este comportamiento reológico es conocido como "Pseudoplástico". La Figura 4 muestra una curva de flujo de viscosidad de un ungüento disponible en el mercado real.

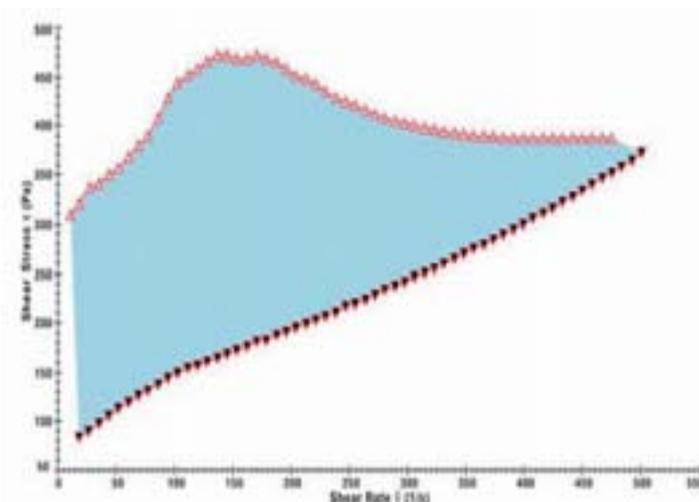
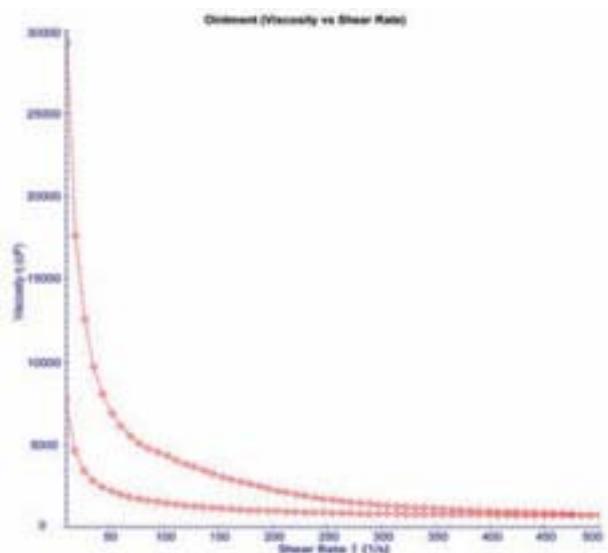
El realizar luego la "rampa atrás" aporta

■ EL MODO DE FUERZA CONTROLADA ES ESPECIALMENTE INTERESANTE A LA HORA DE MEDIR MATERIALES DE MUY ALTA VISCOSIDAD, PORQUE EL PAR APLICADO AL HUSILLO SE INCREMENTA GRADUALMENTE HASTA QUE EMPIEZA EL MOVIMIENTO EN EL SENO DEL MATERIAL. ÉSTE MÉTODO ES EL PREFERIDO A LA HORA DE DETERMINAR LA POTENCIA INICIAL DE UNA BOMBA NECESARIA PARA MOVER EL MATERIAL

más información sobre el comportamiento reológico del material en función del tiempo, cuando éste está sometido a un gradiente de velocidad. La separación entre la curva de ida y la de vuelta es conocida

como área de tixotropía. La Figura 5 muestra esta propiedad.

Los reómetros de fuerza controlada, como el mostrado en la Figura 1 proporcionan una ventaja a la hora de realizar estos test, pues son capaces de trabajar en modo de fuerza controlada o en modo de gradiente de velocidad controlado. El modo de fuerza controlada es especialmente interesante a la hora de medir materiales de muy alta viscosidad, porque el par aplicado al husillo se incrementa gradualmente hasta que empieza el movimiento en el seno del material. Este método es el preferido a la hora de determinar la potencia inicial de una bomba necesaria para mover el material. Si tuviera la oportunidad de considerar este tipo de instrumento para su laboratorio, estaría impresionado no solo con los datos, sino también con la velocidad y la eficiencia con la que el instrumento de fuerza controlada completa el test



Izquierda, figura 4: Gráfico de datos de viscosidad de una rampa de gradiente de velocidad (Shear Rate). Arriba, figura 5: Gráfico de datos utilizados para calcular la Tixotropía del ungüento.

PennTech

Machinery Corporation



Lavadora de viales con opción
cargadora de viales en bandeja.
Cambio de formato de vial en 15 minutos.



Lavadora externa de viales con
opción de cepillos rotativos para
limpiar HPAPIs pegajosos.

www.penntech-spain.com info@penntech-spain.com
Contacto: Juan Solá Tel: +34 620 838 814



SANI+MATIC

Sistemas CIP portátiles.
Caudales elevados, con un
volumen muy pequeño.
Ahorros importantes en agua,
energía y, especialmente, tiempo.



Ultra Flow 45
0-170 L/min.



UltraFlow 110
0-415 L/min.

Depósito de solo 50 litros. Aspiración activa con Venturi. Separación de gas/líquido por ciclón. 40 recetas programables con control de caudal másico, control de temperaturas, ciclos de pre-limpieza, limpieza, limpieza con 2 aditivos, enjuague con WFI, etc. Medición de conductividad, standard, TOC, etc. como opción. Calefacción por vapor o eléctrico.

www.sanimatic-spain.com info@sanimatic-spain.com
Contacto: Juan Solá Tel: +34 620 838 814