

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

**Implementación de un Lecho Fluido para un nuevo proceso
de granulación y secado de la mezcla final de tabletas de
Naproxeno Sódico de 550 mg**

Alvaro Rene Narváez Averos

Ingeniería Química

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de INGENIERO QUÍMICO

Quito, 10 de diciembre de 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

USFQ

Colegio de Ciencias e Ingenierías

HOJA DE CALIFICACIÓN

DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Implementación de un Lecho Fluido para un nuevo proceso de
granulación y secado de la mezcla final de tabletas de Naproxeno**

Sódico de 550 mg

Alvaro Rene Narváez Averos

Nombre del profesor, Título académico Diego Sebastián Ponce Cahuasqui, Ph. D

Edison Layedra, Ph. D

Quito, 10 de diciembre de 2024

© 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 la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Alvaro Rene Narváez Averos

Código: 00213841

Cédula de identidad: 1751508514

Lugar y fecha: Quito, 10 de diciembre de 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETheses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETheses>.

RESUMEN

El proceso de manufactura en lecho fluido UNILAB 5.0 de la mezcla final de tabletas de naproxeno sódico 550 mg en la etapa de granulación y secado se centra en el cambio de equipo y de procedimiento tomando como referencia el procedimiento que se lleva a cabo en la amasadora/granuladora FK Lödige 600D. Para la elaboración de la mezcla se utilizó el naproxeno sódico del proveedor Dr. Reddy's debido a que es el mismo que se empleó en la validación que se tomó como datos a comparar.

Se realizó el balance de masa considerando los valores estimados que se emplean en la amasadora/granuladora y se estableció nuevos valores para el lecho fluido. Tomando en consideración esto, se llevó a cabo un análisis de riesgos para determinar que atributos pueden ser afectados al momento de la producción de la mezcla. Con estos puntos, se estableció un receta de manera manual para utilizar en el lecho fluido y dar lugar a la granulación y secado de la mezcla final de las tabletas de naproxeno sódico. Finalmente, con los datos que se obtuvo se realizaron pruebas reológicas de la muestras para verificar factores como el porcentaje de humedad, la densidad floja y apelmazada, además del índice de Carr y Hausner, asimismo se evaluó la productividad por el cambio de equipo donde se analizó el tiempo empleado por lote, la cantidad producida y el número de lotes por semana, comparando dichos valores con los proporcionados por la validación del producto.

Palabras clave: Lecho fluido, granulación, secado, amasadora/granuladora, proceso de manufactura, naproxeno sódico.

ABSTRACT

The UNILAB 5.0 fluidized bed manufacturing process of the final mixture of naproxen sodium 550 mg tablets in the granulation and drying stage focuses on the change of equipment and procedure taking as a reference the procedure carried out in the FK Lödige 600D kneader/granulator. For the preparation of the mixture, naproxen sodium from the supplier Dr. Reddy's was used because it is the same as the one used in the validation that was taken as data to be compared.

A mass balance was performed considering the estimated values used in the mixer/granulator and new values were established for the fluidized bed. Taking this into consideration, a risk analysis was carried out to determine which attributes could be affected at the time of mix production. With these points, a recipe was established manually to be used in the fluidized bed to produce the granulation and drying of the final mixture of naproxen sodium tablets. Finally, with the data obtained, rheological tests were carried out on the samples to verify factors such as moisture percentage, loose and caked density, as well as the Carr and Hausner index, and the productivity of the change of equipment was evaluated by analyzing the time spent per batch, the quantity produced and the number of batches per week, comparing these values with those provided by the validation of the product.

Key words: fluidized bed, granulation, drying, kneader/granulator, manufacturing process, naproxen sodium.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Antecedentes	11
1.2. Justificación	12
1.3. Impacto esperado de la implementación del proyecto.....	13
2. PROCESOS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .	14
2.1. Proceso de fluidización	14
2.2. Proceso de amasado/granulación y mezcla.....	15
2.3. Indicadores de productividad.	16
2.4. Limitaciones.....	17
3. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO	18
3.1. Objetivo general.....	18
3.2. Objetivos específicos	18
3.3. Metodología	18
4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	19
4.1. Descripción del producto.....	19
4.2. Descripción del proceso	22
4.2.1. Descripción en Amasadora/Granuladora FK Lödige 600D	22
4.2.2. Descripción en Lecho fluido Unilab 5.0.....	23
4.3. Análisis de riesgo por cambio de equipo	26
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31

5.1. Balances de masa del proceso	31
5.2. Análisis de características fisicoquímicas	32
5.2.1. Contenido de Humedad en la mezcla final.....	32
5.2.2. Ensayo de densidad floja y apelmazada	33
5.3. Comparación de mezcla entre diferentes equipos.....	35
5.4. Evaluación de productividad	36
6. CONCLUSIÓN	38
7. RECOMENDACIONES	39
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
A. ANEXOS A: PARÁMETROS DE OPERACIÓN.....	43
B. ANEXO B: ANÁLISIS Y CÁLCULOS.....	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Excipientes.....	20
Tabla 2.	Principio Activo.....	21
Tabla 3.	Ponderaciones de evaluación	28
Tabla 4.	Ponderación de ranking de riesgo.....	28
Tabla 5.	Estructura del Análisis de riesgo	29
Tabla 6.	Balance de masa de la amasadora/granuladora FK Lödige 600D	31
Tabla 7.	Balance de masa del lecho fluido UNILAB 5.0	31
Tabla 8.	Resultado de humedad en mezcla final.....	32
Tabla 9.	Ponderación de propiedades de flujo.....	33
Tabla 10.	Resultados de densidad floja y apelmazada	34
Tabla 11.	Resultados de Índice de Carr y Hausner	34
Tabla 12.	Comparativa de valores con respecto a la validación.....	35
Tabla 13.	Tiempo real vs tiempo planificado para el proceso de manufactura empleando el lecho fluido.....	36
Tabla 14.	Producción de lotes por día y semana de mezcla final tanto en lecho fluido como en amasadora/granuladora.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de bloques proceso en amasadora/granuladora FK Lödige	
600D		22
Figura 2.	Diagrama de bloques proceso en Lecho fluido UNILAB 5.0	24

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Las tabletas de naproxeno sódico son productos que se consumen principalmente por su composición debido a que un gran porcentaje del comprimido es naproxeno sódico, el cual es un fármaco antiinflamatorio que se ocupa para tratar el dolor y la inflamación. Para la obtención de las tabletas se requiere de procesos destacando la granulación y secado para garantizar la calidad y eficacia del producto final deseado.

En la industria farmacéutica se emplea diferentes equipos para la obtención de la mezcla final del producto deseado antes de llegar a la etapa de compresión. En ciertas circunstancias se emplea granuladoras y hornos, pero en otros casos se utiliza un lecho fluidizado donde procesos como la granulación y el secado ocurren simultáneamente [5].

Es importante señalar que el lecho fluido permite una reducción del contenido de humedad de la mezcla de naproxeno sódico de manera efectiva, a pesar de esto, variables como la temperatura y la velocidad del aire resulta en un control más minucioso y desafiante. Aunque se ha buscado las técnicas generales de granulación y secado, no existe una amplia variedad de estudios específicos que aborden el proceso descrito en el lecho fluido y aún más para tabletas de naproxeno sódico.

La literatura que existe se enfoca en otros medicamentos o en procesos individuales, dejando un vacío en la comprensión de la interacción entre estos procesos. La elaboración correcta de las tabletas de naproxeno sódico es fundamental no exclusivamente para la eficacia del tratamiento, sino también para alcanzar los estándares de calidad y seguridad farmacéutica, los cuales son esenciales en la industria farmacéutica y en especial para el Grupo Grünenthal.

El Grupo Grünenthal, fue fundado en Aachen, Alemania en 1946, es una compañía farmacéutica global y cuenta con presencia en 28 países de Europa, Latinoamérica y Estados Unidos. La misión de Grünenthal es “Un Mundo sin Dolor”, centralizándose en el desarrollo de medicamentos innovadores [3].

En Latinoamérica, Grünenthal tuvo su origen en 1968 con una filial en Perú, expandiéndose a Ecuador, donde estableció su planta de producción más grande, Quito-Site (Tecnandina) en 1992. La compañía se expandió en la región con sedes en Colombia (1975), Chile (1979), México (1998), Panamá (2009) y Brasil (2013) [3].

La planta Quito-Site cuenta con varias verificaciones internacionales en Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), donde se incluye INVIMA en 2002, EMA en 2010, ANVISA en 2015, y DIGEMID en 2018. Durante la pandemia de COVID-19, Quito-Site lanzó el proyecto GALA para fabricar medicamentos exclusivos para Europa [4].

Se evidencia que el Grupo Grünenthal con su amplia experiencia y capacidad de producción en Ecuador, emplea técnicas avanzadas para asegurar la calidad y eficacia de sus medicamentos, como la producción de tabletas de naproxeno sódico, por tal razón se resalta la importancia de optimizar procesos como la granulación y el secado en lecho fluido para mantener estándares internacionales.

1.2. Justificación

La optimización del proceso de granulación y secado en Lecho Fluido es de vital importancia para garantizar la calidad y eficacia de las tabletas de naproxeno sódico de 550 mg. Debido a la importancia de estos procesos en la manufactura de fármacos, es importante comprender cómo diferentes parámetros afectan el producto final. Este estudio se justifica con la necesidad de desarrollar y afinar técnicas específicas para el naproxeno sódico, cuyo objetivo es establecer directrices claras que permitan una mejora

en la consistencia y efectividad en su producción. La investigación contribuirá a elevar los estándares de calidad, asegurar la eficacia terapéutica y optimizar los recursos en la producción de tabletas, de esta manera se beneficia tanto a los fabricantes como a los pacientes que dependen de estos medicamentos.

1.3. Impacto esperado de la implementación del proyecto

El proceso de granulación y secado en el Lecho Fluido de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg promete una mejora significativa en la calidad del producto ya que asegurará una mezcla más uniforme en tamaño y disolución. La optimización no solo aumentará la eficiencia en la producción, sino que también reducirá costos operacionales debido a que cada lote producido se realizará en menor tiempo a diferencia del equipo (Amasadora FK Lödige 600D) que se empleaba anteriormente. Además, facilitará el cumplimiento de estándares internacionales de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) fortaleciendo la reputación de Grünenthal en el mercado global.

2. PROCESOS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

2.1. Proceso de fluidización

La fluidización es un proceso cuya primera aplicación a nivel industrial tuvo origen en los años 1940s [11]. Este proceso tiene varias utilidades dentro de la industria como: secado de partículas sólidas, la adsorción e intercambio iónico, las reacciones catalíticas heterogéneas y los biorreactores [12].

Un lecho fluidizado es una operación unitaria donde un lecho de partículas sólidas es suspendido en un fluido, los cuales pueden ser gas o líquido, que fluye a través de ellas. Esta situación ocurre cuando la velocidad del fluido alcanza un nivel crítico y por ende las fuerzas de arrastre del fluido superan la fuerza de gravedad que actúa sobre las partículas, dicho fenómeno es el causante de que las partículas sólidas se comporten de la misma manera que un fluido.

Una de las principales ventajas de la fluidización es que la fuerte agitación de las partículas sólidas provoca velocidades de transmisión altas, esto a su vez propicia una buena mezcla, sin necesidad de partes mecánicas asegurando ausencia de gradientes de temperatura [12]. Adicionalmente, la mayoría de los sistemas de fluidización se montan de forma vertical para ahorrar espacio donde el costo del terreno es la limitante [13].

Sin embargo, existe una limitación en el tamaño de partículas que van a ser fluidizadas debido a que si las partículas son muy finas o muy grandes no pueden ser fluidizadas fácilmente. Otro de los factores que repercute son los límites en la velocidad de operación debido a que se debe mantener un control constante para que el rango de fluidización mínima dentro del lecho no alcance condiciones turbulentas no requeridas y que perjudiquen la mezcla [14].

2.2. Proceso de amasado/granulación y mezcla

En la industria farmacéutica el proceso de la granulación o el amasado es el método de manufactura más utilizado en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, como por ejemplo los granulados, las tabletas comprimidas o las cápsulas [15].

El proceso de amasado/granulación se denomina como una operación unitaria que se basa en la adhesión forzada por medio de varios equipos entre partículas más pequeñas (polvos finos) para dar lugar a partículas más grandes (gránulos o aglomerados) [16]. Actualmente se emplean dos métodos de granulación y las industrias farmacéuticas son las que los utilizan para la elaboración de sus productos sólidos, estos métodos son la granulación vía seca y vía húmeda.

La granulación vía seca tiene lugar cuando la mezcla de partículas de polvo primarias de una formulación es agregada a través de un estímulo mecánico equivalente a la aplicación de altas presiones y se da como una alternativa para la elaboración de medicamentos sensibles a la humedad [17]. Esto se da por medio de dos procesos, el primero es la formación de lingotes o tabletón grande y el segundo es la compactación por rodillos mediante el prensado de la mezcla de polvos para producir láminas.

Por otro lado, la granulación vía húmeda consiste en la adición de un líquido aglutinante a la mezcla de polvos y su proceso puede variar de complejidad dependiendo de las características de los componentes a granular [16]. El líquido aglutinante al mezclarse con los polvos es capaz de formar puentes líquidos para estabilizar los polvos de la mezcla, a pesar de esto, en la etapa de secado cuando el agua se evapora los gránulos pueden desmoronarse, por tal motivo la solución debe contar con un agente aglutinante que dependiendo de la granulación o las propiedades de los componentes debe crear y mantener este vínculo entre las partículas de la mezcla.

2.3. Indicadores de productividad.

Los indicadores de productividad son herramientas que permiten medir la eficiencia y el rendimiento ya sea de un proceso, empleado o equipo dentro de una empresa. Una de las principales ventajas de estos indicadores es la de cuantificar la cantidad de recursos que se utilizan para llevar a cabo la generación de productos o servicios, lo cual da hincapié a visualizar cuales son las áreas que mejorar y optimizar los proceso productivos.

Entre algunos de los tipos de indicadores de productividad se encuentran:

- **Tiempo de producción:** Evalúa el tiempo total invertido en la producción de algún bien o servicio, útil para identificar cuellos de botella.
- **Productividad por empleado:** Calcula la cantidad de trabajo realizado por cada empleado en un determinado periodo de tiempo.
- **Tasa de producción:** Señala la cantidad de productos terminados y que ayuda a evaluar la capacidad de producción de una línea.
- **Satisfacción del cliente:** Este indicador evalúa la calidad del producto o servicio desde la perspectiva del cliente.
- **Margen de Utilidad Operativa:** Calcula el beneficio que se obtiene luego de restar los costos operativos.
- Proporciona una visión clara sobre la rentabilidad del negocio.
- **Efectividad General de los Equipos (OEE):** Este indicador se emplea para medir la eficiencia operativa de los equipos en un proceso de fabricación.
- El OEE se compone mediante tres factores, la disponibilidad, el desempeño y la calidad.

[25].

2.4. Limitaciones

La implementación del lecho fluido para la elaboración de la mezcla de tabletas de naproxeno sódico en la etapa de granulación y secado es un proceso que puede mejorar la eficiencia de la producción, pero que existen varias limitaciones que se deben considerar:

- **Equipamiento y tecnología:** El cambio de equipo de una amasadora/granuladora a un lecho fluido puede requerir ciertos ajustes, en los que incluye la necesidad de calibrar el flujo de aire y la humedad [22].
- El uso de un lecho fluido también es un proceso más actualizado en comparación con equipo más obsoletos como las amasadora/granuladora.
- **Homogeneidad de la mezcla:** El producto que se obtiene del lecho fluido puede no alcanzar el mismo nivel de homogeneidad que en una amasadora.
- Pueden existir variaciones en la dosificación del API en las tabletas [24].
- **Validación del proceso:** Realizar un proceso de validación es primordial para asegurar la calidad del producto final.
- Es necesario la elaboración de múltiples lotes y pruebas para verificar el método, la reproducibilidad y la efectividad.
- **Costos iniciales:** La inversión para adquirir nuevos equipos y tecnología puede llegar a representar un costo alto.
- Se suman costos operativos asociados al mantenimiento y funcionamiento de un nuevo sistema [23].

3. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO

3.1. Objetivo general

Elaborar un nuevo proceso de granulación y secado mediante la implementación de un Lecho Fluido en el proceso de manufactura de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg.

3.2. Objetivos específicos

- 1.2.1. Establecer las condiciones de operación del Lecho fluido para mejorar el control de parámetros y la consistencia en la granulación y el secado.
- 1.2.2. Comparar las propiedades y características del producto en la etapa de mezcla del Lecho fluido con respecto a la Granuladora.
- 1.2.3. Analizar el impacto en la productividad del proceso y la variación de los costos operacionales.

3.3. Metodología

- 3.3.1. Ingreso al área de producción del Lecho fluido para adquirir conocimiento del proceso de manufactura.
- 3.3.2. Requisición de procedimientos y normativas para el cambio de equipo al área de Control de Calidad (QC).
- 3.3.3. Solicitud de materias primas y elaboración de experimentos pilotos para obtener muestras a evaluar de manera reológica.
- 3.3.4. Identificar las principales diferencias y similitudes entre los productos de ambos equipos en la etapa de la mezcla.
- 3.3.5. Análisis del tiempo empleado y la productividad utilizando indicadores como OEE y producción por día.

4. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

4.1. Descripción del producto

En la fabricación de una tableta se considera las materias primas, denominados también como excipientes y su actividad farmacológica que también es conocida como Principio Activo (API) por sus siglas en inglés.

Excipientes

Los excipientes son compuestos necesarios para la elaboración de un medicamento debido a su actividad como aditivos cuyo papel es para darle forma, su conservación y la facilidad del consumo por su inactividad. Estos compuestos cumplen con varias funciones como se detalla a continuación:

- **Aglutinantes:** Asegurar que los ingredientes de la tableta se mantengan unidos, como almidones, azúcares y celulosas.
- **Diluyentes:** Completar el contenido de la pastilla o cápsula mejorando de esta manera su presentación, como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico.
- **Disgregantes:** Compuesto que tiende a expandirse cuando entra en contacto con un líquido, además de que se disuelve en el tracto digestivo para liberar el API.
- **Lubricantes:** Prevenir la agrupación de los ingredientes en las maquinarias de operación, como por ejemplo el Talco.
- **Recubridores:** Asegurar a la tableta de los posibles efectos ambientales, además cumplen con la liberación extendida del API.
- **Edulcorantes, saborizantes y colorantes:** Mejorar las propiedades organolépticas de la tableta para facilitar la ingesta del medicamento.

Los excipientes que se emplean para la elaboración de una tableta van a depender del proceso de manufactura y del Principio Activo (API) [1].

Principio Activo (API)

El principio activo (API) puede tener origen animal, vegetal u otro tipo y se lo denomina la parte más importante de un medicamento debido a que se desempeña directamente sobre nuestro organismo. El mayor motivo por el cual el principio activo es la parte fundamental de un fármaco es debido a su actividad farmacológica ya que permite aliviar dolencias en el cuerpo o contrarrestar virus que provocan malestar en la persona. Los medicamentos que más sobresalen en el mercado por su principio activo son los analgésicos, anestésicos, antiparásitos, antibacterianos y antiinflamatorios [2].

Una vez con entendido los conceptos necesarios para la fabricación de una tableta, se describe los compuestos necesarios a continuación:

Tabla 1. Excipientes

Excipiente	Fórmula Molecular	Función
Polivinilpirrolidona K-30 (Povidona)	$(C_6H_9NO)_n$	Se emplea como componente de formas de dosificación sólidas, en procesos de granulación húmeda y en comprimidos. Actúa como agente dispersante, suspensor, y estabilizante de soluciones y suspensiones [6].
Avicel PH-101 (Celulosa microcristalina)	$(C_6H_{10}O_5)_n$ (n=aprox. 220)	Celulosa purificada y parcialmente despolimerizada. Se emplea como diluyente en cápsulas y como disgregante de comprimidos. Funciona como adsorbente, antiadherente y lubricante. No se absorbe en el tracto

		gastrointestinal, por lo que se considera un producto atóxico y no irritante [7].
Magnesio Estearato	$\text{Mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$	Se utiliza como lubricante y desmoldante, lo que permite facilitar el flujo del polvo y liberación de las tabletas de la compresión. De igual manera previene la aglomeración y mantiene las mezclas homogéneas [8].
Talco	$\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$	Compuesto que se usa como lubricante y diluyente en la fabricación de comprimidos y cápsulas, además de que se emplea para clarificar líquidos, sin peligro de que absorba o retenga los principios activos disueltos [9].

Tabla 2. Principio Activo

Nombre del API	Fórmula Molecular	Función
Naproxeno sódico	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NaO}_3$	Principio activo cuya actividad farmacológica es la de aliviar dolor [10].

4.2. Descripción del proceso

4.2.1. Descripción en Amasadora/Granuladora FK Lödige 600D

Para la elaboración de la mezcla de las tabletas de naproxeno sódico de acuerdo a la **figura 1**, se cuenta con los excipientes y el principio activo (API) que están descritos en el punto 4.1. ya fraccionados.

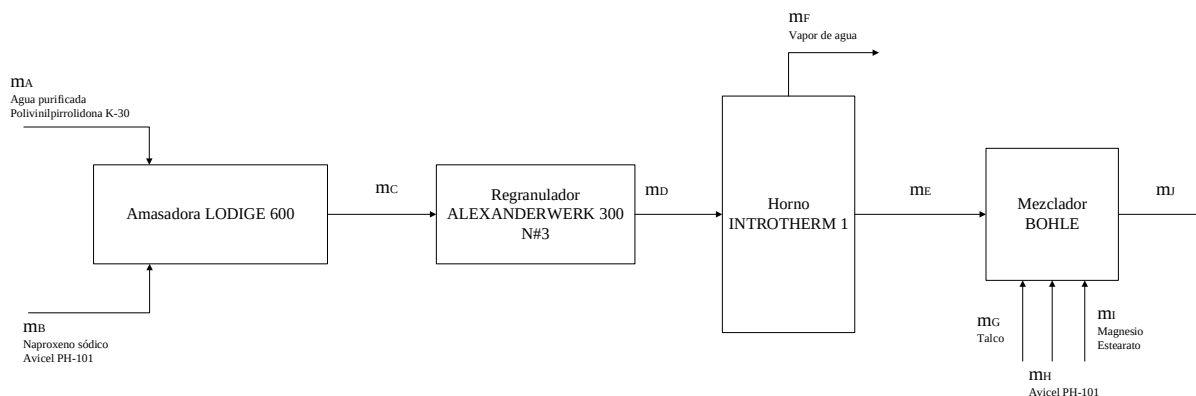


Figura 1. Diagrama de bloques proceso en amasadora/granuladora FK Lödige 600D

A continuación se realiza la preparación de la solución del líquido aglutinante, para esto se ocupa Polivinilpirrolidona K-30 que se disuelve en agua purificada caliente mediante un agitador de hélice a 650 rpm durante 30 minutos hasta que la mezcla sea homogénea, después se deja que la solución alcance una temperatura entre 20 – 30°C [18].

Una vez con la solución aglutinante lista, en la amasadora se mezcla el naproxeno sódico y el avicel PH-101 previamente tamizados a 625 rpm durante 10 minutos sin cuchillas, después de eso se realiza la granulación húmeda mediante los siguientes pasos:

- Se adiciona durante 3 minutos la solución aglutinante previamente realizada a la mezcla dentro de la amasadora mientras esta se encuentra a una velocidad de 625 rpm con cuchillas.

- Finalizada la adición del aglutinante se amasa por un minuto a la misma velocidad y con cuchillas para obtener una masa homogénea y húmeda [18].

La masa húmeda pasa por un proceso de granulación mediante un disco de 2,8 mm para homogenizar el tamaño de partícula y que es recolectado en 18 bandejas planas metálicas para pasar por al proceso de secado en un horno a una temperatura de 60°C durante 24 horas. Cuando la mezcla esta seca se analiza la humedad del granulado, la cual debe estar en un rango entre 5,5 y 7,4% para el siguiente paso.

Una vez con la humedad adecuada, se realiza el proceso de regranulación con un tamiz de 1,25 mm a una velocidad de 0,85 m/s para obtener partículas del mismo tamaño. La mezcla regranulada se coloca en un recipiente de 1000 litros junto con avicel PH-101, magnesio estearato y talco previamente tamizados con un tamiz de 1,00 mm.

El contenedor para al proceso de mezcla durante 10 minutos a una velocidad de 6 para obtener una mezcla homogénea y compacta [18]. Concluido el proceso de mezcla, se realiza nuevamente la prueba por pérdida de humedad y cuyo valor debe estar dentro del rango de 4,6 y 7,3%. Los parámetros de control del proceso de amasado, granulación y mezcla se encuentran en la **tabla 15** (ubicada en el anexo A).

4.2.2. Descripción en Lecho fluido Unilab 5.0

Para la elaboración de la mezcla de las tabletas de naproxeno sódico de acuerdo a la **figura 2**, se cuenta con los excipientes y el principio activo (API) que están descritos en el punto 4.1. ya fraccionados, además se debe considerar que para el uso del lecho fluido al tratarse de un equipo piloto, la materia prima fraccionada correspondiente se obtuvo de acuerdo con el balance de masa descrito en Anexo B.

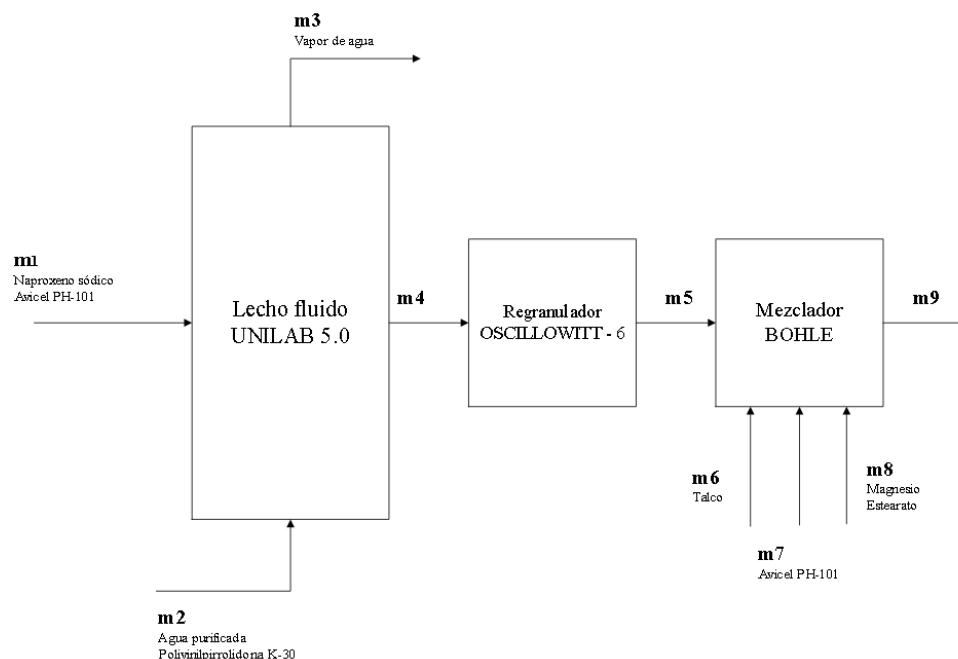


Figura 2. Diagrama de bloques proceso en Lecho fluido UNILAB 5.0

Al igual que en el caso de la amasadora, para el lecho fluido también se debe preparar la solución aglutinante antes de la granulación, para ello se debe seguir el mismo procedimiento de preparación que está descrito en el punto 4.2.1.

Se inicia con la ejecución del software propio del equipo, donde se escoge el modo de operación del lecho fluido, los cuales pueden ser Automático, Manual, WIP y Off. Si se tiene previamente una receta elaborada se escoge la opción Automático. Al tratarse de una nueva formulación la receta se la debe ejecutar de manera Manual ya que este modo permite la variación de parámetros de acuerdo a cada una de las necesidades del operador.

Una vez en la interfaz del equipo se activan las juntas neumáticas para asegurar la hermeticidad del equipo y evitar que se pierda material durante el proceso, luego se acciona el ventilador del aire de entrada con un volumen de aire de 1500 m³/h a 65°C durante 30 minutos para que el equipo se precaliente, ya que si no se ejecuta este paso, la materia prima se puede pegar a los costados del tanque del lecho fluido y la mezcla no sería homogénea.

A continuación, se carga el naproxeno sódico y el avicel PH-101 debido a la corriente de aire del equipo, la cual debe cumplir con un volumen de aire de 1800 m³/h a 80°C durante 15 minutos. Estas condiciones de operación se mantienen hasta que la temperatura interna del producto haya alcanzado los 50°C. Adicionalmente, se activan los filtros internos del lecho fluido con un intervalo de 5 segundos para evitar la acumulación de producto en los filtros o pérdida de material.

El siguiente paso es la pulverización de la solución aglutinante, para esto se establecen 4 subproceso de pulverización, los cuales son:

- La primera pulverización se activa la pistola del microclima la cual debe tener una presión de 200 mbar y la pistola de pulverización que debe tener una presión de 1,50 bar, con una tasa de pulverización de 0,010 kg/min mediante la activación de las bombas peristálticas.
- La segunda pulverización se activa la pistola del microclima la cual debe tener una presión de 200 mbar y la pistola de pulverización que debe tener una presión de 1,50 bar, con una tasa de pulverización de 0,011 kg/min
- Para la tercera pulverización se activa la pistola del microclima la cual debe tener una presión de 200 mbar y la pistola de pulverización que debe tener una presión de 1,50 bar, con una tasa de pulverización de 0,013 kg/min
- La última pulverización se establece un valor manual puesto que esta pulverización es para inyectar toda la solución restante o que haya podido quedar en las mangueras, lo óptimo es mantener las mismas condiciones de las anteriores pulverizaciones pero con una tasa de pulverización de 0,014 kg/min.

Todo el proceso de pulverización del aglutinante toma un tiempo estimado de 3 horas y 18 minutos, con variaciones en los últimos minutos de la parte manual. Después de eso

se procede con la etapa de secado que se divide en 2 subprocesos. El primero opera con un volumen de aire de 1500 m³/h a 60°C hasta que la temperatura del producto alcance como máximo 38,5°C, durando una hora y por consiguiente se mide la humedad de la muestra para verificar que esté dentro del rango de 5,5 y 7,4%. Si la humedad no se encuentra dentro de ese límite, se prosigue con el segundo subproceso de secado de manera manual con el mismo volumen de aire y a 50°C hasta que el producto alcance la humedad deseada.

Por último se pasa a la etapa de descarga, donde el volumen de aire debe ser el mismo que en la etapa de secado, pero sin una temperatura establecida. El proceso dura 25 minutos y ocurre mediante la activación del bypass de la corriente de aire para poder almacenar en un contenedor con un filtro interno para evitar pérdida de producto.

Con la mezcla lista, se procede a la regranulación mediante un tamiz de 1,25 mm para homogenizar el mismo tamaño de partículas. Ese tamiza con un tamiz de 1,00 mm el avicel PH-101, magnesio estearato y talco que luego se coloca en el tanque de la mezcla regranulada para mezclarlos por 8 minutos con una velocidad de 140 rpm. Finalizado el proceso de mezcla se realiza de nuevo la prueba de humedad y se verifica que este dentro del rango de 4,6 y 7,3%. Los parámetros de control que involucran el proceso de granulación y mezcla se encuentra en la **tabla 16** (localizada en el Anexo A).

4.3. Análisis de riesgo por cambio de equipo

El análisis de riesgo es una herramienta fundamental debido a que permite determinar un posible problema para lo cual varias acciones permiten solucionarlo o mitigar y así evitar contratiempos. Dentro de la industria farmacéutica es más importante el uso de análisis de riesgo debido a que permite asegurar la calidad de los medicamentos frente a los entes regulatorios como el ARSCA, EMA, etc [18].

Para la elaboración del análisis de riesgo se tomo como referencia el ICH 9 Gestión de Riesgos de Calidad [19], el cual consiste en un proceso sistemático que brinda la oportunidad de realizar una evaluación, control, comunicación y examen de los riesgos en los medicamentos durante su ciclo de vida que sirve como base la saber que decisión proporcionan seguridad y capacidad frente a los potenciales riesgos [19].

Se debe mencionar las estrategias de la gestión de riesgo de calidad las cuales son:

- Definir el problema para identificar los posibles riesgos.
- Reunir información histórica sobre el posible riesgo evaluado.
- Especificar en línea de tiempo los resultados y el nivel de toma de decisiones.

[20].

Con la estrategia que maneja el ICH 9 se tiene los siguiente pasos:

1. **Valoración del riesgo.** Identificación, análisis y evaluación de los riesgos por medio de la descripción del problema.
 - a. *Identificación del riesgo.* Analizar que es lo que podría estar mal mediante una investigación histórica del posible riesgo.
 - b. *Análisis del riesgo.* Involucra un proceso cuantitativo el cual vincula la severidad, probabilidad y detectabilidad.
 - c. *Evaluación del riesgo.* Comparación entre 2 puntos considerando la investigación previa [18].
2. **Control de riesgo.** Toma de decisiones para reducir o aceptar los riesgos mediante diversos análisis.
3. **Comunicación del riesgo.** Intercambio de información sobre el riesgo, análisis, controles y documentarlo.
4. **Revisión del riesgo.** Aprobación del análisis de riesgo.

[21].

Una vez conocida la estructura del ICH 9, se llevó a cabo el análisis de riesgo para la inclusión del equipo Lecho fluido UNILAB 5.0 en el proceso de manufactura de las tabletas de naproxeno sódico de 550 mg para optimizar la fabricación del producto. Por tal motivo, para la evaluación, reevaluación y ranking de riesgo se consideró los siguientes factores:

Tabla 3. Ponderaciones de evaluación

	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)
1	Muy Baja	Muy alta, detección inmediata luego de la ocurrencia
2	Baja	Alta, detección inmediata en el proceso definido
3	Moderada, puede ocurrir	Moderada, detección durante el proceso definido
4	Alta	Baja, detección indirecta en el proceso definido
5	Muy Alta	Muy Baja, no se puede detectar en el proceso definido

Tabla 4. Ponderación de ranking de riesgo

Ranking de riesgo	
Alto	09 a más
Medio	05 a 08
Bajo	Menos a 04

A continuación se muestra la estructura del análisis de riesgo (RA) que se llevó a cabo, tomando en cuenta todos los aspectos mencionados anteriormente:

Tabla 5. Estructura del Análisis de riesgo

#ID	Función / Proceso	Posible falla	Posible causa de fallo	Efecto de falla (Daño)	Evaluación					Mecanismo de detección	Acciones Propuestas	Re - Evaluación				Declaración de Aceptación
	¿Qué función o proceso está bajo análisis?	¿Qué puede fallar en esta función o proceso?	¿Cuáles son las causas y / o factor contribuyente para cada fallo?	¿Qué efectos son o pueden ser generados por el fallo?	GxP/EHS/negocio	Severidad (S)	Probabilidad (P)	Detectabilidad (D)	$RPN = S \times P \times D$	¿Cuáles son los controles existentes para evitar y detectar la ocurrencia de fallo?	¿Cuáles son las acciones que pueden reducir / eliminar la ocurrencia o aumentar la detección de fallos?	Severidad (S')	Probabilidad (P')	Detectabilidad (D')	$RPN' = S' \times P' \times D'$	

Por lo tanto, el procedimiento que se evaluó está bajo análisis de algún riesgo principalmente por el cambio de equipo para el proceso de manufactura de las tabletas de naproxeno sódico, el posible fallo, las causas de este y el efecto que genera este fallo.

Los posibles efectos de estos fallos permiten identificar cual es el atributo de calidad impactado, para lo cual se realizó una evaluación según la **tabla 3**, por lo que para este caso se considera la probabilidad y detectabilidad debido a que la severidad siempre va a ser alta [18]. Con dichos valores, se calculó el RPN y para poder mitigar el valor obtenido se identificó las medidas de control que ya existían y que nuevos mecanismos de detección posibles para tomar acciones a mejorar.

Con dichas acciones propuestas se volvió a realizar una evaluación RPN que permitió establecer el parámetro de acuerdo al ranking de riesgo considerando la ponderación de la **tabla 4**. Con el nuevo valor obtenido se da lugar la declaración de aceptación para poder llevar a cabo la inclusión del lecho fluido para la fabricación de tabletas de naproxeno sódico.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se presenta los resultados obtenidos de la investigación debido a la inclusión del lecho fluido UNILAB 5.0 para el proceso de manufactura de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg en las etapas de granulación, secado y mezcla. Además de que se realizó la comparativa con respecto a la mezcla que se obtiene del proceso de la amasadora/granuladora, cuyo proceso se toma como datos teóricos.

5.1. Balances de masa del proceso

Tabla 6. Balance de masa de la amasadora/granuladora FK Lödige 600D

Corriente	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Cantidad [kg]	50,51	133,48	184,00	184,00	146,94	37,06	6,95	12,13	0,77	166,80

De acuerdo con la **tabla 6**, se muestra la cantidad de producción de la mezcla final de tabletas de naproxeno sódico que se fabrica en la amasadora/granuladora FK Lödige 600D, donde se detalla la cantidad en kg de la corrientes de acuerdo con la **figura 1** de la sección 4.2.

Tabla 7. Balance de masa del lecho fluido UNILAB 5.0

Corriente	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cantidad [kg]	5,44	2,05	1,51	6,00	6,00	0,28	0,48	0,03	6,71

En la **tabla 7**, se detalla la cantidad en kg de cada una de las corrientes del proceso de fabricación de la mezcla final empleando el lecho fluido UNILAB 5.0 de acuerdo con la **figura 2** de la sección 4.2, para lo cual se estimó estableciendo un valor de producción mucho menor que el de la granuladora, puesto que al tratarse de un equipo de escala piloto no cumple con las mismas dimensiones y capacidades con respecto al otro. Por tal motivo,

el balance de masa se realizó con la capacidad máxima del lecho correspondiente a 6 kg, a pesar de que la corriente 9 señala un valor mayor, se debe principalmente por la adición de los excipientes previos a la mezcla final.

5.2. Análisis de características fisicoquímicas

5.2.1. Contenido de Humedad en la mezcla final

De la muestra final que se obtuvo, se evaluó el porcentaje de pérdida por humedad, cuyo valores deben estar dentro del rango de 4,6 y 7,3% de acuerdo con la validación de tabletas de naproxeno sódico 550 mg. Para obtener este porcentaje se empleó una Balanza Halógena calibrada.

Tabla 8. Resultado de humedad en mezcla final

Muestra	Experimento 1	Experimento 2
1	5,95	6,12
2	6,24	6,25
3	6,61	6,18
Promedio	6,27	6,18
Dev. Std.	0,33	0,07

De acuerdo con la **tabla 8**, se detallan los porcentajes de humedad de la mezcla final de 2 experimentos que se realizaron, de los cuales se tomó 3 muestras de cada uno para verificar la linealidad de los datos obteniendo así el valor del promedio y la desviación estándar, donde se aprecia que los datos se encuentran dentro del rango sugerido por la validación del producto, además de que no existe una variación significativa entre los datos, por lo que se puede decir que cumplen con el criterio de aceptación del proceso de manufactura.

5.2.2. Ensayo de densidad floja y apelmazada

Otro de los resultados que se obtuvo fue la determinación de la densidad floja y apelmazada de la mezcla final, donde la primera se obtiene al llenar un recipiente de un volumen conocido de la muestra por gravedad, mientras que la densidad apelmazada se obtiene vibrando el recipiente lleno de la muestra durante un tiempo determinado para permitir que las partículas se acomoden de la forma más densa posible.

Para identificar el tipo de mezcla que se obtuvo, se emplea los parámetros descritos en la *tabla 9*, donde se detalla la ponderación correspondiente de acuerdo al índice de Carr y Hausner que se obtuvo de cada una de las muestras de la mezcla final.

Tabla 9. Ponderación de propiedades de flujo

Compresibilidad (Índice de Carr)	Propiedades de Flujo	Índice de Hausner
1 – 10	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Buena	1,12 – 1,18
16 – 20	Justo	1,19 – 1,25
21 – 25	Pasable	1,26 – 1,34
26 – 31	Pobre	1,35 – 1,45
32 – 37	Muy Pobre	1,46 – 1,59
>38	Muy, Muy pobre	>1,60

Tabla 10. Resultados de densidad floja y apelmazada

Muestra	Experimento 1		Experimento 2	
	Densidad floja (g/cm ³)	Densidad apelmazada (g/cm ³)	Densidad floja (g/cm ³)	Densidad apelmazada (g/cm ³)
1	0,61	0,76	0,59	0,71
2	0,57	0,74	0,57	0,71
3	0,58	0,74	0,59	0,73
Promedio	0,59	0,75	0,58	0,72
Dev. Std.	0,02	0,01	0,01	0,01

De los datos que se obtuvieron de acuerdo con la **tabla 10**, se tomaron tres muestras de 2 experimentos, donde se colocó el polvo en una probeta para obtener el valor de la densidad floja, donde el siguiente procedimiento fue colocar la probeta en vibración durante 3 minutos para que el movimiento de las partículas alcance el estado de la densidad apelmazada. Para el experimento 1 se obtuvo una densidad floja promedio de 0,59 g/cm³ y de 0,58 g/cm³ para el experimento 2, mientras que la densidad apelmazada promedio del experimento 1 fue de 0,75 g/cm³ y de 0,72 g/cm³ del segundo experimento.

Tabla 11. Resultados de Índice de Carr y Hausner

Muestra	Experimento 1		Experimento 2	
	Índice de Carr	Índice de Hausner	Índice de Carr	Índice de Hausner
1	25	1,25	20	1,20
2	30	1,30	25	1,25
3	28	1,28	24	1,24
Promedio	27	1,27	23	1,23
Dev. Std.	2,63	0,03	2,24	0,02

Para determinar los valores del índice de Carr y Hausner se emplearon los datos que se obtuvieron de la **tabla 10**, donde se empleó las ecuaciones [1] y [2] de la parte de Anexo B, además de que se calculó el valor promedio y la desviación estándar.

De acuerdo con el valor promedio del índice de Carr y Hausner del experimento 1 y según la ponderación de la **tabla 9**, la mezcla final se encuentra entre pasable y pobre, mientras que para el experimento 2 la mezcla final se categoriza como justa y pasable.

5.3. Comparación de mezcla entre diferentes equipos

Para realizar la comparativa entre la mezcla elaborada por el lecho fluido y la amasadora/granuladora se tomó en cuenta los valores obtenidos anteriormente y los proporcionados por la validación de la tabletas de naproxeno sódico de 550 mg.

Tabla 12. Comparativa de valores con respecto a la validación

Parámetro	Muestra Lecho fluido	Muestra Validación
Humedad	6,27	6,9
Densidad floja (g/cm ³)	0,59	0,55
Densidad apelmazada (g/cm ³)	0,75	0,69
Índice de Carr	27	20
Índice de Hausner	1,27	1,25

De acuerdo con la **tabla 12**, se aprecia las diferencias entre la mezcla elaborada por el lecho fluido y la muestra de un lote de validación, donde se observa que ambos cuentan con un porcentaje de humedad dentro del rango establecido siendo el de lecho menor. Por otro lado la densidad floja y apelmazada es similar pero la muestra del lecho fluido presentó una densidad apelmazada mucho mas elevada, lo que impacta directamente con los índices de Carr y Hausner, donde los valores son más altos por lo que la muestra del lecho fluido presenta una menor fluidez pero con una compresibilidad similar a la que se obtuvo de la muestra de validación.

5.4. Evaluación de productividad

La producción de la mezcla final conlleva un determinado número de horas de fabricación, para lo cual un método para evaluar la productividad es mediante indicadores como los que se menciona en el punto 2.3, para este caso se utilizó el OEE y la producción teórica de lotes por día.

Tabla 13. Tiempo real vs tiempo planificado para el proceso de manufactura empleando el lecho fluido

Proceso	Tiempo Planificado	Tiempo Real
Preparación aglutinante	30 minutos	30 minutos
Precalentamiento del equipo y carga de materia prima	45 minutos	45 minutos
Granulación y pulverización	3 horas	3 horas y 20 minutos
Secado	1 hora	1 hora y 15 minutos
Descarga	25 minutos	30 minutos
Regranulación	40 minutos	1 hora
Mezclado	8 minutos	8 minutos
Tiempo total	6 horas y 28 minutos	7 horas y 28 minutos

De acuerdo con la **tabla 13**, se determinó el OEE a partir de las horas de fabricación de la mezcla final de tabletas de naproxeno sódico, para lo cual se estimó a partir de la razón entre las horas planificadas sobre las horas reales producidas dando un OEE del 85,71%.

Por otro lado, también se evaluó la posible producción de lotes por día si la mezcla final se la realiza en el lecho fluido, tomando en cuenta que al tratarse de un equipo a escala no puede producir de la misma manera que un equipo de una línea en una fábrica. Sin embargo, se consideró para los experimentos usar el 10% de la capacidad del lecho fluido de la planta de producción debido a normativas por cambio de equipo, dando como resultado la producción que se aprecia en la *tabla 14*.

Tabla 14. Producción de lotes por día y semana de mezcla final tanto en lecho fluido como en amasadora/granuladora.

	Amasadora/Granuladora FK Lödige 600D	Lecho Fluido UNILAB 5.0
Tiempo total utilizado por lote	27 horas y 53 minutos	22 horas y 24 minutos
Cantidad de producto realizado por lote	166,80 kg	201,3 kg
Número de lotes por semana	3	5

Finalmente, se puede decir que emplear el lecho fluido proporciona la capacidad de llevar a cabo un proceso de manufactura un poco más eficiente debido a que se puede realizar más cantidad de producto por lote en un menor número de horas a comparación de la amasadora/granuladora tomando en cuenta que el proceso de fabricación de un lote consta de 3 fases, asimismo, se puede aumentar el número de lotes por semana debido a que el lecho puede emplear menos de 24 horas para llevar a cabo la mezcla, lo que hace que su producción diaria sea más redituable.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, para la realización del proceso de manufactura en el lecho fluido UNILAB 5.0 de la mezcla final de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg en la etapa de granulación y secado se estableció parámetros de control óptimos, debido a que el proceso involucra ciertas operaciones unitarias como la granulación, el secado, la regranulación y la mezcla, para lo cual también es importante conocer el proceso de manufactura anterior que se realiza en la amasadora/granuladora FK Lödige 600D ya que se utilizó como punto de partida para establecer una receta la cual esté en concordancia con los parámetros de calidad que debe cumplir la mezcla.

Para llevar a cabo este procedimiento se empleó un análisis de riesgo donde se observaron que puntos presentaban un nivel de severidad alto, además de posibles causas de fallo, por lo que se evaluó estos problemas y se tomaron medidas para mitigar estos posibles errores o fallas, además de mantener el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) del Grupo Grünenthal.

Con esto se elaboraron varios experimentos donde se evaluó el porcentaje de contenido de humedad de 3 muestras, además se calculó la densidad floja y apelmazada y por ende los valores de los índices de Carr y Hausner. Para corroborar los datos experimentales se comparó con los datos de validación del producto donde se observó que existen ínfimas diferencias entre ambas mezclas.

De esta manera y con la información anterior se determinó la productividad de realizar este proceso de manufactura mediante un lecho fluido y tal como se menciona en la **tabla 14**, se puede realizar un lote completo en un tiempo de 22 horas y 24 minutos para una cantidad de 201,3 kg, además de realizar 5 lotes por semana y un OEE del 85,71%, mostrando un resultado más favorable en comparación del equipo FK Lödige 600D.

7. RECOMENDACIONES

Se recomienda establecer de mejor manera el cronograma de actividades ya que investigar y conocer el proceso de manufactura de las tabletas de naproxeno sódico toma alrededor de una semana, además de que conocer y aprender el funcionamiento del lecho fluido toma alrededor de 2 semanas y media tomando en consideración días continuos debido a que se presentaron varios inconvenientes por temas energéticos y de mantenimiento que ralentizaron el proceso de aprendizaje, de igual manera que hubiera sido más recomendable contar con más disponibilidad de un operador encargado del aprendizaje del lecho fluido UNILAB 5.0 ubicado en la planta piloto.

Otro punto que se recomienda es la cantidad de experimentos a realizar puesto que por las condiciones del equipo solo se llevaron a cabo pocos experimentos, adicionalmente del tiempo que se pierde debido a la limpieza por lo que también sería recomendable realizar el procedimiento de manufactura como mínimo entre 2 personas para optimizar de mejor manera el tiempo de elaboración del producto.

Finalmente, para poder escalar la producción de tabletas de naproxeno sódico en el lecho fluido es recomendable e importante realizar un nuevo proceso de validación debido a que con esta nueva información que se pueda obtener es factible corregir posibles errores, además de establecer los parámetros para la elaboración de documentación necesaria en el caso de que se vaya a llevar a cabo la producción a nivel industrial.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Baque P. “Excipientes”. Ecuador: Universidad de Guayaquil. 2017, p.1.
- [2] Viruete S. “Manual de conocimientos básicos de farmacología”. 1a ed. México: Universidad de Guadalajara, 2015, p. 1.
- [3] Grünenthal en Latinoamérica. (2023). Grunenthal-En-Latinoamerica. Available: <https://www.latam.grunenthal.com/es-mx/sobre-nosotros/grunenthal-en-latinoameric>
- [4] Grünenthal Ecuatoriana Cía. Ltda. (2023). Grunenthal-ecuatoriana. Available: <https://www.latam.grunenthal.com/es-mx/sobre-nosotros/filiales-latinoamerica/ecuador>
- [5] Kemp, I. C., van Millingen, A., Khaled, H., Iler, L., Mavani, M., & Li, L. (2021). Simultaneous wetting and drying: Fluid bed granulation and tablet film coating. *Drying Technology*, 39(2), 187- 202.
- [6] Acofarma. “Ficha de información técnica polivinilpirrolidona”. Acofarma, 2014.
- [7] Acofarma. “Ficha de información técnica Avicel PH-101”. Acofarma, 2014.
- [8] Acofarma. “Ficha de información técnica Magnesio Estearato”. Acofarma, 2014.
- [9] Acofarma. “Ficha de información técnica Talco”. Acofarma, 2014.
- [10] Cano A. “Ficha de información técnica Naproxeno Sódico”. 2023.
- [11] Barreira Moreno, V. M. (2007). Estudio hidrodinámico de un lecho fluidizado (Master's thesis).
- [12] Gupta, C.K. y Sathiyamoorthy, D. (1999). *Fluid Bed Technology in Material Processing*, (1era Edición). Florida, Estados Unidos: CRC press LLC.
- [13] McCabe, W.E., Smith, J.C. y Harriott, P. (2001). *Unit Operations of Chemical Engineering*. (5ta edición). New York, Estados Unidos: McGraw Hill.

- [14] M. L. Pujos Carrillo, "Diseño de un sistema de fluidización por lotes para granos a escala de planta piloto," Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador, Nov. 2015.
<https://bibdigital.epn.edu.ec/bitstream/15000/12030/1/CD-6616.pdf>
- [15] J. De Nóbrega y M. M. S. de Saavedra, "Optimización del proceso de granulación húmeda para la obtención de granulados de lactosa monohidratada utilizando métodos de programación no lineal," Revista de la Facultad de Farmacia, vol. 73, no. 2, pp. 10-20, 2010.
- [16] J. S. Castro Restrepo, Investigación del efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda usando la tecnología de alto corte en una formulación de metronidazol tabletas 500 mg, Universidad Icesi, Santiago de Cali, Valle del Cauca, 2019.
https://repository.icesi.edu.co/biblioteca_digital/bitstream/10906/84710/1/TG02479.pdf
- [17] M. Monterroso, Diseño de investigación de la evaluación de los procesos de granulación y compresión en la fabricación de tabletas de carbonato de calcio 600 mg utilizando herramientas de calidad para determinar el proceso más eficiente que permita aumentar la productividad, Universidad de San Carlos, Guatemala, 2014.
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_1421_Q.pdf.
- [18] G. Sandoval, "Validación del proceso : $\$b$ OPV/CPV (Ongoing/Continued Process Verification) del proceso de manufactura de una tableta recubierta de Naproxeno Sódico 550 mg en la industria farmacéutica," Universidad San Francisco de Quito, Quito, Ecuador, Dic. 2023. <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/13376>
- [19] "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management Q9," Nov 09, 2005.

- [20] Candelas I. "Implementación de un sistema de análisis y control de riesgos en la industria farmacéutica". México: Universidad Autónoma del Estado de México. 2013, p.3.
- [21] ICH Steering Committee, "ICH Guidelines, Q9 (Quality Risk Management)", 2005, pp. 3-19.
- [22] Y. Rodríguez Hernández, Y. Suárez Pérez, O. García Pulpeiro, y O. Hernández Contreras, "Validación de métodos analíticos para el control de calidad de naproxeno supositorios," *Revista Cubana de Farmacia*, vol. 45, no. 3, 2011.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152011000300004&script=sci_arttext.
- [23] C. Casado Merino, "Estudio de la formulación y evaluación de tabletas de naproxeno sódico," Tesis de Grado, Universidad Rey Juan Carlos, 2010.
https://burjcdigital.urjc.es/bitstream/handle/10115/7910/09-10_Casado,Merino_Cintia.pdf?sequence=1.
- [24] A. C. Sandoval y R. Ramírez, "Evaluación comparativa del aglutinante para una formulación de tabletas de Naproxeno Sódico por disolución in vitro," Tesis de Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, agosto 2015.
<https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000734137/3/0734137.pdf>.
- [25] L. Hernández, "Indicadores de productividad," Softgrade, 1-jul-2020.
<https://softgrade.mx/indicadores-de-productividad/>.

A. ANEXOS A: PARÁMETROS DE OPERACIÓN

Tabla 15. Parámetros de amasado, granulación y mezcla para la amasadora

FK Lödige 600D

Parámetro	Especificación
Velocidad de amasado, mezclado y aglutinación	625 rpm
Tiempo de aglutinación	3 min
Temperatura de aglutinante	20 – 30°C
Temperatura de secado	60°C
Tiempo de secado	24 horas
Velocidad de mezcla aglutinante	650 rpm
Disco de granulación	2,8 mm
Tamiz	1,0 mm
Tiempo de mezcla final	10 min
Tiempo de amasado	1 min
Velocidad mezcla final	Nivel 6
Tamiz regranulación	1,25 mm
Uso de cuchillas	Si/No
Tiempo de mezcla polvos	30 min
Contenido de humedad mezcla final	5,5 – 7,4%

Tabla 16. Parámetros de granulación, pulverización y mezcla para lecho fluido UNILAB 5.0

Paso de tipo	Volumen de aire [m³/h]	Temperatura de aire [°C]	Tiempo de filtro [s]	Presión de microclima [mbar]	Presión aire de pulverización [bar]	Tasa de pulverización [kg/min]	Condición final	Valor final	Unidad
Precalentamiento	1500	65,0	0				Tiempo	30,0	min
Carga	1800	80,0	5				Manual		
Precalentamiento	1800	80,0	3				Temp.	>50,0	°C
Pulverización 1	1600	90,0	3	200	1,50	0,010	Cantidad	1,18	kg
Pulverización 2	1700	90,0	3	200	1,50	0,011	Cantidad	0,58	kg
Pulverización 3	1700	90,0	3	200	1,50	0,013	Cantidad	0,29	kg
Pulverización 4	1700	90,0	3	200	1,50	0,014	Manual		
Secado 1	1500	60,0	3				Temp.	<38,5	°C
Secado 2	1500	50,0	3				Manual		
Descarga	1500	0,0	5				Manual		

B. ANEXO B: ANÁLISIS Y CÁLCULOS

Ecuaciones empleadas para la determinación de las corrientes en el Balance de masa

Ecuación General del Balance de masa

$$E - S + G - C = A$$

Ecuación de BM total (Proceso de amasado)

$$m_A + m_B + m_G + m_H + m_I = m_F + m_J$$

Ecuación de BM para FK Lödige 600D

$$m_A + m_B = m_C$$

Ecuación de BM para Regranulador Alexanderwerk 300

$$m_C = m_D$$

Ecuación de BM para Horno Introtherm 1

$$m_D = m_E + m_F$$

Ecuación de BM para Mezclador Bohle

$$m_E + m_G + m_H + m_I = m_J$$

Ecuación de BM total (Proceso en Lecho Fluido)

$$m_1 + m_2 + m_6 + m_7 + m_8 = m_3 + m_9$$

Ecuación de BM para Lecho fluido UNILAB 5.0

$$m_1 + m_2 = m_3 + m_4$$

Ecuación de BM para Regranulador Oscilowitt 6

$$m_4 = m_5$$

Ecuación de BM para Mezclador Bohle

$$m_5 + m_6 + m_7 + m_8 = m_9$$

**Tabla 17. Determinación de corrientes para el balance de masa en
amasadora/granuladora FK Lödige 600D**

Equipo		FK Lödige 600D	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
A	Agua purificada	45,00	
	Polivinilpirrolidona K-30	5,51	
B	Naproxeno sódico	121,35	
	Avicel PH-101	12,13	
C			184,00
Equipo		Regranulador Alexanderwerk 300	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
C		184,00	
D			184,00
Equipo		Horno Introtherm 1	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
D		184,00	
E			146,94
F			37,06
Equipo		Mezclador Bohle	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
E		146,94	
G	Talco	6,95	
H	Avicel PH-101	12,13	
I	Magnesio Estearato	0,77	
J			166,80

Tabla 18. Determinación de corrientes para el balance de masa en Lecho fluido
UNILAB 5.0

Equipo		Lecho Fluido UNILAB 5.0	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
1	Naproxeno sódico	4,95	
	Avicel PH-101	0,50	
2	Agua purificada	1,84	
	Polinivilpirrolidona K-30	0,22	
3			1,51
4			6,00
Equipo		Regranulador Oscillowitt 6	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
4		6,00	
5			6,00
Equipo		Mezclador Bohle	
Corriente		Entrada [kg]	Salida [kg]
5		6,00	
6	Talco	0,28	
7	Avicel PH-101	0,48	
8	Magnesio Estearato	0,03	
9			6,71