

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

**Diseño de una planta para la fabricación de productos
farmacéuticos a partir de la planta de tratamiento de aguas
de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles**

Proyecto de investigación

Daniel Esteban Escobar Jaramillo

Ingeniería Química

Trabajo de titulación presentado como requisito

para la obtención del título de

Ingeniero Químico

Quito, 17 de diciembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS E INGENIERÍAS

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Diseño de una planta para la fabricación de productos farmacéuticos a partir de la planta de tratamiento de aguas de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles

Daniel Esteban Escobar Jaramillo

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Gustavo Muñoz Rivadeneira, Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 17 de diciembre de 2015

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Daniel Esteban Escobar Jaramillo

Código: 00104418

Cédula de Identidad: 1716501232

Lugar y fecha: Quito, 17 diciembre de 2015

RESUMEN

Se realizó el diseño de una planta para la fabricación de productos farmacéuticos como son el suero de irrigación y el suero para inyección. El proyecto nació como una iniciativa de la Universidad San Francisco de Quito para aprovechar la existencia de una planta de tratamiento de aguas que se encuentra ubicada en el Hospital de los Valles la cual proporciona un tipo de agua de alta pureza usada para el Centro de Diálisis. Se diseñó el proceso industrial con la respectiva selección de equipos, bombas y tuberías. Y se realizó el análisis financiero para determinar la factibilidad del proyecto.

Palabras clave: *Diseño, planta, farmacéutica, suero, Hospital de los Valles, factibilidad*

ABSTRACT

A design of a plant for the production of pharmaceutical products such as saline solution for irrigation and injection was made. The project was born as an initiative from Universidad San Francisco de Quito to take advantage of the existence of a plant for water treatment that is located at the Hospital de los Valles which provides a renowned type of water known because of its purity used on the Dialysis Center. An industrial process was designed with the respective selection of equipment, pumps and pipe lines. A financial analysis was done to determine the feasibility of the project.

Keywords: Design, Plant, pharmaceutical, saline solution, Hospital de los Valles, feasibility.

TABLA DE CONTENIDO

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN..... | 12 |
| 1.1. | Antecedentes | 12 |
| 1.2. | Justificación e importancia del proyecto | 13 |
| 1.3. | Objetivos | 14 |
| 1.3.1. | Objetivo general. | 14 |
| 1.3.2. | Objetivos específicos..... | 14 |
| 2. | MARCO TEÓRICO | 16 |
| 2.1 | Agua para aplicaciones farmacéuticas..... | 16 |
| 2.1.1. | Agua potable..... | 16 |
| 2.1.2. | Agua para inyectables (WFI)..... | 16 |
| 2.1.3. | Agua para hemodiálisis | 17 |
| 2.2. | Normas técnicas de aplicación | 18 |
| 2.2.1. | Norma FDA para el suero de irrigación | 19 |
| 2.2.2. | Norma DIN para el suero de inyección | 19 |
| 2.2.3. | Norma NTE INEN para el agua potable..... | 20 |
| 2.2.4. | Norma AAMI RD para el agua de hemodiálisis..... | 20 |
| 2.2.5. | Norma USP y Ph Eur para el agua para inyectables..... | 21 |
| 2.3. | Membranas de ósmosis inversa..... | 22 |
| 2.4. | Endotoxinas..... | 23 |
| 2.5. | Método LAL..... | 23 |
| 2.6. | Suero fisiológico para irrigación | 24 |
| 2.7. | Solución salina para inyección intravenosa..... | 25 |
| 2.8. | Definición de la sustancia activa y vehículo | 26 |
| 2.8.1. | Cloruro de sodio USP..... | 26 |
| 2.8.2. | Agua USP..... | 27 |
| 2.9. | Agentes preservantes para los productos..... | 27 |
| 2.9.1. | Thimerosal..... | 28 |
| 2.9.2. | Cloruro de benzalconio..... | 29 |
| 2.9.3. | Alcohol bencílico | 29 |
| 2.9.4. | Gluconato de clorhexidina..... | 30 |
| 3. | DESARROLLO EXPERIMENTAL..... | 31 |
| 3.1. | Formulación de los productos | 31 |
| 3.1.1. | Ruta de administración | 32 |

| | | |
|----------|--|----|
| 3.1.2. | Farmacocinética del medicamento | 33 |
| 3.1.3. | Solubilidad de la droga..... | 34 |
| 3.1.4. | Estabilidad de la droga | 34 |
| 3.1.5. | Compatibilidad de la droga con potenciales aditivos de formulación | 37 |
| 3.1.6. | Definición del empaque para los productos | 41 |
| 3.2. | Caracterización del agua | 43 |
| 3.2.1. | Agua de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles | 43 |
| 3.2.2. | Agua del laboratorio de Ingeniería en Alimentos de la USFQ..... | 46 |
| 3.2.2.1. | <i>Conductividad</i> | 46 |
| 3.2.2.2. | <i>Carbono Orgánico Total (TOC)</i> | 46 |
| 3.2.2.3. | <i>Concentración de nitratos</i> | 48 |
| 3.2.2.4. | <i>Metales pesados</i> | 49 |
| 3.2.2.5. | <i>Prueba de endotoxinas</i> | 51 |
| 3.3. | Caracterización del cloruro de sodio USP..... | 53 |
| 4. | DISEÑO DE PLANTA | 55 |
| 4.1. | Diseño del proceso | 55 |
| 4.1.1. | Tanque de almacenamiento | 56 |
| 4.1.2. | Filtro multimedia..... | 57 |
| 4.1.3. | Filtro ablandador | 58 |
| 4.1.4. | Filtro de carbón activado..... | 59 |
| 4.1.5. | Equipo de Ósmosis Inversa | 60 |
| 4.2. | Proceso posterior a la Unidad de Diálisis..... | 63 |
| 4.2.1. | Aumento del PH previa a la 1° ósmosis inversa..... | 63 |
| 4.2.2. | Segundo paso de ósmosis inversa..... | 64 |
| 4.2.3. | Lámpara UV | 65 |
| 4.2.4. | Segundo tanque de almacenamiento | 66 |
| 4.2.5. | Sistema de recirculación..... | 66 |
| 4.2.6. | Ultrafiltro..... | 66 |
| 4.2.7. | Mezcla | 69 |
| 4.3. | Elaboración de suero de irrigación..... | 69 |
| 4.3.1. | Embotellado..... | 69 |
| 4.4. | Elaboración de suero de inyección..... | 70 |
| 4.4.1. | Llenado de fundas de PVC..... | 70 |
| 4.4.2. | Empaque..... | 70 |
| 4.4.3. | Autoclavado..... | 70 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.5. | Estudio de mercado | 71 |
| 4.6. | Definición de la demanda..... | 74 |
| 4.6.1. | Importación anual..... | 75 |
| 4.6.2. | Demanda Nacional | 75 |
| 4.7. | Establecimiento de la producción..... | 76 |
| 4.8. | Diagrama de bloque..... | 77 |
| 4.9. | Diagrama de flujo..... | 78 |
| 4.10. | Balance de masa | 80 |
| 4.11. | Diseño de la planta de producción..... | 81 |
| 4.11.1. | Sistema de ventilación..... | 82 |
| 4.11.2. | Presurización | 84 |
| 4.11.3. | Tanque de mezcla..... | 85 |
| 4.11.4. | Agitador..... | 87 |
| 4.11.5. | Bombas y tuberías | 91 |
| 4.12. | Selección de equipos principales y auxiliares | 93 |
| 4.13. | Ubicación y plano de la planta | 96 |
| 4.14. | Análisis de factibilidad..... | 99 |
| 4.14.1. | Inversión fija..... | 99 |
| 4.14.2. | Costos de producción | 102 |
| 4.14.3. | Costo de elaboración de los productos | 104 |
| 4.14.4. | Ingreso por ventas | 104 |
| 4.14.5. | Punto de equilibrio, TIR y VAN | 105 |
| 5. | CONCLUSIONES..... | 107 |
| 6. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 109 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| <i>Tabla 2.1 Concentración límite de los contaminantes según la norma AAMI RD 62:2001</i> | 21 |
| <i>Tabla 2.2: Parámetros especificados por la Farmacopea Americana y Europea para el agua para inyectables</i> | 22 |
| <i>Tabla 3.1: Estabilidad del suero de irrigación por medición de pH en intervalos de tiempo</i> | 36 |
| <i>Tabla 3.2: Comparación de agentes preservantes para el suero fisiológico de irrigación</i> | 39 |
| <i>Tabla 3.3: Tabla comparativa de los materiales para el envasado</i> | 41 |
| <i>Tabla 3.4: Comparación química del agua obtenida en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles con la norma AAMI RD 62</i> | 44 |
| <i>Tabla 3.5: Comparación análisis microbiológico del agua obtenida en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles con la norma AAMI</i> | 45 |
| <i>Tabla 3.6: Análisis de conductividad para dos tipos de agua</i> | 45 |
| <i>Tabla 3.7: Concentraciones de metales en la muestra</i> | 50 |
| <i>Tabla 3.8: Resultados prueba de endotoxinas de las materias primas a utilizar</i> | 51 |
| <i>Tabla 3.9: Caracterización del agua obtenida de la planta de tratamiento de aguas del Hospital de los Valles</i> | 52 |
| <i>Tabla 3.10: Caracterización del agua obtenida a la salida del equipo Elix™ Essential del laboratorio de Ingeniería en Alimentos USFQ</i> | 53 |
| <i>Tabla 4.1: Tabla comparativa de las marcas que comercializan solución cloruro de sodio al 0.9% para irrigación</i> | 71 |
| <i>Tabla 4.2: Tabla comparativa de las marcas que comercializan solución salina al 0.9% para inyección intravenosa</i> | 72 |
| <i>Tabla 4.3: Empresas importadoras de cloruro de sodio con pureza superior al 99.5% y su actividad comercial</i> | 73 |
| <i>Tabla 4.4: Demanda proporcionada por el Hospital de los Valles</i> | 74 |
| <i>Tabla 4.5: Detalle de importación del cloruro de sodio en solución durante los últimos 5 años</i> | 75 |
| <i>Tabla 4.6: Rotación de medicamento en diferentes presentaciones durante el año 2015</i> | 76 |
| <i>Tabla 4.7: Equipos principales para el proceso</i> | 79 |
| <i>Tabla 4.8: Equipos auxiliares para el proceso</i> | 79 |
| <i>Tabla 4.9: Descripción de corrientes dentro de la planta de tratamiento de aguas</i> | 80 |
| <i>Tabla 4.10: Descripción de las corrientes del proceso en la elaboración de los medicamentos</i> | 81 |
| <i>Tabla 4.11: Condiciones para un cuarto limpio ISO Clase 5 o Grado A</i> | 82 |
| <i>Tabla 4.12: Diferencial de presión para distintas zonas</i> | 84 |
| <i>Tabla 4.13: Parámetros del tanque de mezcla y del agitador mecánico</i> | 89 |
| <i>Tabla 4.14: Selección de los equipos principales y auxiliares para el proceso</i> | 94 |
| <i>Tabla 4.15: Detalle de los valores de construcción y obra civil</i> | 100 |
| <i>Tabla 4.16: Cotización de equipos principales y secundarios para el proceso</i> | 100 |
| <i>Tabla 4.17: Valores del costo de inversión auxiliar</i> | 101 |
| <i>Tabla 4.18: Valores de la consultoría y los implementos adicionales</i> | 101 |
| <i>Tabla 4.19: Valores de inversión fija</i> | 102 |
| <i>Tabla 4.20: Costo anual de materias primas y envases para los productos</i> | 102 |
| <i>Tabla 4.21: Mano de obra directa de acuerdo al personal de trabajo para la planta</i> | 103 |
| <i>Tabla 4.22: Mano de obra indirecta por mantenimiento</i> | 103 |

| | |
|--|------------|
| <i>Tabla 4.23: Suministro de agua, luz y teléfono</i> | <i>103</i> |
| <i>Tabla 4.24: Gastos por personal administrativo</i> | <i>104</i> |
| <i>Tabla 4.25: Costos de producción</i> | <i>104</i> |
| <i>Tabla 4.26: Costos de elaboración de cada producto por unidad</i> | <i>104</i> |
| <i>Tabla 4.27: Comparación precio sugerido con precio de compra del HV y valor total de ganancias anuales.....</i> | <i>105</i> |
| <i>Tabla 4.28: Parámetros de inversión para la planta</i> | <i>105</i> |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| <i>Figura 2.1 Diagrama de bloque para la purificación del agua a partir del agua potable (USP 29)...</i> | 18 |
| <i>Figura 2.2: Muestra de suero para irrigación</i> | 25 |
| <i>Figura 2.3: Muestra de suero para inyección.....</i> | 26 |
| <i>Figura 3.1: Solubilidad de NaCl en agua a diferentes temperaturas</i> | 35 |
| <i>Figura 3.2: Titulación potenciométrica para determinar TOC</i> | 47 |
| <i>Figura 3.3: Curva de calibración para la determinación de NO₃-</i> | 49 |
| <i>Figura 3.4: Límite de detección para los metales presentes en la muestra</i> | 50 |
| <i>Figura 4.1: Diagrama de bloque de la planta de tratamiento de aguas del Centro de Diálisis.....</i> | 55 |
| <i>Figura 4.2: Tanque de almacenamiento</i> | 57 |
| <i>Figura 4.3: Esquema de la configuración de un filtro multimedia</i> | 58 |
| <i>Figura 4.4: Resina de intercambio catiónico para ablandamiento de agua.....</i> | 59 |
| <i>Figura 4.5: Filtro de carbón activado con sus respectivos componentes.....</i> | 60 |
| <i>Figura 4.6: Funcionamiento de una membrana de ósmosis inversa</i> | 61 |
| <i>Figura 4.7: Distribución de la planta de tratamiento de aguas en el Hospital de los Valles</i> | 62 |
| <i>Figura 4.8: Tanque de almacenamiento final para distribución del agua en el Centro de Diálisis.....</i> | 62 |
| <i>Figura 4.9: Proceso para obtener agua para inyectables de la Unidad de Diálisis</i> | 68 |
| <i>Figura 4.10: Diagrama de bloque para la producción de los medicamentos</i> | 77 |
| <i>Figura 4.11: Diagrama de flujo para el proceso</i> | 78 |
| <i>Figura 4.12: Número de potencia para el Reynolds especificado</i> | 88 |
| <i>Figura 4.13: Esquema del tanque para mezcla de suero inyectable y de irrigación</i> | 90 |
| <i>Figura 4.14: Distribución espacial de la planta dentro del terreno disponible del Hospital de los Valles.....</i> | 97 |
| <i>Figura 4.15: Esquema de la planta de producción de medicamentos</i> | 98 |
| <i>Figura 4.16: Diagrama de flujo de caja para 10 años de operación</i> | 106 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

El proyecto nace como un emprendimiento por parte de la Universidad San Francisco de Quito en donde se propone la idea de producir internamente en el complejo médico del Hospital de los Valles algunos productos farmacéuticos. El Departamento de Ingeniería Química se hace cargo del proyecto ya que dentro del mismo se tiene la capacidad y se cuenta con el conocimiento suficiente para realizar un diseño de la planta para fabricar los diferentes productos, siendo los últimos responsables estudiantes de quinto año de la carrera que toman la idea como el proyecto de titulación.

El Hospital de los Valles de Quito tuvo su apertura oficial el 6 de junio de 2006 en el Valle Cumbayá, se trata de un complejo médico de alto nivel científico y académico, orientado a brindar servicios hospitalarios y ambulatorios de la más alta calidad, junto con una infraestructura física y tecnológica de vanguardia (Business Review, 2014). Cuenta con un servicio especializado como es el Centro de Diálisis para purificación de la sangre, el cual tiene como componente importante una planta semi-industrial de tratamiento de aguas. Esta planta fue diseñada e instalada por la empresa Medimp S.A. con el objetivo de dar un tratamiento de purificación al agua potable que se obtiene directamente de la red de agua de la Empresa Pública Metropolitana de Agua Potable y Saneamiento (EPMAPS) y adecuarla para su uso posterior en el Centro de Diálisis. El agua tratada cumple con la norma de la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI, por sus siglas en inglés) con nomenclatura RD 62:2001 Water treatment equipment for hemodialysis applications la cual establece un límite a sustancias químicas disueltas, contenido microbiológico, y endotoxinas (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2006) presentes

en el agua para garantizar que el agua obtenida por el proceso es apta para aplicaciones de hemodiálisis.

Es por eso que al poseer una fuente de agua que cumple con los parámetros de pureza acorde a la norma AAMI RD 62:2001, existe la posibilidad de adaptar un proceso posterior que sea capaz de producir agua que cumpla con los parámetros de la United States Pharmacopeia y por tanto se convierta en una materia prima para la fabricación de productos farmacéuticos. De acuerdo a la Farmacopea Americana (USP, por sus siglas en inglés) el agua purificada es ampliamente usada como materia prima, ingrediente y solvente en el procesamiento, formulación y manufactura de productos farmacéuticos, pero también en ingredientes farmacéuticos activos e intermediarios, pruebas para obtener certificados de análisis y síntesis de reactivos analíticos (United States Pharmacopeia, 1985). Es decir existe un potencial dentro del Hospital de los Valles respecto a la fabricación de productos farmacéuticos.

1.2. Justificación e importancia del proyecto

El consumo interno de productos farmacéuticos tales como suero fisiológico de irrigación y solución salina inyectable, dentro del Hospital de los Valles, asciende a un valor de 3800 litros de producto consumidos mensualmente (Hospital de los Valles, 2015) los cuales son comprados a proveedores externos como plantas farmacéuticas nacionales tales como Life y transnacionales como Baxter, esto causa un incremento indirecto de costos tales como transporte, distribución, comunicación, etc. El diseño y construcción de una planta que se encargue de la elaboración de productos farmacéuticos significaría una oportunidad de negocio en la que una producción mensual de medicamentos específicos, podría ser abastecida directamente por una división interna del complejo médico. Es importante resaltar que la existencia de la Unidad de Diálisis representa una ventaja frente a tratar el agua desde

un punto neutro en el que no existe tratamiento previo. El aprovechamiento de esta instalación permite partir de condiciones de pureza acordes a la norma AAMI RD 62:2001, por lo que la inversión en equipos de proceso que lleguen a producir agua para aplicaciones farmacéuticas es mucho menor.

La importancia de este proyecto está en promover el desarrollo de la industria farmacéutica nacional mediante la elaboración de medicamentos que comúnmente se importan de países como Colombia, Perú, España, entre otros (Banco Central del Ecuador, 2015) por la falta de producción en las empresas ya existentes. Además se va a realizar el análisis para determinar si existe una reducción significativa de los gastos en que incurre el Hospital de los Valles en productos farmacéuticos con la construcción de esta planta.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general.

El objetivo final de este proyecto es analizar si el desarrollo de una planta industrial, dentro del Hospital de los Valles, que elabore productos farmacéuticos mediante el ejemplo de los productos suero fisiológico inyectable y suero fisiológico de irrigación es una oportunidad de negocio factible.

1.3.2. Objetivos específicos.

Aprovechar la planta de tratamiento de aguas de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles para producir agua USP para aplicaciones farmacéuticas.

Desarrollar productos farmacéuticos, como el suero fisiológico de irrigación y el suero fisiológico inyectable, que son de interés para el Hospital de los Valles.

Realizar un estudio de mercado estableciendo la demanda, las marcas existentes y la competencia.

Diseñar una planta de productos farmacéuticos integrando criterios de ingeniería aprendidos durante la carrera tales que permitan el correcto funcionamiento de la misma, utilizando la infraestructura de la planta de diálisis.

Realizar un análisis financiero para determinar si el proyecto en curso es viable.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Agua para aplicaciones farmacéuticas

El agua es la sustancia, materia prima o material inicial más usado en la producción, procesamiento y formulación de los productos farmacéuticos. Cuenta con propiedades únicas debido a su polaridad y enlaces de hidrógeno, esto significa que es capaz de disolver, absorber, adsorber o suspender una amplia gama de compuestos químicos. Existen diferentes grados de calidad del agua que son requeridos dependiendo de la ruta de administración de los productos farmacéuticos (World Health Organization, 2005). Esta clasificación se puede dar en dos tipos generales: agua a granel (bulk water), la cual comúnmente se produce en el lugar donde es usada; y agua empacada (packed water), que es producida, empacada y esterilizada para preservar su composición microbiológica (United States Pharmacopeia, 1985). Dentro del agua a granel se da la siguiente clasificación:

2.1.1. Agua potable

También se denomina agua apta para el consumo humano, es un tipo de agua que puede ser consumida sin restricción debido a que ha pasado por un proceso de purificación. No ocasiona ningún riesgo significativo para la salud cuando se consume durante toda una vida y es adecuada para todos los usos domésticos habituales, incluida la higiene personal (Organización Mundial de la Salud, 2006).

2.1.2. Agua para inyectables (WFI)

Es un tipo de agua usada como excipiente en la elaboración de productos parenterales y otras preparaciones en donde el contenido de endotoxinas debe ser controlado. Al igual que el agua purificada, la calidad mínima de la fuente para la elaboración de agua para inyectables debe ser el agua potable. Esta fuente debe ser pre-tratada para hacerla compatible con un

tratamiento posterior de destilación o pureza equivalente tal como la ósmosis inversa (United States Pharmacopeia, 1985).

2.1.3. Agua para hemodiálisis

Este tipo de agua es usada para aplicaciones de hemodiálisis, principalmente en la dilución de las soluciones concentradas de diálisis. Es producida y usada en el mismo sitio partiendo de agua potable que posteriormente es purificada para reducir la carga química y microbiológica. Este tipo de agua no contiene agentes microbianos añadidos y no está destinada a inyección (United States Pharmacopeia, 1985).

En la Figura 2.1 se observa la clasificación del agua para uso farmacéutico en un diagrama de bloque, donde existen los procesos necesarios para hacer que un tipo específico de agua cumpla los distintos requisitos de pureza de acuerdo a la Farmacopea Americana.

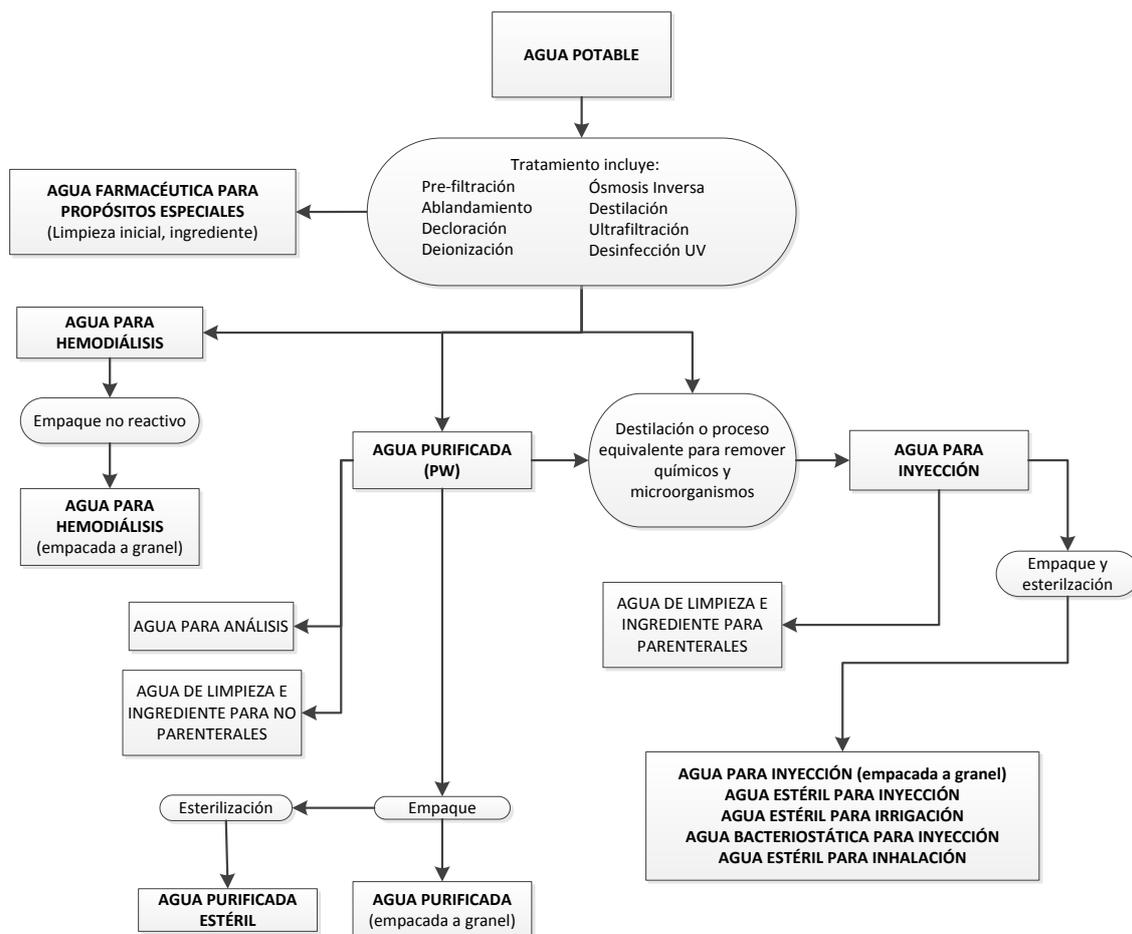


Figura 2.1 Diagrama de bloque para la purificación del agua a partir del agua potable (USP 29)

2.2. Normas técnicas de aplicación

Existen normas técnicas que son documentos aprobados por un organismo reconocido y que establecen especificaciones técnicas en base a resultados y desarrollo tecnológico. Estas normas rigen tanto en los productos finales a elaborar como en las materias primas que se está utilizando.

Los productos que se van a elaborar deben cumplir con normas específicas de entidades internacionales, las cuales se encargan de una regulación y una estandarización de sus propiedades y composición de tal manera que sean aptas para comercializarse en el mercado.

Ya que en el Ecuador no existen normas específicas para los productos que se van a elaborar,

se toman como estándares las normas de: los Estados Unidos mediante el Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y el Departamento de Salud Canadiense (Health Canada).

2.2.1. Norma FDA para el suero de irrigación

En cuanto al suero para irrigación la FDA de los Estados Unidos inscribe con el código NDA (New Drug Application) 017867 a la solución de cloruro de sodio para irrigación. La composición prescrita es de 900 mg de cloruro de sodio USP con cantidad suficiente de vehículo para completar los 100 mL de solución, que para el caso es agua estéril para irrigación (Food and Drug Administration, 2015). Este tipo de agua se encuentra descrito dentro del numeral 2.1 Agua para aplicaciones farmacéuticas.

2.2.2. Norma DIN para el suero de inyección

Para la solución salina de inyección intravenosa el Departamento Federal Health Canada asigna un código de ocho dígitos a los medicamentos previamente a introducirse en el mercado en donde el DIN 00060208 corresponde a la solución de cloruro de sodio al 0.9% para inyección USP. Su composición se define como 900 mg de cloruro de sodio USP por cada 100 mL de solución, en donde el solvente que debe ser usado es el agua para inyección (WFI) de acuerdo a las especificaciones detalladas en la United States Pharmacopeia (Health Canada, 2015).

Las materias primas que se van a utilizar deben cumplir con estándares de pureza, principalmente en cuanto al tipo de agua para las preparaciones farmacéuticas. Sin embargo, de acuerdo a la Farmacopea Americana, la fuente para producir agua con aplicaciones farmacéuticas debe ser como mínimo el agua potable (United States Pharmacopeia, 1985). A continuación se presenta la norma ecuatoriana para el cumplimiento del agua potable.

2.2.3. Norma NTE INEN para el agua potable

La Norma Técnica Ecuatoriana *NTE INEN 1108* en su cuarta revisión en el año 2011 establece los requisitos que debe cumplir el agua potable para consumo humano. Se aplica al agua potable de los sistemas de abastecimiento públicos y privados a través de redes de distribución y tanqueros. Esta norma establece los límites máximos permitidos en parámetros de: color, turbiedad, contenido de sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y requisitos microbiológicos (INEN, 2011). Debido a la extensión de las tablas que contienen los valores límites de los contaminantes en el agua, estas se encuentran adjuntas en la sección de Anexos.

La planta de tratamiento que se encuentra en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles cuenta con un tratamiento que hace posible obtener un tipo de agua superior al agua potable. Este tipo es el agua para hemodiálisis según se observa en la Tabla 2.1 y que cumple la siguiente norma:

2.2.4. Norma AAMI RD para el agua de hemodiálisis

De acuerdo a la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI por sus siglas en inglés) se tiene la norma *RD 62:2001 Water treatment equipment for hemodialysis applications* de agua para aplicaciones de hemodiálisis la cual tiene los siguientes parámetros:

Tabla 2.1 Concentración límite de los contaminantes según la norma AAMI RD 62:2001

(Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2006)

| Contaminante | Norma AAMI RD 62: 2001 |
|------------------------|---------------------------|
| Químicos [mg/L] | |
| Calcio | 2 |
| Magnesio | 4 |
| Potasio | 8 |
| Sodio | 70 |
| Antimonio | 0.006 |
| Arsénico | 0.005 |
| Bario | 0.10 |
| Berilio | 0.0004 |
| Cadmio | 0.001 |
| Cromo | 0.014 |
| Plomo | 0.005 |
| Mercurio | 0.0002 |
| Selenio | 0.09 |
| Plata | 0.005 |
| Aluminio | 0.01 |
| Cloraminas | 0.10 |
| Cloro libre | 0.50 |
| Cobre | 0.10 |
| Fluoruro | 0.20 |
| N-Nitratos | 2.00 |
| Sulfatos | 100.00 |
| Talio | 0.002 |
| Zinc | 0.10 |
| Microbiológicos | |
| Bacterias | 200 UFC/mL |
| Endotoxinas | 2 EU/mL |

El tipo de agua que se debe usar para la elaboración de los productos suero fisiológico de irrigación y solución salina inyectable es el agua para inyectables (WFI). Este tipo de agua está catalogada según las siguientes normas:

2.2.5. Norma USP y Ph Eur para el agua para inyectables

La Farmacopea Americana en la norma USP 29 NF 24 *Water for pharmaceutical purposes* y la Farmacopea Europea con el compendio 0169:2009 *Water for Injections (Aqua ad*

iniectabilia) especifican los límites máximos que debe tener el agua para inyección para no representar un riesgo para la salud humana. Los valores de dichos parámetros se encuentran especificados en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2: Parámetros especificados por la Farmacopea Americana y Europea para el agua para inyectables

(United States Pharmacopeia, 2014) y (European Pharmacopeia, 2005)

| Parámetro | USP 29 | Ph Eur 0169 |
|------------------------|---------------------------------------|--|
| Conductividad | < 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25 °C | < 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ at 20 °C |
| Carbono Orgánico Total | <500 ppb | < 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ |
| Bacterias | < 10 UFC/100 mL | < 10 UFC/100 mL |
| Endotoxinas | < 0.25 IU/mL | < 0.25 IU/mL |
| Nitratos | - | < 0.2 ppm |
| Metales Pesados | - | < 0.2 ppm |

Al cumplir con las normas previamente mencionadas, se garantiza que el agua que se va a utilizar como materia prima es segura para ser inyectada por vía intravenosa. De la misma manera es adecuada para su uso como vehículo en la preparación de soluciones para irrigación (Farmacopea Argentina, 2004).

2.3. Membranas de ósmosis inversa

La membrana de ósmosis inversa debe tener una permeabilidad libre al agua, debe ser altamente impermeable a los solutos, y debe ser capaz de soportar altas presiones de operación. Idealmente debe ser tolerable a un amplio rango de pH y temperatura, resistente a ataques por compuestos químicos como el cloro libre y las bacterias, y resistente a la incrustación y a la sedimentación. Existen tres tipos de membranas para la ósmosis inversa: celulósica, poliamida totalmente aromática, y compuesta de película fina (Food and Drug Administration, 1980).

2.4. Endotoxinas

Las endotoxinas son moléculas híbridas que existen únicamente en las bacterias Gram negativas y están compuestas por el lípido A en un extremo de la misma y una cadena polisacárida en el otro, la mayor parte de la toxicidad se debe al polisacárido A. El ambiente en el que se desarrollan los productos, el personal que se encarga de los procesos, los instrumentos, la maquinaria, pero también el agua y las materias primas albergan una cantidad de microorganismos que se desarrollan y afectan la calidad de los productos parenterales o de inyección (Burguet, 2012).

Uno de los contaminantes propios que se originan en las bacterias son las endotoxinas, estas ejercen una variedad realmente asombrosa de efectos tóxicos en el cuerpo humano tales como: fiebre, aumento o disminución en el número de leucocitos, diarrea, shock, debilidad extrema e incluso la muerte (Ingraham & Ingraham, 1998) es por eso la relevancia en el control de las mismas.

2.5. Método LAL

El ensayo del lisado de amebocitos del *Limulus* (LAL) es un método para detectar las endotoxinas presentes en una muestra, es fundamental en la industria farmacéutica ya que las endotoxinas son el pirógeno más relevante por las siguientes razones: en primer lugar las bacterias Gram negativas se encuentran en todos los lugares posibles, son incluso capaces de colonizar el agua destilada, es por eso que se espera que estas bacterias o sus endotoxinas estén presentes en cierto nivel en la mayoría de artículos, contaminando comúnmente las materias primas y el equipamiento empleado para la producción de inyectables. Debido a su alta resistencia a la destrucción térmica y química, sobreviven a los métodos ordinarios de

esterilización. Y por último, las endotoxinas se caracterizan por su fuerte actividad biológica, es decir que son capaces de producir profundos cambios fisiológicos cuando son administradas por vía parenteral (Perdomo, 2004).

Una vez explicados los conceptos con los que se va a trabajar se procede a definir los productos que se van a elaborar en el proyecto, que son el suero fisiológico para irrigación y el suero fisiológico para inyección intravenosa:

2.6. Suero fisiológico para irrigación

El producto consiste en una solución estéril de cloruro de sodio USP envasada en un frasco de polietileno de alta densidad HDPE (Pfizer Pharmaceutical Company, 2012). De acuerdo a un análisis visual la solución es incolora, no cuenta con partículas disueltas apreciables, no es viscosa, ni tiene un olor distintivo. El suero para irrigación de una marca comercial en el mercado ecuatoriano se observa en la Figura 2.2.

Su uso se da para irrigación y lavado durante intervenciones quirúrgicas, irrigación de heridas y quemaduras, y para humedecer heridas cerradas y vendajes. Otro uso común es para enjuague y limpieza de los catéteres para vejiga, para irrigación y limpieza en cuidados de estoma (apertura natural o quirúrgicamente creada, que une una parte de una cavidad corporal con el exterior) y para irrigación y limpieza del equipo e instrumentación (ECOLAV, 2012).



Figura 2.2: Muestra de suero para irrigación

2.7. Solución salina para inyección intravenosa

El segundo producto consiste en un suero fisiológico para inyección intravenosa con composición 0.9% de Cloruro de Sodio USP, empaçado en un polímero de policloruro de vinilo PVC (Baxter, 2013). Es una solución estéril, no pirógena es decir que no contiene sustancias que produzcan fiebre. De acuerdo a un análisis visual se puede ver que es una solución incolora, no viscosa, en fase homogénea y que tampoco tiene olor, lo descrito se aprecia en la Figura 2.3.

Su función principal es para la prevención y el tratamiento de deficiencias de iones sodio y cloro en la sangre. Se utiliza en el caso de que no se pueda ingerir alimentos o bebidas después de una intervención quirúrgica, cuando se da un sudor excesivo por fiebre alta, o en el caso de que exista pérdida de piel por sufrir quemaduras graves. En todos estos casos existe una deshidratación o una pérdida de sodio en el cuerpo (IMSS, 2015).

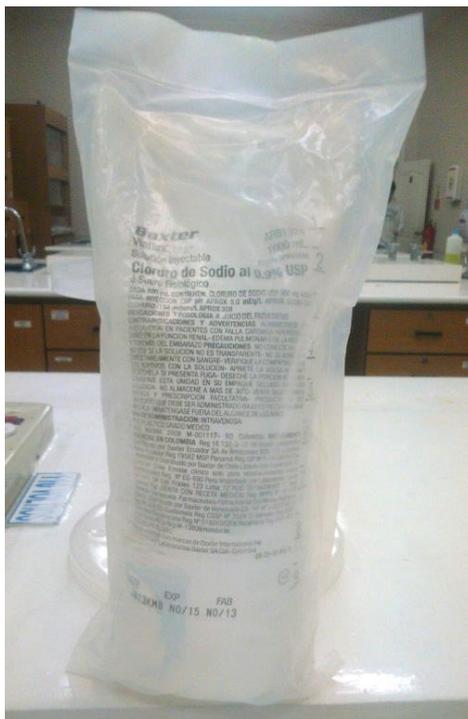


Figura 2.3: Muestra de suero para inyección

2.8. Definición de la sustancia activa y vehículo

2.8.1. Cloruro de sodio USP

El principal compuesto activo en la preparación de los dos productos es el cloruro de sodio USP, este es un material cristalino blanco o granular incoloro de fórmula química NaCl y peso molecular 58.44 g/mol. No tiene olor, es estable en el aire y altamente soluble en el agua. Consta de calidad certificada por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), el Código de Productos Químicos Alimentarios (FCC) y la Sociedad Estadounidense de Química (ACS). Los productos de calidad especial incluyen aquellos en los que se fijan las cantidades máximas de impurezas que puedan contener y que no sean nocivas para la salud, su uso se da en farmacia y medicina (Brown & Sallee, 1967) .

El cloruro de sodio posee con un gran poder osmótico lo cual le permite deshidratar a una extensa variedad de bacterias y virus, por lo que tiene su uso también como antiséptico para la

desinfección de heridas. Una vez en su forma iónica, el Na^+ juega un papel muy importante en el metabolismo celular ya que se encarga de la transmisión del impulso nervioso, mantiene el volumen y la osmolaridad en la sangre, y en la absorción de nutrientes en las membranas (Gennaro, 2003).

2.8.2. Agua USP

De acuerdo a la United States Pharmacopeia (USP) el agua para inyectable es un excipiente en la producción de inyectables y para uso en aplicaciones farmacéuticas, tales como la limpieza de ciertos equipos y en la preparación de algunos productos químicos farmacéuticos. La fuente para la preparación de este compuesto es el agua potable la cual debe ser previamente purificada y por tratamientos posteriores tales como la destilación u ósmosis inversa se alcanza un grado de pureza superior que es apto para aplicaciones médicas y farmacéuticas (United States Pharmacopeia, 1985).

El agua ultrapura debe cumplir además con ciertos requerimientos microbiológicos como es la prueba de endotoxinas bacterianas para asegurar de que no existan microorganismos que causen algún daño al cuerpo humano. Por último se solicita que las plantas encargadas de producir, almacenar y distribuir agua para inyectables deben estar diseñadas para prevenir la contaminación y la formación de endotoxinas microbianas y además debe ser comprobada su validación (United States Pharmacopeia, 1985).

2.9. Agentes preservantes para los productos

Un agente preservante es capaz de mantener las propiedades microbiológicas de las soluciones o productos elaborados, con lo cual se evita la contaminación externa por microorganismos que puedan causar algún tipo de enfermedad si se administra el

medicamento. En vista de que los dos productos son soluciones homogéneas se consideran los siguientes compuestos preservantes:

2.9.1. Thimerosal

El thimerosal, también conocido como tiomersal de fórmula química $C_9H_9HgNaO_2S$, es un compuesto organometálico que contiene aproximadamente 49% de mercurio en peso. Es un polvo fino y cristalino de color blanco con olor característico. El thimerosal trabaja como un compuesto antibacterial y antifúngico, en soluciones inyectables encargadas de liberar una droga en el cuerpo humano, es capaz de evitar efectos desfavorables tales como la infección por *Staphylococcus*, es por eso que se lo usa como preservante en vacunas difteria, tétanos, entre otras (Food and Drug Administration, 2008).

El thimerosal se utiliza principalmente como antiséptico local o desinfectante de piel mediante la preparación de soluciones que contienen este compuesto, se lo puede usar juntamente con vehículos que contienen alcohol y acetona y que contribuyen a su acción germicida. Estas preparaciones siempre han sido usadas para el autotratamiento de contusiones, heridas, entre otros traumas (Valdivia, 1998).

Otro uso que se le da al thimerosal es de preservante en varios productos de uso médico como son las vacunas para Difteria, Tétanos, Pertussis, Sarampión, Antiestafilocócicas. También de preservante en soluciones para realizar pruebas de alergia retardada, pruebas de tuberculina, histoplasmina, coccidioide, parotiditis y candidina. Y además en preparaciones de inmunoglobulinas y medicamentos tópicos tales como cremas, lociones y gotas oftálmicas. En esta forma de uso las concentraciones empleadas son sumamente bajas, del orden del 0.002% al 0.01% (Valdivia, 1998).

2.9.2. Cloruro de benzalconio

El cloruro de benzalconio es un compuesto de varios cloruros de alquidimetilbencilamonio con fórmula molecular $[C_6H_5-CH_2-N(CH_3)_2-R]Cl$, es bactericida e inhibidor de la actividad viral, utilizado como sanitizante y desinfectante. Se utiliza como antiséptico de la piel, membranas mucosas y heridas. Es bacteriostático a dosis bajas y bactericida a dosis altas, pero solamente es activo contra bacterias Gram positivas. La solución de este compuesto presenta una baja tensión superficial y propiedades detergentes y emulgentes. También tiene propiedades como astringente suave. Las pastillas conteniendo cloruro de benzalconio se usan para el tratamiento de infecciones superficiales de la boca y la garganta. Se usa también como espermicida. Se emplea mucho en soluciones oftálmicas. No obstante, no es adecuado en aquellas que contienen anestésicos locales, ya que acelera los efectos deshidratantes de éstos (Acofarma, 2009).

2.9.3. Alcohol bencílico

Es un líquido oleoso, transparente e incoloro. Es soluble en agua y miscible con etanol al 96% y con aceites grasos y esenciales, tiene una densidad de 1,0453 g/ml. Su función es ser un conservante antimicrobiano con acción bacteriostática, empleado principalmente contra bacterias Gram positivas y algunos hongos. También se emplea como solvente, ya que es un coadyuvante para aumentar la solubilidad de muchas sustancias. Además el alcohol bencílico diluido posee una actividad anestésica local débil y antipruriginosa (anti picazón), utilizándose en algunas preparaciones para este fin (Merck, 1989).

Como producto se usa como preservante antimicrobiano en áreas de cosmética, alimentos y una amplia gama de formulaciones farmacéuticas, incluyendo preparaciones parenterales y orales, a concentraciones superiores a 2.0% v/v. En soluciones al 10% v/v también tiene

algunas propiedades anestésicas locales, las que son utilizadas en algunos parenterales, productos para la tos, soluciones oftalmológicas, ungüentos, y aerosoles dermatológicos (Acofarma, 2009).

2.9.4. Gluconato de clorhexidina

Es un derivado de la clorofenilbiguanida con propiedades antisépticas y desinfectantes, que presenta acciones bactericidas y bacteriostáticas frente a gran variedad de bacterias, sobretodo Gram positivas, micobacterias y algunos virus y hongos como *Candida*. Es poco eficaz frente a *Pseudomonas* y *Proteus*. Presenta una baja absorción en la piel y es más efectiva a pH neutro o ligeramente ácido, aunque su actividad se reduce por la sangre y en presencia de materia orgánica. Se usa en cápsulas y comprimidos para las infecciones nasales estafilocócicas, en polvos secantes con almidón de maíz, y en geles dentales y colutorios para la prevención y tratamiento de la gingivitis, estomatitis, candidiasis oral, e infecciones bucales en enfermos de cáncer (Sociedad Catalana de Farmacia Clínica, 2008).

La formulación generalmente es de acuerdo al uso, para vía tópica: 0,01 – 1 %, por ejemplo al 0,05 % como desinfectante de heridas, y al 0,5 % como desinfectante de la piel y en polvos secantes. En geles dentales: 1 %, en colutorios al 0,1 – 0,2 %, y en pulverizadores orales al 0,2 %. Como conservante para vía tópica: 1 – 2,5 %, para vía ótica: 0,05% y para vía oftálmica: 0,01 – 0,05% (Acofarma, 2009).

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental comprende el capítulo en donde se elaboran los productos que son de interés del proyecto como son el suero fisiológico de irrigación y la solución salina inyectable. Cada uno de ellos se elabora a nivel de laboratorio con la respectiva formulación, procedimiento y pruebas de calidad.

3.1. Formulación de los productos

Los productos parenterales, como es el suero fisiológico inyectable, se diferencian de todas las otras formas de medicamentos por ser inyectados directamente en el tejido corporal, a través de los sistemas de protección primarios del cuerpo humano, la piel y membranas mucosas. Deben ser excepcionalmente puros y libres de contaminantes físicos, químicos y biológicos. Estos requerimientos suponen una responsabilidad muy grande, sobre todo en la industria farmacéutica, para cumplir con buenas prácticas de manufactura actuales, pero también en los farmacéuticos y otros profesionales de la salud que administran este tipo de medicamento a sus pacientes (Akers, 2006).

Ciertos agentes farmacéuticos, particularmente los péptidos, las proteínas y muchos agentes químico terapéuticos, únicamente se pueden administrar por vía parenteral debido a que son inactivados en el tracto gastrointestinal cuando se dan oralmente. Los medicamentos de administración parenteral son relativamente inestables y generalmente drogas potentes que requieren un control estricto de dosificación al paciente. Debido a los avances en la biotecnología, los productos parenterales han crecido en un gran número de usos en todo el mundo (Yalkowsky, Krzyzaniak, & Ward, 1998).

Las soluciones de irrigación son soluciones estériles, no pirógenas usadas para lavar incisiones quirúrgicas, heridas o tejidos del cuerpo. Debido a que se encuentran en contacto con el tejido expuesto, deben cumplir rigurosos requerimientos de la USP para esterilidad, sólidos totales, y endotoxinas bacterianas. Estos productos deben ser preparados disolviendo el ingrediente activo en agua para inyección (WFI). Existen tres categorías principales de soluciones las cuales son: soluciones simples, soluciones por reacción química, y soluciones por extracción (Williams & Wilkins, 2006).

Para la formulación de los productos que se van a elaborar, el procedimiento se basa en el libro *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* que durante más de 100 años ha sido un referente para el ámbito farmacéutico. Los factores que dictan la elección de la formulación son los siguientes:

3.1.1. Ruta de administración

Las inyecciones pueden administrarse por ruta intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular, interarticular, intralesional e intratecal. La forma de dosificación, como son soluciones, suspensiones, etc. determina la ruta particular de administración empleada (Akers, 2006). Para este caso la solución salina para inyección, al tratarse de una solución que debe compensar los electrolitos perdidos en la sangre, la ruta de administración debe ser intravenosa.

Respecto al suero de irrigación este puede ser administrado por vía oftálmica, ótica, nasal, tópica, dependiendo la aplicación que sea necesaria. Sin embargo nunca por vía parenteral, es decir no va a estar en contacto con fluidos que estén dentro del cuerpo.

3.1.2. Farmacocinética del medicamento

Intervienen la tasa de absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de la droga. La dosis y el régimen de la dosificación están afectados por la farmacocinética, es así que el tamaño o en este caso la concentración, van a afectar la formulación y la cantidad de otros ingredientes que deban ser añadidos (Akers, 2006).

En la preparación de una solución de cloruro de sodio inyectable, el principal determinante de la osmolaridad efectiva de los fluidos extracelulares (y también de los intracelulares, ya que estos dos permanecen en equilibrio osmótico) es la concentración de sodio en el fluido extracelular. La razón de ello es porque el sodio es el ion positivo más abundante que contiene el fluido extracelular. Las concentraciones de iones negativos de los fluidos corporales son ajustadas para igualar aquellas de los iones positivos por medio de mecanismos renales de control ácido-base. Además la glucosa y la urea, los solutos osmolares no iónicos más abundantes en fluidos extracelulares, normalmente representan únicamente el 3% de la osmolaridad total. Es así que en efecto la concentración de ion sodio en el fluido extracelular controla más del 90% de la presión osmótica. El cloruro de sodio representa la sal más simple para profilaxis o terapias de reposición de deficiencias de fluido extracelular (Mercury Pharma International Ltd, 2013).

La solución de irrigación ejerce un efecto mecánico de limpieza para las cavidades del cuerpo, tejidos o heridas, esto se consigue por medio de un arrastre de las partículas presentes en superficie. Una acción adicional es que crea un efecto de dilución de sustancias químicas contaminantes presentes y una reducción de los microorganismos. Además mejora el contacto y acción farmacológica de los medicamentos locales (Moenne, 2013).

3.1.3. Solubilidad de la droga

Si la droga no es lo suficientemente soluble en agua en la dosis requerida, entonces la formulación debe incluir un co-solvente o un soluto adicional que incremente la solubilidad y mantenga la droga en solución. La solubilidad también indica la concentración de la droga en la forma de dosificación (Akers, 2006).

La solubilidad del cloruro de sodio en agua a temperatura ambiente es de 35.9 g de NaCl por cada 100 g de agua (Chaverri, 1992). Al requerir una solución de cloruro de sodio al 0.9% en peso tanto para la solución salina para inyección como para el suero fisiológico para irrigación, la concentración expresada en porcentaje se transforma a peso dando un resultado de 0.9 g NaCl/ 100 g H₂O. Este valor determina que existe la solubilidad necesaria en agua para elaborar el producto sin necesidad de añadir un solvente adicional.

3.1.4. Estabilidad de la droga

La estabilidad está afectada a veces por la concentración de la droga, lo cual puede afectar el tamaño y tipo de empaque. Por ejemplo si la concentración es baja, debido a limitaciones de estabilidad, el tamaño del recipiente primario debe ser grande. Además la estabilidad está involucrada con las condiciones de almacenamiento tales como temperatura, exposición al sol, contacto con el aire, etc (Akers, 2006). En la Figura 3.1 se observa la solubilidad del cloruro de sodio a diferentes temperaturas.

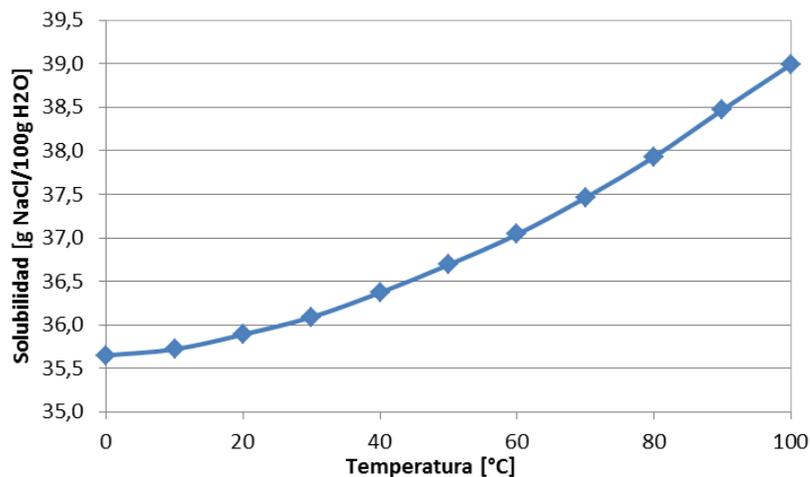


Figura 3.1: Solubilidad de NaCl en agua a diferentes temperaturas

Mediante la Figura 3.1 se puede establecer que a una concentración de 0.9% de la solución de NaCl, los dos medicamentos van a ser estables en el rango de temperatura de 0 a 100 °C. Además no van a sufrir degradación por la luz debido a que no se trata de un compuesto que interaccione con tal fuente de radiación. Puede existir evaporación del agua hacia el ambiente dependiendo las condiciones de humedad, sin embargo el recipiente que va a contener la solución respectiva va a ser el encargado de controlar este problema.

En los procedimientos médicos es de vital importancia determinar objetivamente la salud del tejido de la herida y el nivel de infección bacteriana antes de cerrar quirúrgicamente la herida, estos dos parámetros están directamente relacionados con el pH al que se encuentra el tejido (Shorrock, 2000). Ya que las heridas, úlceras, quemaduras, entre otras afecciones son usualmente irrigadas y lavadas con solución salina, este producto debe tener una composición que cumpla con los requerimientos para tratar heridas. Estos son que la solución para irrigación sea isotónica y que además tenga un pH de alrededor de 6 (Silvetti, 1983). Es por eso que se estudia la estabilidad del medicamento en los diferentes envases en los que podría almacenarse la solución.

La medición de estabilidad se realiza en las siguientes condiciones: se formula el medicamento con un agente preservante thimerosal, ya que va a ser usado en dosis múltiples; se envasa el producto en tres recipientes de diferente material: polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), y polietilentereftalato (PET) que por referencias bibliográficas y por presentación actual en el mercado son las mejores opciones para contener la solución (SABIC EuroPetrochemicals , 2005), (Plastics Europe, 2005), (LIRA S.A., 2014); y finalmente se da tres tipos de uso diferentes al producto: el primero es únicamente el almacenamiento a condiciones ambiente; el segundo es un uso ideal que involucra mantener a condiciones ambientales el producto, evitar contaminación irrigando la solución sin mantener un contacto directo del recipiente con la piel y tapando el producto después de cada uso; el tercero es un uso no ideal manipulando el producto sin higiene previa, usándolo en contacto directo con la piel y dejándolo destapado por un tiempo. Se realizó la medición cada semana para controlar la evolución del medicamento, los resultados son los siguientes:

Tabla 3.1: Estabilidad del suero de irrigación por medición de pH en intervalos de tiempo

| N° | Muestra | pH inicial | pH 7 días | pH 21 días | pH 28 días |
|----|----------------------------|------------|-----------|------------|------------|
| 1 | LDPE 125 mL Almacenamiento | 5.04 | 5.80 | 5.96 | 6.02 |
| 2 | LDPE 125 mL Uso ideal | 5.32 | 6.11 | 6.25 | 5.96 |
| 3 | LDPE 125 mL Uso no ideal | 5.31 | 6.07 | 6.31 | 6.19 |
| 4 | LDPE 60 mL Almacenamiento | 5.42 | 6.20 | 6.30 | 6.22 |
| 5 | LDPE 60 mL Uso ideal | 5.42 | 6.21 | 6.29 | 6.25 |
| 6 | LDPE 60 mL Uso no ideal | 5.44 | 6.13 | 6.26 | 6.23 |
| 7 | HDPE 125 mL Almacenamiento | 5.30 | 5.34 | 6.12 | 6.10 |
| 8 | HDPE 125 mL Uso ideal | 5.41 | 6.10 | 6.25 | 6.18 |
| 9 | HDPE 125 mL Uso no ideal | 5.43 | 6.01 | 6.22 | 6.15 |
| 10 | PET 35 mL Almacenamiento | 5.39 | 5.96 | 6.36 | 6.26 |
| 11 | PET 35 mL Uso ideal | 5.42 | 6.02 | 6.20 | 6.16 |
| 12 | PET 35 mL Uso no ideal | 5.40 | 6.00 | 6.29 | 6.23 |

De acuerdo a la Tabla 3.1 se observa que las condiciones a las que está almacenado el producto no varían respecto al uso que se le dé al mismo, ya sea este ideal o no ideal. Además se puede constatar que el valor de pH se mantiene estable alrededor de 6 durante el tiempo medido y dentro del rango que se considera adecuado para la irrigación de heridas (Silvetti, 1983). Razón por la cual la selección del material para envasar va a ser analizada en base a parámetros de presentación y principalmente costo que se presentan más adelante.

3.1.5. Compatibilidad de la droga con potenciales aditivos de formulación

Existen en algunos casos una incompatibilidad entre la droga y el excipiente. Es necesario realizar estudios previos a la formulación para asegurarse que los aditivos, aunque posiblemente resuelvan un problema no creen otro. Los estabilizadores como buffers y antioxidantes, pueden estabilizar el componente activo pero también son capaces de catalizar otras reacciones químicas de degradación. Los excipientes y ciertos compuestos pueden causar complejos insolubles. Las impurezas en los excipientes pueden causar reacciones de degradación de la droga (Akers, 2006).

Para el suero de inyección intravenosa, la vía de administración constituye un gran impedimento al momento de añadir cualquier aditivo para potenciar las propiedades del medicamento. Esto debido a que cualquier sustancia extraña que ingrese al organismo puede representar una fuente patógena (Pérez & Zurita, 2010). Es por eso que se decide no añadir ninguna sustancia adicional debido a que no existe necesidad de solubilidad, estabilidad ni preservación. Tomando en cuenta que la dosis del medicamento va a ser única y cualquier sobrante que quede después de su utilización debe ser desechado por cuestiones de contaminación.

Para el suero de irrigación la United States Pharmacopeia estipula que los agentes microbianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben ser añadidos a las preparaciones empacadas en contenedores de dosis múltiples. La Farmacopea Europea exige que los productos multi-dosis deben ser bactericidas y fungicidas. Estos agentes antimicrobianos deben estar presentes en concentraciones adecuadas al momento de usar para prevenir la multiplicación de los microorganismos inadvertidamente introducidos en la preparación (Akers, 2006).

Los empaques que contengan una dosis única y que no contengan un agente antimicrobiano, deberán usarse inmediatamente o de lo contrario descartarse. La Conferencia Internacional de los Requerimientos Técnicos para el Registro de los Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés) requiere que productos sin un preservante sean usados de forma inmediata e incluso algunos productos se define que únicamente pueden ser usados dentro de las 3 horas subsiguientes al empaque primario, un uso posterior a ese tiempo debe ser justificado (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1998).

Una vez conocidos todos los compuestos que pueden usarse como agente preservante, de acuerdo a la sección 1.4.8, se puede determinar el más apto para el producto suero de irrigación. Se realiza una tabla comparativa para poder determinar cuál es el que ofrece la mayor acción bacteriostática frente a los microorganismos que pueden proliferar.

Tabla 3.2: Comparación de agentes preservantes para el suero fisiológico de irrigación

| Compuesto | Características | Ventajas | Desventajas |
|------------------------|---|--|--|
| Thimerosal | Es un polvo fino y cristalino de color blanco con olor característico. El thimerosal trabaja como un compuesto antibacterial y antifúngico, en soluciones inyectables encargadas de liberar una droga en el cuerpo humano, (Food and Drug Administration, 2008). | <ul style="list-style-type: none"> - Inhibe un amplio rango de microorganismos (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - Se necesita concentraciones bajas para su acción bacteriostática 0.001% - 0.01% (Valdivia, 1998) | <ul style="list-style-type: none"> - Tiene un uso controvertido por su supuesta toxicidad y efectos en el ambiente (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - Tiene un costo bastante alto (\$9 por gramo) |
| Cloruro de benzalconio | Es bactericida e inhibidor de la actividad viral, utilizado como sanitizante y desinfectante. Se utiliza como antiséptico de la piel, membranas mucosas y heridas. Es bacteriostático a dosis bajas y bactericida a dosis altas (Acofarma, 2009) | <ul style="list-style-type: none"> - Es estable en un amplio rango de pH y temperatura y se puede esterilizar por autoclave sin perder sus propiedades (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - El costo es relativamente bajo \$8 por Litro | <ul style="list-style-type: none"> - Es activo únicamente con bacterias Gram positivas, muy baja acción contra Gram negativas (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - No existe bibliografía en donde se use como aditivo en irrigantes |
| Alcohol bencílico | Es un líquido oleoso, transparente e incoloro. Su función es ser un conservante antimicrobiano con acción bacteriostática. Se usa en una amplia gama de formulaciones farmacéuticas, incluyendo preparaciones parenterales y orales, a concentraciones superiores a 2.0% v/v. | <ul style="list-style-type: none"> - Amplio rango de acción bacteriostática (<i>Aspergillus niger</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - Existen estudios que se puede usar como irrigante (McNelis, 1998) | <ul style="list-style-type: none"> - Puede causar problemas si se usa en neonatos (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - No se recomienda almacenar en plásticos a menos que tengan un recubrimiento fluorado (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) |

| Compuesto | Características | Ventajas | Desventajas |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Clorhexidina | <p>Tiene propiedades antisépticas y desinfectantes, que presenta acciones bactericidas y bacteriostáticas frente a gran variedad de bacterias, sobretodo Gram positivas, micobacterias y algunos virus y hongos como <i>Candida</i>. Presenta una baja absorción en la piel y es más efectiva a pH neutro o ligeramente ácido.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Rango amplio de inhibición de microorganismos comparable con Thimerosal (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - No necesita estar en concentraciones altas para ser bacteriostático 0.01% - 1% (Acofarma, 2009) | <ul style="list-style-type: none"> - No existe uso como preservante para productos de irrigación en la literatura - Se degrada fácilmente si está en contacto permanente con la luz (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) |
| Sin preservante (Únicamente NaCl) | <p>El cloruro de sodio es un material cristalino blanco o granular incoloro. No tiene olor, es estable en el aire y altamente soluble en el agua.</p> <p>El cloruro de sodio consta con un gran poder osmótico lo cual le permite deshidratar a una extensa variedad de bacterias y virus, por lo que tiene su uso también como antiséptico para la desinfección de heridas.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Minimiza la irritación e inflamación de los tejidos (Moenne, 2013) - Tiene eficacia comparable con el hipoclorito de sodio (Moenne, 2013). - No necesita condiciones especiales de almacenamiento (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) - Representa un costo nulo en caso de no agregarse preservante | <ul style="list-style-type: none"> - Es susceptible a contaminarse con materiales biológicos extraños por una manipulación incorrecta antes, durante y después de utilizar la solución (Moenne, 2013). |

3.1.6. Definición del empaque para los productos

Los envases que van a contener los productos son de vital importancia ya que depende de sus capacidades de integridad, estabilidad y esterilidad que el producto final se mantenga en condiciones óptimas y que no represente un riesgo para la salud de los consumidores. Las características con las que deben cumplir los contenedores son las siguientes:

Permitir una inspección visual de todo el contenido, mantener la esterilidad durante su almacenamiento y administración, ser químicamente inertes y no interactuar con la solución contenida, no contribuir con ningún microorganismo contaminante, ser ligeros y resistentes a fuerzas externas (Pisa Farmacéutica, 2012)

A continuación se presenta una tabla comparativa con los materiales que pueden usarse para el almacenamiento y uso tanto del suero fisiológico inyectable como el de irrigación:

Tabla 3.3: Tabla comparativa de los materiales para el envasado

(Pisa Farmacéutica, 2012) (Chemwolo, 2012) (Van der Vegt & Govaert, 2000)

| Material | Características | Ventajas | Desventajas |
|-----------------|--|--|---|
| Vidrio | <p>Primeros materiales para envasado, es un sólido amorfo.</p> <p>Está compuesto por óxidos de silicio, litio, calcio, sodio y otros elementos</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Impermeable al oxígeno y otros gases - Evita la difusión de líquidos - Inerte y compatible con la mayoría de soluciones - Totalmente transparente | <ul style="list-style-type: none"> - Pesado, voluminoso y frágil |

| Material | Características | Ventajas | Desventajas |
|-----------------|--|--|--|
| PVC | Plástico compuesto por Cloruro de Polivinilo. Contiene sustancias que favorecen la flexibilidad o estabilidad como lubricantes, plastificantes, antioxidantes, estabilizadores | <ul style="list-style-type: none"> - Bajo costo económico - Flexible, ligero y prácticamente irrompible - Fácil de almacenar | <ul style="list-style-type: none"> - Puede interactuar con la solución contenida - Permeable al aire y humedad, necesita envoltura extra para evitar evaporación - Fácilmente perforable - Más opaco que el vidrio |
| LDPE | Polietileno de baja densidad, es un derivado del petróleo, tiene alto grado de pureza por ser poco ramificado, no requiere de plastificantes ni aditivos | <ul style="list-style-type: none"> - Utiliza la técnica soplado-llenado-soplado, al tiempo que se forma el envase se va llenando y crea condiciones asépticas - No libera plastificantes que alteren la solución - Alta transparencia - Muy resistente - Bajo costo | <ul style="list-style-type: none"> - No es tan transparente como el vidrio |
| HDPE | Polietileno de alta densidad, es un termoplástico derivado del petróleo, tiene una alta relación de fuerza-densidad lo que permite la producción de botellas | <ul style="list-style-type: none"> - Altamente protectorio para soluciones - Tiene mayores fuerzas intermoleculares que LDPE - Tiene mayor fuerza de tensión que LDPE - Es naturalmente translucido | <ul style="list-style-type: none"> - La permeabilidad depende del grosor |
| PET | Polietileno tereftalato, es el termoplástico más común, puede existir como un polímero semicristalino o un polímero amorfo (transparente) | <ul style="list-style-type: none"> - Tiene un buen perfil de seguridad para medicamentos - Posee una buena barrera contra los gases - Posee una barrera aceptable para la humedad | <ul style="list-style-type: none"> - No es muy resistente a rayones |

3.2. Caracterización del agua

La caracterización del agua permite clasificar la misma de acuerdo a los parámetros de pureza definidos por la United States Pharmacopeia. Es importante también para definir el proceso de purificación en caso de que no esté acorde a la pureza necesaria. Se analizan dos fuentes posibles del agua para elaborar los productos.

3.2.1. Agua de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles

La existencia de la planta de tratamiento de aguas dentro de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles permite tener un tipo de agua purificada con un proceso posterior al del agua potable de acuerdo a la norma NTE INEN 1108. Para comprobar que parámetros de pureza cumple, es necesario caracterizar el agua comparándola con las normas establecidas previamente. Se denomina “Agua Hospital” al agua obtenida como producto de la planta de tratamiento. Primero se compara con la norma AAMI RD 62 del año 2001 que exige lo siguiente:

Tabla 3.4: Comparación química del agua obtenida en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles con la norma AAMI RD 62

| Compuesto | Agua Hospital [ppm] | AAMI RD 62 [ppm] |
|------------------|----------------------------|-------------------------|
| Calcio | 0.2 | 2 |
| Magnesio | 0.4 | 4 |
| Potasio | 0.173 | 8 |
| Sodio | 3.5 | 70 |
| Antimonio | | 0.006 |
| Arsénico | <0.005 | 0.005 |
| Bario | <0.10 | 0.10 |
| Berilio | <0.0004 | 0.0004 |
| Cadmio | <0.001 | 0.001 |
| Cromo | <0.014 | 0.014 |
| Plomo | <0.05 | 0.005 |
| Mercurio | <0.0002 | 0.0002 |
| Selenio | <0.09 | 0.09 |
| Plata | <0.005 | 0.005 |
| Aluminio | <0.01 | 0.01 |
| Cloraminas | | 0.10 |
| Cloro libre | 0.01 | 0.50 |
| Cobre | 0.002 | 0.10 |
| Fluoruro | 0.01 | 0.20 |
| N-Nitratos | <0.1 | 2.00 |
| Sulfatos | <10 | 100.00 |
| Talio | | 0.002 |
| Zinc | 0.002 | 0.10 |

Los análisis fueron realizados por el Laboratorio LASA S.A. que cuentan con un certificado de acreditación en el campo de ensayos físico-químicos en aguas por parte del Servicio de Acreditación Ecuatoriano SAE en conformidad con los criterios establecidos en la Norma NTE INEN ISO/IEC 17025:2006 de implementación de un sistema de gestión de la calidad para laboratorios de ensayo y calibración (SAE, 2014). Se observa en la Tabla 3.4 que el agua de la Unidad de Diálisis cumple con todos los parámetros de contaminantes químicos. Es necesario comparar el contenido microbiológico en los siguientes parámetros:

Tabla 3.5: Comparación análisis microbiológico del agua obtenida en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles con la norma AAMI

| Compuesto | Agua Hospital | AAMI RD 62 |
|------------------|----------------------|-------------------|
| Bacterias | 100 UFC/mL | 200 UFC/mL |
| Endotoxinas | - | 2 EU/mL |

El valor de contenido de bacterias se encuentra por debajo del límite máximo permitido en la norma. El valor de endotoxinas no fue determinado por parte de la empresa que suministra los equipos para la Unidad de Diálisis Medimp S.A.

Además se realiza la comparación con el parámetro de conductividad de acuerdo a lo establecido por la United States Pharmacopeia para cumplir la condición de agua para inyectables. Esta debe contener únicamente iones H^+ y OH^- junto con una cantidad mínima de otros iones, razón por la cual no puede superar un valor de 1.1 micro Siemens por centímetro a temperatura ambiente (20 °C) de acuerdo a la norma USP 29. A continuación se observa la comparación en la Tabla 3.6:

Tabla 3.6: Análisis de conductividad para dos tipos de agua

| Parámetro | Agua Hospital [$\mu S/cm$] | WFI USP 29 [$\mu S/cm$] |
|------------------|--|---|
| Conductividad | 4.2 a 20°C | 1.1 a 20°C |

Se observa que el agua obtenida después del tratamiento no cumple con las exigencias de la norma USP 29 en cuanto al parámetro de conductividad. En soluciones acuosas esto quiere decir que existe un mayor contenido de iones disueltos que son capaces de transmitir una corriente eléctrica (Massol, 2012).

3.2.2. Agua del laboratorio de Ingeniería en Alimentos de la USFQ

En vista de que el agua procedente de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles no cumple con las especificaciones de la USP, se busca otra fuente posible para la elaboración de los productos. El laboratorio del Departamento de Ingeniería en Alimentos de la USFQ cuenta con un equipo de purificación de agua modelo Elix™ Essential de la división de Merck Millipore el cual de acuerdo a las especificaciones técnicas produce un agua con conductividad menor a 0.1-0.15 $\mu\text{S}/\text{cm}$; un contenido de carbono orgánico total TOC menor a 30 ppb y un contenido de bacterias menor a 10 UFC/mL (Millipore, 2015). Parámetros que van a ser sujetos a análisis.

Se realiza un análisis del agua a la salida de este equipo para comprobar si está dentro de las especificaciones de la norma USP 29 y la Ph Eur 0169 de agua para inyecciones. Los parámetros fisicoquímicos que se analizan son: conductividad, carbono orgánico total, concentración de nitratos, metales pesados y endotoxinas.

3.2.2.1. Conductividad

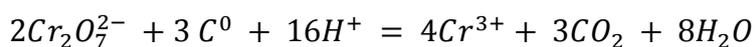
Se realizó la medición con el equipo OMEGA CDB-70 Conductivity Meter. El procedimiento se basa en la norma ISO 11127-6:1993 que consiste en colocar 100 mL de la muestra de agua en un vaso de precipitación y sumergir el electrodo en una cantidad suficiente para que se llene el puente de la celda de conductividad (International Organization for Standardization, 1993). Mediante este método se obtuvo un valor de 1.08 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

3.2.2.2. Carbono Orgánico Total (TOC)

Se aplicó la titulación de Walkley-Black para la cuantificación de carbono orgánico en la muestra. Esta consistió en preparar una solución 0.4 N de dicromato de potasio, tomar 5 mL de la misma y colocar en un matraz con 10 mL de H_2SO_4 concentrado y además añadir 100

mL de agua destilada. Se tituló la solución con otra 0.2 N de Sulfato ferroso de amonio mediante una medición potenciométrica para determinar el volumen utilizado. Posteriormente se realizó el mismo procedimiento pero esta vez añadiendo la muestra de agua a la solución con $K_2Cr_2O_7$, nuevamente se tituló de forma potenciométrica para obtener el nuevo volumen.

La reacción utilizada es la siguiente (Walkley & Black, 1934):



La curva de titulación potenciométrica obtenida tanto para el blanco utilizado como para la muestra obtenida en el laboratorio de Ingeniería en Alimentos se observa en la Figura 3.2:

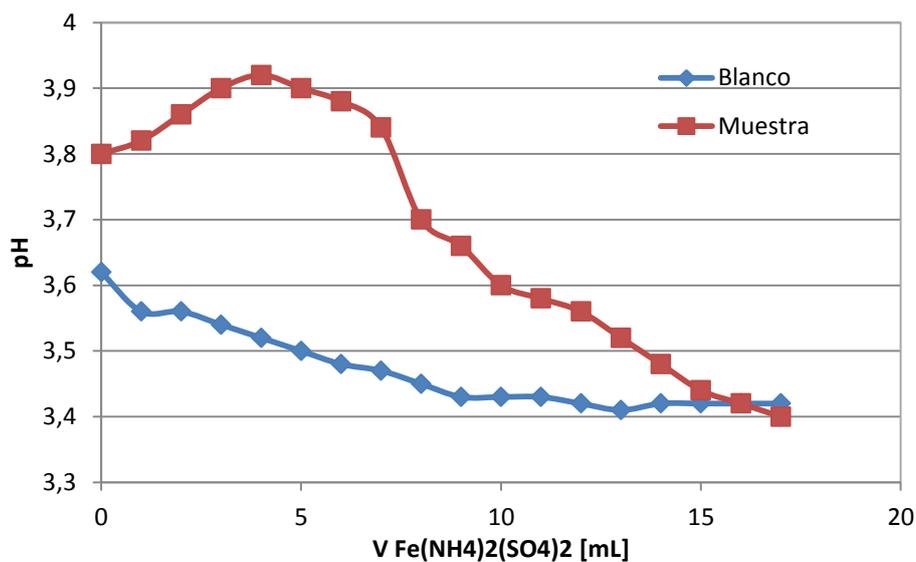


Figura 3.2: Titulación potenciométrica para determinar TOC

De acuerdo con la literatura la fórmula para obtener el contenido de carbono orgánico en la muestra es la siguiente (Gelman, Binstock, & Halicz, 2011):

$$\text{Carbono orgánico} = \frac{(B - S) * 0.0006}{m}$$

En donde B es el volumen de titulación del blanco

S es el volumen de titulación de la muestra

m es la masa de la muestra

Aplicando la fórmula para el caso:

$$\text{Carbono orgánico} = \frac{(4.2 - 3.9) * 0.0006}{10} = 1.8 \times 10^{-5} \frac{g C}{gmuestra} = 18 ppm$$

A pesar de toda la retención de compuestos que ofrece el equipo Elix™ Essential, la manipulación de la muestra siempre está sujeta a contaminación por varios factores. Ya que se define el carbono orgánico total como el material derivado de la descomposición de las plantas, el crecimiento bacteriano y las actividades metabólicas de los organismos vivos, o de compuestos químicos (Lorenzoni, 2013), se espera que cualquiera de estas fuentes pueda causar un incremento del valor obtenido respecto al real.

3.2.2.3. Concentración de nitratos

De acuerdo a la Norma Técnica Ecuatoriana NTE INEN 995:2003, se realizó una determinación de NO_3^- por espectrofotometría de UV/visible, para la cual se deben crear estándares con concentraciones conocidas de acuerdo a un intervalo aproximado del que se quiera realizar la medición. Para este caso se prepararon cuatro estándares más el blanco de 0.1, 0.2, 0.3, y 0.4 ppm de iones nitrato para calcular la curva de calibración (INEN, 2003), según se presenta en la Figura 3.3:

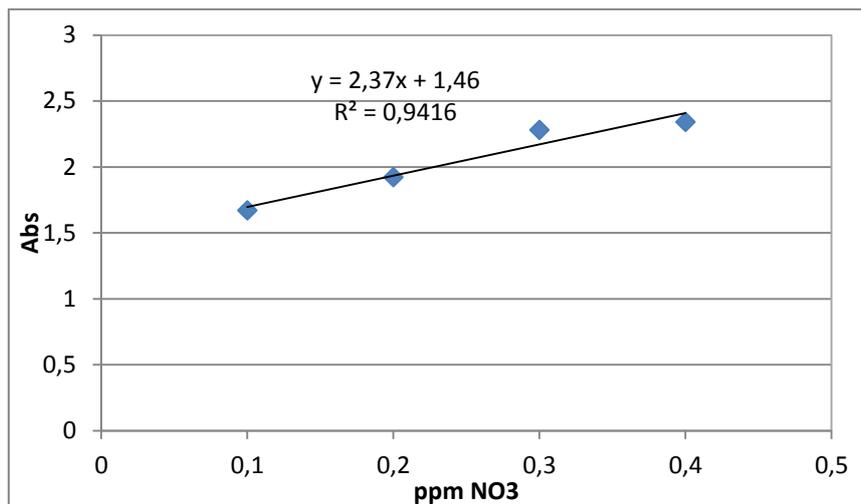


Figura 3.3: Curva de calibración para la determinación de NO₃-

Mediante lo cual se realiza un cálculo sencillo para determinar la cantidad de nitratos presentes en la muestra de acuerdo a la absorbancia obtenida:

$$x = \frac{y - 1.46}{2.37} = \frac{0.824 - 1.46}{2.37} = -0.268$$

Que resulta en un valor negativo, la razón de esto es porque la concentración de nitrato en la muestra se encuentra debajo del límite de detección, es decir como resultado se obtiene que la cantidad de nitratos es menor a 0.1 ppm que es el límite para la curva de calibración.

$$[NO_3^-] < 0.1 \text{ ppm}$$

3.2.2.4. Metales pesados

Se utilizó el método de espectrofotometría de absorción atómica basado en la Norma Técnica Ecuatoriana NTE INEN-ISO 8288:2013, en donde se realizan estándares para cada concentración del metal a medir y dentro de los rangos en los que pudiera estar la muestra. (INEN, 2013)

Debido a la muy baja concentración de metales pesados en la muestra, todas las concentraciones de metales resultaban debajo del límite de detección, por lo cual se puede colocar un intervalo en el que se encuentra dicha cantidad. Según se observa en la Figura 3.4 se coloca los valores de acuerdo al manual de operaciones del equipo:

| <u>Metal</u> | <u>Wl</u> | <u>Slit</u> | <u>Detec</u> |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | <u>(Nm)</u> | <u>(Nm)</u> | <u>(mg/L)</u> |
| Aluminum (Al) | 309.3 | 0.7 | 2.00 |
| Arsenic (As) | 193.7 | 0.7 | 0.25 |
| Barium (Ba) | 553.6 | 0.7 | 0.50 |
| Cadmium (Cd) | 228.9 | 0.7 | 0.01 |
| Calcium (Ca) | 422.7 | 0.7 | 0.05 |
| Chromium (Cr) | 357.9 | 0.7 | 0.04 |
| Cobalt (Co) | 240.7 | 0.2 | 0.05 |
| Copper (Cu) | 324.8 | 0.7 | 0.005 |
| Lead (Pb) | 283.3 | 0.7 | 0.08 |
| Magnesium (Mg) | 285.2 | 0.7 | 0.005 |
| Manganese (Mn) | 279.5 | 0.7 | 0.03 |
| Silver (Ag) | 328.1 | 0.7 | 0.02 |
| Sodium (Na) | 589.0 | 0.2 | 0.005 |

Figura 3.4: Límite de detección para los metales presentes en la muestra

(Buck Scientific, 2011)

Es así que en la siguiente tabla se encuentran las concentraciones en las cuales puede encontrarse la muestra:

Tabla 3.7: Concentraciones de metales en la muestra

| Elemento | Concentración [ppm] |
|-----------------|----------------------------|
| Pb | <0.08 |
| Cr | <0.04 |
| Cu | <0.005 |
| Co | <0.05 |
| Ag | <0.02 |
| As | <0.25 |
| Total | <0.445 |

Se midieron únicamente los metales de los cuales existía la respectiva lámpara de cátodo hueco, por lo que no están considerados metales pesados como el mercurio. Sin embargo de acuerdo a la Farmacopea Europea en el numeral 0169 de agua para inyectables la concentración de metales pesados únicamente está dada por la concentración de plomo presente en la muestra (European Pharmacopeia, 2005).

3.2.2.5. Prueba de endotoxinas

Para el análisis LAL se usa el sistema patentado Endosafe®-PTS™ el cual consiste en un método cinético colorimétrico que mide la intensidad de color la cual es relacionada directamente con la concentración de endotoxinas en la muestra. Se usan cartuchos con la cantidad exacta de reactivo LAL, sustrato cromogénico y endotoxina estándar de control (CSE) (Charles River, 2014). Mediante la adición de alícuotas de 25 µL de la mezcla se procede a medir la absorbancia por un espectrofotómetro y se determina la concentración de endotoxinas mediante una curva de calibración realizada automáticamente.

Se realiza el ensayo para las dos materias primas para la fabricación del suero de inyección que son el agua USP y el cloruro de sodio USP y se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 3.8: Resultados prueba de endotoxinas de las materias primas a utilizar

| Muestra | Endotoxinas |
|---|--------------------|
| Agua Laboratorio Ing. Alimentos | 0.577 EU/mL |
| Cloruro de Sodio USP (Laboratorios Cevallos S.A.) | 0.209 EU/mL |

La muestra de agua obtenida del Laboratorio de Ingeniería de Alimentos de la USFQ que sufrió un proceso de ósmosis y filtro de iones no está dentro del rango especificado por la USP 29 en su norma de Agua para Inyectables que determina un valor máximo de 0.25

EU/mL (United States Pharmacopeia, 2014), obteniéndose un valor del análisis igual a 0.577 EU/mL de acuerdo a la Tabla 3.8.

A continuación se muestran los resultados para la caracterización de los dos tipos de agua que eran fuente potencial para la elaboración del producto. También se encuentra una columna del cumplimiento del parámetro respectivo de acuerdo a la norma de la European Pharmacopeia 0169 *Water for injections* que consta de dos parámetros más que la USP 29. Se presentan dos tablas, la primera para el agua de la Unidad de Diálisis (UD) y la segunda para el agua del Laboratorio de Ing. en Alimentos (IA).

Tabla 3.9: Caracterización del agua obtenida de la planta de tratamiento de aguas del Hospital de los Valles

(European Pharmacopeia, 2005)

| Parámetro | PhEur 0169 | Agua UD | Cumple |
|------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Conductividad | < 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20 °C | 4.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C | No |
| TOC | < 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ | - | - |
| Bacteria | < 10 UFC/ 100 mL | 100 UFC/ mL | No |
| Endotoxinas | < 0.25 IU/mL | - | - |
| Nitratos | < 0.2 ppm | <0.1 ppm | Si |
| Metales | < 0.2 ppm | 0.0692 ppm | Si |

Tabla 3.10: Caracterización del agua obtenida a la salida del equipo Elix™ Essential del laboratorio de Ing. en Alimentos USFQ

(European Pharmacopeia, 2005)

| Parámetro | PhEur 0169 | Agua IA | Cumple |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Conductividad | < 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20 °C | 1.08 $\mu\text{S}/\text{cm}$ a 20°C | Si |
| TOC | < 500 $\mu\text{g}/\text{L}$ | 18 ppm | No |
| Bacteria | < 10 UFC/ 100 mL | - | No |
| Endotoxinas | < 0.25 IU/mL | 0.577 EU/mL | No |
| Nitratos | < 0.2 ppm | <0.1 ppm | Si |
| Metales | < 0.2 ppm | <0.08 ppm | Si |

Mediante los valores comparados en la Tabla 3.9 y Tabla 3.10 se observa que ninguna de las dos fuentes de agua cumple con la norma de agua para inyecciones de la norma USP 29 y tampoco de la Ph Eur 0169. Es por eso que nace la necesidad de diseñar un proceso adicional al existente en la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles que sea capaz de producir agua para inyecciones.

3.3. Caracterización del cloruro de sodio USP

El ingrediente activo principal para la elaboración de los productos, que es el cloruro de sodio USP, es fabricado por la compañía AkzoNobel Salt en Dinamarca. Esta empresa se encarga de elaborar productos de calidad farmacéutica tales como sales en su forma más pura. En Ecuador la importación está a cargo de la empresa Biesterfeld AG que es un distribuidor de plásticos y compuestos químicos con subsidiarios en más de 30 países a nivel mundial. Y finalmente la comercialización la realiza la empresa Laboratorio Cevallos S.A. ubicada en la ciudad de Guayaquil, que es el principal proveedor.

El cloruro de sodio USP cuenta con un certificado de análisis que garantiza que el compuesto está cumpliendo con las regulaciones de la Farmacopea Europea, la Farmacopea Americana, la Farmacopea Japonesa y la Farmacopea Coreana. El certificado pertinente, elaborado por la empresa AkzoNobel Salt, se encuentra detallado en la sección de Anexos.

Pero además se comprobó la validez de la materia prima experimentalmente en un aspecto muy relevante como es el contenido de endotoxinas. Según información del *Journal of Pharmaceutical Sciences*, se define una concentración de 0.5 EU/mL como el umbral entre una muestra pirógena y una apirógena (Magalhães, Lopes, & Mazzola, 2007). Como se puede observar en la Tabla 3.8, al analizar el cloruro de sodio USP, se encuentra una concentración de endotoxinas de 0.209 EU/mL es por eso que se determina que es un reactivo apirógeno y por tanto adecuado para la fabricación del suero inyectable.

4. DISEÑO DE PLANTA

El diseño de planta consta de todas las operaciones unitarias involucradas en la fabricación de los medicamentos propuestos, así como un estudio de mercado y el análisis de factibilidad del proyecto. En primer lugar es necesario definir el proceso que se va a usar para producir tanto el suero de irrigación como el suero de inyección.

4.1. Diseño del proceso

El punto de partida del proceso para la elaboración de los productos es la obtención del agua para inyección como materia prima. La Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles cuenta con una planta de tratamiento que se encarga de producir agua para hemodiálisis según la norma AAMI RD 62. El proceso se explica mediante un diagrama de bloque de la Figura 4.1

Figura 4.1



Figura 4.1: Diagrama de bloque de la planta de tratamiento de aguas del Centro de Diálisis

La fuente principal de la cual se va a obtener el agua purificada para aplicaciones farmacéuticas es el agua provista por la Empresa Pública Metropolitana de Agua Potable y Saneamiento (EPMAPS) que mediante la red de tuberías en el Distrito Metropolitano de Quito suministra agua potable que cumple con la norma NTE INEN 1108: 2011.

Esta requiere un tratamiento previo para cumplir con las especificaciones de la Farmacopea Americana las cuales se encuentran descritas dentro de la sección 2.2 Normas técnicas de aplicación.

A continuación se describe la función que cumple cada equipo dentro de la planta de tratamiento de la Unidad de Diálisis y los equipos que deben ser integrados al proceso.

4.1.1. Tanque de almacenamiento

La función principal de este recipiente es la de albergar el agua suministrada por la red de agua potable y posteriormente ser bombeada de acuerdo a las necesidades de caudal y producción existentes en el proceso posterior. Otra de las funciones es la de contener el agua que ha llegado con una presión excesiva o también muy baja la cual necesita ser controlada para coincidir con los requerimientos de los equipos subsiguientes (Prestige Water Equipment Ltd, 2014). El equipo se observa en la Figura 4.2.



Figura 4.2: Tanque de almacenamiento

4.1.2. Filtro multimedia

Son columnas cilíndricas verticales que contienen dos capas distintas de material. La capa de material más baja se denomina medio de soporte, consiste en grava de tamaño graduado, es decir que cambia su tamaño de acuerdo a la altura a la que se encuentre. La otra capa es el medio de filtración que también consiste en niveles graduados de material, sin embargo este material se encuentra graduado en una configuración de tamaño inversa al medio de soporte, es decir el material más grueso en el tope y el material más fino en el fondo (Collentro, 2010). A continuación se observa en la Figura 4.3 el esquema de la configuración de un filtro multimedia.



Figura 4.3: Esquema de la configuración de un filtro multimedia (Unitek, 2010)

Las capas del medio filtrante producen el proceso de la filtración multimedia, el cual provee de una remoción altamente efectiva del material particulado. A medida que el agua fluye hacia abajo a través de las capas filtrantes, las partículas más grandes son retenidas en el tope del lecho y las partículas más pequeñas en el fondo. La disposición del filtro es generalmente antracita al comienzo y arena luego como la capa más fina (Collentro, 2010).

4.1.3. Filtro ablandador

Los ablandadores de agua pueden ser colocados ya sea en el proceso upstream o downstream de las unidades de remoción. Estos utilizan resinas de intercambio catiónico basadas en sodio para remover los iones que causan la dureza del agua, como el calcio y magnesio, que pueden incrustarse o interferir en el desempeño de los equipos como las membranas de ósmosis inversa, los dispositivos de desionización y las unidades de destilación. Los ablandadores también pueden ser usados para remover otros cationes de menor afinidad como el ion amonio, el cual puede ser liberado por los desinfectantes de cloramina usados frecuentemente en el agua potable, y que de lo contrario se llevarían hacia los procesos downstream (Pérez & Rodríguez, 2009).

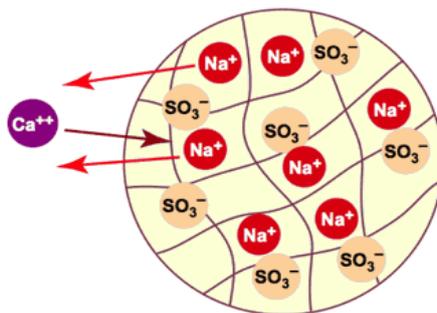
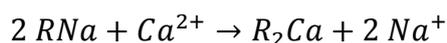


Figura 4.4: Resina de intercambio catiónico para ablandamiento de agua

(Dardel, 2014)

La reacción que comúnmente se lleva a cabo para el ablandamiento del agua por medio de una resina catiónica es la siguiente (Espigares, 2010):



En la Figura 4.4 se puede observar la reacción citada anteriormente. Los polímeros de la resina son inicialmente cargados con iones móviles de sodio (Na⁺) e iones fijos sulfonato (-SO₃⁻). Cuando un ion calcio disuelto en el agua llega hasta la resina, es reemplazado por dos iones sodio que salen.

4.1.4. Filtro de carbón activado

El filtro de carbón activado puede cumplir dos funciones en un sistema de pretratamiento. La primera es reducir la concentración de material orgánico naturalmente ocuriente (NOM). Para sistemas que utilizan la ósmosis inversa como proceso downstream, si el NOM no es removido, puede resultar en una incrustación en las membranas. La incrustación causa que el NOM se acumule en la superficie de la membrana de Ósmosis Inversa que está directamente encima de la capa que contiene a las bacterias y endotoxinas. Este material orgánico provee una fuente de nutrientes para la proliferación bacteriana, es por eso que produciría un nivel bastante alto de bacterias en el agua de producto (Collentro, 2010).



Figura 4.5: Filtro de carbón activado con sus respectivos componentes

(TodoAgua, 2008)

La segunda función del filtro es la de remover los residuos de agente desinfectante tales como el cloro. Si no son removidos, existe la probabilidad de que el agente reaccione químicamente con las membranas del proceso de Ósmosis Inversa tales como la película de poliamida que es empleada en las aplicaciones farmacéuticas, resultando en una falla en la membrana (Collentro, 2010). En la Figura 4.5 se puede observar la unidad de filtración con carbón activado con sus respectivas partes.

4.1.5. Equipo de Ósmosis Inversa

Se emplean membranas semipermeables, en donde los poros de las membranas son espacios interseccionales dentro de las moléculas del polímero. Son lo suficientemente grandes para dejar pasar las moléculas de agua pero muy pequeños para permitir el paso de los iones químicos hidratados. Sin embargo muchos factores como el valor de pH, la temperatura, y la presión diferencial a través de la membrana, afectan la selectividad de esta membrana. La corriente de proceso consiste en suministrar agua, en donde se obtiene como producto al agua purificada (permeato) y como rechazo a los iones retenidos por la membrana. Dependiendo de

la fuente de agua, se puede dar un pretratamiento en donde varios aditivos químicos necesitan ser agregados para llegar a la eficiencia deseada (United States Pharmacopeia, 1985).

Uno de los factores que más afecta el desempeño de la ósmosis inversa es la tasa de recuperación del permeato, que se define como la cantidad de agua que pasa a través de la membrana comparada con la cantidad rechazada. Este valor se ve influenciado por algunos factores pero el más significativo se da por la presión de bombeo. La recuperación típica está en un 75% lo cual no es suficiente para cumplir las especificaciones de conductividad necesarias, es por eso que usualmente se añade un segundo paso por otro equipo de ósmosis inversa, cuando los factores como pH y temperatura han sido ajustados y las especies de amonio y cloraminas han sido removidas (United States Pharmacopeia, 1985). En la Figura 4.6 se puede observar el sistema de funcionamiento de una membrana de ósmosis inversa.

Todo el proceso en conjunto se puede observar en las Figura 4.8 y Figura 4.9. La disposición de los equipos tiene el siguiente orden: en primer lugar se encuentra el tanque de almacenamiento, seguido por los filtros: multimedia, ablandador y de carbón activado, después el equipo de ósmosis inversa, y finalmente un tanque de almacenamiento conectado a dos bombas que se encargan de distribuir el agua de producto.

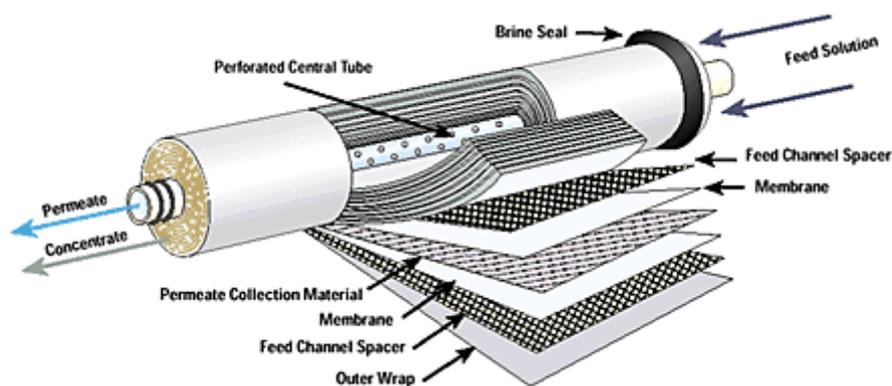


Figura 4.6: Funcionamiento de una membrana de ósmosis inversa

(Aquarent S.A., 2010)



Figura 4.7: Distribución de la planta de tratamiento de aguas en el Hospital de los Valles



Figura 4.8: Tanque de almacenamiento final para distribución del agua en el Centro de Diálisis

4.2. Proceso posterior a la Unidad de Diálisis

En vista de que el proceso empleado no cumple con la calidad necesaria de acuerdo a la norma USP 29, es necesario adaptar un proceso posterior. Según especificaciones de la Farmacopea Americana, los únicos métodos válidos para producir agua para inyectables (WFI) son la destilación y la filtración por ósmosis inversa (United States Pharmacopeia, 1985).

Se ha realizado una revisión literaria extensa acerca de la comparación de los dos métodos posibles para la purificación del agua. Se ha llegado a la conclusión de que, para el proyecto en curso, la ósmosis inversa representa el mejor método en cuanto a costo de acuerdo a la empresa Bevilacqua y LT Technologies, disponibilidad según Knepper y rendimiento de acuerdo a Blue Spring y APS Water Services Corporation.

De esta manera se propone un proceso posterior el cual se espera que consiga la purificación del agua hasta cumplir los estándares de la norma USP 29 en el tipo específico de agua para inyección. El mismo consiste en lo siguiente:

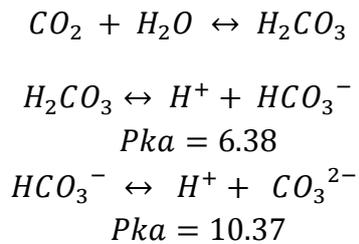
4.2.1. Aumento del PH previa a la 1° ósmosis inversa

La ósmosis inversa (OI) es capaz de remover hasta el 99% de las sales disueltas (iones), partículas, coloides, orgánicos, bacterias y pirógenos del agua de alimentación. Una membrana de ósmosis inversa rechaza los contaminantes basándose en su tamaño y carga. Cualquier contaminante que tenga un peso molecular mayor a 200 va a ser rechazado por un sistema de OI que esté funcionando apropiadamente (PURETEC, 2009).

La separación realizada por dicha membrana está directamente relacionada con el contenido químico del agua. La química toma un rol dominante cuando el producto deseado es de alta pureza y la referencia es la conductividad medida. Los gases disueltos como el dióxido de

carbono (CO₂) pueden afectar dramáticamente la conductividad del permeato y los sistemas de OI no pueden tratar efectivamente estos gases por sí mismos (Yokogawa, 2013).

Existen 3 ecuaciones que gobiernan la química del CO₂ en el agua y son las siguientes (General Electric, 1995):



De acuerdo a las ecuaciones planteadas se observa que a un pH=8.34 ya no va a existir una cantidad apreciable de CO₂ ni de H₂CO₃ presentes en el agua. Los iones carbonato y bicarbonato van a ser retenidos en la membrana por ser una especie cargada y de esta manera se va a reducir la conductividad. Es por eso que se debe aumentar el pH con un compuesto alcalino siendo el más adecuado el hidróxido de sodio por disponibilidad, precio y por no afectar el proceso.

4.2.2. Segundo paso de ósmosis inversa

De acuerdo a la literatura se ha demostrado que se puede llegar a producir agua para inyectables (WFI) según la norma USP 29 con un sistema de doble paso de ósmosis inversa. El procedimiento consiste en dos equipos de OI ubicados en serie para que la fuente de alimentación del segundo equipo sea el producto obtenido del primero. De esta manera se consigue una reducción de todos los contaminantes presentes en el agua hasta conseguir los requerimientos necesarios (Food and Drug Administration, 1993), (General Electric, 1995), (Richardson & Hebert, 2013), (Sharma, 2004).

Las membranas convencionales de ósmosis inversa son extremadamente efectivas para remover endotoxinas del agua. Su uso en despirogenización ha sido limitado debido a que

muy pocas moléculas que no sean agua pueden pasar a través de la estructura porosa de la membrana. En operación práctica, una membrana de ósmosis inversa bien mantenida y de alta integridad rutinariamente remueve del 99.5% al 99.9% de la carga pirógena del sistema en un paso simple, incluso cuando los niveles son tan altos como microgramos de endotoxina por mililitro (Williams K. , 2007).

Se ha reportado mediante referencias bibliográficas (Sweadner, Forte, & Nelsen, 1977) que los procesos de filtración tales como la ósmosis inversa pueden usarse para despirogenizar, es decir para reducir el contenido de endotoxinas. Los valores reportados son de una reducción de 3 unidades logarítmicas (logs) comúnmente, llegando hasta 4 logs mediante filtración a través de tamaños de poro de 0.025 μm (Jornitz & Meltzer, 2007). El agua procedente del equipo de ósmosis inversa de la Unidad de Diálisis cumple con la norma AAMI RD 62 la cual establece un contenido máximo de endotoxinas de 2 EU/mL. Suponiendo que el segundo paso de ósmosis inversa va a tener una eficiencia total, se puede llegar a una reducción de hasta 3 órdenes de magnitud lo que resultaría en 0.002 EU/mL, valor que cumple de sobremanera con el especificado por la norma USP 29 y Ph Eur 0169 de 0.25 EU/mL.

4.2.3. Lámpara UV

Una lámpara ultravioleta que emite en una longitud de onda de 254 nm se usa para el control microbiano. Una exposición a alta intensidad es capaz de reducir la cantidad de carbono orgánico total en los sistemas de distribución que tienen recirculación. Los compuestos orgánicos son típicamente convertidos en CO₂, el cual se disuelve hasta bicarbonato y ácidos carboxílicos incompletamente oxidados, los cuales son retenidos fácilmente por un elemento posterior como es el ultrafiltro presentado más adelante (United States Pharmacopeia, 1985).

4.2.4. Segundo tanque de almacenamiento

La cantidad de agua purificada que se obtiene a la salida del sistema de doble paso de ósmosis inversa, depende directamente de las condiciones de agua potable alimentadas al sistema global (World Health Organization, 2005). Es por eso que se va a tener un caudal de salida variable para diferentes tiempos de operación del sistema. Esto obliga a incluir un tanque en donde se almacene toda el agua ya purificada la cual va a ser dosificada de acuerdo a las necesidades de producción establecidas más adelante.

4.2.5. Sistema de recirculación

La posibilidad de que exista un crecimiento de microorganismos en el agua ya tratada, obliga a mantener una recirculación constante del agua que llega hasta el tanque de almacenamiento. Esto se encuentra en coordinación con la lámpara UV pues la misma se encarga de eliminar el contenido de carbono que representa una fuente de nutrientes para los microorganismos presentes en el agua (Costa, 2011).

4.2.6. Ultrafiltro

La ultrafiltración es la tecnología mayormente usada en sistemas de agua farmacéutica para remover las endotoxinas de una corriente de agua. Se pueden también usar membranas semipermeables pero a diferencia de la ósmosis inversa, típicamente se usan membranas de polisulfonato cuyos poros interseccionales han sido exagerados intencionalmente durante su fabricación para prevenir que las moléculas de polímero lleguen a un equilibrio con las otras moléculas próximas entre ellas (United States Pharmacopeia, 1985).

El ultrafiltro al final del proceso permite contener todos los contaminantes que de alguna forma hayan aparecido durante la recirculación del agua a través del tanque de

almacenamiento. Además este filtro garantiza que el producto final sea apirógeno pues es capaz de retener las endotoxinas que son la fuente más común de materiales pirógenos.

De esta manera el proceso final para producir agua para inyectables queda representado de acuerdo al diagrama de bloques presentado en la Figura 4.9. Se encuentra en color azul el proceso actual y en color rojo el propuesto para llegar a la calidad de agua de acuerdo a la norma USP 29.

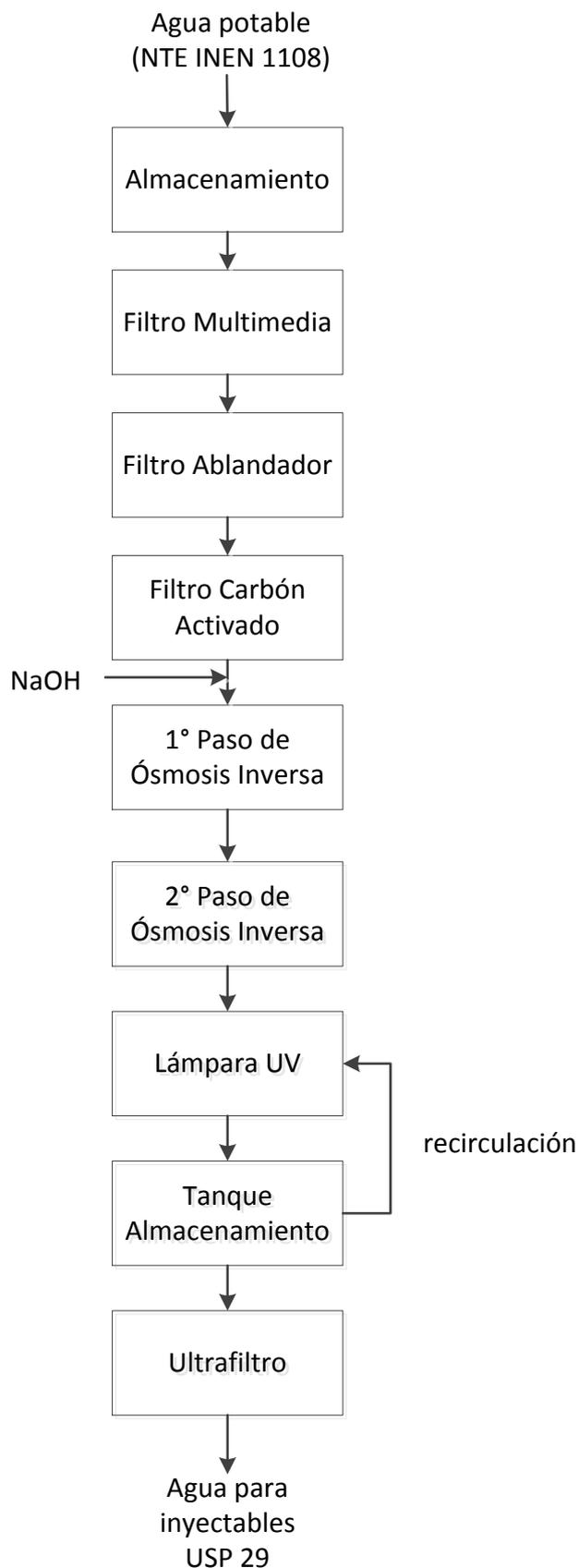


Figura 4.9: Proceso para obtener agua para inyectables de la Unidad de Diálisis

Una vez obtenida el agua para inyectables se procede a diseñar el proceso para la elaboración de los productos. Para explicar cómo se da el proceso para la producción de los medicamentos suero de irrigación y suero de inyección se describe cada uno de los pasos.

4.2.7. Mezcla

El proceso de mezcla se encarga de homogeneizar la solución para lograr una concentración de las mismas características en todos los puntos del fluido. Los recipientes de mezcla con alguna forma de agitación son el tipo de equipo más comúnmente usado para la mezcla de líquidos y la preparación de soluciones por disolución de sólidos. El tipo de agitador más adecuado para una aplicación específica depende del tipo de mezcla requerida, la capacidad que tiene el reactor, y las propiedades del fluido, especialmente la viscosidad (Sinnott & Towler, 2012).

El proceso de mezcla se va a realizar tanto para el suero de irrigación como para el suero de inyección, con la variación de que para el primero es necesario añadir el agente preservante que es el timerosal, además del agente farmacéutico activo cloruro de sodio grado USP.

4.3. Elaboración de suero de irrigación

Después de que el tanque de mezcla haya homogenizado el agua para inyectables, el cloruro de sodio USP y el agente bacteriostático timerosal, se procede a bombear la solución hacia el siguiente proceso:

4.3.1. Embotellado

El embotellado consiste en un proceso manual en el que el producto se deposita en las botellas de polímero de las cuales se hizo el análisis de estabilidad respectivo del medicamento en el tiempo. El producto sale de una válvula de llenado y es depositado en el recipiente respectivo

hasta completar el nivel de volumen específico. Las botellas llenas pasan hacia un control de calidad en donde deben ser pesadas para controlar que se esté suministrando la cantidad adecuada del medicamento.

4.4. Elaboración de suero de inyección

Posterior al proceso de mezclado del agua para inyectables USP con el ingrediente farmacéutico activo cloruro de sodio USP, se procede a dirigir mediante tuberías al siguiente proceso:

4.4.1. Llenado de fundas de PVC

El llenado se lo realiza en condiciones de flujo laminar de aire para que no exista contaminación microbiana que altere las condiciones en las que se fabricó el producto. Se dosifica el producto mediante una máquina llenadora en las fundas de PVC hasta el nivel adecuado y se transporta las mismas hasta el siguiente proceso.

4.4.2. Empaque

Una vez colocado el medicamento en la funda de PVC, se realiza un empaqueo secundario el cual se encarga de proteger a la misma de las condiciones medioambientales, así como a la manipulación externa que se puede producir al tener contacto directo con las manos del usuario o del personal farmacéutico u hospitalario que maneje el medicamento. Este empaque consiste en una sobre funda de polietileno que funciona principalmente evitando la afectación por la humedad del aire (Life, 2012).

4.4.3. Autoclavado

El autoclave consiste en un gran recipiente de acero a través del cual se hace circular vapor de agua o algún otro gas con el fin de esterilizar instrumentos, realizar experimentos, o llevar a

cabo procesos industriales. Las bolsas de PVC con sobrefunda de polietileno se introducen al autoclave con el fin de esterilizar completamente el producto y asegurar su calidad final. El proceso es discontinuo ya que se insertan bandejas con el medicamento por un periodo de tiempo específico y se lo retira para el siguiente lote.

4.5. Estudio de mercado

Se realizó un estudio de mercado identificando los productos similares que se encuentran en el mercado para señalar a los competidores directos y establecer un precio competente en el sector farmacéutico. En la Tabla 4.1 se pueden observar tanto la marca, la composición y la presentación así como el precio de venta al público del suero fisiológico para irrigación:

Tabla 4.1: Tabla comparativa de las marcas que comercializan solución cloruro de sodio al 0.9% para irrigación

| Marca | Composición | Presentación | P.V.P. | Observaciones |
|--|---|---|--------------------------------------|---|
| Fisiol (Lamosan) | Cada 100 mL: Cloruro de sodio 0.9g Thimerosal 0.001g Tampón (ácido bórico – sodio borato) 0.1g Agua purificada USP c.s.p. 100.00 mL | Frasco 140 mL Frasco 60 mL Frasco 30 mL Frasco 40 mL con atomizador | \$2.95 \$1.88 \$1.63 \$4.18 | Ultrafiltrado Bacteriológico |
| Solución Fisiológica (LIRA S.A.) | Cloruro de sodio QP 0.9g Thimerosal Agua purificada USP c.s.p. 100 mL | Frasco 120 mL Spray 45 mL Botella 500 mL | \$1.15 \$2.95 \$2.00 | No especifica la cantidad de thimerosal |
| Rinsol (Laboratorios Dr. A. Bjarner C.A.) | Sodio cloruro 0.9 g Vehículo c.s.p. 100 mL | Frasco 120 mL Frasco 20 mL | \$2.08 \$1.46 | Químicamente Puro |

De igual manera para la solución salina al 0.9% inyectable se determina la competencia mediante la compra de los productos que están ofertados en el mercado y se elabora la Tabla 4.2 en donde se observan la marca, composición, presentación y precio de venta al público de la solución salina.

Tabla 4.2: Tabla comparativa de las marcas que comercializan solución salina al 0.9% para inyección intravenosa

| Marca | Composición | Presentación | P.V.P. | Observaciones |
|--------------|---|---|--------------------------------------|--|
| Baxter | Cada 100 mL: Cloruro de sodio USP 900mg Agua para inyección c.s.p. | Funda 100 mL Funda 250 mL Funda 500 mL Funda 1000 mL | \$0.98 \$0.80 \$1.11 \$1.50 | pH aproximado 5.0 Importado por Baxter Ecuador S.A. |
| Life | Cada 1000 mL: Cloruro de sodio 9 g Agua inyectable c.s.p. 1000 mL | Funda 100 mL Funda 250 mL Funda 500 mL Funda 1000 mL | \$1.73 \$1.49 \$1.48 \$2.38 | Elaborado por Quibi S.A. Bogotá - Colombia |
| Medifarma | Cada 100 mL: Cloruro de sodio 0.9g Agua purificada c.s. | Envase HDPE 1000 mL | \$2.75 | Elaborado por Laboratorios Trifarma S.A. Lima-Perú |
| Braun | Cada 100 mL: Cloruro de sodio 0.9g Agua para inyectables c.s. | Funda 1000 mL | \$2.12 | Actualmente no se encuentra en el mercado |

La información detallada en la Tabla 4.1 y Tabla 4.2 fue obtenida adquiriendo los productos y consultando el precio de venta al público en las principales farmacias en el sector de Cumbayá que fueron Sana-Sana, Pharmacys y Fybeca.

Es también relevante la información acerca de las empresas que importan la solución de cloruro de sodio razón por la cual se presenta en la Tabla 4.3 una lista de los importadores juntamente con la actividad a la que se dedican. Esto se realiza con el objetivo de identificar

cuales empresas van a ser la competencia directa ya que hay algunas que importan cloruro de sodio con fines no farmacéuticos.

Tabla 4.3: Empresas importadoras de cloruro de sodio con pureza superior al 99.5% y su actividad comercial

| Empresa | Actividad |
|---|--|
| Biomol Ecuador Cía. Ltda. | Equipos, reactivos e insumos para líneas de investigación en Biología Molecular, Biología Forense, Biotecnología e Identidad Genética. |
| Damaus S.A. | Suplir necesidades del mercado ecuatoriano en materia de reactivos químicos para análisis, material de vidrio y equipos para laboratorio de investigación, aseguramiento de calidad etc. |
| Ecuatoriana de sal y Productos Químicos C.A.E | Industria encargada de la refinación y yodización de sal |
| Espectrocrom Cia. Ltda. | Empresa especializada en el campo de la instrumentación analítica y la principal alternativa en equipos, accesorios e insumos para laboratorios químicos. |
| James Brown Pharma C.A. | Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos de uso farmacéutico. |
| La Fabril S.A. | Producción, adquisición, elaboración y suministros de materias primas, productos y accesorios para la industria. |
| Laboratorios Dr A Bjarner C.A. | Elaboración de productos farmacéuticos en general, su distribución y venta, de manera preferente a la importación de materias primas y productos farmacéuticos. |
| Laboratorios Industriales Farmaceuticos Ecuatorianos LIFE | Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos de uso farmacéutico. |
| Mercaquimicos S.A. | Importación, exportación, representación, comercialización, distribución, fabricación, producción, compra y venta de toda clase de materias primas. |
| Merck C.A. | Fabricar por si misma o a través de terceros que lo hagan a nombre y por |

| | |
|--|--|
| | cuenta de MERCK C.A., los productos farmacéuticos de uso humano o veterinario, alimenticios, |
| Nefrocontrol S.A. | Fabricación, elaboración y distribución de insumos médicos, productos farmacéuticos, desinfectantes y cosméticos. Instalación de centro de Diálisis, Centros Médicos y Laboratorios clínicos, elaboración de insumos |
| Provedora De Laboratorio Provelab Cia. Ltda. | Producción, importación, exportación, compra, venta, distribución y comercialización de toda clase de equipos, repuestos, accesorios, material reactivo |
| Quimicolours S.A. | Asesoría técnica y comercialización de productos químicos para la industria en general. |
| Resiquim S.A. | La comercialización de productos, materias primas y materiales para la industria de: papel, química, farmacéutica, de la construcción, metalmecánica y de ferretería. |

Adaptado de: (Superintendencia de Compañías y Valores, 2015)

4.6. Definición de la demanda

Se solicitó al Hospital de los Valles un detalle del consumo interno de los productos a realizar para poder determinar la demanda que se debía satisfacer en la producción de la planta en proceso. La demanda se presenta en la Tabla 4.4:

Tabla 4.4: Demanda proporcionada por el Hospital de los Valles

(Hospital de los Valles, 2015)

| Descripción | Rotación Mensual | Costo Unitario |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Suero Fisiológico 0.9% 60mL | 200 | \$1.13 |
| Solución Salina 0.9% 1000 mL | 3000 | \$1.00 |
| Solución Salina 0.9% 500 mL | 1000 | \$0.80 |
| Solución Salina 0.9% 250 mL | 700 | \$0.70 |
| Solución Salina 0.9% 100 mL | 1800 | \$0.75 |

4.6.1. Importación anual

De acuerdo a la división de Comercio Exterior del Banco Central del Ecuador se consultó la cantidad importada de los productos a fabricar para poder cuantificar la capacidad que podría tener la planta. Dentro del registro únicamente se encontró definido al producto como “Cloruro de sodio, con pureza superior o igual al 99,5%, incluso en disolución acuosa”. El detalle de importaciones se observa en la Tabla 4.5:

Tabla 4.5: Detalle de importación del cloruro de sodio en solución durante los últimos 5 años

(Banco Central del Ecuador, 2015)

| Año | Toneladas | FOB | CIF |
|------------|------------------|-------------|-------------|
| 2010 | 2 113.02 | \$455 970 | \$565 650 |
| 2011 | 2 583.35 | \$535 790 | \$705 820 |
| 2012 | 19 981.18 | \$862 440 | \$1 313 790 |
| 2013 | 3 339.82 | \$727 130 | \$983 100 |
| 2014 | 23 093.16 | \$1 029 210 | \$1 535 810 |

En donde se observa la cantidad importada en toneladas y su precio desde la salida del país exportador FOB (Free On Board) con el precio incluyendo impuestos CIF (Cost Insurance Freight). Claramente se observa un incremento en la importación lo cual se traduce en un aumento del consumo de estos productos.

4.6.2. Demanda Nacional

Para conocer la demanda de los productos a nivel nacional se envió un oficio solicitando la misma al Ministerio de Salud Pública del Ecuador. A través de su sistema de Gestión Integral, se realiza el monitoreo permanente del uso, ingresos, egresos, rotación, disponibilidad, entre otras variables de los medicamentos; además de que este organismo se encuentra

implementando la codificación, especificaciones, fichas técnicas y monitoreo de los dispositivos médicos esenciales (Ministerio de Salud Pública, 2015). Mediante lo cual se expone la información proporcionada en la siguiente tabla en donde se observan las unidades en periodo de tiempo respecto al primer semestre del 2015 y el promedio de consumo del medicamento mensualmente:

Tabla 4.6: Rotación de medicamento en diferentes presentaciones durante el año 2015

(Ministerio de Salud Pública, 2015)

| Producto | Total Primer Semestre 2015 | Promedio mensual |
|---|----------------------------|------------------|
| Cloruro de sodio solución inyectable 0.9% Funda x 100 mL | 173 072 | 28 845 |
| Cloruro de sodio solución inyectable 0.9% Funda x 250 mL | 93 948 | 15 658 |
| Cloruro de sodio solución inyectable 0.9% Funda x 500 mL | 107 476 | 17 912 |
| Cloruro de sodio solución inyectable 0.9% Frasco/Funda x 1000 mL | 906 911 | 151 151 |

4.7. Establecimiento de la producción

La producción que se va a definir para la planta en diseño debe ser capaz de satisfacer la demanda total de los productos consumidos en el Hospital de los Valles, así como un porcentaje de la demanda nacional. Para el caso se ha decidido que la producción va a estar basada en el total de la demanda del Hospital de los Valles más el diez por ciento de la demanda nacional, que representa lo siguiente:

$$HV: \quad 3855 \frac{L \text{ producto}}{\text{mes}} \times \frac{1 \text{ mes}}{20 \text{ días}} \times \frac{1 \text{ día trabajo}}{8 \text{ horas}} = 25 \frac{L \text{ producto}}{\text{hora}}$$

$$Nacional: \quad 166\,906 \frac{L \text{ producto}}{\text{mes}} \times 10\% \times \frac{1 \text{ mes}}{20 \text{ días}} \times \frac{1 \text{ día trabajo}}{8 \text{ horas}} = 105 \frac{L \text{ producto}}{\text{hora}}$$

$$Producción: 140 \frac{L}{h}$$

4.8. Diagrama de bloque

El diagrama de bloque y de flujo se encuentran en las siguientes figuras, en donde se observa como punto de partida el agua potable del Distrito Metropolitano de Quito, seguida del tratamiento respectivo hasta obtener agua para inyectables USP. Posteriormente se divide el proceso en dos corrientes tanto para el suero de irrigación como para el suero de inyección:

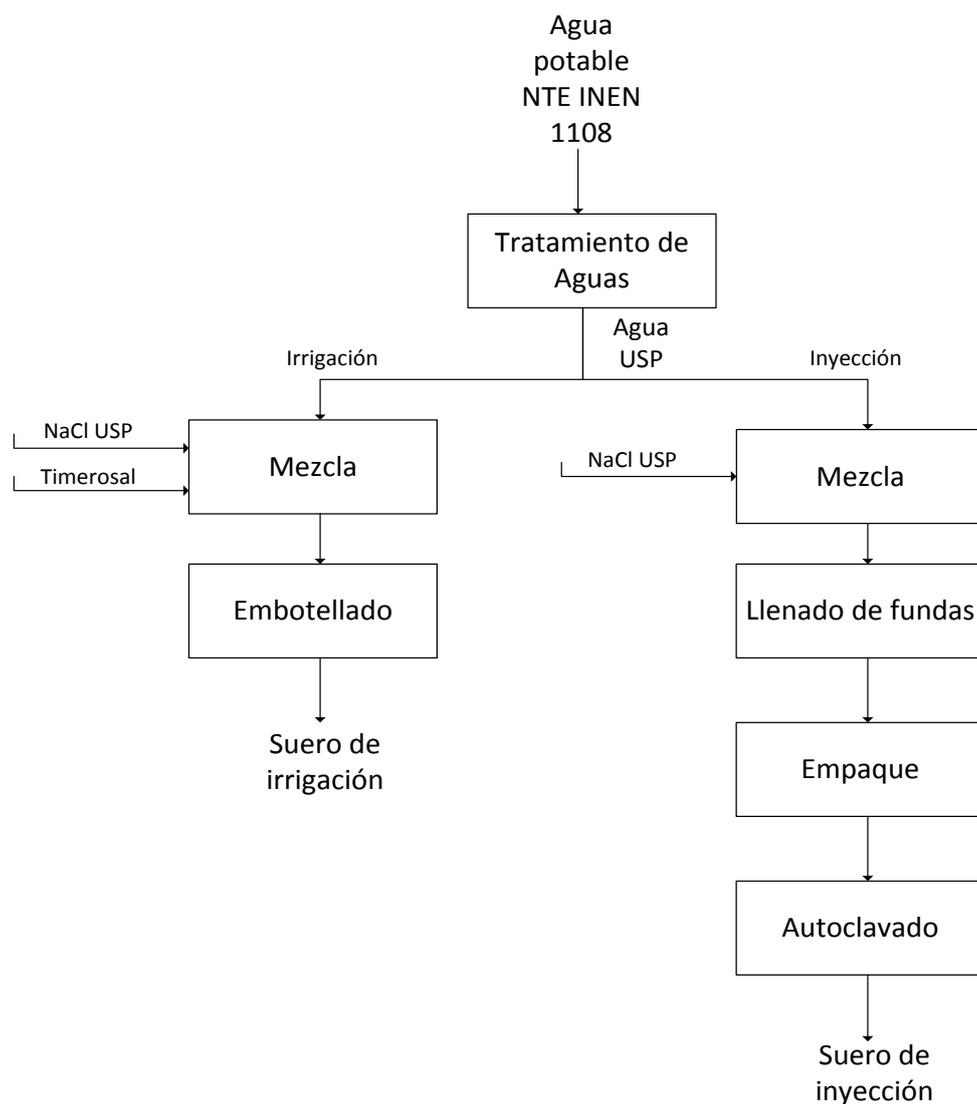


Figura 4.10: Diagrama de bloque para la producción de los medicamentos

4.9. Diagrama de flujo

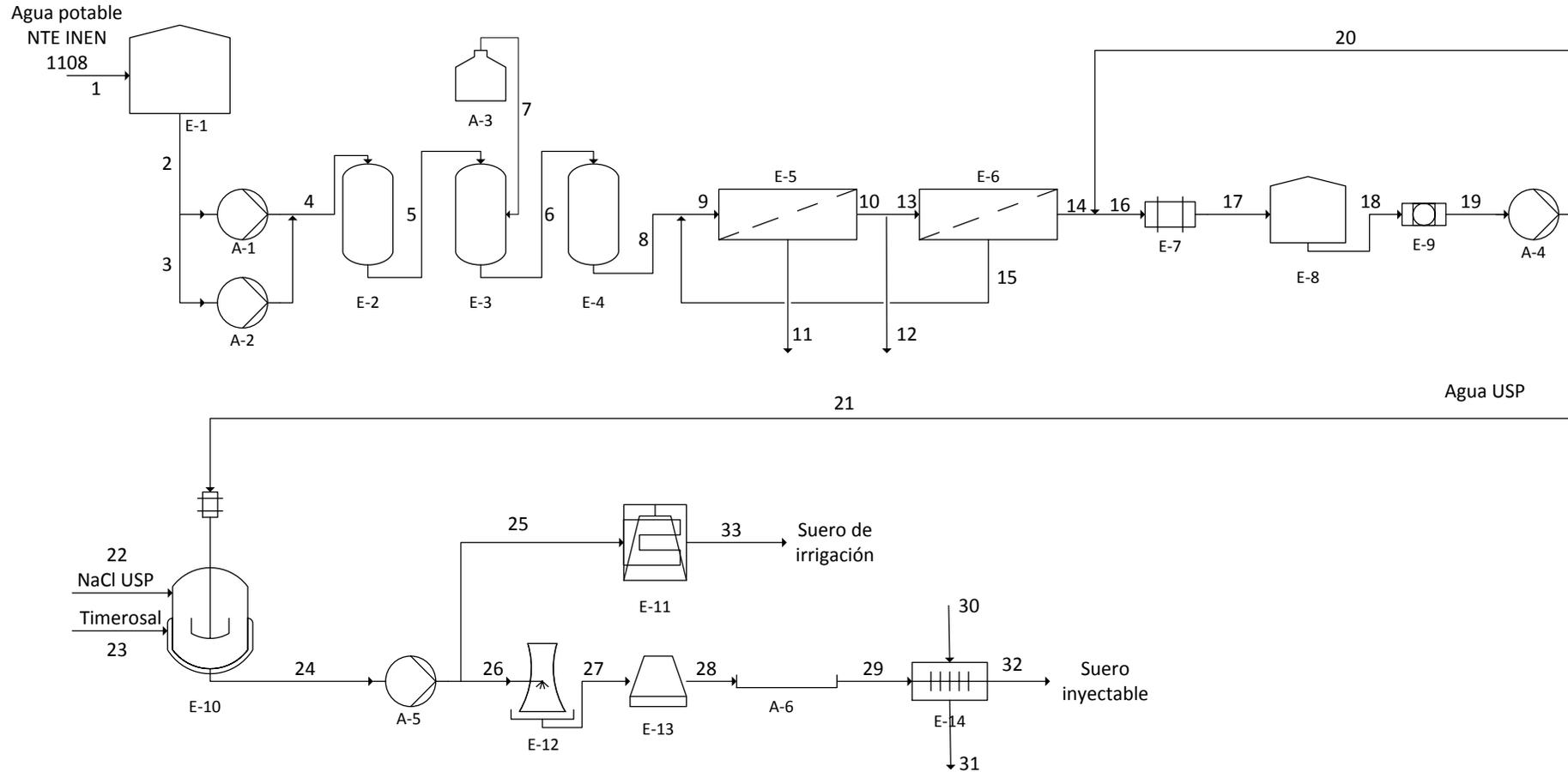


Figura 4.11: Diagrama de flujo para el proceso

La descripción de cada uno de los equipos principales para la elaboración de los medicamentos se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 4.7: Equipos principales para el proceso

| Código | Equipo |
|---------------|----------------------------------|
| E-1 | Tanque de almacenamiento |
| E-2 | Filtro multimedia |
| E-3 | Filtro ablandador |
| E-4 | Filtro carbón activado |
| E-5 | 1° Ósmosis Inversa |
| E-6 | 2° Ósmosis Inversa |
| E-7 | Lámpara UV |
| E-8 | Tanque de almacenamiento |
| E-9 | Ultrafiltro |
| E-10 | Tanque de mezcla |
| E-11 | Embotelladora |
| E-12 | Llenadora de fundas de PVC |
| E-13 | Empaque de fundas de polietileno |
| E-14 | Autoclave |

Los equipos auxiliares con su respectiva codificación se encuentran detallados en la siguiente tabla:

Tabla 4.8: Equipos auxiliares para el proceso

| Código | Equipo |
|---------------|-----------------------------|
| A-1 | Bomba centrífuga |
| A-2 | Bomba centrífuga |
| A-3 | Tanque de sal |
| A-4 | Bomba centrífuga |
| A-5 | Bomba centrífuga |
| A-6 | Bandeja para esterilización |

4.10. Balance de masa

Para realizar el balance de masa se parte del establecimiento de la producción que son 140 litros de producto por hora, de los cuales se dividen en 32 L/h de suero para irrigación y 108 L/h de suero inyectable. La planta de tratamiento de aguas de la Unidad de Diálisis funciona al 50% de su capacidad por lo que se debe tomar en cuenta como un limitante pues es una estación real que ya se encuentra trabajando. Todas las corrientes que componen el proceso en el tratamiento de aguas para obtener agua para inyectables se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 4.9: Descripción de corrientes dentro de la planta de tratamiento de aguas

| Corriente | Composición Sólida | Composición Líquida | Flujo volumétrico [L/h] | Caudal [GPM] |
|-----------|--------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------|
| 1 | - | Agua potable | 1407.33 | 6.20 |
| 2 | - | Agua potable | 703.67 | 3.10 |
| 3 | - | Agua potable | 703.66 | 3.10 |
| 4 | - | Agua potable despresurizada | 1407.33 | 6.20 |
| 5 | - | Agua con reducción de partículas | 1407.33 | 6.20 |
| 6 | - | Agua ablandada | 1407.33 | 6.20 |
| 7 | NaCl | Agua | - | - |
| 8 | - | Agua desclorificada | 1407.33 | 6.20 |
| 9 | - | Alimentación 1° ósmosis | 1589.7 | 7.00 |
| 10 | - | Permeato 1° ósmosis | 1021.95 | 4.50 |
| 11 | - | Concentrado 1° ósmosis | 567.75 | 2.50 |
| 12 | - | Agua para hemodiálisis | 510.98 | 2.25 |
| 13 | - | Alimentación 2° ósmosis | 510.97 | 2.25 |
| 14 | - | Permeato 2° ósmosis | 328.59 | 1.45 |
| 15 | - | Concentrado 2° ósmosis | 182.37 | 0.80 |
| 16 | - | Agua USP | 517.18 | 2.28 |
| 17 | - | Agua tratada por UV | 517.18 | 2.28 |
| 18 | - | Agua sin biofilm | 328.59 | 1.45 |
| 19 | - | Agua ultrafiltrada | 328.59 | 1.45 |
| 20 | - | Recirculación agua USP | 188.59 | 0.83 |
| 21 | - | Agua para inyectables USP29 | 140 | 0.62 |

Las corrientes para la elaboración de los productos suero de irrigación y suero para inyección se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 4.10: Descripción de las corrientes del proceso en la elaboración de los medicamentos

| Corriente | Composición Sólida | Composición Líquida | Flujo másico [Kg/h] | Flujo volumétrico [L/h] |
|------------------|---------------------------|--|----------------------------|--------------------------------|
| 19 | NaCl USP | - | 1.26 | - |
| 20 | Timerosal | - | 0.0014 | - |
| 21 | NaCl USP | Agua USP | 143.5 | 140 |
| 22 | NaCl USP, Timerosal | Agua USP | 32.8 | 32 |
| 23 | NaCl USP | Agua USP | 110.7 | 108 |
| 24 | NaCl USP | Suero en funda de PVC | 110.7 | 108 |
| 25 | NaCl USP | Suero en funda de PVC y polietileno | 110.7 | 108 |
| 26 | NaCl USP | Suero con doble empaquete sellado | 110.7 | 108 |
| 27 | - | Agua | | |
| 28 | - | Vapor agua esterilizado | | |
| 29 | NaCl USP | Suero inyectable | 110.7 | 108 |
| 30 | NaCl USP, Timerosal | Suero de irrigación | 32.8 | 32 |

4.11. Diseño de la planta de producción

El diseño de la planta debe cumplir con los requisitos de las guías de buenas prácticas de manufactura (Good Manufacturing Practices, GMP) de la FDA, para lo cual el proceso para fabricar los medicamentos se debe basar fuertemente en la habilidad de los sistemas mecánicos y los equipos para producir y mantener las condiciones sanitarias.

4.11.1. Sistema de ventilación

En el caso de los productos farmacéuticos estériles como son el suero de irrigación y de inyección es necesario contar con la infraestructura necesaria. Para el caso se necesita un cuarto limpio definido de esta manera de acuerdo a las normas internacionales; de acuerdo a la Federal Standard 209E de los Estados Unidos, un cuarto limpio es una habitación donde se tiene controlada la concentración de partículas presentes en el aire dentro de ciertos límites específicos. Según la norma Británica BS 5295 Cleanroom Standards un cuarto limpio es una habitación que tiene un control de la contaminación de partículas, y que es elaborada y utilizada de tal manera que se minimice la introducción, generación y retención de partículas en el interior del cuarto, además de que se tiene controlados los parámetros de temperatura, humedad, patrones de flujo de aire, movimiento del aire y presión (Castaño & Orozco, 2008).

La elaboración de medicamentos inyectables que son manufacturados de manera aséptica, así como las cirugías de implante o trasplante requieren una zona ISO-Clase 5 especificada según la norma ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments. Esta clasificación equivale a una Clase 100 o Grado A según la International Society for Pharmaceutical Engineering (ISO, 1999) y consta de los siguientes parámetros:

Tabla 4.11: Condiciones para un cuarto limpio ISO Clase 5 o Grado A (ISO, 1999)

| Parámetro | Valor |
|---|----------------|
| Número máximo permitido de partículas por m ³ igual o sobre 0.5µm (En reposo) | 3500 |
| Número máximo permitido de partículas por m ³ igual o sobre 0.5µm (En operación) | 3500 |
| Número máximo de unidades formadoras de colonia por m ³ (UFC/ m ³) | < 1 |
| Patrón de flujo de aire | Unidireccional |
| Velocidad de flujo (feet per minute FPM) | 50 – 90 |
| Cambios de aire por hora | 300 – 480 |

Para el diseño del flujo de aire se aplica el principio de dilución en el cual se hace ingresar una corriente de aire a una velocidad tal que diluya la concentración de partículas presentes en el ambiente contenido. La ecuación que relaciona la concentración de partículas x en un instante de tiempo cualquiera está dada por:

$$dx = (s - x)v dt + g dt$$

En donde s es la concentración de partículas en el aire de suministro (partículas por ft^3)

v es la tasa de flujo de aire de suministro (número de cambios por hora)

g es la generación interna de partículas por pie cúbico por hora

x es la concentración en el cuarto o aire de retorno en partículas por pie cúbico.

Asumiendo que x_0 es la concentración inicial de partículas en el cuarto y que la generación interna es independiente del tiempo, se tiene la solución a la ecuación diferencial como sigue:

$$x = \frac{g}{v} + s - \left(s + \frac{g}{v} - x_0 \right) e^{-vt}$$

Si es que el sistema alcanza el estado estacionario en el tiempo infinito la ecuación es:

$$x = \frac{g}{v} + s$$

Para una zona estéril clase ISO 5 en donde se tiene una concentración de partículas $x=1000$ con filtros HEPA que remueven el 99.97% ($s=3$) y con una generación interna típica que tiene un valor de $g = 500 * 60$, la tasa de flujo de aire sería:

$$v = \frac{g}{(x - s)} = \frac{500 * 60}{(1000 - 3)} = 309.27$$

Que equivale a un total de 310 cambios de aire por hora. Que es la cantidad de aire que debe ser añadido al cuarto por unidad de volumen de espacio.

4.11.2. Presurización

La diferencia de presión entre dos espacios determina hacia donde se dirige el flujo de aire para poder igualar las presiones. Para los cuartos de una sala estéril se debe mantener una presión estática que sea mayor a la presión atmosférica para evitar que los microorganismos extraños presentes en el ambiente ingresen a una zona no deseada. Así mismo deben mantenerse presiones diferenciales positivas entre diferentes cuartos para asegurarse de que el flujo de aire suceda desde el espacio más limpio hacia el menos limpio (Castaño & Orozco, 2008). El diferencial de presión entre cuartos es un factor determinante para el diseño de una sala limpia, a continuación se especifican los valores para cada caso (Mendez, 2005):

Tabla 4.12: Diferencial de presión para distintas zonas
(Mendez, 2005)

| Tipo de zona | Presión diferencial [Pa] |
|--|---------------------------------|
| Entre cuartos limpios y espacio no limpio | 12.5 |
| Entre cuartos limpios y cuartos menos limpio | 5 – 7.5 |

Respecto al personal que va a laborar en las instalaciones, se debe alcanzar una temperatura y humedad relativas necesarias para asegurar su comodidad. Es necesario tener en cuenta que la vestimenta varía de acuerdo al área específica en la que se esté llevando a cabo la actividad pudiendo ser ésta una bodega, cuarto de materias primas, cuarto de preparación de los productos, etc. Para los operarios que realicen trabajos ligeros y ocupen prendas como batas o únicamente protectores de calzado, se debe tener una temperatura de 20°C a 25°C. Mientras que los operarios que requieran una vestimenta con mayor protección, es decir coberturas de cabeza, de calzado, trajes de cuerpo entero, etc. la temperatura se reduce a un valor 18°C y 22°C. En cuanto a los valores de humedad, un rango entre el 30% y el 55% se considera

adecuado para el personal, ya que un nivel de baja humedad puede presentar riesgo de deshidratación (Moia & Wheeler, 2000).

4.11.3. Tanque de mezcla

La mezcla se va a realizar en un tanque agitado de acero inoxidable 316 L de grado farmacéutico para mantener las condiciones de asepsia. La producción tanto de suero de inyección como suero de irrigación se va a realizar en el mismo tanque agitado por cuestiones de espacio, viabilidad y factores económicos, alternando la producción entre uno u otro medicamento de acuerdo a la necesidad. El cloruro de sodio tiene una solubilidad de 360g/L a temperatura ambiente, mientras que el timerosal una de 1000g/L lo cual hace necesario únicamente una agitación leve ya que las materias primas insertadas en la formulación planteada se solubilizan sin necesidad de una agitación mecánica fuerte.

El dimensionamiento del tanque que se va a utilizar se lo realiza de acuerdo a la producción calculada según la demanda. Para calcular el diámetro interno del tanque conociendo que el volumen debe ser de 90 L y asumiendo una altura igual al diámetro, se usa la fórmula:

$$V_{cilindro} = \pi * \frac{d^2}{4} * h$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{4V}{\pi}} = \sqrt[3]{\frac{4(0.090m^3)}{\pi}} = 0.486 m \approx 0.5 m$$

Además se calcula el espesor necesario de las paredes del tanque de acuerdo a la presión de trabajo que debe soportar con la siguiente fórmula:

$$s_{min} = \frac{Pe * di}{2 \frac{K}{S} v_A - Pe}$$

En donde s_{min} es el espesor mínimo que debe tener el tanque

P_e es la presión interna que debe soportar

d_i es el diámetro interior del tanque

K es la resistencia máxima del material

S es el factor de seguridad

v_A es el factor de soldadura

Para el diseño del tanque se toman los siguientes valores P_e de 0.106 N/mm^2 que es la suma de la presión atmosférica más la presión hidrostática de la solución contenida, d_i igual a 0.5 m de acuerdo a los cálculos de volumen del tanque, K del acero inoxidable 316L es de 240 N/mm^2 , el factor de seguridad S igual a 1.5 y finalmente el factor de soldadura v_A de 0.8 para soldadura blanda. Reemplazando se tiene:

$$s_{min} = \frac{0.106 \frac{N}{mm^2} * 500 \text{ mm}}{2 \frac{240 \frac{N}{mm^2}}{1.5} 0.8 - 0.106 \frac{N}{mm^2}} = 0.21 \text{ mm}$$

Sin embargo se debe tomar en cuenta que el tanque cuenta con accesorios como orificios para conectar tuberías, además del orificio para el agitador, razón por la cual es necesario el cálculo de un factor de debilitamiento por accesorios que es el siguiente:

$$v_A = \frac{a_0 + a_1 \frac{s_{min,1}}{s_{min,0}} + s_{min,1}}{a_0 + s_{min,1} + \frac{d_{i,1}}{2} + \frac{d_{i,1}}{d_{i,0}} (a_1 + s_{min,0})}$$

$$v_A = \frac{10.25 + 6.37 \frac{0.21}{0.21} + 0.21}{10.25 + 0.21 + \frac{25}{2} + \frac{25}{500} (6.37 + 0.21)} = 0.723$$

Valor que se encuentra relacionado con el espesor del recipiente con accesorios y con el espesor del recipiente sólo, mediante la siguiente ecuación:

$$s_{min,0} = \frac{s_{min}}{v_A}$$

En donde $s_{min,0}$ es el espesor del recipiente con accesorios

s_{min} es el espesor del recipiente sin accesorios

v_A es el factor de debilitamiento por accesorios

$$s_{min,0} = \frac{0.21 \text{ mm}}{0.723} = 0.29 \text{ mm}$$

De donde se obtiene que el espesor del tanque de agitación tomando en cuenta los accesorios debe ser como mínimo de 0.29 mm.

4.11.4. Agitador

En el diseño del agitador se deben tomar en cuenta las propiedades del fluido, que para este caso cuenta con propiedades casi similares a las del agua por ser una solución acuosa de cloruro de sodio en porcentaje de 0.9% en volumen. Según Sinnott y Towler, para operaciones de agitación ligera en donde únicamente se necesita homogenizar o mezclar, el agitador más adecuado es la turbina o rodete. Se selecciona como mejor opción funcional y económica la turbina de 6 aspas planas con una relación diámetro/ancho Da/W igual a 5. Para calcular la potencia necesaria se procede como sigue:

En primer lugar se calcula el número de Reynolds:

$$Re = \frac{Da^2 N \rho}{\mu}$$

En donde D_a es el diámetro del agitador

N son las revoluciones por segundo del agitador

ρ es la densidad del fluido

μ es la viscosidad del fluido

$$Re = \frac{(0.30 \text{ m})^2 \left(120 \frac{\text{rev min}}{\text{min } 60 \text{ s}}\right) \left(1025 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}\right)}{9.81 \times 10^{-4} \frac{\text{kg}}{\text{m s}}} = 1.88 \times 10^5$$

Gráficamente se determina el número de potencia ubicando en el eje x el número de Reynolds obtenido y señalando el cruce con la curva 1 que representa la relación Da/W igual a 5.

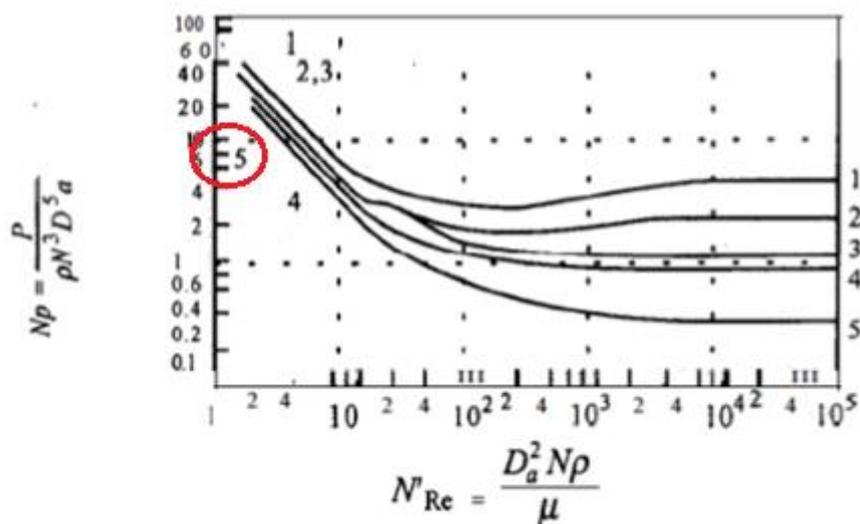


Figura 4.12: Número de potencia para el Reynolds especificado

(Walas, 2001)

Una vez obtenido el número de potencia se procede a calcular la potencia necesaria para el agitador según la fórmula:

$$Np = \frac{P}{\rho N^3 D_a^5}$$

En donde N_p es el número de potencia

P es la potencia del agitador

ρ es la densidad del fluido

N es el número de revoluciones por segundo

D_a es el diámetro del agitador

$$P = N_p \rho N^3 D_a^5$$

$$P = 5 \left(1025 \frac{kg}{m^3} \right) \left(2.0 \frac{rev}{s} \right)^3 (0.30m)^5$$

$$P = 99.63 \text{ watts} \frac{1 \text{ HP}}{745.7 \text{ watts}} = 0.14 \text{ HP}$$

Con lo cual se necesita una potencia de 0.14 caballos de fuerza para el agitador especificado.

De acuerdo a los cálculos obtenidos, se tiene los siguientes parámetros de diseño del tanque para mezcla y del agitador:

Tabla 4.13: Parámetros del tanque de mezcla y del agitador mecánico

| Parámetro | Valor | Unidad |
|-------------------------------|--------------|---------------|
| Volumen tanque | 98 | L |
| Diámetro exterior | 0.50029 | m |
| Diámetro interior | 0.5 | m |
| Espesor mínimo con accesorios | 0.29 | mm |
| Altura del tanque | 0.5 | m |
| Volumen trabajo (85%) | 83.3 | L |
| Diámetro del agitador | 30 | cm |
| Ancho de las paletas | 6 | cm |
| Potencia necesaria | 0.14 | HP |

El diagrama del tanque para mezclado se detalla a continuación con sus medidas respectivas en milímetros:

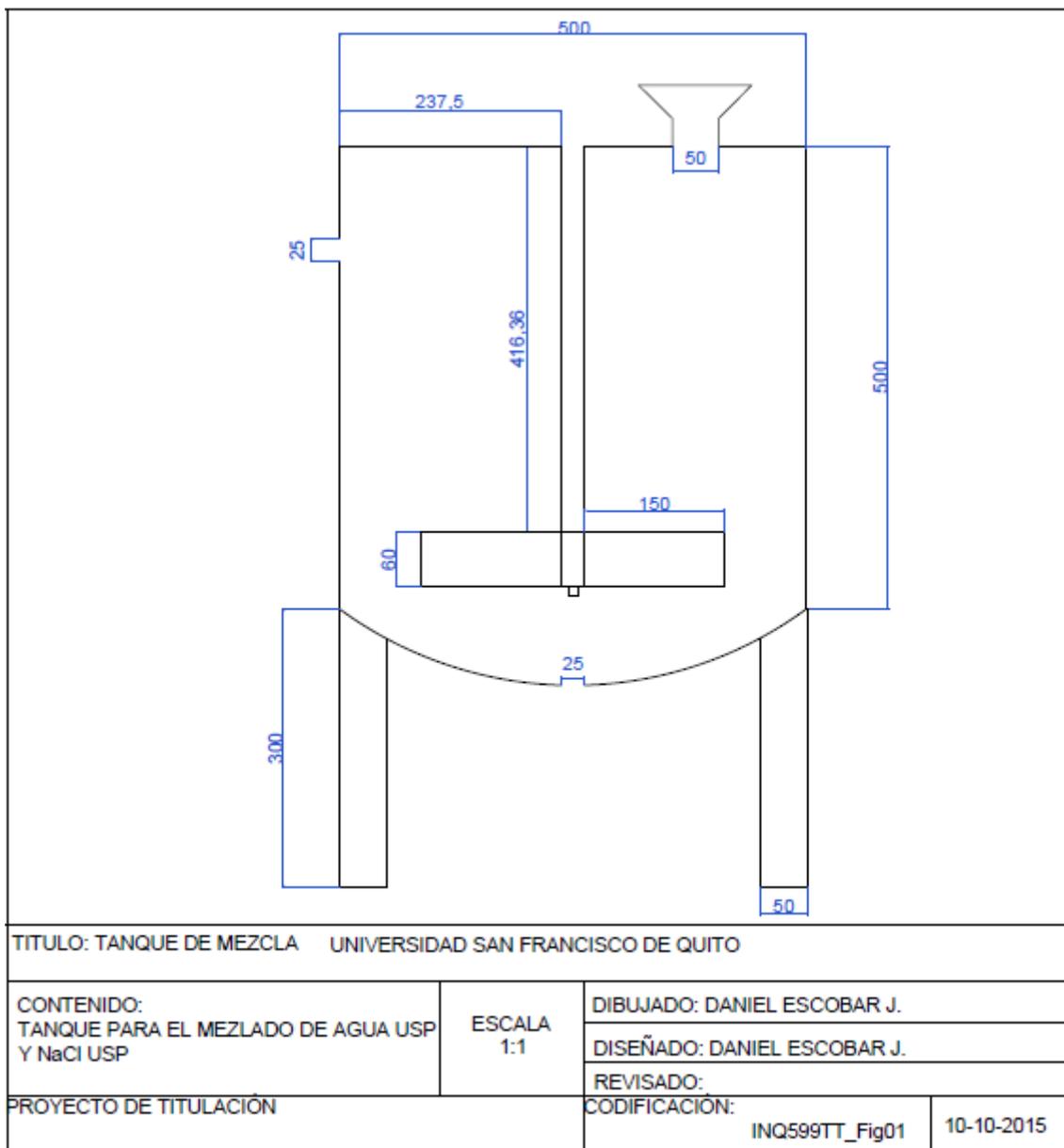


Figura 4.13: Esquema del tanque para mezcla de suero inyectable y de irrigación

4.11.5. Bombas y tuberías

Para conocer la energía necesaria que debe proporcionar una bomba para transportar el fluido desde un punto hacia otro se utiliza la siguiente ecuación (Sinnot & Towler, 2012):

$$g\Delta z + \frac{\Delta P}{\rho} - \frac{\Delta P_f}{\rho} - W = 0$$

En donde g es la aceleración de la gravedad

Δz es la diferencia de elevación

ΔP es la diferencia de presiones del sistema

ΔP_f es la caída de presión debido a la fricción

ρ es la densidad del líquido

W es el trabajo realizado por el fluido

De acuerdo a Sinnot y Towler se necesita una bomba cuando el valor de W es negativo, y la potencia necesaria de esa bomba se calcula con la siguiente fórmula:

$$P = \frac{W \times m}{\eta}$$

En donde P es la potencia necesaria de la bomba

m es el caudal másico del fluido

η es la eficiencia de la bomba

4.11.5.1. Bomba A-4

El equipo auxiliar A-4 de acuerdo a la especificación en el diagrama de flujo debe transportar el fluido desde la planta de tratamiento de aguas hasta la sala de producción ubicada en un terreno adyacente. Los cálculos respectivos son:

$$\Delta P_f = 8f \left(\frac{L}{d_i} \right) \frac{\rho u^2}{2}$$

El valor de f que representa el factor de fricción se obtiene gráficamente de acuerdo al número de Reynolds y a la rugosidad relativa e , dada por:

$$e = \frac{\text{rugosidad absoluta}}{\text{diámetro interno de la tubería}}$$

4.11.5.2. Tubería de transporte del agua para inyección

Para obtener el diámetro interno óptimo de una tubería se recurre a una fórmula obtenida considerando los factores de trabajo de una planta de procesos químicos, coste de energía, coste actual de tubería, coste de capital entre otros. Para una tubería de acero inoxidable el diámetro óptimo es el siguiente (Sinnott & Towler, 2012):

$$d_{i, \text{óptimo}} = 0.550 G^{0.49} \rho^{-0.35}$$

$$d_{i, \text{óptimo}} = 0.550 \left(328.59 \frac{L}{h} \frac{kg}{L} \frac{h}{3600s} \right)^{0.49} \left(1025 \frac{kg}{m^3} \right)^{-0.35}$$

$$d_{i, \text{óptimo}} = 15.04 \text{ mm} \approx \text{tubería } 1/2''$$

Se procede a calcular la rugosidad relativa con un valor obtenido en tablas de rugosidad absoluta para el acero comercial de 0.046 mm y el número de Reynolds:

$$e = \frac{0.046 \text{ mm}}{20 \text{ mm}} = 2.3 \times 10^{-3}$$

$$Re = \frac{\rho u d_i}{\mu}$$

$$Re = \frac{1025 \frac{kg}{m^3} (0.29 \frac{m}{s}) 20 \times 10^{-3} m}{9.81 \times 10^{-4} \frac{kg}{m s}} = 6071.37$$

Gráficamente se obtiene el valor de f el factor de fricción igual a 0.0125.

$$\Delta P_f = 8(0.0125) \left(\frac{8.07 m}{20 \times 10^{-3} m} \right) \frac{1025 \frac{kg}{m^3} \left(\frac{0.29 m}{s} \right)^2}{2}$$

$$\Delta P_f = 1739.14 Pa$$

Aplicando los valores en la ecuación para el cálculo del trabajo del fluido W:

$$W = g\Delta z + \frac{\Delta P}{\rho} - \frac{\Delta P_f}{\rho}$$

$$W = 0 + \frac{(14.7 - 40) psi \frac{6894.76 Pa}{psi}}{1025 \frac{kg}{m^3}} - \frac{1739.14 Pa}{1025 \frac{kg}{m^3}} = -171.88 \frac{J}{kg}$$

$$P = \frac{171.88 \frac{J}{kg} \times 517.18 \frac{kg}{h} \frac{h}{3600s}}{0.7} = 350.27 W \approx 0.47 HP$$

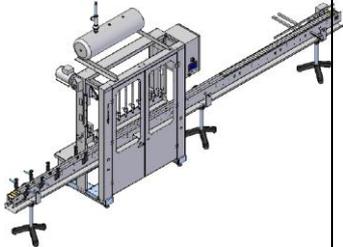
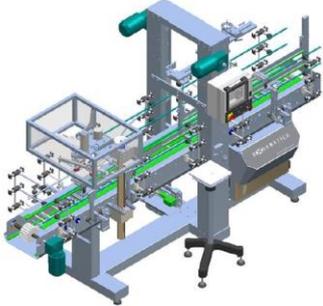
Es decir que se necesita una bomba con potencia de ½ HP.

4.12. Selección de equipos principales y auxiliares

Una vez establecido el proceso y diseñados los equipos y máquinas necesarios para la elaboración de los productos, se realiza una tabla en donde se seleccionan los mismos de acuerdo a los requerimientos de la planta:

Tabla 4.14: Selección de los equipos principales y auxiliares para el proceso

| Equipo | Descripción | Dimensión [m] | Capacidad | Foto |
|--------------------------|--|---|-------------------------|---|
| Ósmosis inversa | Motor 1Hp Manómetros: 2 UNDS. Control y medidor de T.D.S. | Alto 1.27 Ancho: 0.76 Largo: 0.51 | 1500 Galones por día |  |
| Lámpara UV | Longitud de onda 254 nm Desinfección proceso continuo | Alto:0.10 Ancho: 0.10 Largo: 0.60 | 9000 h de uso |  |
| Tanque de almacenamiento | Tanque metálico para almacenamiento de agua purificada | Alto: 0.76 Diámetro: 0.40 | 80 litros |  |
| Ultrafiltro | Filtro para retención de bacterias y endotoxinas | Alto: 0.30 Diámetro: 0.08 | 0.02 μm |  |
| Bombas | Bomba de agua para fluidos no viscosos | Largo: 0.5 Diámetro: 0.2 | 0.5 HP |  |

| Equipo | Descripción | Dimensión [m] | Capacidad | Foto |
|--------------------------|---|---|--|---|
| Tanque de mezcla | Tanque de acero inoxidable 316 L Agitador 6 paletas planas | Alto: 0.8 Diámetro: 0.5 | 98 litros |  |
| Balanza analítica | Tecnoescala XS 4002S Precisión 0.01g | Alto: 0.2 Ancho: 0.4 Largo: 0.4 | Capacidad 4.1 kg |  |
| Llenado gravimétrico | Axiomatica Dosificadora de líquidos por overflow Modelo AX OF | Alto: 2.7 Ancho: 0.8 Largo: 6.0 | Caudal de dosificado 0-50 L/min Capacidad 20 – 90 bpm |  |
| Llenado bomba engranajes | Axiomatica Dosificadora de líquidos por bomba de engranajes Modelo AX-AD4 | Alto: 1.88 Ancho: 1.01 Largo: 3.0 | Velocidad llenado 20 L/min Capacidad 10 envases de 2L/min |  |
| Bandeja transportadora | Acero inoxidable para control de contaminación | Alto: 1.0 Ancho: 0.8 Largo: 0.5 | Carga de hasta 80 kg |  |

| Equipo | Descripción | Dimensión [m] | Capacidad | Foto |
|---------------|---|---------------------------------------|--|--|
| Autoclave | Bidragon Acero inoxidable S304 Modelo ZQ.0918.A2 | Alto: 1.0 Ancho: 0.9 Largo: 1.8 | Volumen total 1.37 L Presión máx 0.4 MPa T máx 147°C |  |
| Selladora | Plümat Con flujo laminar para zona estéril Modelo DFR2450 | Alto: 1.5 Ancho: 1.0 Largo: 0.8 | Capacidad 140 – 200 piezas |  |

4.13. Ubicación y plano de la planta

La planta de producción de productos farmacéuticos se va a ubicar geográficamente dentro del espacio disponible en el terreno del Hospital de los Valles que se encuentra adyacente al Centro de Diálisis. Por cuestiones de logística y dimensionamiento de las tuberías, con el objetivo de minimizar el gasto por longitud de tubería, se ubica a la planta de producción junto a la planta de tratamiento de aguas. La planta consta además de una bodega que se encuentra paralela al camino que se dirige al parqueadero para poder descargar fácilmente los medicamentos elaborados. En la siguiente figura se representa el terreno disponible y la ubicación propuesta de la planta.

4.14. Análisis de factibilidad

En el análisis de factibilidad se realiza una evaluación de la situación del proyecto en donde se comparan los valores monetarios para decidir si es que existe una rentabilidad en la construcción y operación de la planta.

4.14.1. Inversión fija

Se denomina como inversión fija al costo total de diseño, construcción e instalación de planta, esto incluye el costo de cada uno de los equipos para el proceso, el costo de inversiones auxiliares, el costo de consultoría de obra civil, ambiental, de diseño, además de un porcentaje del total que se destina a valores imprevistos.

4.14.1.1. Terrenos

El costo del terreno en donde se va a ubicar la planta de producción se considera como un valor nulo. Esto debido a que si la factibilidad del proyecto es positiva, los inversionistas no necesitan de una compra ya que el terreno es propiedad de la junta de accionistas del Hospital de los Valles.

4.14.1.2. Construcción y obra civil

La construcción comprende la planta de producción en donde se van a elaborar los productos, el cuarto de pesaje donde se mide la masa de los ingredientes del medicamento, el laboratorio de control de calidad para la inspección visual y con equipos, las esclusas tanto para ingreso al cuarto estéril como para la salida a la bodega de producción, la bodega de productos finales, y una oficina. Además se considera el costo por metro cuadrado para mantener una cuarto limpio tipo ISO 5. A continuación se detallan los valores en la siguiente tabla:

Tabla 4.15: Detalle de los valores de construcción y obra civil

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|-------|----------|----------------|--|----------------|---------------------|
| 1 | 18,00 | m ² | Planta de producción | \$ 500,00 | \$ 9.000,00 |
| 2 | 8,00 | m ² | Cuarto de pesaje | \$ 500,00 | \$ 4.000,00 |
| 3 | 10,00 | m ² | Laboratorio de control de calidad | \$ 500,00 | \$ 5.000,00 |
| 4 | 9,00 | m ² | Esclusa para la sala de producción | \$ 500,00 | \$ 4.500,00 |
| 5 | 4,50 | m ² | Esclusa para la bodega | \$ 500,00 | \$ 2.250,00 |
| 6 | 4,50 | m ² | Bodega de productos finales | \$ 500,00 | \$ 2.250,00 |
| 7 | 9,00 | m ² | Oficina | \$ 500,00 | \$ 4.500,00 |
| 8 | 36,00 | m ² | Sistema de Ventilación Clase A | \$ 700,00 | \$ 25.200,00 |
| Total | 63,0 | m ² | Total construcción y obra civil | | \$ 56.700,00 |

4.14.1.3. Maquinarias y equipos

De acuerdo a la selección de los equipos y máquinas necesarios en el proceso, se presenta la tabla en donde se encuentran los valores cotizados para cada uno.

Tabla 4.16: Cotización de equipos principales y secundarios para el proceso

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|--------|--|----------------|---------------------|
| 1 | 1 | | Balanza digital 60 Kg | \$ 594,77 | \$ 594,77 |
| 2 | 2 | | Bandeja transportadora | \$ 350,00 | \$ 700,00 |
| 3 | 1 | | Segunda Ósmosis inversa | \$ 9.840,00 | \$ 9.840,00 |
| 4 | 1 | | Lámpara UV | \$ 800,00 | \$ 800,00 |
| 5 | 1 | | Tanque de almacenamiento | \$ 544,00 | \$ 544,00 |
| 6 | 1 | | Ultrafiltro | \$ 400,00 | \$ 400,00 |
| 7 | 2 | | Bombas | \$ 92,00 | \$ 184,00 |
| 8 | 1 | | Tanque de mezcla Acero inoxidable 316L | \$ 4.500,00 | \$ 4.500,00 |
| 9 | 1 | | Llenadora bomba engranajes | \$ 30.000,00 | \$ 30.000,00 |
| 10 | 1 | | Autoclave | \$ 15.000,00 | \$ 15.000,00 |
| 11 | 1 | | Selladora | \$ 12.500,00 | \$ 12.500,00 |
| | | | Total maquinaria y equipos | | \$ 75.062,77 |

4.14.1.4. Inversiones auxiliares

Las inversiones auxiliares incluyen los valores para el costo de tubería por metro de longitud, las instalaciones eléctricas requeridas por los bomberos, la instalación telefónica, y un costo adicional por instalación de los equipos. Los valores se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 4.17: Valores del costo de inversión auxiliar

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|--------|--|----------------|---------------------|
| 1 | 3 | | Tuberia 1/2" de acero inoxidable (piezas de 6m) | \$ 280,00 | \$ 840,00 |
| 2 | 1 | | Instalaciones electricas (bomberos, telefonicas) | \$ 12.305,00 | \$ 12.305,00 |
| 3 | 1 | | Instalacion de equipos | \$ 2.000,00 | \$ 2.000,00 |
| | | | Total Inversiones auxiliares | | \$ 15.145,00 |

4.14.1.5. Consultoría y equipamiento

La consultoría se realiza en los campos de obra civil, para determinar los problemas o contrariedades que tenga la construcción a medida que avanza. En consultoría ambiental para determinar que pasos del proceso representan una afectación al ambiente. El equipamiento de oficinas como son las mesas, sillones, etc. y finalmente lo implementos de limpieza.

Tabla 4.18: Valores de la consultoría y los implementos adicionales

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|--------|------------------------------|----------------|---------------------|
| 1 | 1 | | Equipamiento de oficinas | \$ 1.500,00 | \$ 1.500,00 |
| 2 | 1 | | Consultoria en obras civiles | \$ 6.000,00 | \$ 6.000,00 |
| 3 | 1 | | Consultoria ambiental | \$ 6.000,00 | \$ 6.000,00 |
| 4 | 10 | | Implementos de limpieza | \$ 40,00 | \$ 400,00 |
| | | | Total Otros Activos | | \$ 13.900,00 |

4.14.1.6. Imprevistos

El valor considerado como imprevistos se define como el 10% de la suma de todos los valores de inversión fija.

Una vez descritos cada uno de los componentes de la inversión fija, se presenta una tabla resumiendo los valores y el total de costo.

Tabla 4.19: Valores de inversión fija

| ITEM | ACTIVO | INVERSION |
|------|--------------------------------|----------------------|
| 1.1 | Terrenos | \$ - |
| 1.2 | Construcciones y obras civiles | \$ 56.700,00 |
| 1.3 | Maquinaria y equipos | \$ 75.062,77 |
| 1.4 | Inversiones auxiliares | \$ 15.145,00 |
| 1.5 | Consultoría y equipamiento | \$ 13.900,00 |
| 1.6 | Imprevistos | \$ 16.080,78 |
| | TOTAL DE INVERSION FIJA | \$ 176.888,55 |

4.14.2. Costos de producción

Los costos de producción son los costos que se van a presentar anualmente para la elaboración de los medicamentos. Estos incluyen la materia prima, la mano de obra directa, la mano de obra indirecta, los suministros y los gastos administrativos.

4.14.2.1. *Materia prima*

El costo de materia prima se presenta como un valor anual en donde se especifica la cantidad de reactivos necesarios para la elaboración de los medicamentos, además del costo de los envases respectivos para cada producto.

Tabla 4.20: Costo anual de materias primas y envases para los productos

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|----------|----------------------------|----------------|----------------------|
| 1 | 1688 | kg | Cloruro de sodio USP | \$ 3,50 | \$ 5.909,40 |
| 2 | 4 | kg | Thimerosal | \$ 9.000,00 | \$ 40.320,00 |
| 3 | 142800 | Unidades | Bolsa PVC | \$ 0,35 | \$ 49.980,00 |
| 4 | 142800 | Unidades | Funda polietileno | \$ 0,20 | \$ 28.560,00 |
| 5 | 373333 | Unidades | Envase HDPE | \$ 0,16 | \$ 59.733,33 |
| | | | Total materia prima | | \$ 184.502,73 |

4.14.2.2. *Mano de obra directa*

El costo de mano de obra directa implica la remuneración que recibe cada trabajador, incluyendo los valores debitados por seguros como la contribución al IESS. Se considera

como personal de la planta a: 1 encargado de producción, 3 operarios para las máquinas y bodega y 1 encargado de limpieza.

Tabla 4.21: Mano de obra directa de acuerdo al personal de trabajo para la planta

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|--------|-----------------------------------|----------------|---------------------|
| 1 | 1 | | Encargado de Produccion | \$ 1.200,00 | \$ 14.400,00 |
| 2 | 3 | | Operarios/Bodeguero | \$ 600,00 | \$ 21.600,00 |
| 3 | 1 | | Limpieza | \$ 382,00 | \$ 4.584,00 |
| | | | Total Mano de obra directa | | \$ 40.584,00 |

4.14.2.3. Mano de obra indirecta

Se considera un valor de mantenimiento de los equipos asumiendo que se necesita corregir alguna falla mecánica o técnica mensualmente.

Tabla 4.22: Mano de obra indirecta por mantenimiento

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|--------|-------------------------------------|----------------|---------------------|
| 1 | 1 | | Mantenimiento electrico/mecanico | \$ 1.500,00 | \$ 18.000,00 |
| | | | Total mano de obra indirecta | | \$ 18.000,00 |

4.14.2.4. Suministros

Los suministros son los servicios prestados para la planta como son el costo de la línea telefónica, el valor de la luz ocupada por los equipos y el agua necesaria para la producción.

Tabla 4.23: Suministro de agua, luz y teléfono

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor mensual | Valor total |
|------|----------|--------|--------------------------|---------------|---------------------|
| 1 | 1 | | Teléfono | \$ 100,00 | \$ 1.200,00 |
| 2 | 1 | | Luz | \$ 1.300,00 | \$ 15.600,00 |
| 3 | 1 | | Agua | \$ 900,00 | \$ 10.800,00 |
| | | | Total Suministros | | \$ 27.600,00 |

4.14.2.5. Gastos administrativos

Dentro de los gastos administrativos se considera el salario recibido por el personal que se encarga de ventas, marketing, adquisición de materias primas e insumos, un contador y el gerente general.

Tabla 4.24: Gastos por personal administrativo

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Salario mensual | Total |
|------|----------|--------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 1 | 3 | | Ventas/Compras/Marketing | \$ 1.200,00 | \$ 43.200,00 |
| 2 | 1 | | Contador | \$ 1.000,00 | \$ 12.000,00 |
| 3 | 1 | | Gerente | \$ 2.000,00 | \$ 24.000,00 |
| | | | Total Gastos administrativos | | \$ 79.200,00 |

Una vez definidos los parámetros que determinan el costo de producción, se presenta una tabla resumiendo todos los costos:

Tabla 4.25: Costos de producción

| ITEM | ACTIVO | Valor total |
|------|------------------------|----------------------|
| 2.1 | Materia prima | \$ 184.502,73 |
| 2.2 | Mano de obras directa | \$ 40.584,00 |
| 2.3 | Mano de obra indirecta | \$ 18.000,00 |
| 2.4 | Suministros | \$ 27.600,00 |
| 2.5 | Gastos Administrativos | \$ 79.200,00 |
| 2.6 | Imprevistos | \$ 15.593,28 |
| | TOTAL | \$ 365.480,02 |

4.14.3. Costo de elaboración de los productos

A continuación se muestra una tabla en donde se encuentran los valores de costo por elaborar cada uno de los productos, la producción de unidades anual y el costo anual que representa.

Tabla 4.26: Costos de elaboración de cada producto por unidad

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | Valor unitario | Valor total |
|------|----------|----------|--------------------|----------------|----------------------|
| 1 | 195840 | Unidades | Suero Inyectable | \$ 0,61 | \$ 208.147,56 |
| 2 | 61440 | Unidades | Suero Irrigación | \$ 1,12 | \$ 157.332,46 |
| | | | Total costo | | \$ 365.480,02 |

4.14.4. Ingreso por ventas

Mediante la siguiente tabla se observa el precio sugerido para cada uno de los productos por litro. Además se encuentra una comparación con el precio de compra al que adquiere el Hospital de los Valles los dos medicamentos (Hospital de los Valles, 2015).

Tabla 4.27: Comparación precio sugerido con precio de compra del HV y valor total de ganancias anuales

| ITEM | CANTIDAD | UNIDAD | DESCRIPCION | PVP | Precio HV | Valor total |
|------|----------|--------|---------------------|------|-----------|----------------------|
| 1 | 16320 | L/mes | Suero Inyectable | 0,90 | 1,00 | \$ 176.256,00 |
| 2 | 5120 | L/mes | Suero Irrigación | 6,50 | 18,83 | \$ 399.360,00 |
| | | | Total ventas | | | \$ 575.616,00 |

4.14.5. Punto de equilibrio, TIR y VAN

El punto de equilibrio es el tiempo en el que se demora recuperar la inversión fija de un proyecto. Se lo determina gráficamente mediante un diagrama en el que se representa el flujo de caja en el tiempo, y se da cuando la curva pasa al eje positivo. Para realizar un diagrama de flujo de caja se calcula el flujo inicial de efectivo que sale de la compañía para pagar los costos de ingeniería, adquisición de equipos y construcción de la planta, y se calcula la diferencia entre los ingresos por venta de productos y los gastos que son el pago del préstamo para la inversión, los costos anuales de producción y la depreciación calculada (Sinnot & Towler, 2012).

En la tabla siguiente se observan los parámetros de inversión asumiendo un préstamo para 3 años con un interés del 11.15% de acuerdo al valor para crédito de microempresas del Banco Pichincha.

Tabla 4.28: Parámetros de inversión para la planta

| Parámetro | Valor |
|-----------------------|---------------|
| Inversión Fija | \$ 176.888,55 |
| Producción 1 mes | \$ 30.456,67 |
| Préstamo Necesario | \$ 207.345,22 |
| Préstamo Solicitado | \$ 220.000,00 |
| Interés | 11,15% |
| Años inversión | 3 |
| Anualidades | \$90.261,84 |
| Valor pagado al final | \$302.100,25 |

Finalmente se encuentra el diagrama del flujo de caja en el tiempo calculado para un periodo de 10 años, se observa que el tiempo de recuperación se da alrededor de la mitad del segundo año de operaciones.

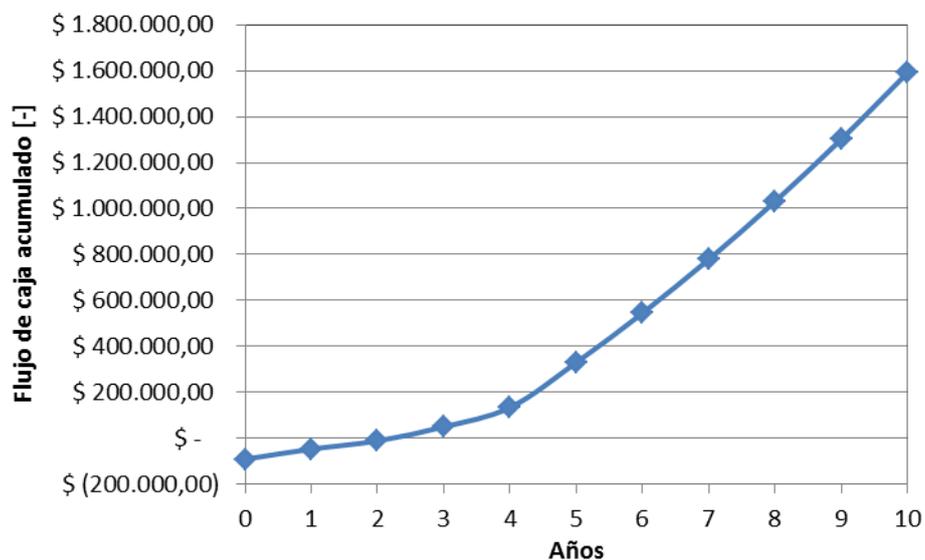


Figura 4.16: Diagrama de flujo de caja para 10 años de operación

La tasa interna de retorno (TIR) es el promedio geométrico de los rendimientos futuros que se espera para una inversión, es un útil indicador de rentabilidad ya que al tener un mayor TIR el proyecto es más rentable. El valor actual neto (VAN) es una cifra que representa el valor presente de un flujo de caja hacia el futuro, su utilidad está en conocer, en valor actual del dinero, cuánto va a ser la ganancia o pérdida de un proyecto (Ehrhardt & Brigham, 2007). Los dos indicadores para la planta en diseño son: TIR: 73% VAN: \$ 658.347,38

5. CONCLUSIONES

Se tomó como punto de partida para el diseño de la planta de productos farmacéuticos la planta de tratamiento de aguas de la Unidad de Diálisis del Hospital de los Valles. Esta permitió partir con un tipo de agua con calidad superior al agua potable y que cumple los parámetros de la norma AAMI RD62. Se implementó un proceso posterior para que cumpla con los estándares del agua para inyección (WFI) de la United States Pharmacopeia.

Se elaboraron los productos farmacéuticos suero fisiológico de irrigación para el lavado e irrigación de heridas e instrumentación médica, y el suero fisiológico inyectable para reposición de sodio en la sangre. Los productos fueron elaborados a nivel de laboratorio con la respectiva evaluación de propiedades.

Se estableció el procedimiento para elaborar los productos industrialmente, considerando el proceso que se debe añadir al tratamiento de aguas y la diferencia entre la elaboración del suero de irrigación que contiene el agente preservante, y el suero inyectable que debe estar contenido en un empaque doble que mantenga las condiciones bacteriostáticas.

Se realizó un estudio de mercado para conocer las marcas existentes y por tanto tomar en cuenta la competencia presente en cuanto al sector farmacéutico que se pretende ingresar. Se obtuvo como resultado que existe una baja oferta respecto a los productos suero de irrigación y suero de inyección. Se estableció la producción como el 10% de la demanda nacional y el total de la demanda proporcionada por el Hospital de los Valles.

Se realizó un diseño de la planta mediante el diseño de la sala limpia clase ISO 5, el tanque de mezcla con su respectivo agitador, el dimensionamiento de bombas y tuberías y las máquinas para la elaboración de los productos farmacéuticos. Además se elaboró un diagrama de bloque

y flujo para comprender el proceso y el respectivo balance de masa. Se seleccionó la ubicación de la planta y se diseñó la distribución de la misma de acuerdo a los equipos necesarios.

Se realizó un análisis financiero determinando un valor de inversión fija de \$176.888,55 , un costo de producción anual de \$365.480,02 , la ganancia prevista por producción anual fue de \$ 575.616,00 y el valor unitario al cual se va a vender cada producto fue de \$0.90 para el suero de inyección por litro y \$6.50 para el suero de irrigación por litro. Se elaboró el flujo de caja en el tiempo y se determinó gráficamente que el tiempo en el que se iba recuperar la inversión inicial era de 2.5 años. Además se calculó la tasa interna de retorno que fue de 73% y el valor actual neto de \$658.347,38, indicadores de la rentabilidad del proyecto en cuestión.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APS Water Services Corporation. (2005). *Producing Water For Injection (WFI)*. California: APS Water Services Corporation.
- Acofarma. (2009). *Alcohol Bencílico*. Madrid: Acofarma Distribución S.A.
- Acofarma. (2009). *Benzalconio Cloruro Solución al 50%*. Madrid: Acofarma Distribución S.A.
- Acofarma. (2009). *Clorhexidina Digluconato*. Madrid: Acofarma Distribución S.A.
- Akers, M. (2006). *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Londres: Pharmaceutical Press.
- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. (2006). *RD62:2006 hemodialysis applications*. AAMI.
- Banco Central del Ecuador. (2014). *Comercio Exterior*. Quito.
- Banco Central del Ecuador. (2015). *CONSULTA DE TOTALES POR NANDINA*. Quito: Comercio Exterior.
- Banco Central del Ecuador. (2015). *Consulta de totales por Nandina - País*. Quito: Comercio Exterior.
- Baxter. (2013). *0.9% Sodium Chloride Injection*. Mississauga: Baxter Corporation.
- Bevilacqua, A. (Noviembre de 2011). Survey of Pharmaceutical Water System Users on the Use of Non-Distillation Systems for the Production of WFI. *International Society for Pharmaceutical Engineering*, 31(6).
- Blue Spring Corporation. (2005). *COMBINATION REVERSE OSMOSIS EDI WATER PURIFICATION SYSTEM FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY*. Texas: Blue Spring Corporation.
- Brown, G., & Sallee, E. (1967). *Química cuantitativa*. Reverté: Madrid.
- Buck Scientific. (2011). *Users Manual*. Recuperado el 24 de Marzo de 2015, de <http://www.bucksci.com/catalogs/210-211-Users-Manual.pdf>
- Burguet, N. (2012). Valoración de endotoxinas bacterianas en el inyectable ácido zoledrónico mediante la prueba de lisado del amebocito de *Limulus*. *Revista Cubana de Farmacia*, 46(3).
- Business Review. (2014). Hospital de los Valles. *Business Review América Latina*.
- Castaño, J., & Orozco, C. (2008). METODOLOGÍA PARA EL DISEÑO DE CUARTOS LIMPIOS. *Scientia et Technica*, 187-192.
- Charles River. (2014). *Endotoxin and Microbial Detection*. California: Charles River Laboratories International, Inc.
- Chaverri, G. (1992). *Fundamentos de Química*. San José: EUNED.

- Chemwolo, A. (2012). *Packaging - overview and tips for assessment*. Beijing: WHO Prequalification Team – Medicines Assessment.
- Collentro, W. (2010). *Pharmaceutical Water: System Design, Operation, and Validation*. Londres: CRC Press.
- Costa, A. (2011). *Esterilización en empaques farmacéuticos*. Guayaquil: ESPOL.
- Dardel, F. (2014). *El intercambio iónico, principios básicos*. Suiza: Escuela Politécnica Federal de Zürich.
- ECOLAV. (2012). *Suero de lavado aqua*. Madrid.
- Ehrhardt, M., & Brigham, E. (2007). *Finanzas Corporativas*. Cengage Learning Editores.
- Espigares, M. (2010). *Precipitación Química - Ablandamiento del Agua*. Salamanca: Universidad de Salamanca.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (1998). *Maximum Shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution*. London: Human Medicines Evaluation Unit.
- European Pharmacopeia. (2005). *0169 WATER FOR INJECTIONS*. Strasbourg, Francia: European Pharmacopeia Monographs.
- Farmacopea Argentina. (2004). *Solución Isotónica Estéril para Irrigación*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.
- Food and Drug Administration. (1980). *ITG SUBJECT: REVERSE OSMOSIS*. Whashington: Drugs, Medical Devices and Diagnostic Products FDA.
- Food and Drug Administration. (1993). *High Purity Water System*. Washington: GUIDE TO INSPECTIONS OF HIGH PURITY WATER SYSTEMS.
- Food and Drug Administration. (2008). *Thimerosal in Vaccines*. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S.
- Food and Drug Administration. (2015). *National Drug Code Directory*. Obtenido de http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ndc/dsp_searchresult.cfm
- Gelman, F., Binstock, R., & Halicz, L. (2011). *Application of the Walkley-Black titration for organic carbon quantification in organic rich sedimentary rocks*. Jerusalem: The Ministry of National Infrastructures.
- General Electric. (1995). *Reverse Osmosis for WFI and PW*. Connecticut: GE Infrastructure Water & Process Technologies.
- Gennaro, A. (2003). *Remington Farmacia*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana.
- Health Canada. (2015). *Drug Identification Number (DIN)*. Obtenido de <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do>

- Hospital de los Valles. (2015). *Información Demanda Productos*. Quito.
- IMSS. (2015). *Soluciones Electrolíticas y Sustitutos del Plasma*. México D.F.: Gobierno de la República Mexicana.
- INEN. (2003). *AGUA. DETERMINACIÓN DE NITRÓGENO DE NITRATOS*. Quito: NORMA TÉCNICA ECUATORIANA.
- INEN. (2011). *NTE INEN 1108 Agua Potable. Requisitos*. Quito: Instituto Ecuatoriano de Normalización.
- INEN. (2013). *CALIDAD DEL AGUA — DETERMINACIÓN DE COBALTO, NÍQUEL, COBRE, ZINC, CADMIO Y EL PLOMO - MÉTODOS DE ESPECTROMETRÍA DE ABSORCIÓN ATÓMICA DE LLAMA*. Quito: NORMA TÉCNICA ECUATORIANA.
- Ingraham, J., & Ingraham, C. (1998). *Introducción a la microbiología II*. Madrid: Reverté.
- International Organization for Standardization. (1993). *ISO 11127-6:1993 Part 6: Determination of water-soluble contaminants by conductivity measurement*. Londres: ISO.
- ISO. (1999). *ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness*. Ginebra: International Organization for Standardization.
- Jornitz, M., & Meltzer, T. (2007). *Filtration and Purification in the Biopharmaceutical Industry*. Florida: CRC Press.
- Knepper, K. (2011). *Choosing Distillation for your Water Purification Applications*. Massachusetts: Thermo Fisher Scientific.
- Life. (2012). *Planta de producción - Inyectables*. Recuperado el 2015, de <http://www.laboratorioslife.com/index.php/compania/plantaproduccion/inyectables>
- LIRA S.A. (2014). *Suero fisiológico y suero QP*. Recuperado el 5 de Junio de 2015, de <http://www.liraec.com/suero-fisiologico.html>
- Lorenzoni, L. (2013). *Determinación de Carbono Orgánico y Nitrógeno Total disuelto*. Sevilla: Universidad de Sevilla.
- LT Technologies. (2015). *Advantages and Disadvantages of Different Water Purification Technologies*. Massachusetts: LT Product Guide.
- Magalhães, P., Lopes, A., & Mazzola, P. (2007). Methods of Endotoxin Removal from Biological Preparations: a Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 388-404.
- Massol, A. (2012). *Parámetros físico-químicos: Conductividad*. San Juan: Universidad de Puerto Rico Mayagüez.
- McNelis, K. (1998). Intradermal bacteriostatic 0.9% sodium chloride containing the preservative benzyl alcohol compared with intradermal lidocaine hydrochloride 1% for attenuation of intravenous cannulation pain. *American Association of Nurse Anesthetists*, 583-585.

- Mendez, M. (2005). En hospitales: Una buena ventilación puede determinar la supervivencia. *Acuire*, 10-11.
- Merck. (1989). *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. New Jersey: Wiley & Sons.
- Mercury Pharma International Ltd. (2013). *Pharmacokinetic properties of sodium chloride 0.9% solution for injection*. Londres: Electronic Medicines Compendium.
- Millipore. (2015). *Elix™ Essential 5, 8, 16, 24 Water Purification Systems*. Darmstadt: Merck Millipore.
- Ministerio de Salud Pública. (2015). *Información sobre el consumo a nivel nacional de productos de uso médico*. Quito: Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos.
- Moenne, I. (2013). *Dinámica de los Irrigantes*. Santiago de Chile: Universidad de Valparaíso.
- Moia, E., & Wheeler, F. (2000). El criterio de diseño de una sala limpia farmacéutica. *Industria Farmacéutica*, 55-63.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). *Guías para la calidad del agua potable*. Ginebra: Biblioteca de la OMS.
- Perdomo, R. (2004). Ensayo del lisado de amebocitos del Limulus (LAL). *Revista Cubana Farmacéutica*, 38.
- Pérez, L., & Zurita, I. (2010). Infecciones Intrahospitalarias: Agentes, Manejo Actual y Prevención. *Revista Científica Ciencia Médica*, 13(2).
- Pérez, R., & Rodríguez, P. (2009). *Tratamiento del agua para hemodiálisis*. Nefrología al día.
- Pfizer Pharmaceutical Company. (2012). *Sodium Chloride 0.9% Irrigation*. New York: Pfizer Inc.
- Pisa Farmacéutica. (2012). *La evolución y características de los contenedores de las soluciones inyectables de gran volumen*. México D.F.: Artículos Científicos.
- Plastics Europe. (2005). *General Chemical Resistance of PET*. Association of Plastics Manufacturers.
- Prestige Water Equipment Ltd. (2014). *PWEL Raw Water Break Tank*. Doncaster.
- PURETEC. (2009). *BasicS of Reverse Osmosis*. California: PURETEC Resources.
- Richardson, C., & Hebert, J. (2013). *Device for on-site Production of Sterile Water for Injection in a Disaster Zone*. Connecticut: Trinity College Digital Repository.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Sexta ed.). Londres: Pharmaceutical Press.
- SABIC EuroPetrochemicals . (2005). *Chemical Resistance of Polyethylenes*. Sittard - Holanda: SABIC EuroPetrochemicals BV.
- SAE. (2014). *Sector Ensayos - Laboratorio GUIJARRO LASA S.A*. Quito: Servicio de Acreditación Ecuatoriano.

- Shaparenko, E. (2010). *Commercial/Industrial Reverse Osmosis Systems*. Cincinnati : Aqua Technology.
- Sharma, V. (2004). Design, Qualification, and Validation of Water Systems. *Journal of Validation Technology*, 1-23.
- Shorrocks, S. (2000). *The exploration of tissue pH in wounds and its relationship to bacterial contamination*. Massachusetts: Worcester Polytechnic Institute.
- Silvetti, A. (1983). *Patente n° US4414202 A*. Estados Unidos.
- Sinnot, R., & Towler, G. (2012). *Diseño en Ingeniería Química*. Barcelona: Reverté.
- Sociedad Catalana de Farmacia Clínica. (2008). *Clorhexidina*. Cataluña.
- Superintendencia de Compañías y Valores. (2015). *Información General de la Compañía* . Quito.
- Sweadner, K., Forte, M., & Nelsen, L. (1977). Filtration Removal of Endotoxin (Pyrogens) in Solution in Different States of Aggregation. *Applied and Environmental Microbiology* , 382-385.
- The History of Water Filters. (2010). *Reverse Osmosis - Pros and Cons*. Obtenido de <http://www.historyofwaterfilters.com/reverse-osmosis-pc.html>
- United States Pharmacopeia. (1985). *USP29-NF24: Water for Pharmaceutical Purposes*. Pharmacopeial Forum.
- United States Pharmacopeia. (1985). *WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES*. Washington: Pharmaceutical Waters.
- United States Pharmacopeia. (2014). *Sterile Water for Injection USP 37–NF 32*. USP Convention.
- Valdivia, L. (1998). SENSIBILIDAD CUTÁNEA AL MERTHIOLATE. *Dermatología Peruana*, 23-26.
- Van der Vegt, A., & Govaert, L. (2000). *Polymeren, van keten tot kunstof*.
- Vessoni, T. (2002). Identification of bacteria in drinking and purified water during the monitoring of a typical water purification system. *BMC Public Health*, 1-11.
- Walas, S. (2001). *Chemical Process Equipment - Selection and Design*. Elsevier.
- Walkley, A., & Black, A. (1934). An examination of the Degtjareff method for determining soil organic matter, and a proposed modification of the chromic acid titration method. *Soil Science*, 29-38.
- Williams, K. (2007). *Endotoxins: Pyrogens, LAL Testing and Depyrogenation*. CRC Press: Florida.
- Williams, L., & Wilkins, P. (2006). *Volume 1 of REMINGTON THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY*. Londres: Pharmaceutical Press.
- World Health Organization. (2005). *Good Manufacturing Practices: water for pharmaceutical use*. Ginebra: WHO Technical Report Series.

Yalkowsky, S., Krzyzaniak, J., & Ward, G. (1998). Formulation-related problems associated with intravenous drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 787-796.

Yokogawa, X. (2013). *Reverse Osmosis Applications*. Yokogawa Corporation of America.