

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE FARMACIA

FA-9700

PRÁCTICA DIRIGIDA

Centro de práctica:

Calox de Costa Rica S.A.

Trabajo de investigación

Estrategia de mejora del proceso de secado de granulaciones húmedas en un
horno de lecho fluido en Calox de Costa Rica S.A.

Nombre del sustentante:

Daniel Alberto Murillo Ugalde

Carné:

B14647

Contacto:

damurillo057@gmail.com

Comité Asesor:

Tutor de la Empresa Farmacéutica: Clodimar Meza Meléndez

Tutor Académico, Facultad de Farmacia: Susana Vásquez Castro

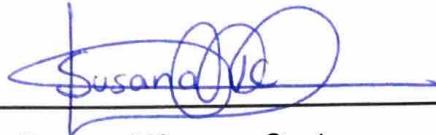
Coordinador de la Práctica Dirigida, Facultad de Farmacia: Jorge Pacheco Molina

Periodo de realización de la práctica dirigida:

Enero-Junio 2022

FIRMAS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

“Esta Práctica Dirigida fue aceptada por la Comisión de Trabajos Finales de Graduación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Licenciatura en Farmacia”



Dra. Susana Vásquez Castro

Tutor Académico de la Facultad de Farmacia



Dra. Clodimar Meza Meléndez

Tutor en la Empresa Farmacéutica Calox de Costa Rica S.A



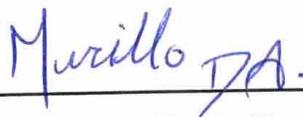
Dra. Jazmin Leiva Castro

Lector



Dr. Jorge Pacheco Molina

Coordinador de la Práctica Dirigida de la Facultad de Farmacia



Daniel Alberto Murillo Ugalde

Sustentante

RESUMEN

Referencia: Murillo, D. (2022). Estrategia de mejora para la optimización del proceso de secado de granulaciones húmedas en un horno de lecho fluido en Calox de Costa Rica S.A. Informe Final de Práctica Dirigida. Facultad de Farmacia. San José: Universidad de Costa Rica.

En el presente documento se muestran los datos tomados para conocer el comportamiento del proceso de secado en el horno de lecho fluido J. Bonals 180 de la empresa Calox de Costa Rica S.A, los parámetros de operación necesarios para la estandarización de un punto final de secado, causas que generan variaciones en el proceso y una estrategia de mejora en el proceso de secado.

Los parámetros necesarios para la estandarización de un punto final de secado fueron: temperatura de la corriente de aire de entrada constante, control de la humedad del aire de entrada, caudal de fluidificación constante, granulación de flujo libre y método de medición de humedad. Debido a que el comportamiento de estos parámetros, no se ajusta para implementar un método de detección de punto final de secado, es necesario proponer una estrategia de mejora.

A modo de mejoras, se confirma la intervención del lecho fluido como prioridad alta, la corrección de una inestabilidad en la base del carrito que genera cambios en el caudal, la instalación de un sistema de inyección de aire deshumidificado. Además, se postulan recomendaciones para el proceso de secado.

La Práctica Dirigida se encuentra conformada por el siguiente Comité Asesor: la Dra. Clodimar Meza Meléndez tutor del centro de práctica, la Dra. Dra. Susana Vásquez Castro tutor académico y el Dr. Jorge Pacheco Molina coordinador de la Práctica Dirigida.

Palabras clave: lecho fluido, humedad residual, secado, optimización

ABSTRACT

Reference: Murillo, D. (2022). Improvement strategy for the optimization of the wet granulation drying process in a fluid bed at Calox de Costa Rica S.A. Informe Final de Práctica Dirigida. Facultad de Farmacia. San José: Universidad de Costa Rica

This document shows the data taken to know the behavior of the drying process in the fluid bed oven J. Bonals 180 of the company Calox de Costa Rica S.A, the operating parameters necessary for the standardization of a drying end point, the causes that generate variations in the process and an improvement strategy in the drying process.

Parameters required for standardization of a drying endpoint were: constant inlet air stream temperature, inlet air humidity control, constant fluidizing flow rate, free-flow granulation, and moisture measurement method. Due to the fact that the behavior of these parameters is not adjusted to implement a detection method for the final drying point, it is necessary to propose an improvement strategy.

By way of improvements, the intervention of the fluidized bed is confirmed as a high priority, the correction of an instability in the base of the cart that generates changes in the flow, the installation of a dehumidified air injection system. In addition, recommendations for the drying process are postulated.

This intership is made up with the following Advisory Committee: Dra. Clodimar Meza Meléndez tutor of the practice center, Dra. Susana Vásquez Castro academic tutor and Dr. Jorge Pacheco Molina coordinator of the intership.

Keywords: fluid bed, residual moisture, drying, optimization

AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a mi familia, mi padre y mis hermanos por todo el sacrificio hecho para que yo pueda estar donde hoy estoy.

Agradezco a Kimberly Cordero, Michelle Álvarez y María José Herrera por ser tan buenas compañeras a lo largo de estos años en la Facultad de Farmacia.

A la Universidad de Costa Rica por forjarme con educación y carácter en quien soy actualmente.

A los docentes de la Facultad de Farmacia por la excelente formación, especialmente al Dr. Luis Esteban por su consejo.

Agradezco a todo el personal de la planta de sólidos en Calox de Costa Rica S.A. por hacer de mi práctica un proceso memorable de experiencia, aprendizaje y buenos momentos.

A Calox de Costa Rica S.A. por recibirme en el Departamento de Producción para realizar mi Práctica Dirigida.

A mis lectores, que quizás encuentren lo que buscaban en estas páginas.

Por último, quiero agradecer a mi mamá Ana Isabel Ugalde Delgado, quien me abrazó muy fuerte el primer día que partí hacia la UCR y quien perdió la batalla contra el cáncer. Que su memoria perdure por siempre.

ÍNDICE GENERAL

FIRMAS DEL TRIBUNAL EXAMINADOR	i
RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE ECUACIONES	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
PRÁCTICA DIRIGIDA	1
1. Objetivos	1
1.1. Objetivos Generales	1
1.2. Objetivos específicos	1
2. Antecedentes	2
3. Memoria de actividades realizadas en el centro de práctica	4
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	7
1. Título de Investigación	7
2. Justificación	7
3. Objetivos	9
3.1. Objetivo General	9
3.2. Objetivos Específicos	9
4. Marco Teórico	10
4.1. El proceso de secado.	10
4.2. Factores a tomar en cuenta en el proceso de secado.	12
4.3. El punto final de secado	14
5. Metodología	17
5.1. Revisión de las indicaciones propuestas en el manual de uso del horno de lecho fluido para determinar el punto final de secado recomendado para granulaciones húmedas.	17
5.2. Comparación de las mediciones vigentes empleadas en Calox de Costa Rica S.A. para la obtención del punto final de secado de las granulaciones	

húmedas respecto a las mediciones sugeridas por el fabricante del horno de lecho fluido. _____	17
5.3. Registro del proceso de secado empleando cinco productos farmacéuticos que requieran uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180. _____	18
5.4. Análisis de los datos obtenidos del proceso de secado para detectar posibles causas que generan variaciones durante el secado de distintas porciones de un mismo producto. _____	19
5.5. Desarrollo de una estrategia de mejora que permita optimizar el proceso de secado. _____	20
6. Resultados y Discusión _____	21
6.1. Revisión y comparación de las indicaciones propuestas en el manual de uso del horno de lecho fluido para determinar el punto final de secado recomendado para granulaciones húmedas y las mediciones vigentes empleadas en Calox de Costa Rica S.A. _____	21
6.2. Registro del proceso de secado empleando cinco productos farmacéuticos que requieran uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180. _____	25
6.3. Análisis de los datos obtenidos del proceso de secado para detectar posibles causas que generan variaciones durante el secado de distintas porciones de un mismo producto. _____	34
6.4. Elaboración de una estrategia de mejora que permita optimizar el proceso de secado. _____	39
7. Conclusiones _____	43
8. Recomendaciones _____	44
9. Referencias _____	45
10. Anexos _____	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Memoria de actividades realizadas durante el periodo de la Práctica Dirigida en Calox de Costa Rica S.A.....	4
Tabla II. Tiempos de secado de referencia y experimentales para los productos estudiados.....	23
Tabla III. Tipo de solución humectante y uso de malla calibradora en los productos estudiados.....	24
Tabla IV. Estrategia de mejora del proceso de secado en el horno de lecho fluido J. Bonals 180 en Calox de Costa Rica S.A.	39
Tabla V. Tabla de recolección de datos del producto a secar y operación de secado.....	47

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Fórmula de cálculo para obtener el ΔT	19
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curvas de secado teóricas. Izquierda: Contenido de humedad respecto al tiempo. Derecha: Velocidad de secado respecto al tiempo.....	11
Figura 2. Temperaturas del proceso de secado.....	11
Figura 3. Diagrama lateral del horno de Lecho fluido J. Bonals 180.	22
Figura 4. Horno de lecho fluido en funcionamiento.	25
Figura 5. Panel de control del horno de lecho fluido.	25
Figura 6. Temperaturas de secado para el producto PS1-A-1A.....	26
Figura 7. Temperaturas de secado para el producto PS1-A-1B.....	28
Figura 8. Temperaturas de secado para el producto PS3-C-1A.....	28
Figura 9. Temperaturas de secado para el producto PS3-B-1A.....	29
Figura 10. Diferencia de temperaturas de entrada y salida durante el secado del producto PS1-A-1B.	30
Figura 11. Tiempos de secado para el producto PS1.	31
Figura 12. Tiempos de secado para el producto PS2.	32
Figura 13. Tiempos de secado para el producto PS3.	32
Figura 14. Tiempos de secado para el producto PS4.	33
Figura 15. Tiempos de secado para el producto PS5.	33
Figura 16. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS1. ...	35
Figura 17. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS2. ...	35
Figura 18. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS3. ...	36
Figura 19. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS4. ...	36
Figura 20. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS5. ...	37
Figura 21. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-1A.....	48
Figura 22. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-1B.....	48
Figura 23. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-2A.....	49
Figura 24. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-4A.....	49
Figura 25. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-4B.....	50
Figura 26. Temperaturas de secado para el producto PS2-A-1A.....	50
Figura 27. Temperaturas de secado para el producto PS2-A-1B.....	51
Figura 28. Temperaturas de secado para el producto PS2-B-1A.....	51
Figura 29. Temperaturas de secado para el producto PS2-B-1B.....	52
Figura 30. Temperaturas de secado para el producto PS3-A-1A.....	52

Figura 31. Temperaturas de secado para el producto PS3-A-1B.....	53
Figura 32. Temperaturas de secado para el producto PS4-A-2A.....	53
Figura 33. Temperaturas de secado para el producto PS4-A-2B.....	54
Figura 34. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-1A.....	54
Figura 35. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-1B.....	55
Figura 36. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-2A.....	55
Figura 37. Temperaturas de secado para el producto PS5-A-1A.....	56
Figura 38. Temperaturas de secado para el producto PS5-B-1A.....	56

PRÁCTICA DIRIGIDA

1. Objetivos

1.1. Objetivos Generales

- 1.1.1. Aplicar los conocimientos, destrezas, habilidades y valores adquiridos en la carrera de Licenciatura en Farmacia, como complemento a la formación académica, con la finalidad de adquirir experiencia en un área específica de la profesión farmacéutica.
- 1.1.2. Ejecutar un proyecto de investigación que ayude a resolver un problema o necesidad en la compañía Calox de Costa Rica S.A.

1.2. Objetivos específicos

- 1.2.1. Impulsar la integración del estudiante en el ámbito laboral del campo farmacéutico para un desarrollo óptimo del ejercicio profesional futuro.
- 1.2.2. Expandir las destrezas y hábitos de observación, análisis, trabajo en equipo, disciplina, responsabilidad e investigación en la compañía Calox de Costa Rica S.A.
- 1.2.3. Involucrar al estudiante con el equipo de trabajo y profesionales afines para fomentar el intercambio de ideas, opiniones y criterios técnico-científicos asociados a la disciplina farmacéutica.
- 1.2.4. Desarrollar la capacidad investigativa del estudiante en la elaboración y ejecución de un proyecto de investigación.

2. Antecedentes

El proceso de formación de los farmacéuticos se ha caracterizado en muchos países por su formación universitaria donde adquieren conocimientos, habilidades y actitudes propias de la disciplina que posteriormente culmina con un periodo designado como práctica supervisada previo al ejercicio profesional.

La Universidad de Costa Rica, establece en el Reglamento de Trabajos Finales de Graduación (RTFG) que para obtener el grado de Licenciado es necesario cumplir con todos los requisitos contemplados en el Estatuto Orgánico, en los planes de estudio correspondientes, y realizar un trabajo final de graduación (1). Una de las modalidades aprobadas de trabajo final de graduación para la obtención del grado académico de Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Costa Rica, es llevar a cabo una Práctica Dirigida.

Las empresas farmacéuticas en Costa Rica, tanto nacionales, como transnacionales, reciben estudiantes interesados en realizar la Práctica Dirigida en el área de la Farmacia Industrial y ofrecen muchas posibilidades para el desarrollo de proyectos cortos de investigación. En estos Centros de Práctica, los estudiantes son capaces de emplear los conocimientos adquiridos durante su carrera y así plantear soluciones a problemas específicos, empleando técnicas y métodos de investigación relativos a su disciplina, además que se enfrentan a actividades propias del quehacer farmacéutico, de manera que fortalecen las destrezas necesarias que les permiten desarrollarse como futuros profesionales.

La actividad de un departamento de producción dentro del área de la Farmacia Industrial se encarga de ejecutar de la forma más segura y eficiente todas las operaciones enfocadas en la fabricación de medicamentos, cumpliendo normativas de calidad de la producción, con el fin de que los medicamentos fabricados se encuentren dentro de especificaciones.

El Departamento de producción de Calox de Costa Rica permite el desarrollo de proyectos de investigación relacionados con la optimización de Procesos de manufactura y el cumplimiento de normativas y especificaciones de estos procesos,

de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes, todo lo cual es una gran oportunidad de aprendizaje y experiencia para los estudiantes, así como para la compañía, ya que le brinda una solución en algún campo que requiere reforzamiento y actualización.

Lo anterior permite alcanzar una integración de conocimientos teóricos-prácticos mediante la realización de diversas tareas relacionadas con la producción de medicamentos.

El presente documento plasma el Plan de Práctica Dirigida que desarrollará el estudiante DANIEL ALBERTO MURILLO UGALDE en la compañía Calox de Costa Rica.

La Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica forma a los futuros profesionales en Farmacia en la dimensión tecnológica del medicamento a través de diversos cursos que abarcan conceptos de fisicoquímica farmacéutica, química orgánica, química analítica, farmacotecnia y biofarmacia, que son fundamentales para el quehacer del profesional en Farmacia en la industria del medicamento.

El estudiante deberá realizar un informe final de práctica dirigida que, en el caso de la Facultad de Farmacia, incluye un trabajo de investigación, el cual está dirigido a resolver un problema, situación o requerimiento de la compañía farmacéutica o laboratorio que lo recibe.

Este plan de Práctica Dirigida pretende no solo la integración y reforzamiento de los conocimientos que los estudiantes han adquirido durante sus años de carrera, sino también pretenden promover la capacidad investigativa por medio de este trabajo de investigación que ellos deben realizar y presentar al final de la práctica como lo han hecho estudiantes en años anteriores, según puede constatar en diferentes informes de labores de la Facultad de Farmacia.

3. Memoria de actividades realizadas en el centro de práctica

Tabla I. Memoria de actividades realizadas durante el periodo de la Práctica Dirigida en Calox de Costa Rica S.A.

Actividad Realizada	Habilidades, destrezas y conocimientos adquiridos en la Práctica Dirigida.
Inducción sobre generalidades de la empresa, salud ocupacional, buenas prácticas documentales y buenas prácticas de manufactura.	<p>Se aprende sobre los valores de la empresa y el clima organizacional de la misma.</p> <p>Se informa sobre las medidas de seguridad a seguir, así como la importancia de las labores del departamento de salud ocupacional.</p> <p>Se refuerzan aspectos de buenas prácticas de manufactura y los procesos de trazabilidad documental de la empresa.</p>
Recorrido a la planta de producción de sólidos.	<p>Se realiza una visita guiada en las áreas de producción de la planta de producción de sólidos.</p> <p>Se informa sobre los equipos que hay en cada área, su función y la distribución lógica de los mismos en el proceso productivo.</p>
Lectura de Procedimientos Operativos Estándar (POE).	<p>Se aprende la manera correcta de llevar a cabo ciertos protocolos de la empresa.</p> <p>Se conoce a detalle procedimientos de limpieza, uso de equipos y procesos productivos en la planta de producción de sólidos.</p>
Reconocimiento de diferentes operaciones unitarias.	<p>Se llevó a cabo la observación de las operaciones unitarias de granulación, secado, mezcla, compresión, encapsulado, recubrimiento y acondicionamiento primario en la planta de sólidos y generalidades sobre el correcto uso de los equipos en cada área.</p>

<p>Verificación y autorización de materias primas y productos en proceso. Revisión y entrega de procedimientos de manufactura y fotopolímeros.</p>	<p>Se aprende el proceso adecuado para verificar y autorizar tambos de materia prima provenientes de dispensado y producto en proceso, para ser asignados a las diferentes áreas de la planta de producción de sólidos.</p> <p>De igual manera la entrega de los procedimientos de manufactura para cada operación unitaria.</p>
<p>Revisión de documentación.</p>	<p>Se lleva a cabo la revisión de porcentajes de rendimiento y otros cálculos de los diferentes procesos de producción.</p> <p>Ingreso y análisis de los datos de granulometrías en la base de datos para autorización del proceso de tableteo.</p> <p>Se comprende la importancia de la trazabilidad de los procesos productivos.</p>
<p>Aplicación de capacitaciones al personal de la planta de producción de sólidos.</p>	<p>Se llevan a cabo entrega de POE's y evaluaciones de los mismos a los operarios de la planta. Se revisan las respuestas y se registran en la base de datos de la empresa las capacitaciones efectuadas.</p> <p>Se comprende la importancia de la capacitación continua y se aprenden aspectos de manejo de personal desde el puesto de supervisión.</p>
<p>Observación de la elaboración del informe mensual al ICD.</p>	<p>Se observan los pasos a seguir para la presentación del informe mensual de sustancias precursoras solicitadas por el ICD.</p>
<p>Observación del procedimiento a seguir ante la presencia de no conformidad en un producto.</p>	<p>Se aprende sobre el proceso de apertura de desviaciones en la manufactura de un producto y los protocolos a seguir para identificar la causa probable de dicha desviación y las acciones correctivas y preventivas relacionadas a dicha desviación.</p>

<p>Realización de controles de proceso para granulación y secado, mezcla, compresión, recubrimiento, y acondicionamiento primario.</p>	<p>Se llevan a cabo pruebas de desintegración, dureza, friabilidad, flujo, ángulo de reposo, granulometría, densidad aparente y por golpeteo, humedad y control de pesos en los procesos de tableteo y recubrimiento como parte de los controles necesarios para que el producto se mantenga dentro de especificaciones.</p> <p>Se comprende la importancia de los controles durante todas las etapas de los procesos de manufactura</p>
<p>Observación de la reformulación de un producto que exhibe comportamientos no deseados durante el proceso de compresión.</p>	<p>Se aprende sobre el trabajo conjunto del área de producción y el departamento de investigación y desarrollo para el ajuste de formulaciones que presentan dificultades de compresión.</p> <p>Se comprende la importancia de la intervención de distintos departamentos para elaborar un producto con todos los estándares de calidad.</p>
<p>Observación de toma de muestras para cultivos microbiológicos.</p>	<p>Se aprende la importancia de los controles microbiológicos periódicos en áreas, equipos y operarios para asegurar los procesos de producción dentro de los límites establecidos por las autoridades sanitarias.</p>
<p>Observación y realización de pruebas para los ajustes iniciales en la compresión de tabletas.</p>	<p>Se aprende a realizar los ajustes iniciales a los equipos de tableteo previo a la compresión de cada lote.</p> <p>Se aprende sobre los ajustes necesarios para que un lote se elabore según las especificaciones establecidas en la formulación del producto.</p>

Fuente: Elaboración propia.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. Título de Investigación

Estrategia de mejora del proceso de secado de granulaciones húmedas en un horno de lecho fluido en Calox de Costa Rica S.A.

2. Justificación

En el proceso de manufactura de tabletas o cápsulas, la obtención de la mezcla con las características granulométricas requeridas para su adecuada compresión o encapsulado dependen del tamaño de los gránulos contenidos en la operación unitaria de mezclado.

Los insumos como el principio activo y los excipientes poseen tamaños de partículas diferentes por lo que se recurre a operaciones unitarias como la granulación húmeda. Finalizada esta operación, el producto se somete a un proceso de secado para la eliminación de la solución humectante y se pasa por un proceso de molienda para obtener las características granulométricas deseadas para cada producto.

La operación de secado es llevada a cabo en Calox de Costa Rica S.A. por un horno de lecho fluido, pero existen condiciones que dificultan determinar el momento en que se debe detener el secado para que garantice que el producto haya alcanzado la humedad residual requerida según las especificaciones de cada producto a elaborar.

Algunas condiciones que se han identificado que ocasionan una determinación de punto final de secado no estandarizado se nombran a continuación:

- a. Diferencias significativas en el tiempo de secado entre lotes de un mismo producto lo que se desvía del histórico.

- b. Determinación del tiempo de secado basado en criterios empíricos de los operarios.
- c. Tiempo de secado extendido al requerir 2 o más pruebas de humedad para alcanzar la humedad residual requerida del producto que repercuten en la planificación del área de producción y costos asociados al proceso.
- d. Uso de un termómetro IR para medir la temperatura del producto a través de la ventana del carrito.

Este tipo de situaciones generan una problemática que afecta distintas aristas en una compañía farmacéutica.

Un tiempo de secado prolongado para lograr la humedad requerida afecta la granulometría del producto, lo que podría generar problemas de flujo que conlleven a problemas en el proceso de compresión, o afectación de los atributos críticos de calidad del producto. Remediar estas situaciones requiere en algunos casos migrar el producto a otro equipo de compresión, o incluso retrabajos o reprocesos que pudieran repercutir en la entrega oportuna del medicamento al mercado Institucional o Privado.

Al momento de extender el secado a un producto, se expone por más tiempo a temperaturas altas puede repercutir en la estabilidad del medicamento, cuyo nivel de impacto se desconoce, pero aun así debe tomarse en cuenta las posibles consecuencias que trae la estabilidad de un medicamento desde el punto de vista financiero, comercial, regulatorio y de salud pública.

La presente investigación, busca llevar a cabo una revisión del proceso de secado con el fin de desarrollar una estrategia de mejora que a futuro pueda ser utilizada como insumo para estandarizar la manera de determinar el punto final de este en el horno de lecho fluido y así pueda alcanzarse la humedad residual requerida del granulado según las especificaciones de la fórmula maestra del producto. Esta estandarización es un paso fundamental para la validación del proceso de secado y los procesos siguientes a esta etapa. Además, aportará en la conservación de la calidad de los productos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

- 3.1.1. Proponer una estrategia de mejora que permita optimizar el proceso de secado de granulaciones húmedas para la obtención de la humedad residual requerida en el horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180 en Calox de Costa Rica S.A.

3.2. Objetivos Específicos

- 3.2.1. Revisar las indicaciones propuestas en el manual de uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180 para determinar el punto final de secado recomendado para granulaciones húmedas.
- 3.2.2. Comparar las mediciones vigentes empleadas en Calox de Costa Rica S.A. para la obtención del punto final de secado de las granulaciones húmedas respecto a las mediciones sugeridas por el fabricante del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180 para determinar el punto final de secado de granulaciones húmedas.
- 3.2.3. Registrar el proceso de secado empleando cinco productos farmacéuticos que requieran uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180 para observar el comportamiento del proceso de secado entre los distintos lotes y productos.
- 3.2.4. Analizar los datos obtenidos del proceso de secado para detectar posibles causas que generan variaciones durante el secado de distintas porciones de un mismo producto.
- 3.2.5. Elaborar un plan de mejora del horno de lecho fluido que sirva de insumo para la el desarrollo de un método de validación de la operación de secado.

4. Marco Teórico

4.1. El proceso de secado.

Un horno de lecho fluido es un equipo que permite secar un producto de granulación húmeda con tal que pierda el exceso de agua o de solvente no ligado durante su granulación; esto se logra cuando el lecho de partículas sólidas se pone en contacto con una corriente de gas ascendente, la suspensión resultante adquiere ciertas propiedades de flujo que los sólidos por sí solos no exhiben (2). El proceso de secado se va a llevar hasta alcanzar el contenido de humedad residual requerida, el cual puede diferir del contenido de humedad de equilibrio (3).

Los principales disolventes empleados en la humectación de los gránulos son agua y etanol. Dada la volatilidad del etanol, el secado de las granulaciones alcohólicas no supone un reto mayor, aunque sí existen consideraciones que deben tomarse en cuenta.

El contenido de agua de un producto o masa sólida en granulaciones acuosas se puede clasificar de dos formas: agua no ligada o agua libre y agua ligada. El agua libre se define como aquellas moléculas que no tienen un contacto directo con el sólido, y en consecuencia son más susceptibles a la evaporación respecto al agua ligada que se relaciona con las moléculas que interaccionan directamente con el sólido (4).

El proceso de secado tiene tres etapas o fases claramente diferenciadas (5–7). La primera etapa es una fase de calentamiento donde el aire de entrada choca con el producto en suspensión y se da una transferencia de calor por convección. En esta etapa la pérdida de humedad es inferior al de las etapas siguientes ya que el proceso carece de la energía necesaria para que las moléculas de la solución humectante sean volatilizadas y arrastradas por la corriente de aire (6). Dicho comportamiento puede observarse en las figuras 1 y 2. La figura 1 expresa en el segmento AB que la pérdida de humedad y la velocidad de secado se corresponden a la fase 1 de secado expresada en la figura 2.

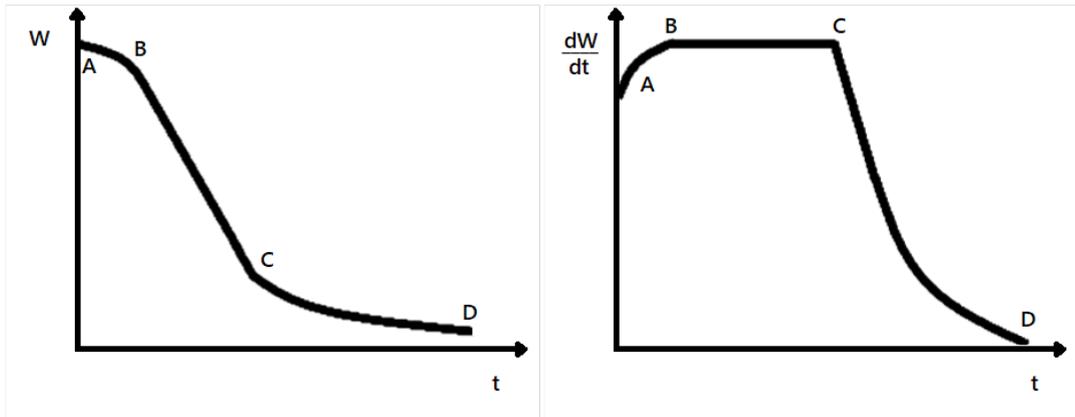


Figura 1. Curvas de secado teóricas. Izquierda: Contenido de humedad respecto al tiempo. Derecha: Velocidad de secado respecto al tiempo.

Fuente: Adaptado de Perry *et al*, 1997.

La segunda etapa consta de un periodo de temperatura constante donde ocurre la mayor pérdida de agua no ligada (o solución humectante, para ser más correctos) pues el producto alcanza la temperatura necesaria para evaporar el disolvente empleado en la granulación y los insumos sólidos no experimentarían mayores cambios de temperatura bajo condiciones de secado constantes hasta que se dé la evaporación del agua no ligada en el producto ya que el calor se consume de manera rápida por la evaporación del solvente (3,6,8).

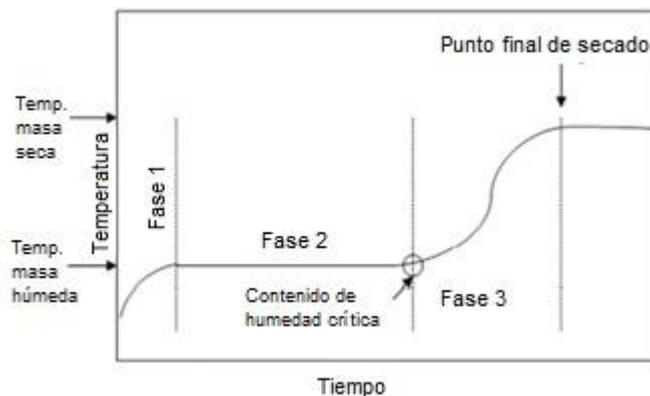


Figura 2. Temperaturas del proceso de secado.

Fuente: Traducido de Parikh DM. Bath fluid bed granulation. Capítulo 10.

En este periodo hay una tasa constante de pérdida de humedad que depende de tres factores (9):

1. El coeficiente de transferencia de calor o masa.

2. El área expuesta al medio de secado.
3. La diferencia de temperatura o humedad entre el fluido de calentamiento y la superficie humedad del sólido.

En la figura 2 se observa se observa el comportamiento de las temperaturas del proceso de secado (5). La fase 2 se mantiene hasta que se obtiene el contenido de humedad crítica o humedad de equilibrio, la cual corresponde con los segmentos BC de la figura 1.

La tercera etapa da su inicio cuando se alcanza la ya mencionada humedad de equilibrio. Esta humedad corresponde al momento donde se ha eliminado toda el agua no ligada, y el contenido de humedad del producto corresponde intrínsecamente al agua que está ligada al producto(7).

En esta etapa, la corriente de aire de entrada empieza a penetrar en los gránulos para eliminar ese contenido de humedad y el producto experimenta un aumento de temperatura. Ante estos aumentos de temperatura, la corriente de aire de salida experimenta una mayor temperatura en respuesta a una menor transferencia de calor con el producto. El segmento CD de la figura 1 representa esta etapa del secado y dichos aumentos de temperatura se reflejan en la figura 2.

El proceso se interrumpe hasta que alcanza la humedad residual requerida por las especificaciones establecidas en la formulación, ya que nunca el secado se lleva hasta el cero por ciento de humedad (3).

4.2. Factores a tomar en cuenta en el proceso de secado.

El producto granulado en mezcladores de alto cizallamiento como los rotogranuladores se secan preferentemente en lechos fluidos por tema de eficiencia y optimización del proceso (3). Durante el periodo de secado, se monitorea constantemente las temperaturas de aire de entrada, de salida y del producto, además de la humedad de entrada y salida.

Dilip M. Parikh (2017) describe una serie de desafíos que deben contemplarse durante el secado para lograr un producto adecuado. Entre ellos se rescatan:

4.2.1. Efecto del tamaño de partícula en el punto final de secado.

Tras la humectación, el granulado puede exhibir propiedades cohesivas, por lo tanto, es aconsejable pasar el producto humectado a través de una malla gruesa para subdividir esos trozos cohesivos en gránulos de flujo libre. Esto dará como resultado una mayor área superficial disponible para el secado, lo cual mejora la eficiencia del proceso pues se dará en menor tiempo. También puede minimizar el efecto "case hardening" de los gránulos donde la superficie exterior se seca, pero el centro del gránulo permanece húmedo, creando más problemas de procesamiento (3).

4.2.2. Minimizar la ruptura de gránulos.

Durante la fluidificación, se produce una mezcla intensa y una colisión de partículas del producto entre sí y colisiones contra el recipiente. Esto provoca ruptura y destrucción de los gránulos durante el secado lo cual reduce el tamaño de partícula y origina polvos finos que afectan el flujo del producto seco. Esta ruptura depende de la fuerza del gránulo formado, que es un reflejo de la cantidad y el tipo de aglutinante utilizado durante la granulación. Para minimizar este problema se ajusta la velocidad de las turbinas del lecho, las cuales buscan reducir el caudal o velocidad de fluidización en la etapa de secado. La generación de polvos durante el secado es intrínseca al contenido de agua, el tipo de aglutinante y el tiempo que se exponen los gránulos a la tensión generada por la fluidificación (3,10).

4.2.3. Minimizar la segregación del producto.

La uniformidad del contenido es un requisito importante en la manufactura de productos farmacéuticos, se logra con las operaciones unitarias de granulado y mezclado. Sin embargo, durante el secado se debe evitar la segregación, la cual ocurre cuando partículas más densas o de diferente tamaño y forma se depositan, separándose del resto del granel (6,11). La segregación del producto ya granulado durante el secado dependerá de las propiedades físicas de los ingredientes el

tamaño de partícula, la densidad, la fluidez, el tipo de disolvente y la resistencia y cantidad del aglutinante. Las propiedades del componente mayoritario del granulado tendrán el mayor impacto en que si se lleva a cabo o no la segregación. La minimización de la segregación forma parte del proceso de formulación del producto, pues la combinación de la solución humectante y condiciones de secado podría dar lugar a formas cristalinas alternas durante el proceso de secado (3).

4.2.4. Evitar el secado desigual de la granulación.

El control inadecuado del proceso de secado dará lugar a productos de calidad variable. Esto puede ocurrir si hay una variación en los tamaños de partícula, el disolvente, aglutinante, la densidad y el tamaño de partícula de los gránulos que se están secando. También se puede deber a la velocidad de fluidización desigual causada por bloqueos o fugas en el caudal de aire. Un aumento rápido de la temperatura del aire de salida puede indicar una fluidificación excesiva que no permite extraer humedad del producto y podría resultar en un secado no uniforme y un proceso ineficiente (3,12).

4.2.5. Secado de granulación no acuosa.

Generalmente los disolventes orgánicos, debido a su rápida evaporación del proceso, producen gránulos más pequeños que la solución acuosa. Se debe tener precaución en que el flujo de aire no recircule para evitar la explosión del disolvente. El secado acuoso es muy diferente del secado con disolvente orgánico. La baja presión de vapor, el alto calor de vaporización y el impacto de la humedad del aire de entrada se combinan para hacer que el secado acuoso sea más difícil que el secado de productos no acuosos (3).

4.3. El punto final de secado

En la industria farmacéutica para la operación de secado se describen varios métodos. Los métodos off-line (fuera de línea) requieren intervenir el equipo para realizar la toma de muestra, sin embargo existen métodos on-line (en línea) en los que la toma de muestra se realiza en simultáneo al proceso de secado (3,13).

A continuación, se describen los siguientes métodos para determinar el punto final de secado como prácticas comunes:

4.3.1. Métodos off-line o fuera de línea

4.3.1.1. Monitoreo de temperatura:

La práctica más común es monitorear la temperatura del aire de escape para indicar la eliminación de humedad no ligada y el aumento de la temperatura de escape o corriente de salida. El método consiste en extraer muestras del lecho al comienzo del secado y, posteriormente, en un intervalo de tiempo predeterminado, y analizar la muestra para detectar pérdidas en el secado (LOD, por sus siglas en inglés) utilizando un equilibrio de humedad. Al anotar la temperatura de escape en cada momento que se toma la muestra, se puede preparar una tabla que corresponde a la lectura de LOD. El procedimiento se lleva a cabo hasta que el producto se seca hasta obtener el contenido de humedad requerido. La temperatura de la corriente de salida en este punto se puede utilizar como punto final. Para asegurar la robustez de este enfoque, varios lotes tendrán que ser monitoreados y el nivel de humedad verificado contra la temperatura del aire de salida. Como alternativa, se podría utilizar un procedimiento similar para monitorear y registrar las temperaturas del producto y establecer una curva de secado análoga (3,14).

4.3.1.2. Medición de humedad:

Otro método basado en la temperatura para monitorear el secado consiste en estimar la humedad del aire que sale de la cámara de expansión del lecho comparando las temperaturas de la masa húmeda y la masa seca. Inicialmente, la humedad del aire que sale del secador es muy alta debido a la evaporación del agua de los gránulos durante el secado. A medida que los gránulos se secan, la humedad del aire de salida disminuye y el punto final de secado se produce cuando la humedad del aire de entrada y salida se acerca al mismo valor (3).

4.3.1.3. Otros métodos off-line:

Los análisis fuera de línea (como LOD en un horno, valoraciones de Karl Fisher y cromatografía de gases) son más precisos a la hora de medir la humedad residual, pero aumentan significativamente el tiempo del ciclo de secado. Estos

métodos presentan la desventaja que son susceptibles a las condiciones de operación del horno ya que las malas condiciones de fluidificación dentro del lecho podrían originar lecturas variables por una fluidificación desigual. Además, la necesidad de un muestreo manual puede dar lugar a posibles problemas de seguridad e higiene industrial, como la exposición de los operarios a medicamentos potentes.

4.3.2. Métodos on-line o en línea

4.3.2.1. Infrarrojo cercano (NIR)

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) se ha utilizado para monitorear el secado midiendo el contenido de humedad del aire que se mueve a través del secador y, más comúnmente, midiendo el contenido de humedad de los gránulos dentro de la cama. Cuantificar el agua en la mayoría de los compuestos es muy fácil y directo con NIR. Esto se debe al hecho de que el agua es el compuesto más sensible que se puede medir por NIR. La mayoría de los compuestos se pueden detectar de manera confiable hasta 0.05% - 0.1%, mientras que la sensibilidad al agua es aproximadamente un orden de magnitud mejor. Los espectros NIR se caracterizan por picos anchos y superpuestos que a menudo son visualmente difíciles de interpretar y pueden no ser específicos del enlace. Por lo tanto, la determinación de las propiedades químicas y físicas por NIR implica el uso de herramientas de calibración multivariante para modelar la propiedad de interés (3,15,16).

5. Metodología

5.1. Revisión de las indicaciones propuestas en el manual de uso del horno de lecho fluido para determinar el punto final de secado recomendado para granulaciones húmedas.

Para la revisión de las indicaciones propuestas para determinar el punto final de secado del horno de lecho fluido se revisó el Manual de Uso suministrado por el fabricante al momento de la adquisición del equipo.

5.2. Comparación de las mediciones vigentes empleadas en Calox de Costa Rica S.A. para la obtención del punto final de secado de las granulaciones húmedas respecto a las mediciones sugeridas por el fabricante del horno de lecho fluido.

Para la comparación entre las mediciones vigentes se revisó lo establecido en los procedimientos de manufactura de Granulado y Mezcla de cinco productos farmacéuticos. De ahí se tomaron las especificaciones y/o datos de referencia correspondientes a la operación de secado. La información recolectada corresponde a:

- a. Detección del punto final.
- b. Referencias sobre el tiempo de secado.
- c. Solución humectante.
- d. Empleo de malla calibradora tras granulación.

Se compararon los métodos de detección del punto final de secado que sugiere el fabricante contra el vigente empleado en Calox de Costa Rica S.A. Adicionalmente, se tomó la información referente al tiempo de secado de los cinco productos farmacéuticos que posteriormente fue comparada con el tiempo real que fue requerido para secar los mismos productos.

La elección de los productos a comparar y que posteriormente se llevó el registro se hizo según la programación establecida por el área de planificación donde había tres o más lotes continuos. Esto con el fin de lograr el mayor registro

posible, pues los horarios de producción eran una limitante para obtener datos repetibles en un menor número de lotes.

Los datos fueron recopilados según la **Tabla V**, que se puede consultar en los Anexos. Los detalles de tiempo de secado y uso de malla se anotaban en el espacio de observaciones. Dicha tabla de recolección de datos también recopiló la información del proceso de secado que se abarca en el punto 5.3.

5.3. Registro del proceso de secado empleando cinco productos farmacéuticos que requieran uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180.

Para el registro del proceso de secado se hizo una supervisión directa del secado de los cinco productos farmacéuticos seleccionados posterior a su granulación húmeda. Para llevar a cabo la recolección de datos se elaboró un cuadro de recolección de datos donde se recopiló la siguiente información:

- Nombre del producto.
- Número de lote.
- Fecha.
- Número de porción de secado.
- Masa de la porción de secado.
- Tipo de granulación (acuosa, alcohólica o hidroalcohólica).
- Tiempo transcurrido en el secado.
- Temperatura/humedad de la corriente de entrada.
- Temperatura/humedad de la corriente de salida.
- Temperatura por producto medido con termómetro por infrarrojo.
- Temperatura de la corriente de salida posterior a los filtros.
- Tiempo de encendido/apagado de las resistencias que calientan la corriente de aire de entrada.

Se llevó a cabo el registro del proceso de secado en el horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180 a distintos tiempos según la duración histórica aproximada. Dado el objetivo general, el comportamiento del secado es de mayor interés hacia el final del proceso pues ahí es donde se refleja la aproximación de temperaturas

de las corrientes de aire y el producto se declara seco. Por lo tanto, se hizo una toma de datos a intervalos amplios de tiempo al inicio del proceso y cuando se observaba un cambio en las temperaturas que sugiere el inicio de la etapa tres de secado, dicho intervalo se redujo a una toma cada minuto o cada treinta segundos inclusive (para tiempos de secado más cortos). Este intervalo representó el menor tiempo en que era posible recopilar los datos entre los distintos paneles de lectura en el área del horno.

5.4. Análisis de los datos obtenidos del proceso de secado para detectar posibles causas que generan variaciones durante el secado de distintas porciones de un mismo producto.

El análisis de los datos se realizó graficando la información obtenida durante el secado de los cinco productos farmacéuticos. Se obtuvieron gráficos de la temperatura de las corrientes de aire de entra y salida del horno, la temperatura del producto tomada por la pistola IR y la temperatura de la corriente de aire de salida del termómetro ubicado tras las mangas del horno. Todas estas temperaturas se registraron durante el tiempo de secado que demoró en alcanzarse la humedad residual requerida del producto. Cualquier paro operacional quedaba a criterio del operario del horno, tanto por cualquier fallo técnico, como por considerar que el producto había alcanzado la humedad declarada en las especificaciones de cada producto.

Para observar el comportamiento en el punto final de secado se hizo empleando el método off-line de monitoreo de temperaturas o método ΔT . Para ello, se calculó la diferencia de temperaturas entre la temperatura de la corriente de entrada y la temperatura de corriente de salida empleando el termómetro que se encuentra posicionado justo después de los filtros. Para ello, se empleó la siguiente fórmula:

$$\Delta T = \text{Temperatura CAE } (^{\circ}\text{C}) - \text{Temperatura CAS } (^{\circ}\text{C})$$

*Donde: CAE es la corriente de aire de entrada
CAS es la corriente de aire de salida*

Ecuación 1. Fórmula de cálculo para obtener el ΔT .

Finalmente, como parte de los procesos de asesoría farmacéutica que contrata la compañía Calox de Costa Rica S.A. se sometieron estos resultados a consulta por un asesor externo.

5.5. Desarrollo de una estrategia de mejora que permita optimizar el proceso de secado.

La elaboración de una estrategia de mejora se realizó como un proceso conjunto ante la revisión de los resultados obtenidos, observaciones del proceso de secado, el funcionamiento actual del equipo respecto a las condiciones de secado que ofrece en comparación de lo que debería ofrecer para realizar una estandarización del punto final de secado. Todo esto se presentó ante las jefaturas de producción, mantenimiento e investigación y desarrollo, supervisión de producción y gerencia de planta con tal de ir trabajando puntos clave que permitan ir optimizando el proceso de secado.

6. Resultados y Discusión

6.1. Revisión y comparación de las indicaciones propuestas en el manual de uso del horno de lecho fluido para determinar el punto final de secado recomendado para granulaciones húmedas y las mediciones vigentes empleadas en Calox de Costa Rica S.A.

Dentro de las indicaciones de uso, el fabricante refiere al método de temperaturas o ΔT para establecer el punto de final de secado que indica que “cuando las dos temperaturas se aproximen o se estabilice la diferencia, significará que se ha extraído la humedad del producto”(17), refiriéndose en este caso a las temperaturas de las corrientes de aire de entrada y salida de la cámara de expansión del horno. Para llevar a cabo dicho método es oportuno conocer dónde son sensadas las temperaturas en el horno de lecho fluido de la compañía Calox de Costa Rica S.A.

En la figura 3 es posible apreciar un diagrama del horno, el área con la letra **E**, corresponde a la zona donde se da el ingreso y salida del aire al horno, dicho espacio puede configurarse para que se dé recirculación del aire o bien que siempre esté ingresando aire nuevo a la cámara de expansión (identificada con la letra **F**), esto último corresponde a la configuración actual con que el lecho opera. Las flechas describen la ruta por donde el aire circula en el horno ingresando por **E**, pasando por las resistencias (**D**) donde el aire es calentado, luego su ingreso a la cámara de expansión (**F**) y por último regresa al área **E** donde es expulsado hacia afuera.

Las letras **A** y **C** corresponden a la ubicación de los sensores de temperatura de las corrientes de entrada y salida. **B** es la ubicación de un sensor de temperatura accesorio que ofrece una lectura digital de la temperatura de la corriente de aire de salida. Dicho termómetro es el recomendado para aplicar el método ΔT pues ofrece una temperatura del aire de salida de la cámara de expansión con menor ruido que si se empleara la temperatura tomada en **C** (14).

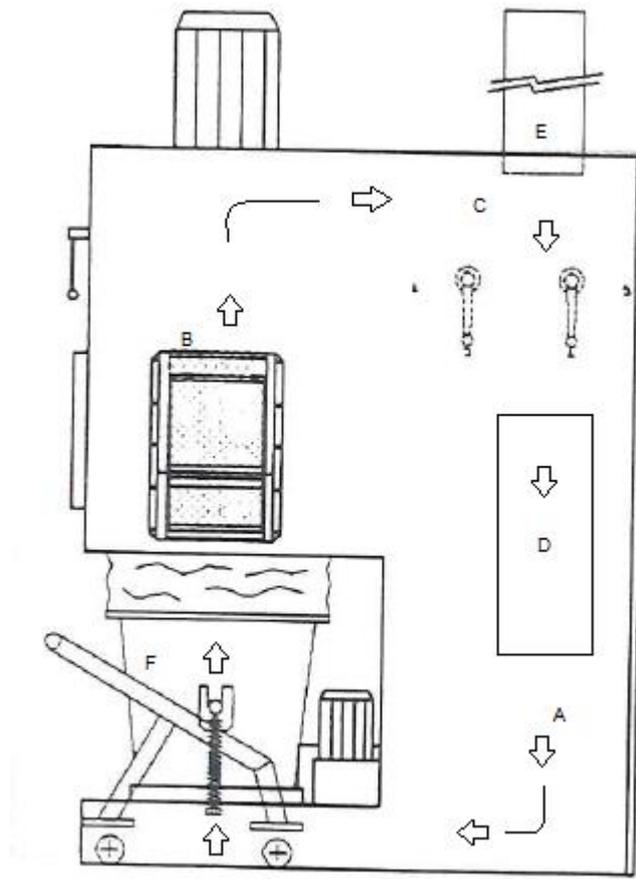


Figura 3. Diagrama lateral del horno de Lecho fluido J. Bonals 180.

Fuente: Modificado de Fluidair 180 Manual de Uso, 2009.

En los productos estudiados, los procedimientos ofrecen un rango de tiempo de secado como parámetro de referencia. Sin embargo, no existe un método adecuado para determinar el punto final de secado. El operador determina el punto final de secado, empleando la temperatura obtenida a través de la ventana de la cámara de expansión donde se da la fluidificación mediante el uso de un termómetro infrarrojo. Esta actividad se asemeja al método basado en el monitoreo de la temperatura del producto(14), sin embargo, no se ha sometido a ningún tipo de estandarización o validación.

De acuerdo a la información recolectada tanto en los procedimientos de manufactura como en las mediciones hechas, se ha construido la Tabla II sobre las mediciones vigentes en el secado de distintos productos farmacéuticos.

Tabla II. Tiempos de secado de referencia y experimentales para los productos estudiados.

Producto	Rango de referencia (minutos)	Tiempo medio de secado (minutos)	Rango de tiempo de secado real (minutos)
PS1	26 - 41	41,3	28 - 51
PS2	45 - 50	63	49 - 78
PS3	60 - 70	111	90 - 138
PS4	No tiene	36,8	35 - 39
PS5	74 - 137	117,5	80 - 142

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Ricas S.A.

Como se observa en el Tabla II los tiempos de secado se alejan de los parámetros de referencia establecidos por la compañía, estos fueron fijados en función a los registros históricos de secado, sin embargo, el modo de operar actual del horno provoca que los tiempos sean mayores a los registrados en los históricos, lo cual implica que el comportamiento de secado es distinto respecto al establecido en su momento en los procedimientos de cada producto. Adicionalmente, en el caso del producto PS4, este no cuenta con un parámetro de referencia, por tanto, se recurre a los datos históricos previos para que el operario lleve a cabo el secado.

Los productos farmacéuticos estudiados poseen procedimientos de granulación estandarizados, por lo tanto, los tiempos de granulación, cantidad de solución granulante y tamaños de lotes fueron constantes para un mismo producto, entonces se descartan variaciones que puedan ser atribuidas al proceso de granulación. Sin embargo, el uso de una malla calibradora al momento de descargar el producto no está incorporado para todos los productos, lo cual podría repercutir en una extensión en el tiempo de secado, debido a que no se puede asegurar uniformidad de la masa a secar.

A continuación, en la **Tabla III** se muestra el tipo humectación y el uso de malla calibradora para los productos estudiados.

Tabla III. Tipo de solución humectante y uso de malla calibradora en los productos estudiados.

Producto	Tipo de humectación	Uso de malla calibradora
PS1	Acuosa	4 mm
PS2	Acuosa	6 mm
PS3	Hidroalcohólica al 50%	10 mm
PS4	Acuosa	4 mm
PS5	Acuosa	No emplea malla

Fuente: Adaptado de los procedimientos de granulación y mezcla de CALOX de Costa Rica S.A.

El uso de una malla calibradora ofrece uniformidad en la granulación. Al momento de dividir una granulación en dos porciones de secado, ambas obtienen gránulos de flujo libre que facilitan un secado uniforme (3,5,18). En el caso del producto PS5, la ausencia de una malla calibradora provoca la primera porción de secado constituya gránulos de flujo libre principalmente, pero la segunda contiene el raspado de los gránulos que quedaron adheridos en el rotogranulador, los cuales expresan características físicas distintas a las obtenidas en la primera porción. Estos gránulos suelen ser de mayor tamaño y de mayor dureza, ocasionando un secado poco uniforme que podría requerir un mayor tiempo de secado y además la posibilidad de presentar el fenómeno de “case hardening”(3).

Otro aspecto importante de mencionar es que el producto PS3 posee un principio activo higroscópico que tendrá implicaciones en la curva de secado que se mostrará más adelante.

6.2. Registro del proceso de secado empleando cinco productos farmacéuticos que requieran uso del horno de lecho fluido J. Bonals Fluidair 180.

Para el uso de horno, se establece la temperatura de la corriente de aire de entrada, el tiempo, el intervalo en que se sacuden filtros o mangas de secado y la duración de las sacudidas. El monitor ofrece los datos de temperatura/humedad de las corrientes de entrada y salida, y la temperatura en la sección posterior de las mangas, la cual se toma desde el frente del horno, tal y como se puede observar en las figuras 4 y 5.



Figura 4. Horno de lecho fluido en funcionamiento.

Fuente: Calox de Costa Rica S.A.



Figura 5. Panel de control del horno de lecho fluido.

Fuente: Calox de Costa Rica S.A.

Las próximas figuras describen el comportamiento térmico durante el secado. Cuando se busca establecer un punto final basado en la aproximación de las temperaturas del aire de entrada y salida, es recomendable que los sensores de temperatura estén ubicados en sitios inmediatos anterior y posterior al contacto

con el producto, pues así describen de manera más precisa el cambio térmico tras el contacto con el producto (14). Por lo tanto, la diferencia de temperaturas entre las corrientes de aire se establece entre la temperatura de la corriente de entrada a la cámara de expansión del lecho y el termómetro digital que está colocado justo tras las mangas que filtran y permiten la salida del aire.

Durante el registro del proceso de secado, se puede observar, que independientemente del producto, las temperaturas de secado exhiben un comportamiento característico que se refleja en las figuras 6, 7, 8 y 9. Los gráficos de las demás porciones de secado pueden verse en el espacio de Anexos que contemplan de la figura 21 hasta la figura 38.

Como parte de la protección de datos de la compañía, para ubicar correctamente los gráficos de secado con un producto en específico se sigue la siguiente nomenclatura: PS0-X-0X, donde PS0 es el producto, X corresponde al lote y 0X al número de granulación y porción de secado. Ejemplo: PS1-A-1A corresponde al producto PS1, lote A, granulación 1 y porción de secado A.

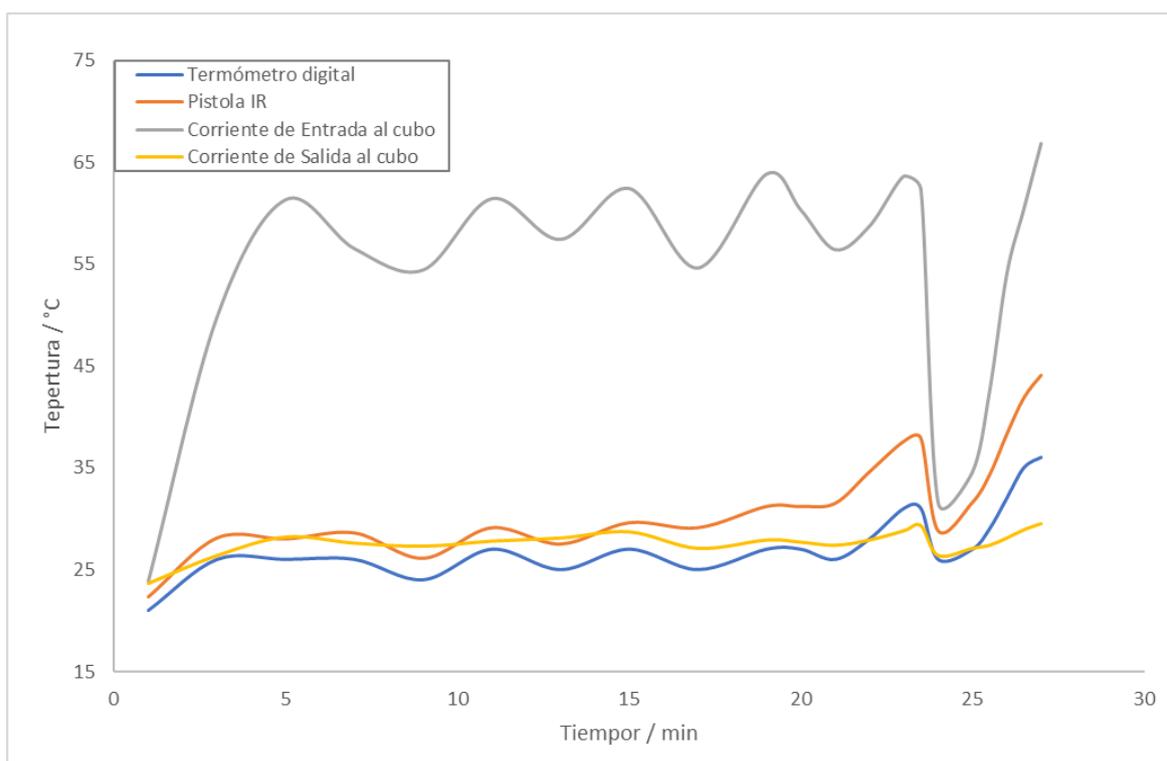


Figura 6. Temperaturas de secado para el producto PS1-A-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

Usualmente, una misma granulaci3n suele dividirse en dos porciones iguales (A o B) dada la capacidad de secado del carrito del lecho fluido. La figura 6 muestra las temperaturas de secado de la porci3n 1A para el producto PS1. Se puede evidenciar la fase de calentamiento en los primeros minutos, luego una fase donde no hay mayores variaciones de temperatura y por 3ltimo una fase donde el producto empieza a calentarse, hom3logamente como est3 descrito en la figura 2. Esta porci3n 1A refleja un momento en el minuto 24 que las temperaturas descienden, esto es debido a que se detuvo el secado por parte del operario para medir la humedad, posteriormente se reanuda el secado por 3 minutos adicionales hasta el minuto 27 donde nuevamente se midi3 la humedad del producto y al estar dentro de especificaci3n, se da por finalizado el secado.

En dicha figura 6 se puede apreciar que la interrupci3n del proceso implica la necesidad de que el producto vuelva a calentarse para extraer la humedad faltante. El hecho de interrumpir el secado a3ade ruido a los datos recopilados si se mantiene la intenci3n de estimar el punto final de secado mediante el m3todo de temperaturas. Adicionalmente, puede observarse que los cambios que se presentan a lo largo del tiempo en la temperatura de la corriente de aire de salida son m3s notorios en el sensor del term3metro digital ubicado tras las mangas respecto al sensor de la corriente de salida que est3 ubicado en una zona m3s medial.

La figura 7 corresponde a un secado donde no hubo interrupci3n del proceso ya que cuando se detuvo por parte del operario, la humedad resultante estaba dentro de las especificaciones del producto. Las temperaturas mostradas en dicha figura son un reflejo experimental del proceso normal de secado que se presenta en la figura 2, salvo la temperatura de la corriente de entrada que presenta un comportamiento oscilante permanente. Dicho comportamiento oscilante se debe al modo de operaci3n del equipo que enciende y apaga las resistencias seg3n la temperatura establecida para el proceso, cuando es inferior a la temperatura programada, se encienden y tras superar dicha temperatura se apagan y permanecen as3 hasta que la temperatura del aire vuelve a caer por debajo de programada.

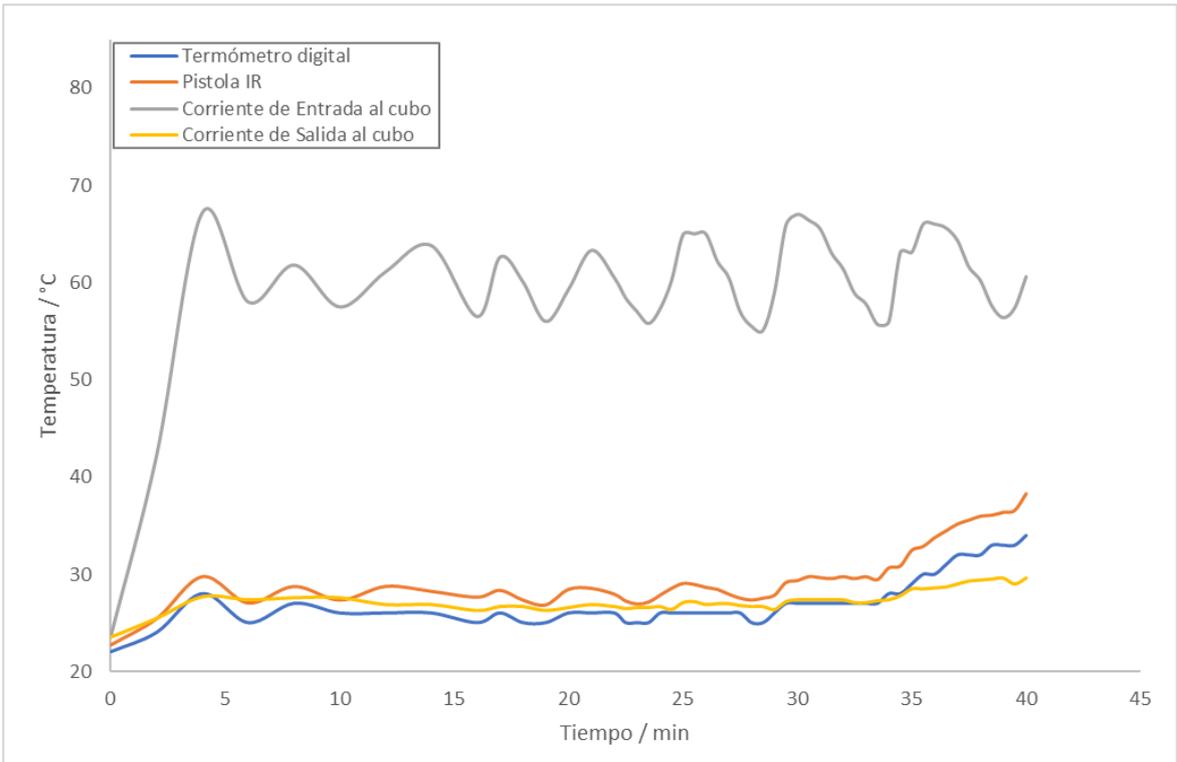


Figura 7. Temperaturas de secado para el producto PS1-A-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

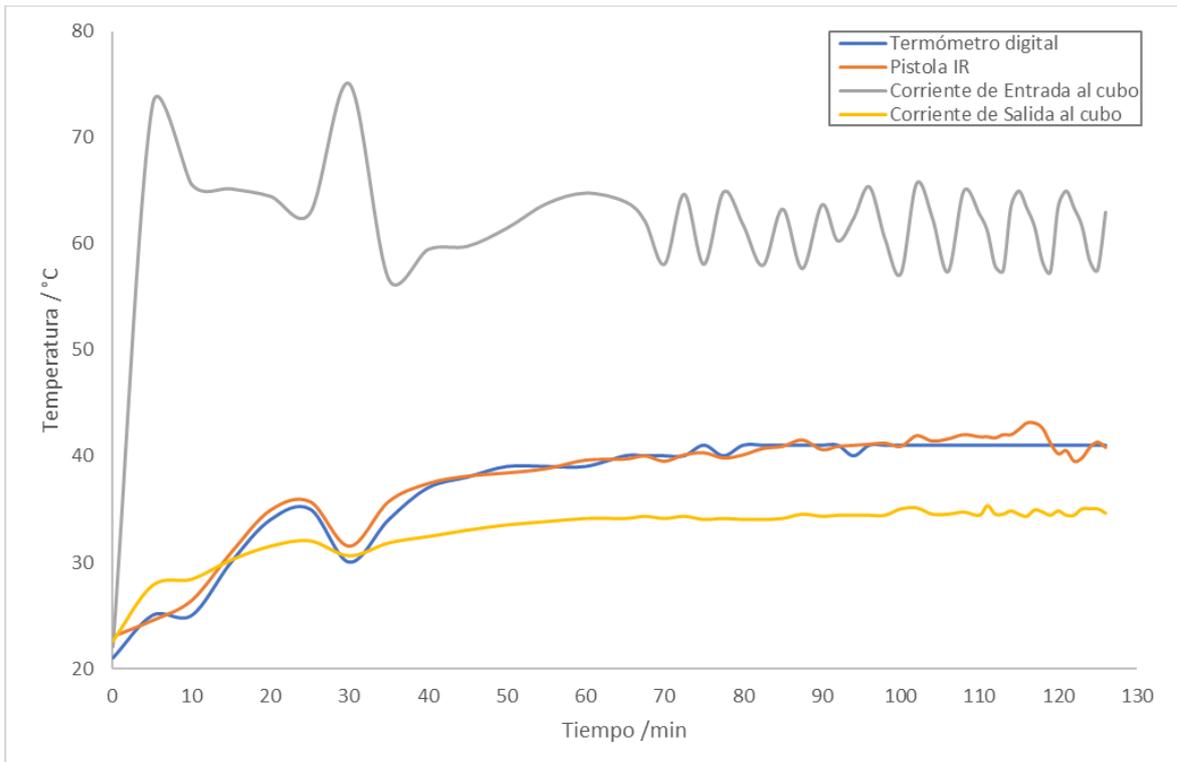


Figura 8. Temperaturas de secado para el producto PS3-C-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

En la figura 8 es posible observar un cambio cerca del minuto 30 donde hubo un enfriamiento, esto se debe a que se interrumpió el proceso para ajustar la posición del carrito en la base, por lo tanto, las resistencias estuvieron encendidas más tiempo para compensar la pérdida de calor provocada por la interrupción del proceso justificando el comportamiento de las curvas observadas.

En la figura 9 se contemplan interrupciones en el proceso que ya han sido mencionadas anteriormente: un ajuste del carrito en el minuto 30 y una medición de humedad en el minuto 90 que posteriormente se reanuda. Sin embargo, el producto PS3 posee un principio activo higroscópico en alta proporción, la eliminación de agua ligada en compuestos higroscópicos se da de forma gradual por lo tanto no es posible observar la etapa tres de secado en este producto y no se da la elevación de temperatura que se ha descrito anteriormente en los demás productos.

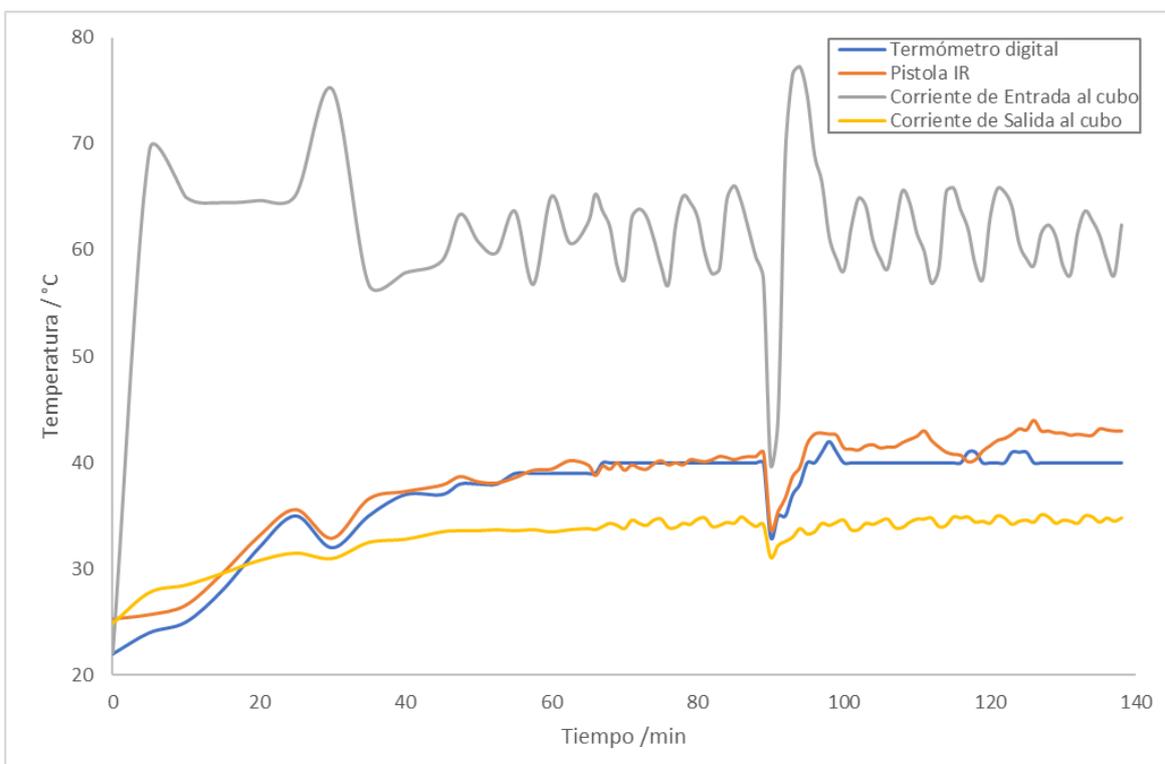


Figura 9. Temperaturas de secado para el producto PS3-B-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

En la Figura 10 se muestra el comportamiento general al aplicar el método ΔT para determinar el punto final de secado para el producto PS1. La tendencia observada es similar para los demás productos. El **diferencial entrada-digital** corresponde al ΔT entre la corriente de entrada y el termómetro digital ubicado en la zona posterior a las mangas o filtros de secado, y dicho comportamiento es el más cercano al real por lo que es el recomendado para mediciones futuras. El uso de temperatura de la corriente de salida que ofrece el panel de control no es recomendable pues está muy lejos del producto y podría representar valores menores por la pérdida térmica que se da con las superficies del horno durante su trayecto de salida.

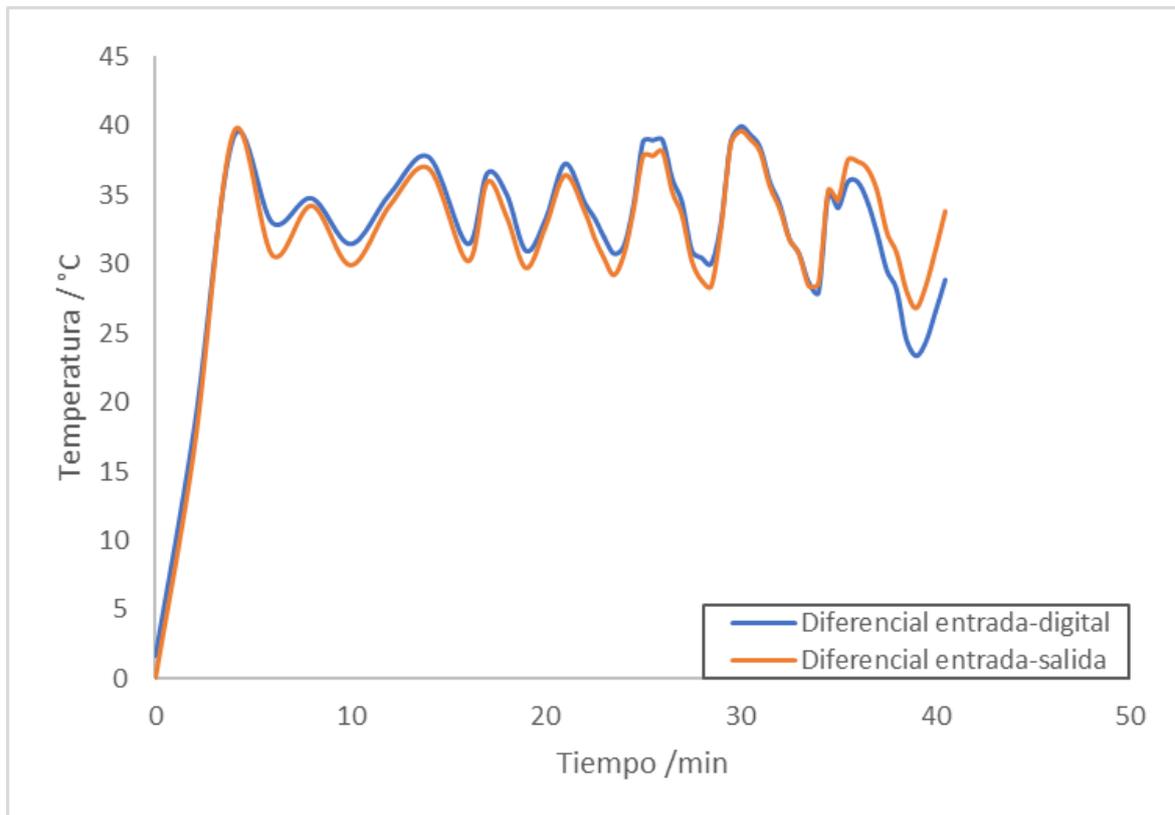


Figura 10. Diferencia de temperaturas de entrada y salida durante el secado del producto PS1-A-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

El uso del método de ΔT para determinar el punto final de secado requiere que la diferencia entre temperaturas sea cero o bien se acerque a cero, tal como indica el manual del fabricante dicha diferencia debe estabilizarse. De manera general se esperaría una caída al calcular las ΔT de las corrientes de aire de

entrada-salida hasta lograr un mínimo constante donde se declara el producto como seco (3,17,19).

Sin embargo, la curva oscilante está determinada por el mismo comportamiento de las resistencias que se encienden y apagan periódicamente para calentar el aire de entrada al lecho. Esta situación impide la aplicación del método ΔT para determinar el punto final de secado pues los mínimos mostrados corresponden al modo normal de operación del horno, por lo que no es posible determinar si se ha llegado al punto final o bien es solo la inercia del equipo operando tras el apagado de las resistencias que calientan el aire.

Otra situación presentada en los productos analizados es el tiempo de secado entre distintos lotes e incluso en distintas porciones de secado para un mismo lote, como se muestra a continuación:

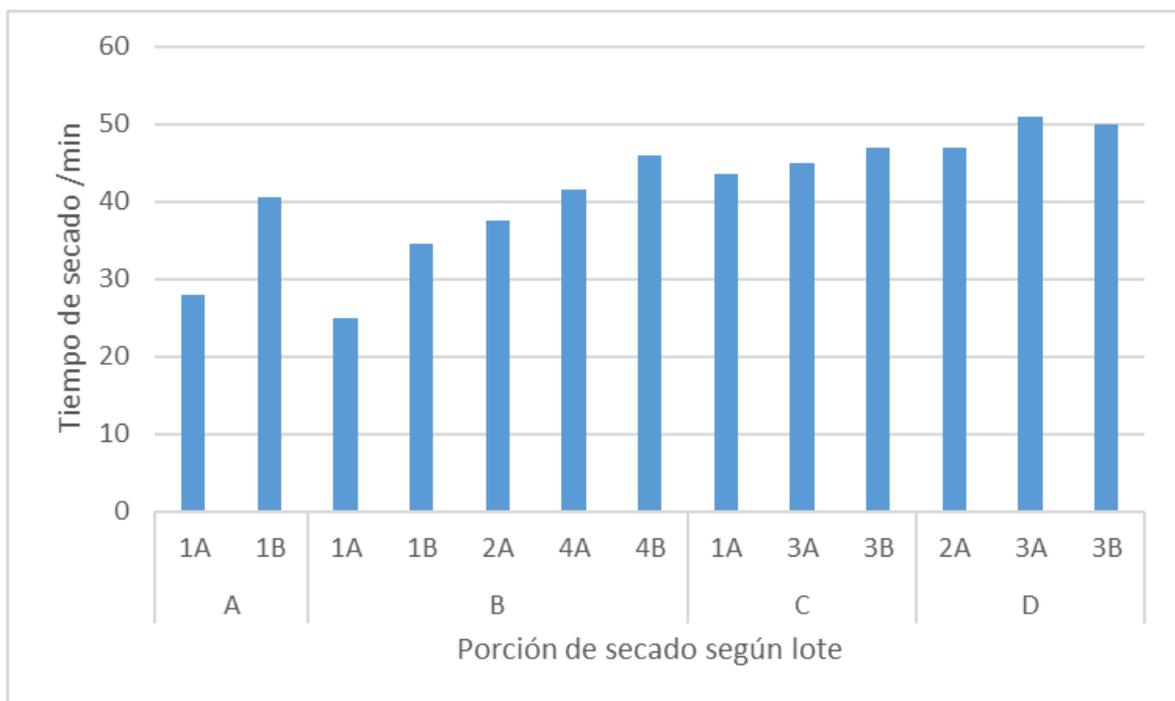


Figura 11. Tiempos de secado para el producto PS1.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

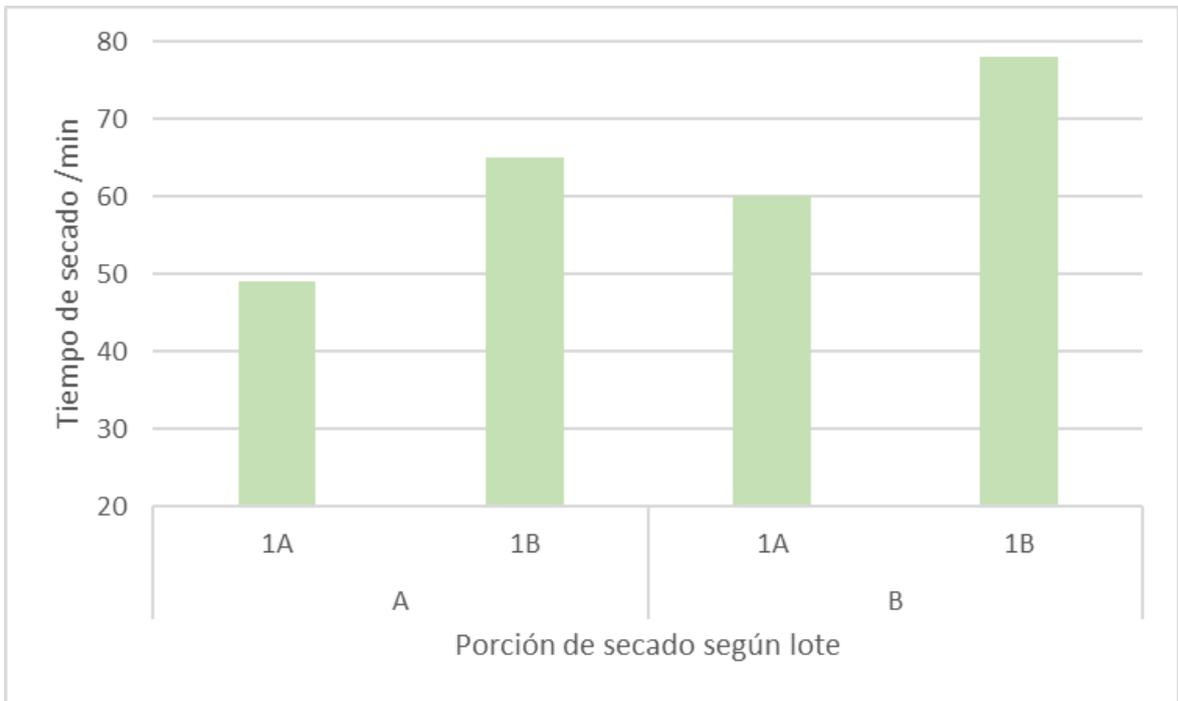


Figura 12. Tiempos de secado para el producto PS2.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

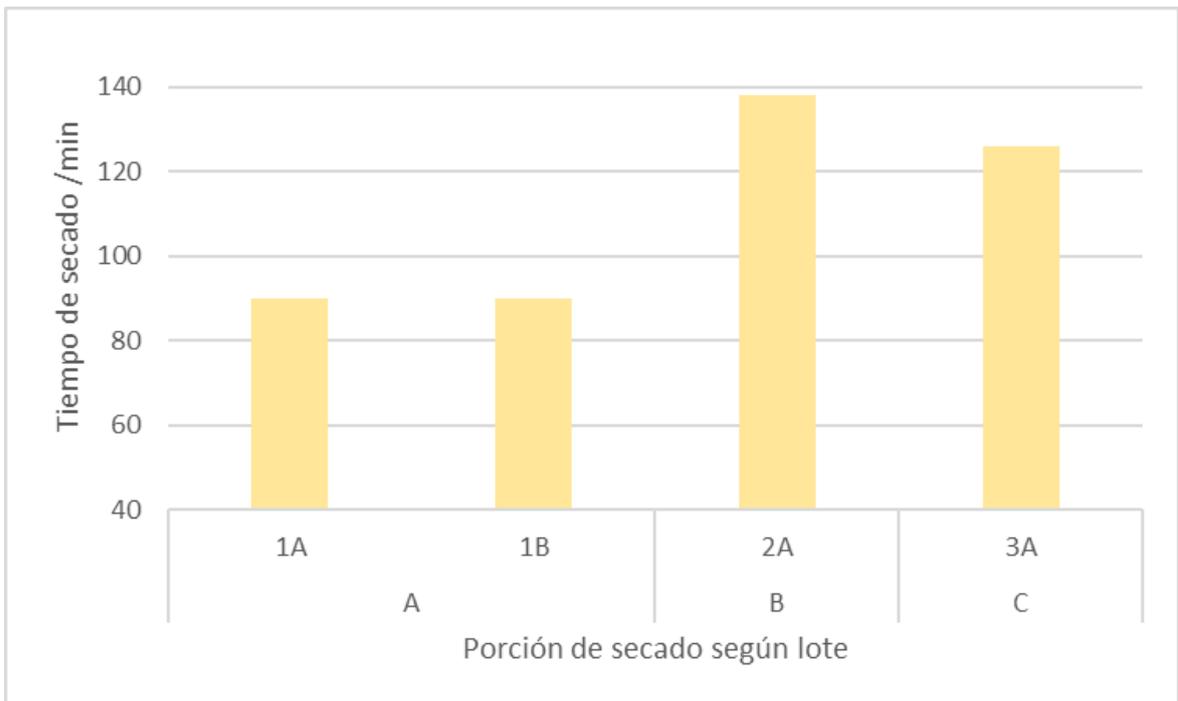


Figura 13. Tiempos de secado para el producto PS3.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

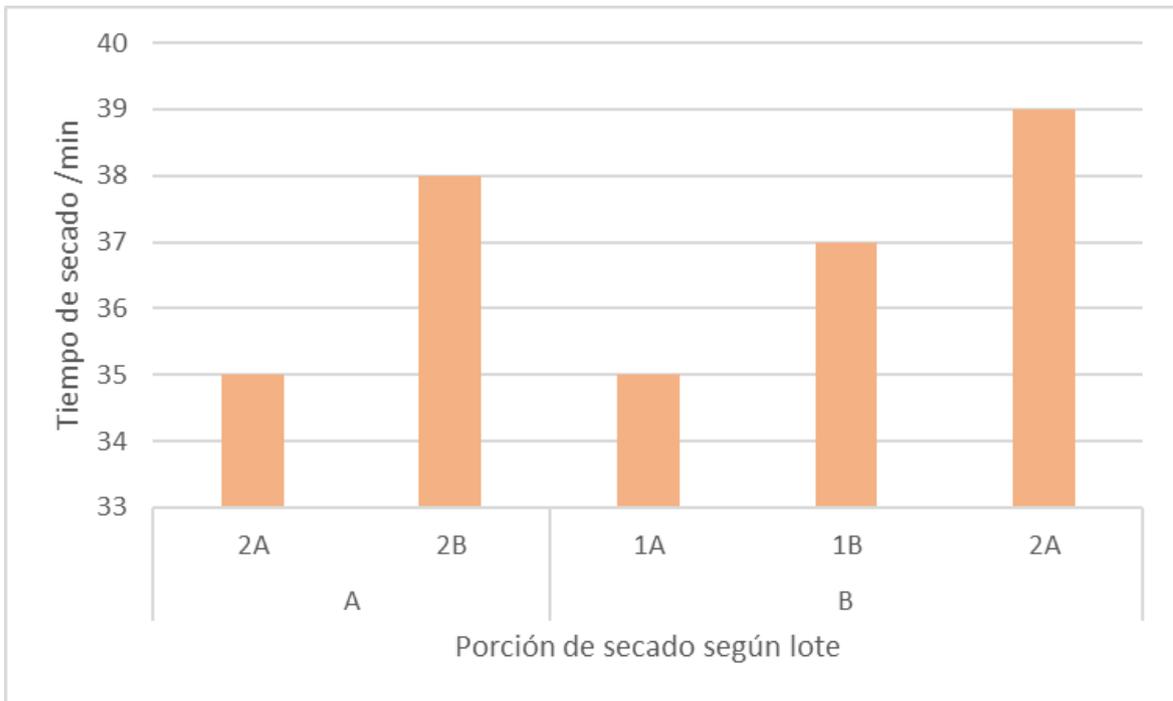


Figura 14. Tiempos de secado para el producto PS4.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

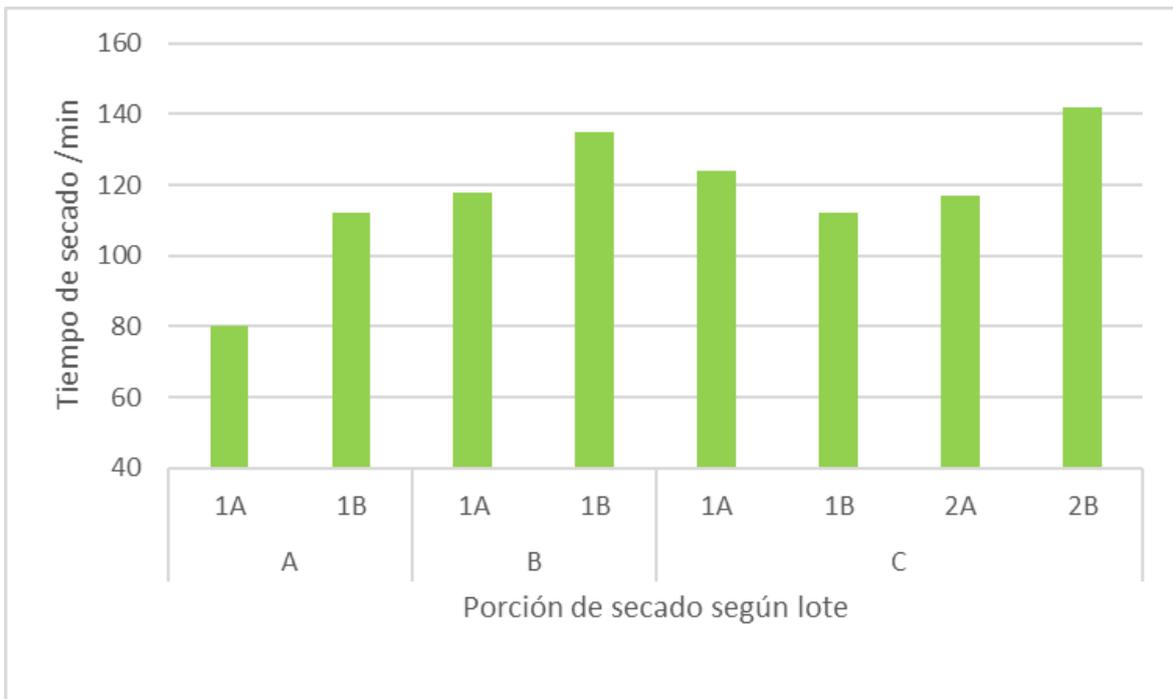


Figura 15. Tiempos de secado para el producto PS5.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

Las figuras 11, 12, 14 y 15 muestran un tiempo de secado claramente mayor en la segunda porción de secado (1B, 2B, 3B, etc.) respecto a la primera (1A, 2A,

3A, etc.) para una misma granulaci3n. Inclusive en el producto PS1 (figura 11) los tiempos de secado fueron aumentando paulatinamente conforme se avanzaba con los lotes de producci3n.

Esto se puede deber a que no existe un control de la humedad del aire que ingresa al horno, por lo que, si paulatinamente el aire se va cargando de humedad que trae es del ambiente, consecuentemente el tiempo de secado se extiende en las porciones posteriores.

Adicionalmente, la ausencia de malla calibradora en el producto PS5 posiblemente impacte en el tiempo de secado, sin embargo, no puede determinarse dicho impacto debido a que tambi3n hay una influencia de la humedad del aire de entrada.

6.3. An3lisis de los datos obtenidos del proceso de secado para detectar posibles causas que generan variaciones durante el secado de distintas porciones de un mismo producto.

Las siguientes figuras muestran la relaci3n entre el tiempo de secado que se llev3 cada una de las porciones de un mismo producto para alcanzar la humedad residual requerida respecto al valor de humedad alcanzado. Cada figura reporta los datos de un producto en espec3fico.

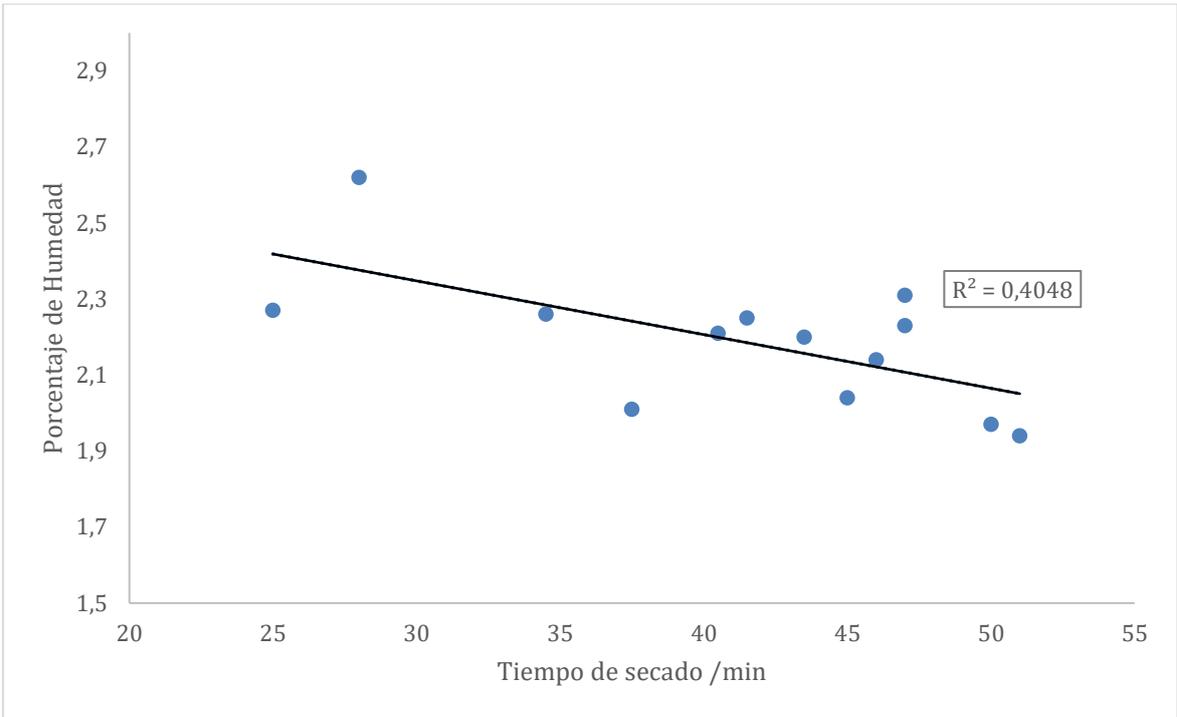


Figura 16. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS1.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

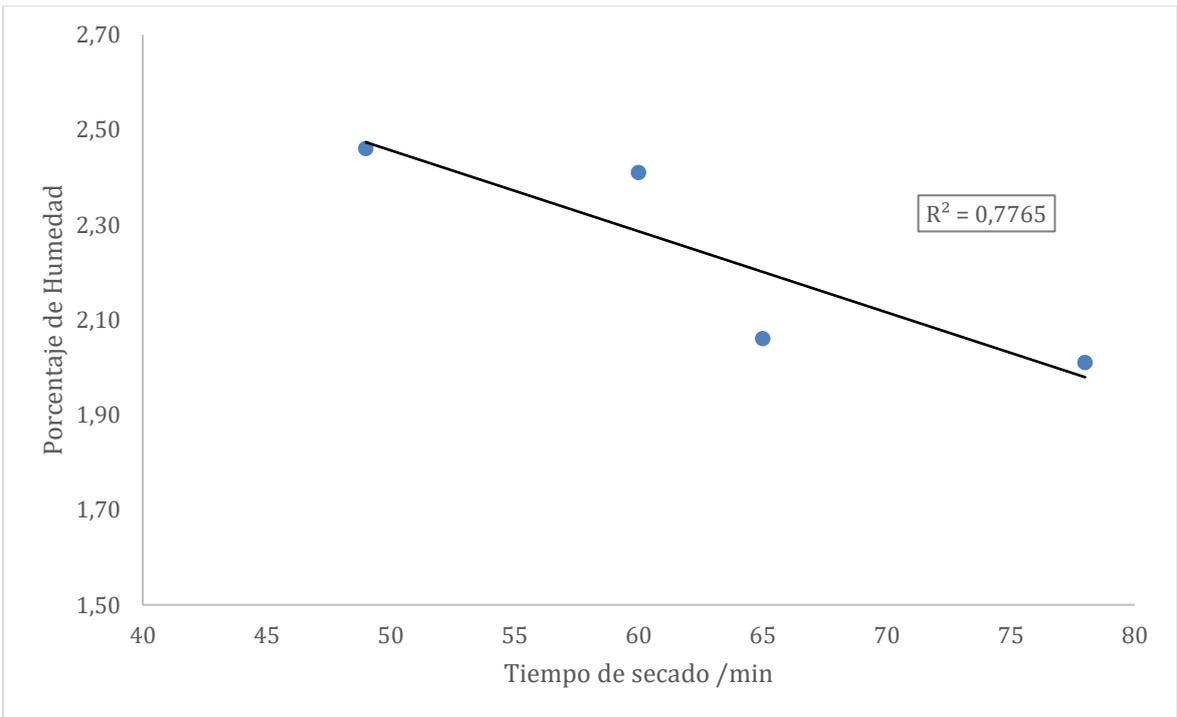


Figura 17. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS2.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

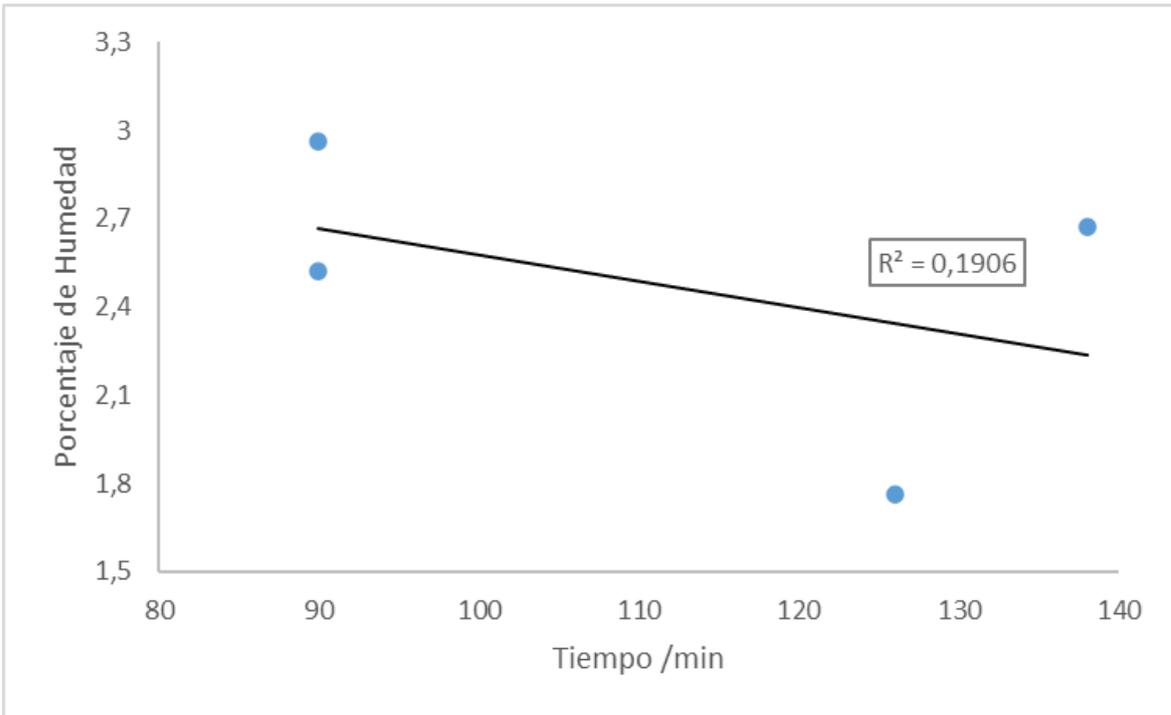


Figura 18. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS3.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

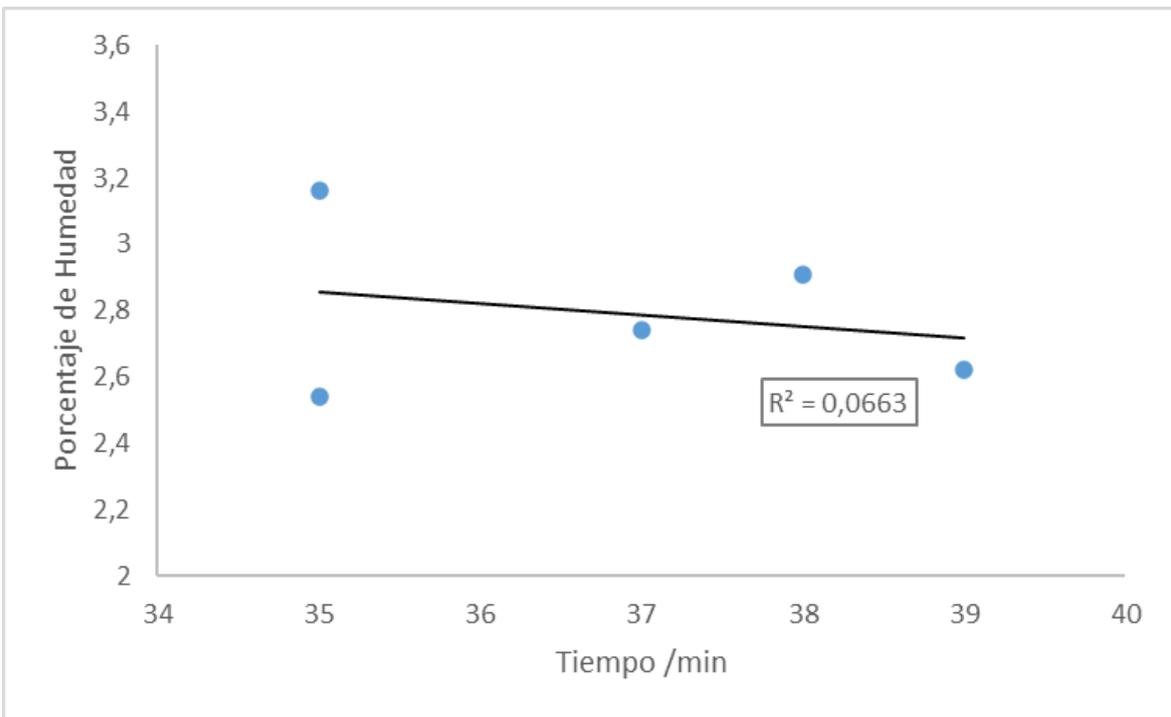


Figura 19. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS4.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

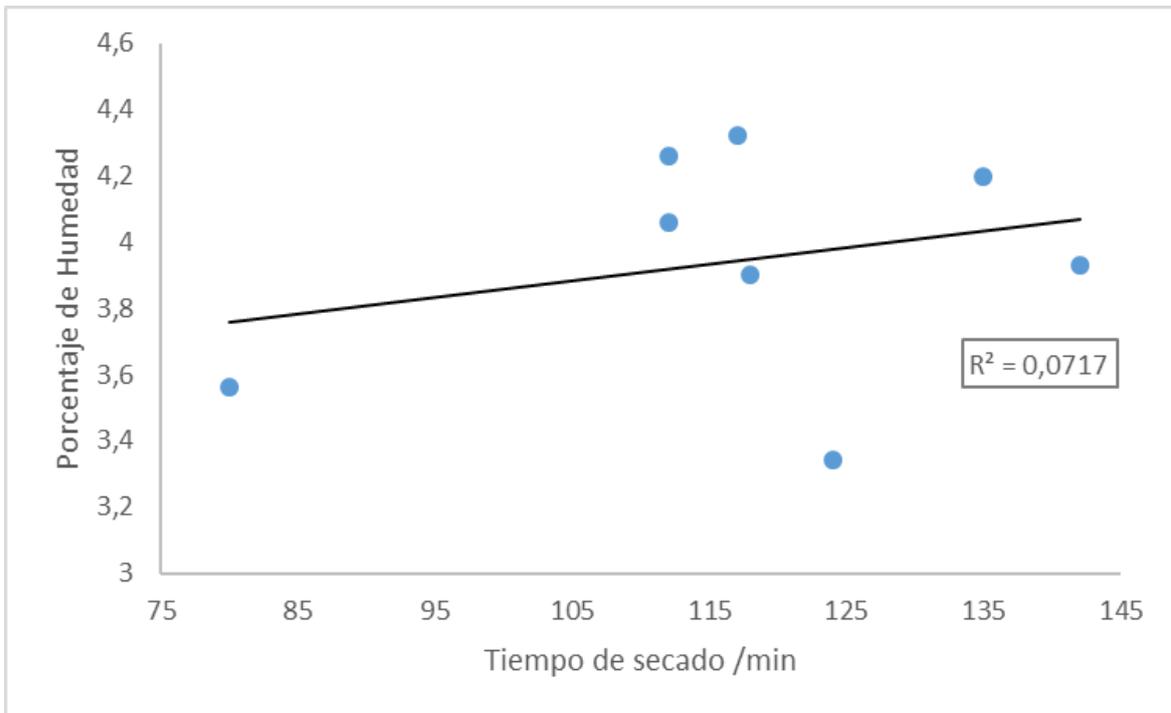


Figura 20. Relación tiempo de secado-humedad residual en el producto PS5.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

Una pendiente de secado se caracteriza por ser negativa ya que, a mayor tiempo de secado, la masa a secar va perdiendo humedad, por tanto, su humedad residual será menor conforme pasa el tiempo.

Cuando existe una fluidificación uniforme, la pérdida de humedad se daría también de forma uniforme. Cuando no se presentan condiciones ideales una misma masa sometida al proceso de secado podría eventualmente presentar áreas con distinta carga de humedad residual e incluso si existen diferencias en los tamaños de los gránulos, los de mayor tamaño podrían romperse durante la operación de molienda y liberar humedad al medio (20).

Según las condiciones actuales de operación del lecho fluido, al no existir correlación lineal entre el tiempo de secado y la humedad final tal y como se muestran en las figuras 16, 17, 18, 19 y 20 el tiempo no es una variable a emplear como parámetro de secado.

Adicionalmente, para porciones de un mismo lote sujetas a las mismas condiciones de granulación, implica que su tiempo de secado debería ser el mismo o similar (14). Al no cumplirse esta condición, sugiere que las condiciones de secado del horno se ven afectadas por otros factores a lo largo del proceso.

Dichas condiciones pueden ser que la humedad del aire de entrada varía y en estos casos aumenta conforme se van secando las porciones de producto. El aire al contener más agua, reduce la capacidad que tiene para extraer humedad del producto y con ello aumenta el tiempo necesario para llegar a determinado valor de humedad. Otro factor involucrado es el caudal de fluidificación, si no llega suficiente caudal (m^3/h) hay menos aire disponible para extraer la humedad del producto y afectaría también la fluidificación de forma directa (21). El caudal puede verse afectado por dos motivos principalmente: la potencia de las turbinas es insuficiente, o bien, hay presencia de fugas no detectadas.

También, el comportamiento de las resistencias no permite aplicar el método ΔT para determinar el punto final de secado, pues según la configuración actual del horno, este no recircula el aire, por lo tanto, permanentemente ingresa aire del área que debe ser calentado para llegar hasta el producto. Si hay ingreso de aire frío, esto obligaría a las resistencias a estar permanentemente encendidas para mantener la temperatura programada para el secado. De acuerdo con el asesor externo el Dr. Jorge Nieto (2022), el comportamiento oscilante de encendido y apagado de las resistencias puede deberse a dos razones (22):

- a. Que la potencia de las resistencias es superior al necesario para calentar el caudal del aire de entrada lo que provocaría su apagado para no sobrepasar excesivamente la temperatura programada en el equipo.
- b. Que el caudal de aire es inferior al requerido por lo que hay un exceso de calor y no existe una masa de aire suficiente para ser calentada. Esto haría que la zona de las resistencias se sobrecaliente y se requiera el apagado de las resistencias.

Por lo tanto, habría que evaluar el desempeño del horno en cuanto al caudal de aire, humedad de la corriente de entrada y funcionamiento de las resistencias.

Algunos estudios describen la necesidad de una fluidificación uniforme para establecer el tiempo de secado como variable para determinar el punto final del proceso, también postulan que el método ΔT requiere un buen control de las temperaturas de entrada y salida además que estas sean medidas justo al ingreso y salida de la cámara de expansión. El monitorio de la temperatura del producto también es estudiado sin embargo, al igual que emplear el tiempo de secado se debe tener en consideración la carga de humedad que el aire de entrada trae consigo pues, puede prolongar los tiempos de secado y también el aire al contener mayor masa de agua esta podría modificar la transferencia de calor y generar falsos positivos que podría contribuir a declarar seco el producto de manera anticipada (14,20,23).

6.4. Elaboración de una estrategia de mejora que permita optimizar el proceso de secado.

Una vez identificadas las posibles causas que justifican las variaciones en el proceso de secado se establecieron reuniones con diferentes departamentos para forjar una estrategia de mejora en el lecho fluido. Dada la necesidad de intervención del horno, recibió prioridad de atención alta, por tanto, las acciones a tomar se discutían y se buscaba ejecutarlas para obtener soluciones.

Tabla IV. Estrategia de mejora del proceso de secado en el horno de lecho fluido J. Bonals 180 en Calox de Costa Rica S.A.

Equipo multidisciplinario	Actividades a realizar	Avances/Observaciones
Reunión con jefaturas de producción, mantenimiento e Investigación y desarrollo y asesor externo. Validación	Presentar el estado actual del proceso de secado al equipo multidisciplinario y a un asesor de Tecnología Industrial Farmacéutica.	Se hace revisión de los datos levantados durante el proceso de secado de los 5 lotes mencionados con anterioridad y se plantean algunas de las posibles causas que afectan los tiempos de secado: 1) Ausencia de deshumidificador

		<p>para el aire de entrada al equipo.</p> <p>2) Revisar configuración de las resistencias, de manera de corroborar que se enciendan todas al mismo tiempo durante el proceso de secado.</p>
<p>Reunión con jefaturas de producción, mantenimiento e Investigación y desarrollo y asesor externo de validación</p>	<p>1) Presentar la propuesta de instalar un deshumidificador para disminuir la carga de humedad del aire de entrada previo a su recorrido a través de las resistencias de calentamiento.</p> <p>2) Informar sobre la buena configuración del encendido de las resistencias.</p> <p>3) Evaluar otras posibles causas que pudieran causar el incremento en el tiempo de secado.</p>	<p>1) Se aprueba la propuesta del deshumidificador y se define fecha para su instalación.</p> <p>2) Las resistencias se encuentran bien configuradas por lo que no existe una necesidad de mejora de las mismas. Sin embargo, se plantea la necesidad de evaluar el desempeño del caudal de aire de entrada del horno.</p> <p>3) Se programa una revisión de los carros de secado (02) y la base del lecho fluido, debido a pérdida de hermeticidad y por consiguiente fuga de aire de secado que amerita un ajuste continuo del carrito en la base del lecho fluido por parte del operador.</p>
<p>Reunión con jefaturas de producción, mantenimiento e Investigación y</p>	<p>1) Con la intención de conocer la capacidad del motor se hace medición del caudal de aire a</p>	<p>1) Se observan incongruencias en los caudales de aire medido a diferentes velocidades de las turbinas. Se plantea la posibilidad de que las mangas</p>

<p>desarrollo y asesor externo. Validación</p>	<p>diferentes velocidades de la turbina (750 RPM a 3480 RPM) en los siguientes puntos: antes de su paso por las resistencias y en el punto de salida del lecho fluido.</p> <p>2) Revisión del carrito 1 y 2 de J Bonals 180 para ver si están bien con respecto a sus mediciones debido a que durante el secado no se logra la correcta hermeticidad carrito/columna.</p>	<p>de secado por cumplimiento de vida útil, tengan obstruidos los poros, lo cual pudiera poner resistencia al flujo de aire. Se propone hacer pruebas probando diferentes mangas de secado.</p> <p>2) Se llevó un proveedor para la revisión de las dimensiones del carrito, quien midió diferentes puntos de la base en donde se acoplan los carritos de secado y encontró que hay una diferencia de altura entre el borde frontal con respecto al borde posterior de la base en donde se acoplan los carros de secado. Se programa fecha para arreglo de la base, de manera de corregir la pérdida de hermeticidad. Los carritos se encuentran bien en sus dimensiones, por lo que no es necesario hacer correcciones en los mismos.</p>
<p>Reunión con jefaturas de producción, mantenimiento e Investigación y desarrollo.</p>	<p>En Laboratorios Calox se cuenta con una clasificación de mangas por familias de producto. Se realiza prueba, haciendo tres mediciones del caudal</p>	<p>Se observa un aumento del caudal de aire de entrada utilizando la manga de menor rotación con respecto a la de mayor rotación; por lo que se coordina la compra de varios juegos de mangas para</p>

	<p>de aire de entrada, utilizando para ello, la manga que menos se utiliza, la que tiene una rotación intermedia y una con mayor frecuencia de uso; con la finalidad de observar si el caudal de aire de entrada es mayor utilizando la manga de menor rotación o uso con respecto al caudal de aire utilizando la manga de mayor rotación.</p>	<p>reemplazar las existentes.</p>
--	---	-----------------------------------

Actualmente se tiene agendado el arreglo de la base del horno, la compra de mangas de secado y la instalación del sistema de inyección de aire deshumidificado. Con ello se espera solucionar el tema del caudal y la humedad del aire de entrada. Una vez controladas estas variables se verificará el desempeño del horno. La presencia de un caudal adecuado y aire deshumidificado debería ofrecer un proceso de secado más controlado.

7. Conclusiones

Se evidenció que el estado actual del horno de lecho fluido presenta deficiencias operacionales que impide emplear el método ΔT para determinar el punto final de secado. Dentro de las variables identificadas se encuentra una ausencia de control de la humedad del aire que ingresa a la cámara de expansión a la que se le atribuye las diferencias en el tiempo de secado. También se identificó una fluidificación desigual en la cámara de expansión por pérdidas de hermeticidad cuando se acoplan los carros del horno a la base del mismo.

Las mangas o filtros de secado empleadas en las pruebas de caudal originan variaciones que pueden atribuirse a que han concluido su vida útil.

Ante este escenario, se logró colocar al horno de lecho fluido como prioridad alta para solucionar las deficiencias encontradas y se propuso una estrategia de mejora que busca controlar de forma más adecuada las variables que modifican el proceso y tiempo de secado. Debido a la prioridad que posee el horno este ya contempla intervenciones. Dentro de las mejoras pendientes se encuentra la sustitución de las mangas o filtros de secado, la instalación de un sistema de inyección de aire deshumidificado y la corrección de la base de acople horno/carro de carga para corregir la pérdida de hermeticidad.

Estas mejoras suponen un avance en la dirección correcta y una vez implementadas se espera que haya una reducción en los tiempos de secado y un tiempo de secado constante para porciones iguales de un mismo producto.

Adicionalmente, posibilitaría la implementación de un método de determinación de punto final de secado que puede ser estandarizado y ser sujeto a futuras validaciones. También habría una menor variación granulométrica entre lotes para operaciones unitarias posteriores y minimizar el impacto que pueda tener la operación actual de secado en la estabilidad de los medicamentos.

8. Recomendaciones

- 8.1. Aunque se desconoce el impacto en el secado de la ausencia de malla calibradora tras granular, se aconseja que todos los procedimientos incluyan el uso de una malla para obtener gránulos de flujo libre, garantizar un secado uniforme y prevenir el fenómeno de “case hardening”.
- 8.2. Continuar con el seguimiento del desempeño del lecho fluido para obtener tiempos de secado con poca variabilidad entre porciones y lotes de un mismo producto.
- 8.3. Elaborar un protocolo de verificación de vida útil de las mangas de secado e incluirlos en las evaluaciones de desempeño del horno
- 8.4. Realizar una calificación de desempeño tras las intervenciones sugeridas en cuanto a caudal y humedad de entrada.

9. Referencias

1. Consejo Universitario. Reglamento general de los Trabajos Finales de Graduación en grado para la Universidad de Costa Rica [Internet]. 2020 [citado 20 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.cu.ucr.ac.cr/normativ/trabajos_finales_graduacion.pdf
2. Pugsley T, Chaplin G, Khanna P. Application of Advanced Measurement Techniques to Conical Lab-Scale Fluidized Bed Dryers Containing Pharmaceutical Granule. *Food Bioprod Process.* septiembre de 2007;85(3):273-83.
3. Parikh DM. Drying. En: *How to Optimize Fluid Bed Processing Technology* [Internet]. Elsevier; 2017 [citado 1 de junio de 2022]. p. 55-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047279000065>
4. Siurob CIJ, Norponiente CQL. Cuantificación por IR del agua directamente unida a una matriz polimérica. 2000;9.
5. Parikh DM, editor. *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2010. 659 p. (Drugs and the pharmaceutical sciences).
6. Labra H. Estudio del secado de un ingrediente farmacéutico activo por medio de modelado matemático y simulación [Tesi para optar por el título de Ingeniero Químico]. [México]: Unibersidad Autónoma de México; 2019.
7. Sharma PK, Murugesan S, Tabora JE. DESIGN OF FILTRATION AND DRYING OPERATIONS. En: am Ende DJ, am Ende MT, editores. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2019 [citado 20 de julio de 2022]. p. 799-831. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119600800.ch35>
8. Keey RB, Suzuki M. On the characteristic drying curve. *Int J Heat Mass Transf.* 1 de diciembre de 1974;17(12):1455-64.
9. Perry RH, Green DW, Maloney JO, editores. *Perry's chemical engineers' handbook*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1997. 1 p.
10. Vandevivere L, Denduyver P, Portier C, Häusler O, De Beer T, Vervaet C, et al. The effect of binder types on the breakage and drying behavior of granules in a semi-continuous fluid bed dryer after twin screw wet granulation. *Int J Pharm.* 25 de febrero de 2022;614:121449.

11. Kemp IC. Drying of pharmaceuticals in theory and practice. *Dry Technol.* 11 de junio de 2017;35(8):918-24.
12. Jones D. Factors to consider in fluid-bed processing. *Pharm Tech.* 1985;(9):50-62.
13. FARISS G, KEINTZ R, OKOYE P. Thermal effusivity and power consumption as : PAT tools for monitoring granulation end point. *Therm Effusivity Power Consum PAT Tools Monit Granulation End Point.* 2006;30(6):60-72 [7 p.].
14. Lipsanen T, Antikainen O, Räikkönen H, Airaksinen S, Yliruusi J. Effect of fluidisation activity on end-point detection of a fluid bed drying process. *Int J Pharm.* 5 de junio de 2008;357(1-2):37-43.
15. Zhao J, Li W, Qu H, Tian G, Wei Y. Real-time monitoring and fault detection of pulsed-spray fluid-bed granulation using near-infrared spectroscopy and multivariate process trajectories. *Particuology.* 1 de diciembre de 2020;53:112-23.
16. Frake P, Greenhalgh D, Grierson SM, Hempenstall JM, Rudd DR. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy. *Int J Pharm.* 12 de mayo de 1997;151(1):75-80.
17. Fluidair 180 Manual de usuario. 2009.
18. Hlinak AJ, Saleki-Gerhardt A. An Evaluation of Fluid Bed Drying of Aqueous Granulations. *Pharm Dev Technol.* enero de 2000;5(1):11-7.
19. Lauri Pla D, Kamyar R, Hashemian N, Mehdizadeh H, Moshgbar M. Moisture soft sensor for batch fluid bed dryers: A practical approach. *Powder Technol.* 15 de febrero de 2018;326:69-77.
20. Monaco D, Omar C, Reynolds GK, Tajarobi P, Litster JD, Salman AD. Drying in a continuous wet granulation line: Investigation of different end of drying control methods. *Powder Technol.* noviembre de 2021;392:157-66.
21. Lipsanen T, Antikainen O, Räikkönen H, Airaksinen S, Yliruusi J. Novel description of a design space for fluidised bed granulation. *Int J Pharm.* 10 de diciembre de 2007;345(1):101-7.
22. Nieto J. Asesoría sobre el horno de lecho fluido. 2022.
23. Ghijs M, Schäfer E, Kumar A, Cappuyns P, Van Assche I, De Leersnyder F, et al. Modeling of Semicontinuous Fluid Bed Drying of Pharmaceutical Granules With Respect to Granule Size. *J Pharm Sci.* junio de 2019;108(6):2094-101.

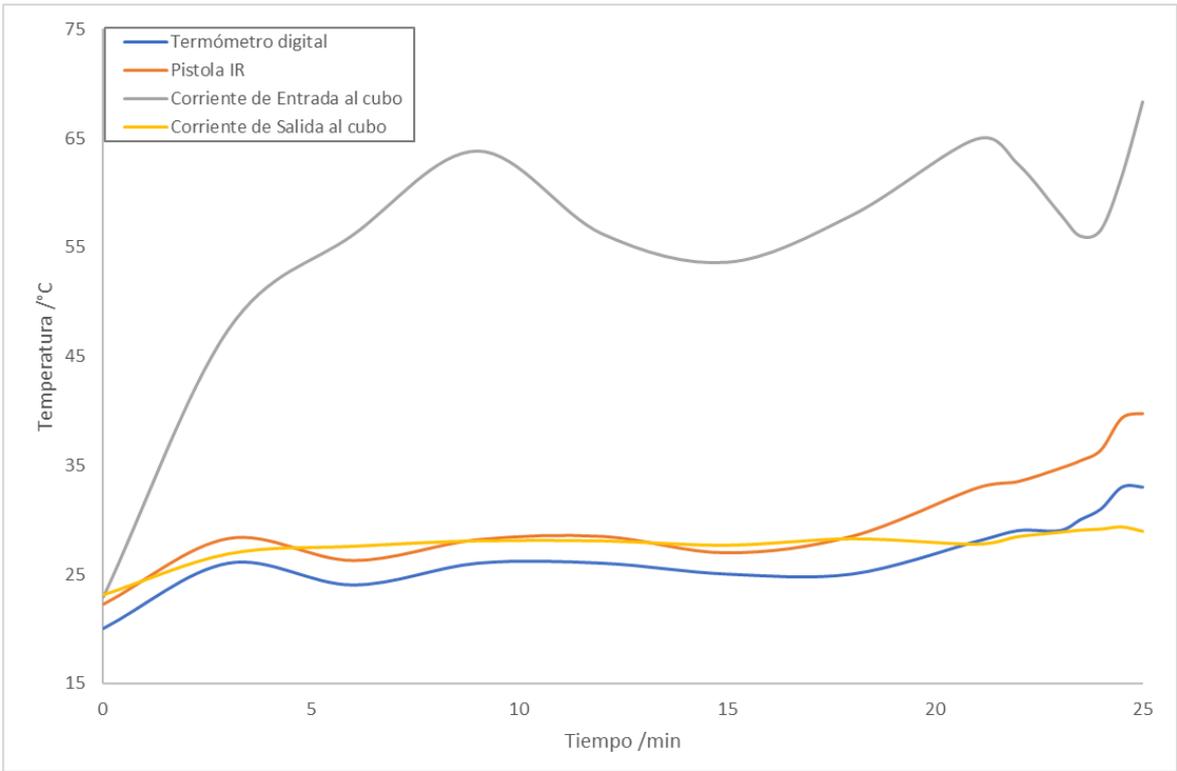


Figura 21. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

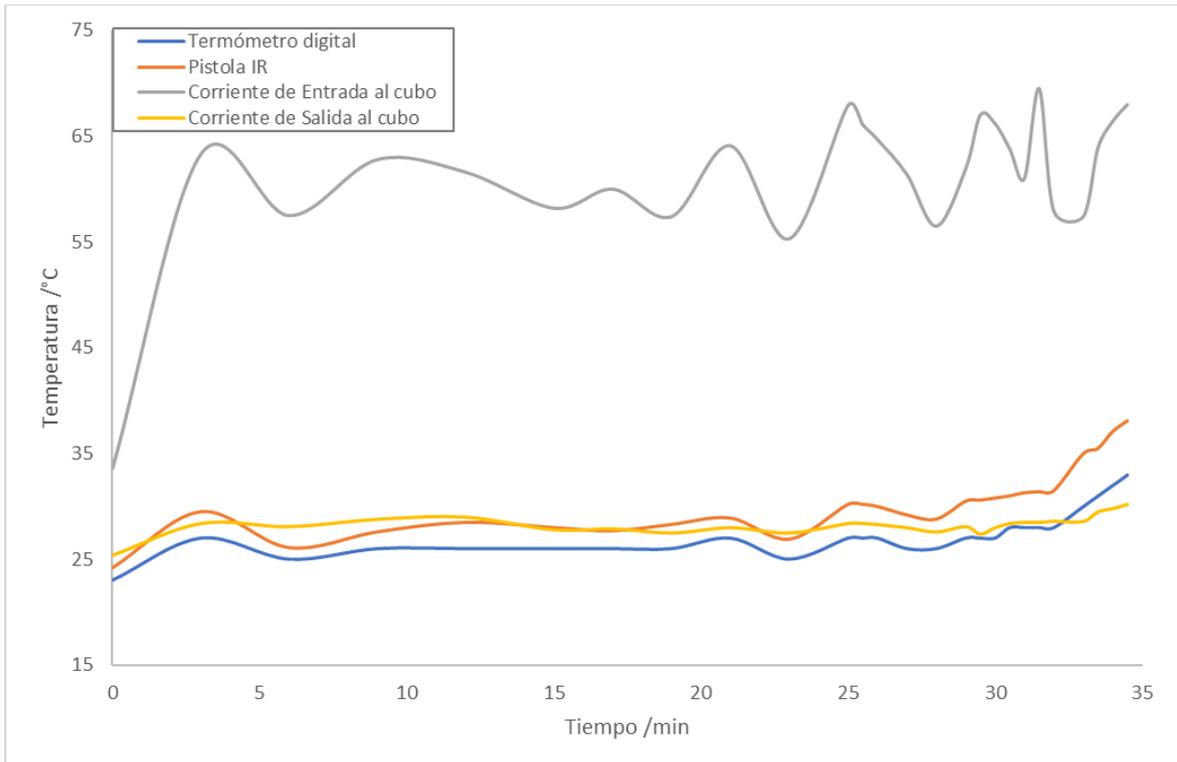


Figura 22. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

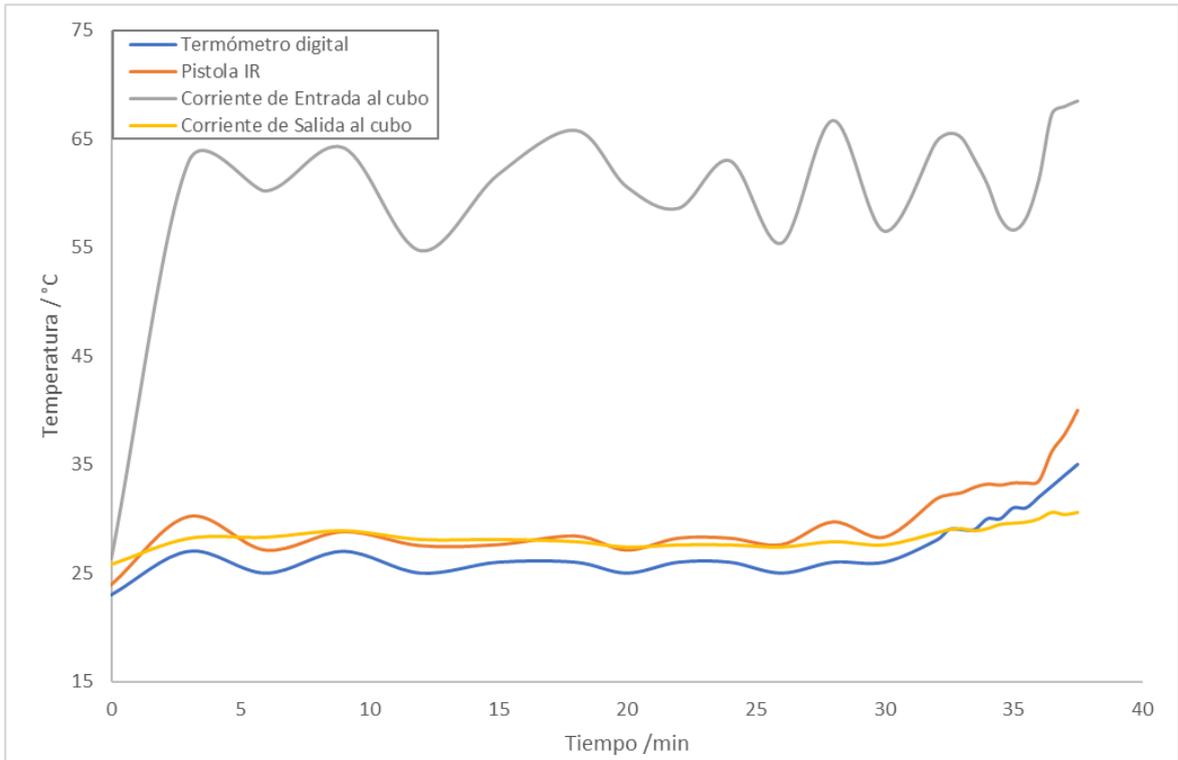


Figura 23. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-2A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

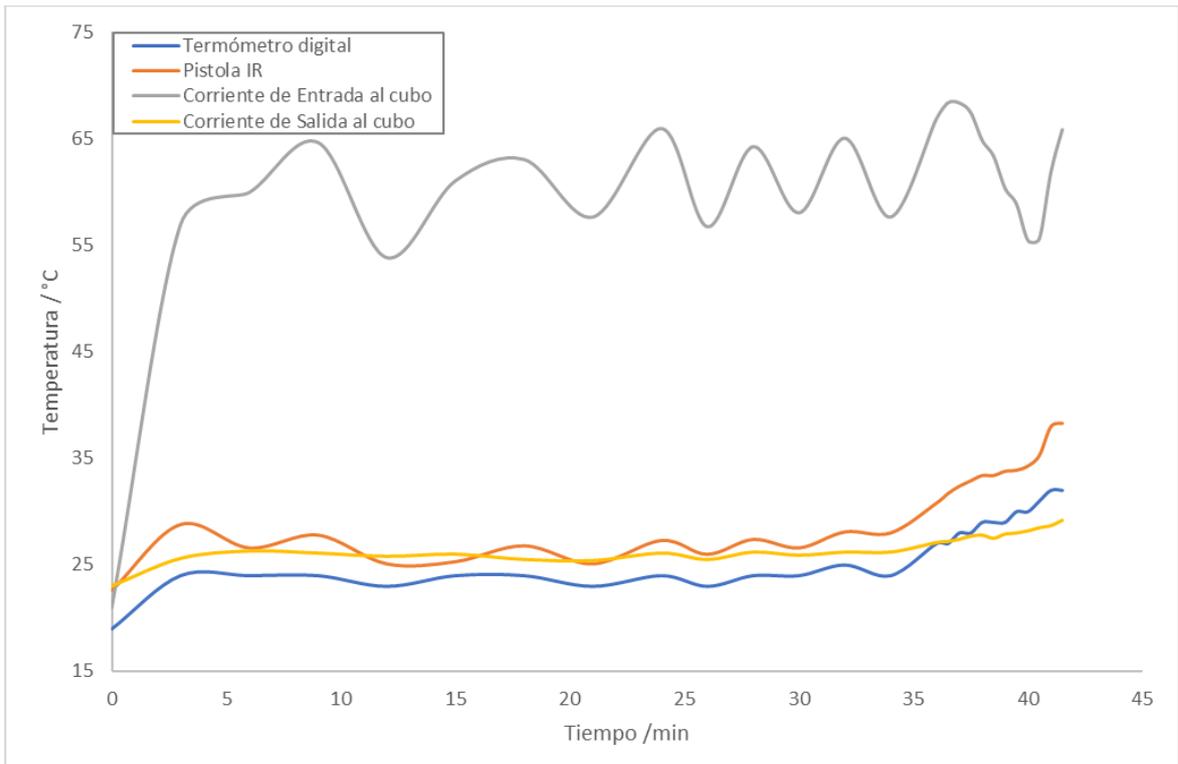


Figura 24. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-4A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

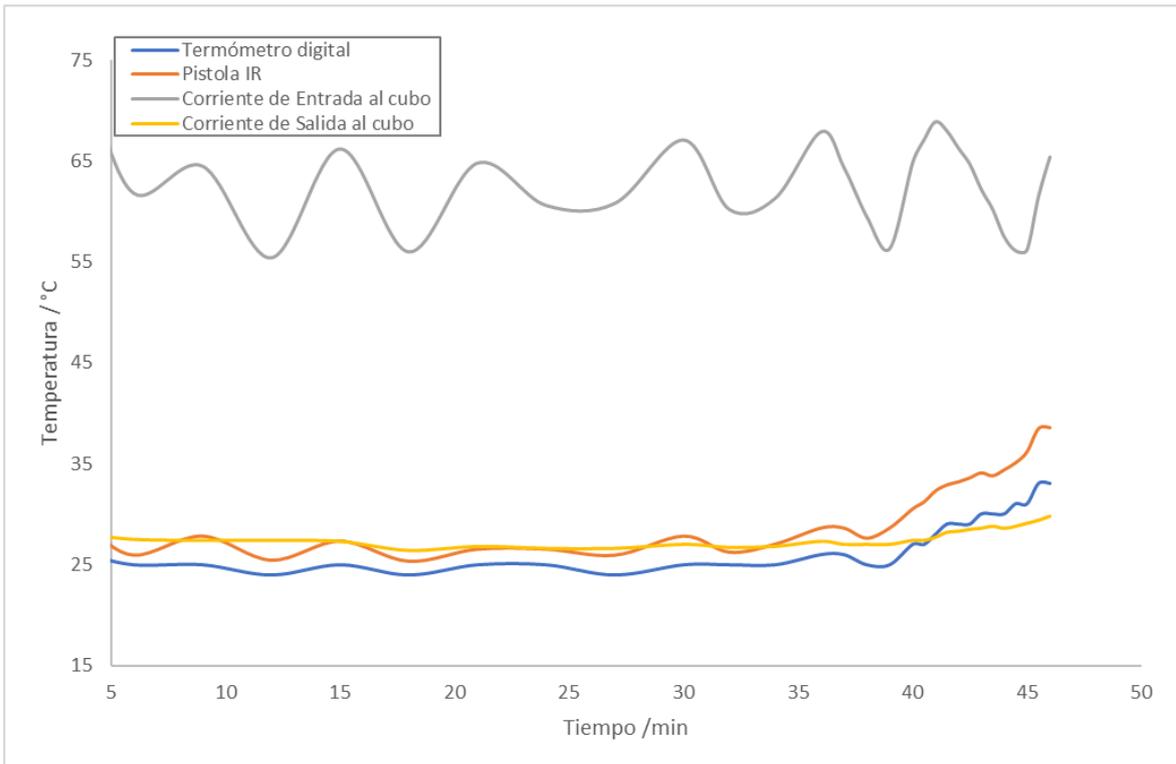


Figura 25. Temperaturas de secado para el producto PS1-B-4B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

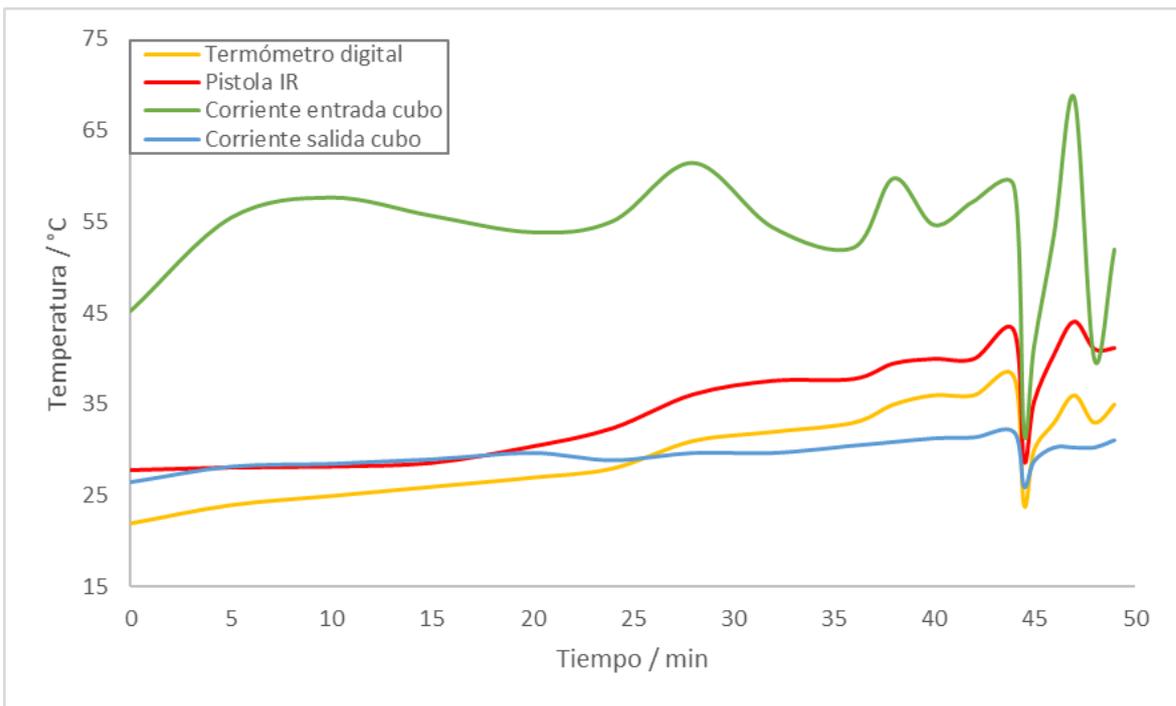


Figura 26. Temperaturas de secado para el producto PS2-A-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

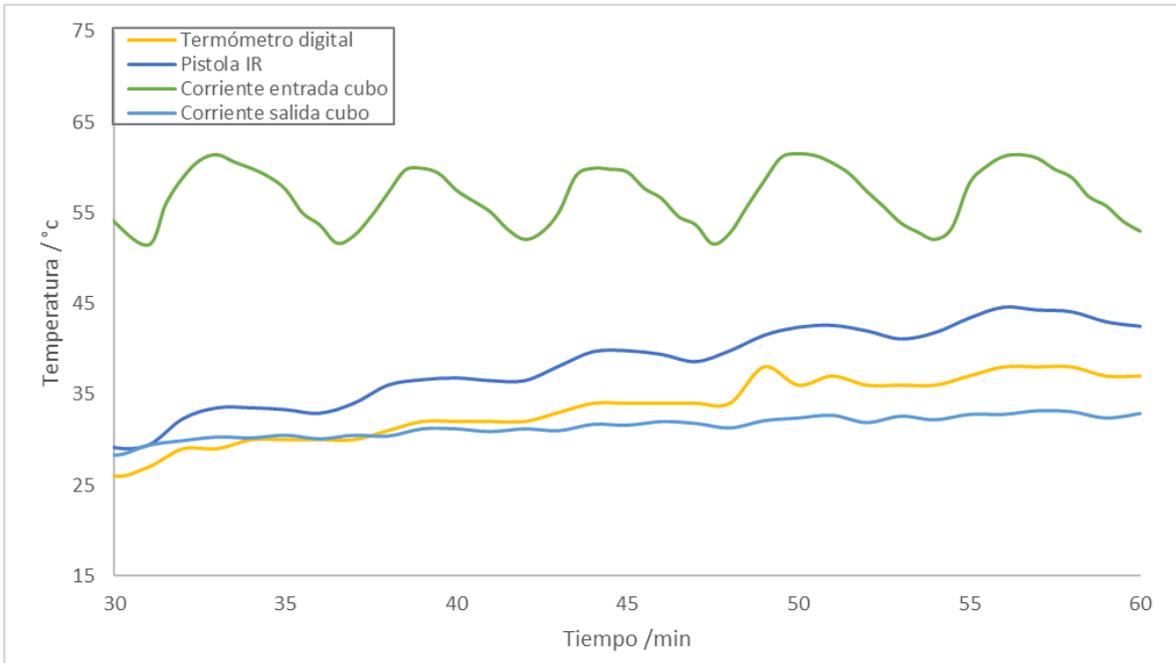


Figura 27. Temperaturas de secado para el producto PS2-A-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

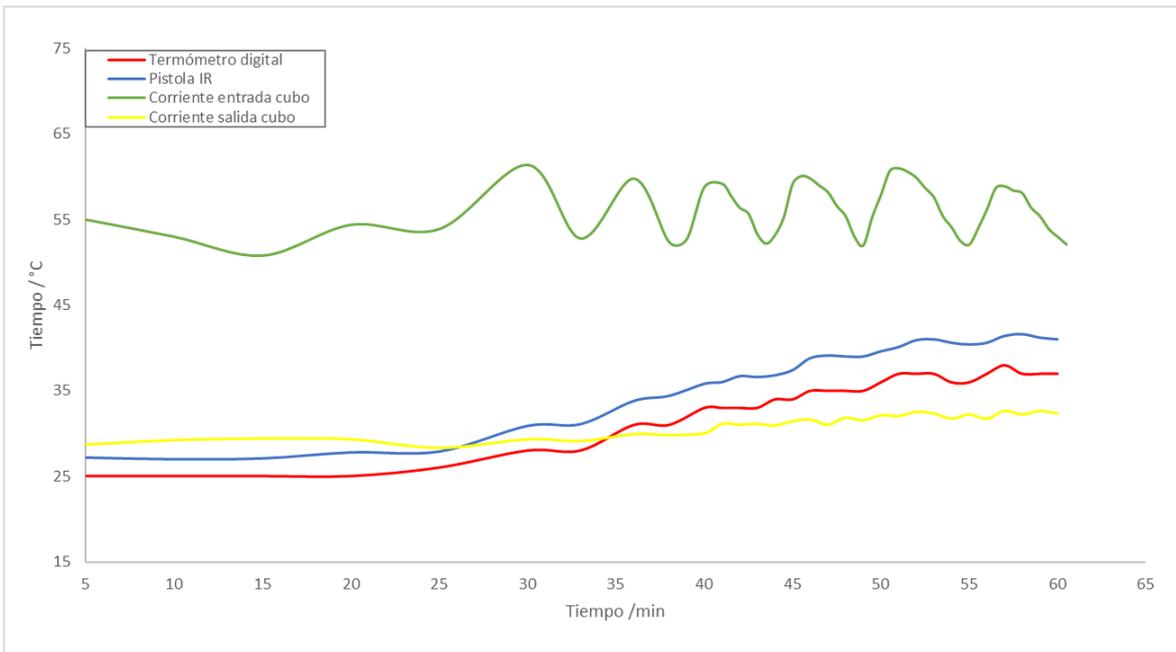


Figura 28. Temperaturas de secado para el producto PS2-B-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

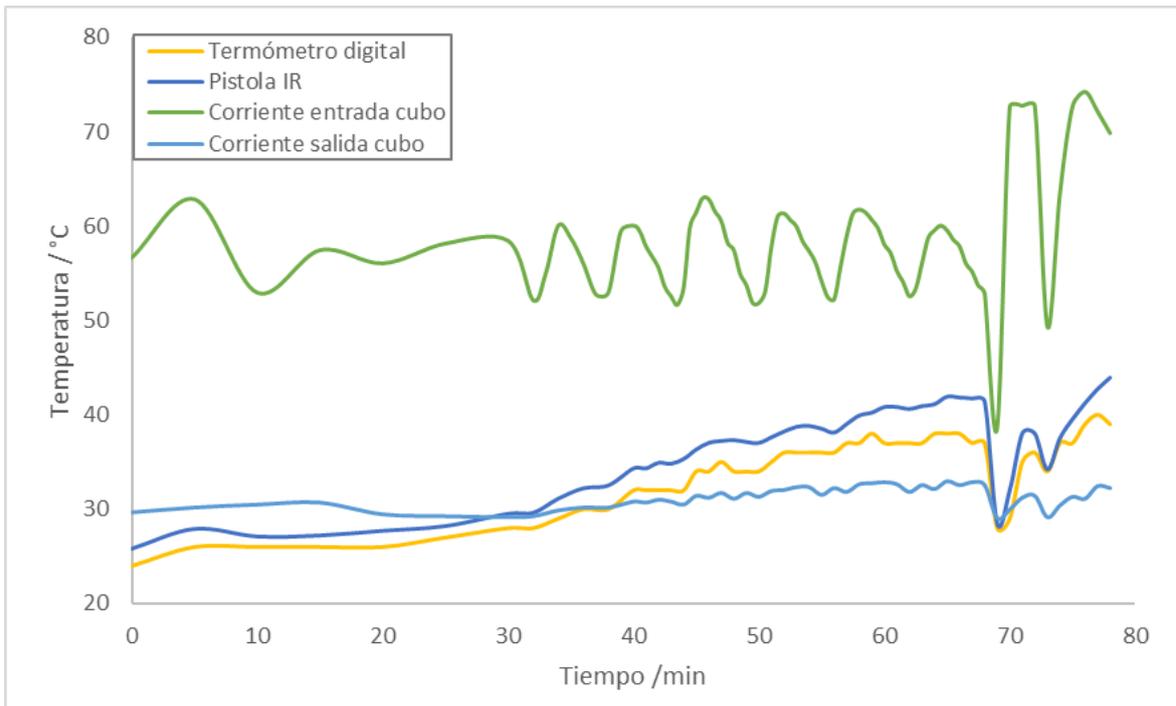


Figura 29. Temperaturas de secado para el producto PS2-B-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

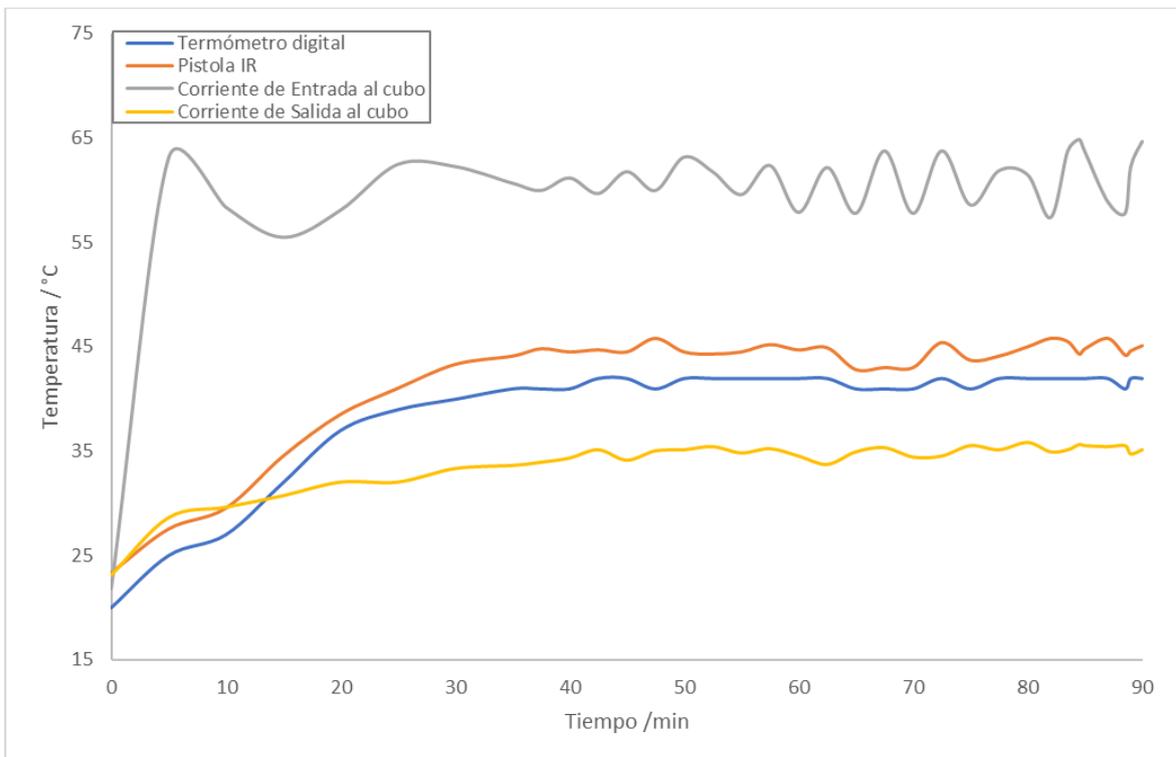


Figura 30. Temperaturas de secado para el producto PS3-A-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A

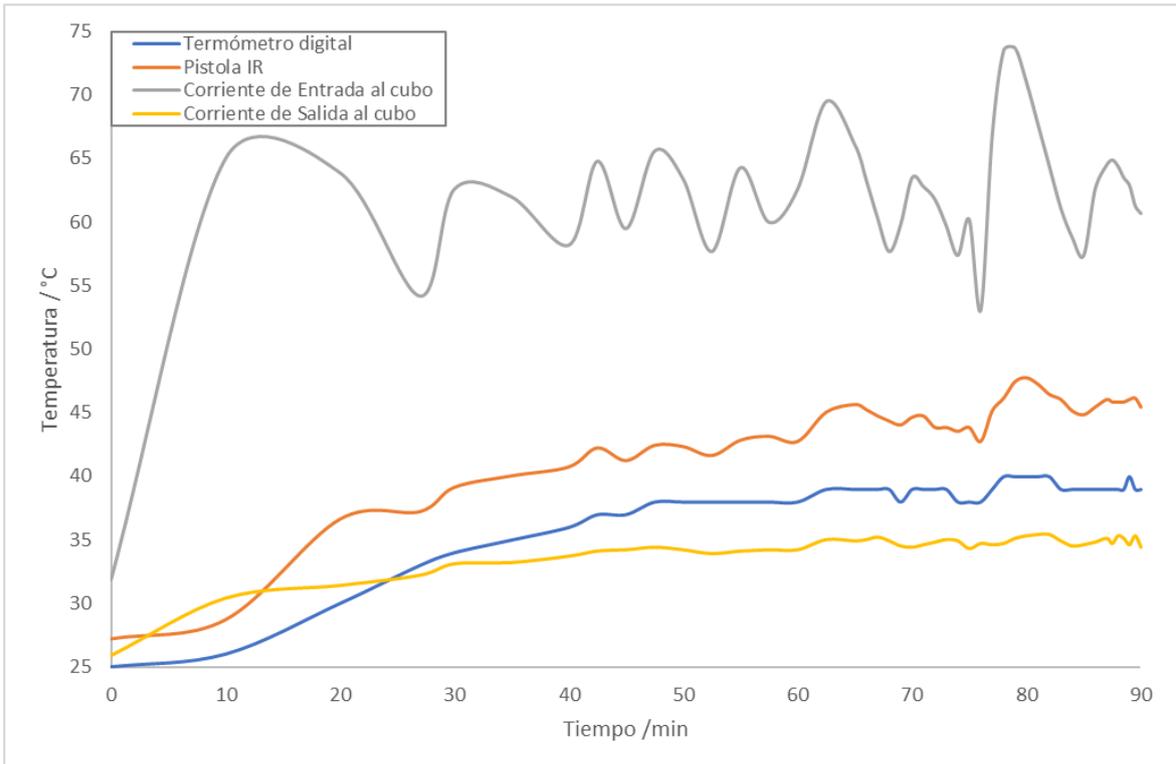


Figura 31. Temperaturas de secado para el producto PS3-A-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A

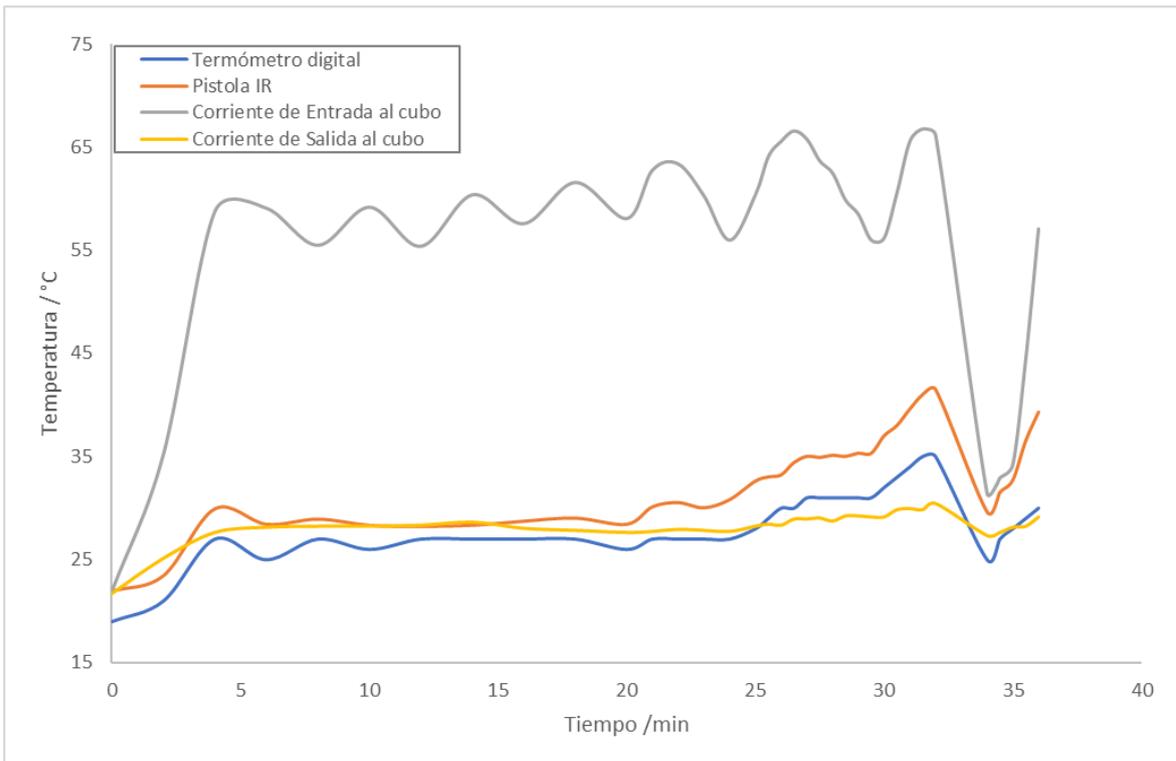


Figura 32. Temperaturas de secado para el producto PS4-A-2A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A

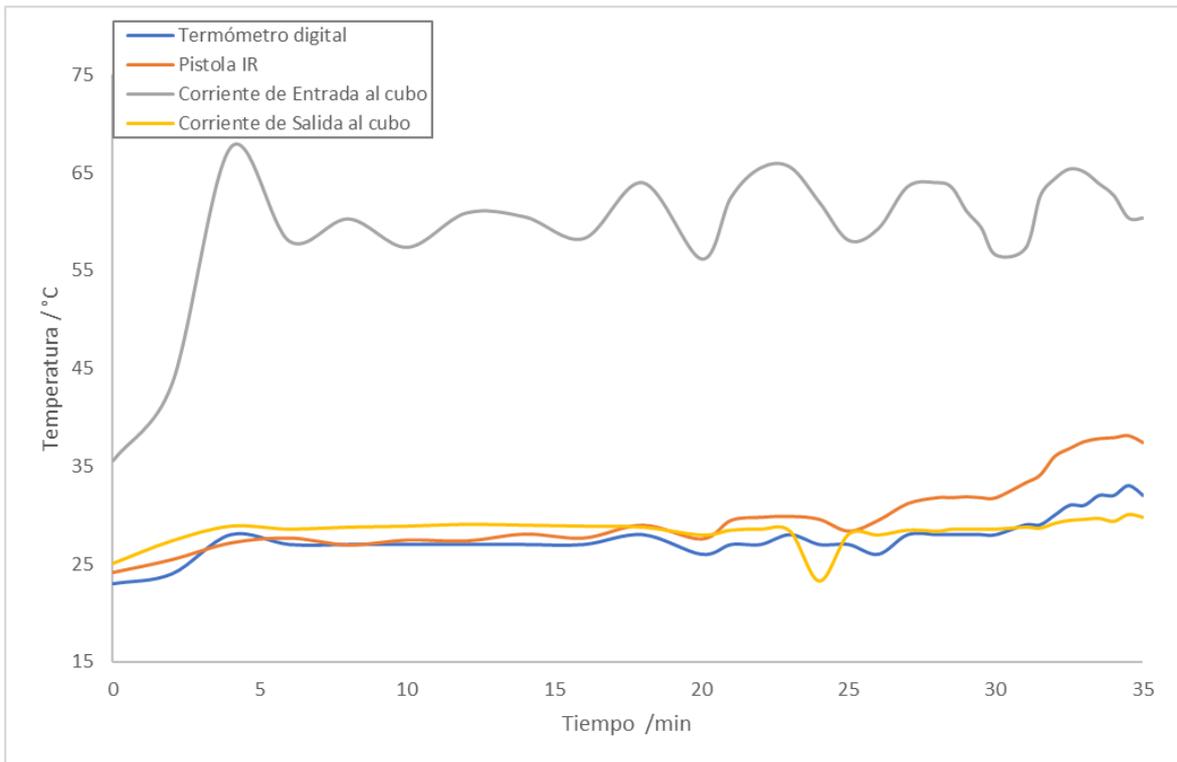


Figura 33. Temperaturas de secado para el producto PS4-A-2B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A

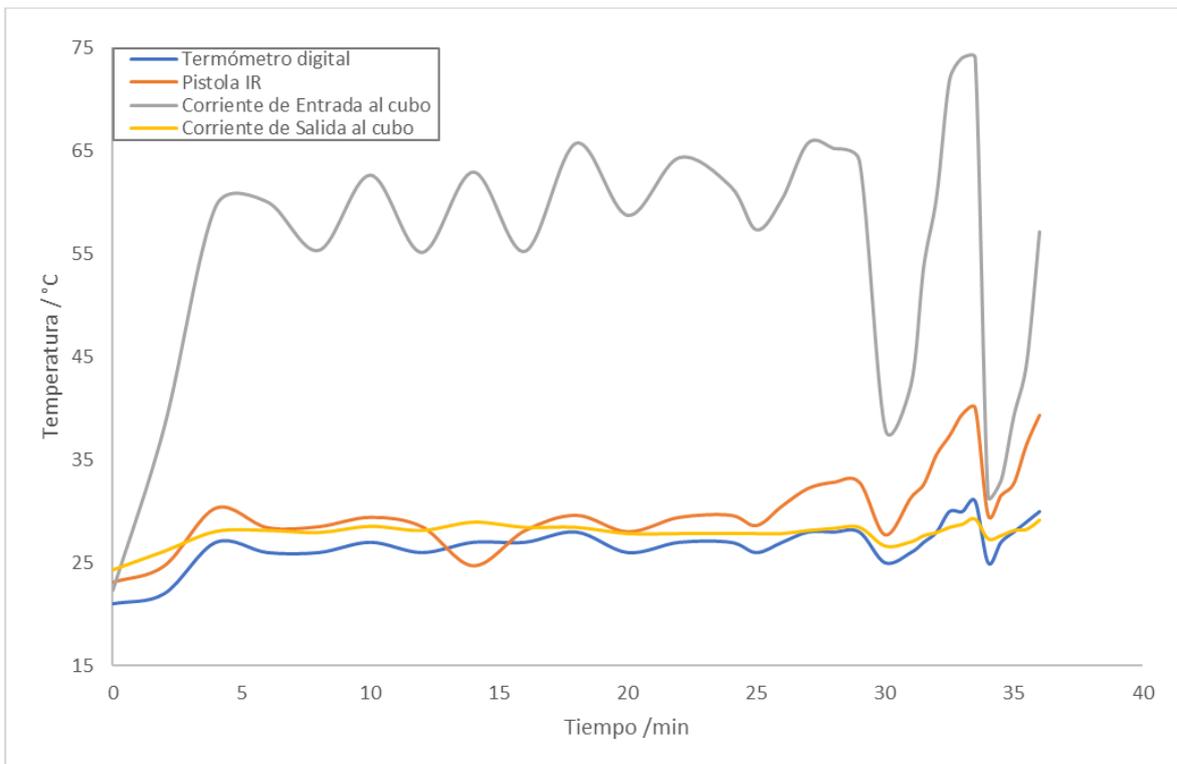


Figura 34. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

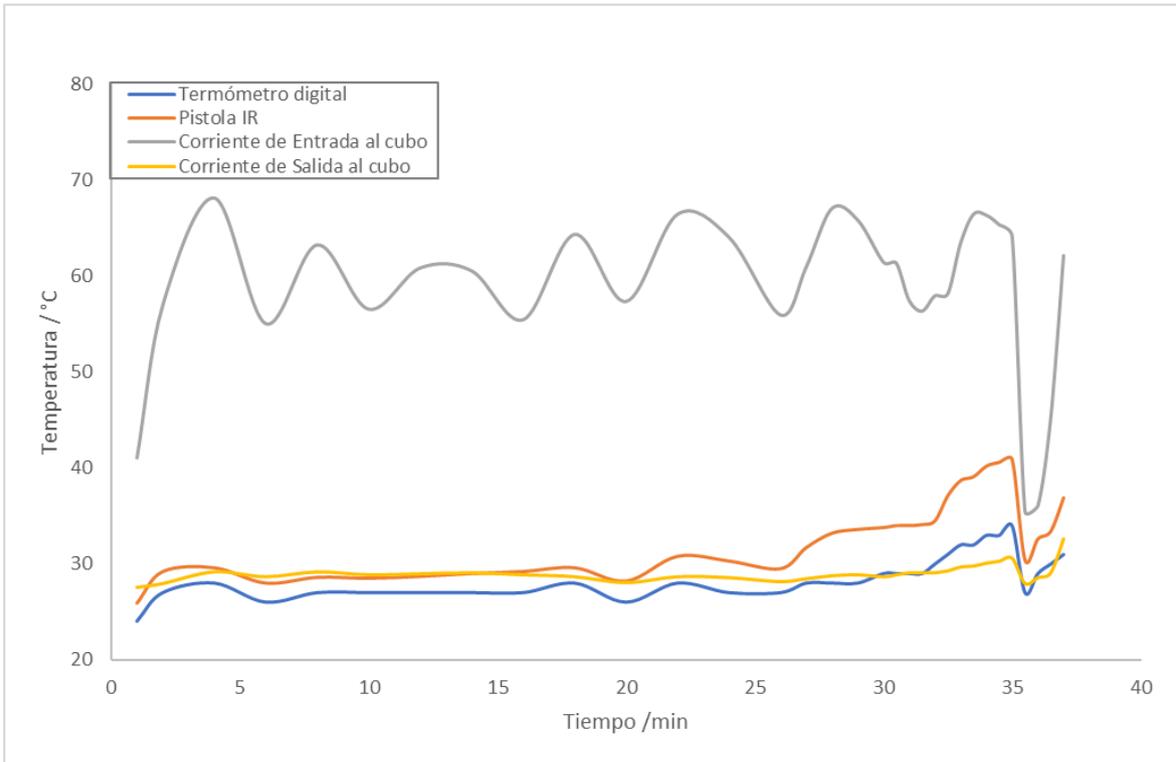


Figura 35. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-1B.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

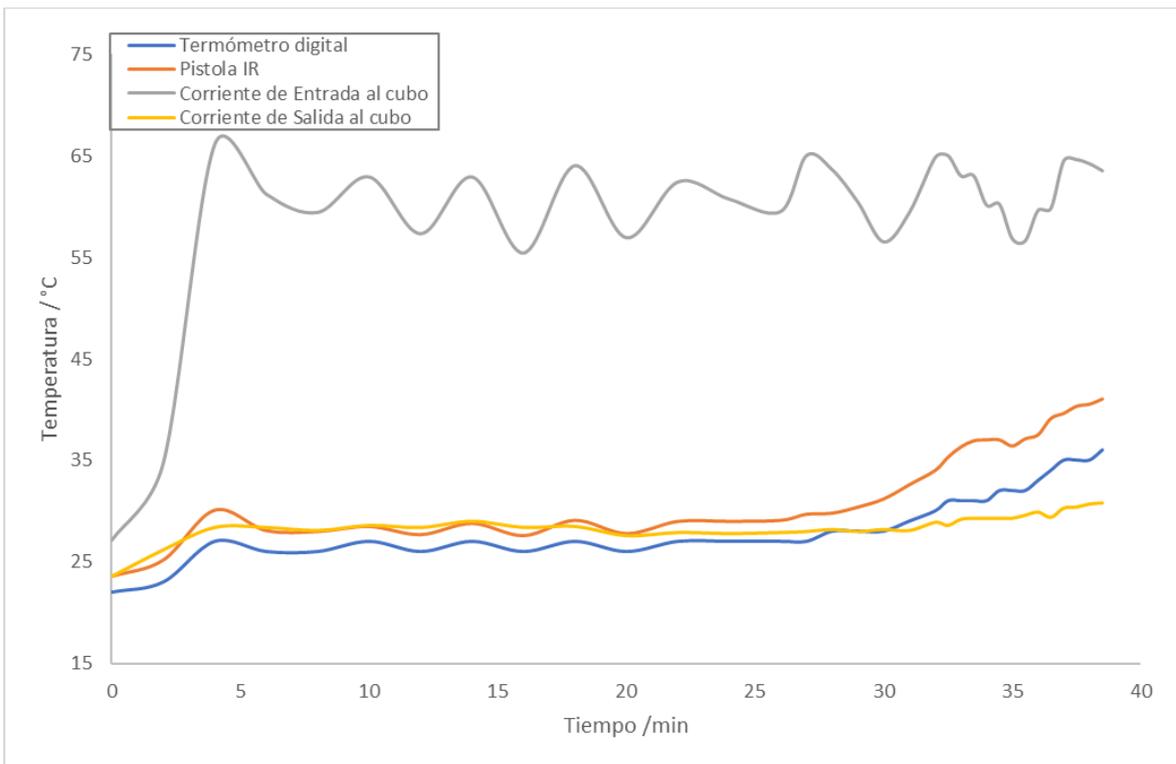


Figura 36. Temperaturas de secado para el producto PS4-B-2A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

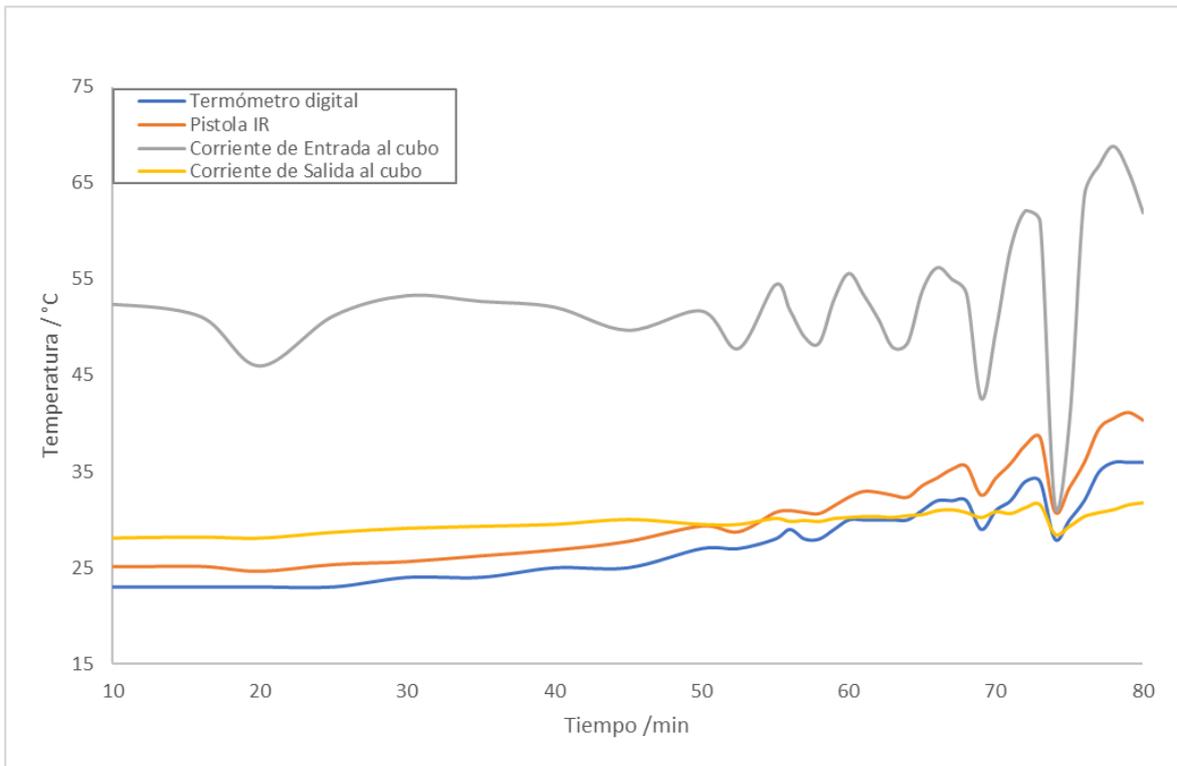


Figura 37. Temperaturas de secado para el producto PS5-A-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.

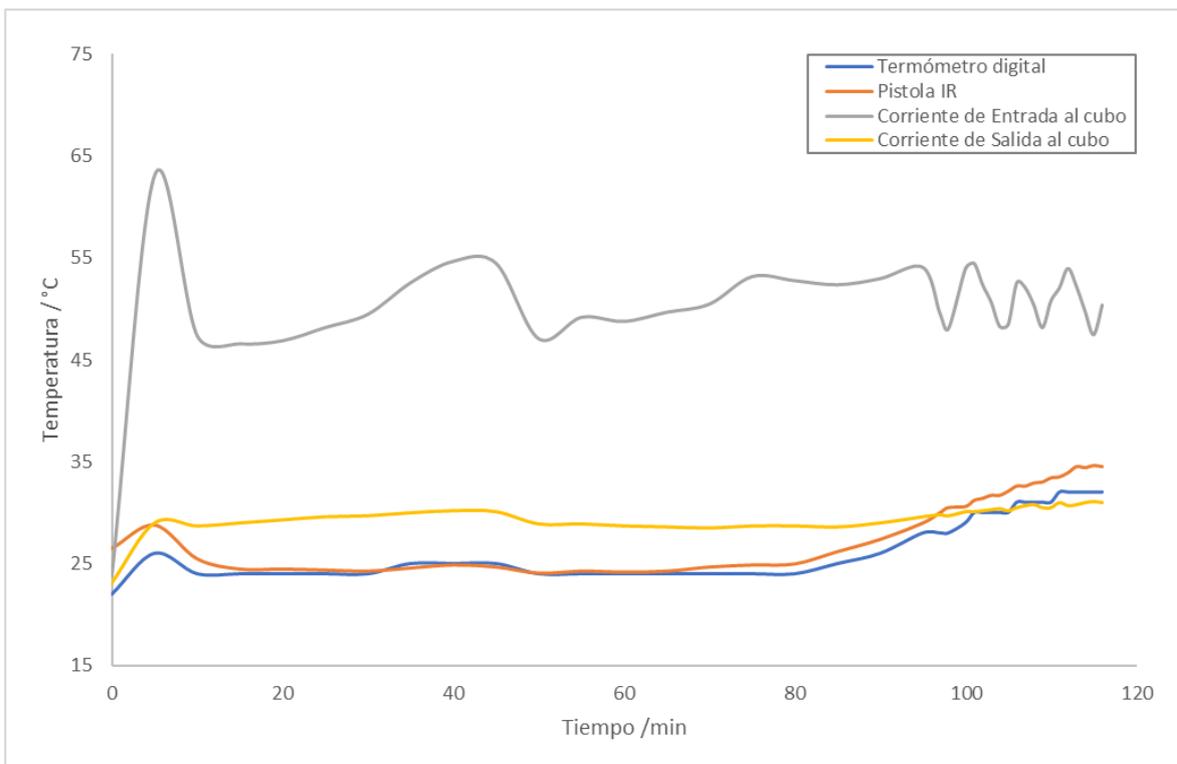


Figura 38. Temperaturas de secado para el producto PS5-B-1A.

Fuente: Elaboración propia basada en datos recolectados en Calox de Costa Rica S.A.