



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA
ESTIMACIÓN DE TIEMPOS DE SECADO DE UN GRANULADO DE CALCIO EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Carlos Rafael Castro Vásquez

Asesorado por el Dr. Sc. Ezequiel Abraham López Bautista

Guatemala, octubre de 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA
ESTIMACIÓN DE TIEMPOS DE SECADO DE UN GRANULADO DE CALCIO EN LA
INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

CARLOS RAFAÉL CASTRO VÁSQUEZ

ASESORADO POR EL DR. SC. EZEQUIEL ABRAHAM LÓPEZ BAUTISTA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, OCTUBRE DE 2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
VOCAL I	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Oscar Humberto Galicia Nuñez
VOCAL V	Br. Carlos Enrique Gómez Donis
SECRETARIA	Inga. Lesbia Magalí Herrera López

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
EXAMINADOR	Ing. Byron Gerardo Chocoj Barrientos
EXAMINADOR	Ing. César Leonel Ovalle Rodríguez
EXAMINADOR	Ing. Gilberto Enrique Morales Baiza
SECRETARIO	Ing. Carlos Humberto Pérez Rodríguez

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE TIEMPOS DE SECADO DE UN GRANULADO DE CALCIO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 24 de febrero de 2018.

Carlos Rafael Castro Vásquez



FACULTAD DE
INGENIERÍA - USAC
ESCUELA DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO

Universidad de San Carlos de Guatemala
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería
Teléfono 2418-9142 / 2418-8000 Ext. 86226

AGS-MGIPP-001-2018

Guatemala, 24 de febrero de 2018.

Director:

Carlos Salvador Wong Davi
Escuela de Ingeniería Química
Presente.

Estimado Director:

Reciba un atento y cordial saludo de la Escuela de Estudios de Postgrado. El propósito de la presente es para informarle que se ha revisado los cursos aprobados del primer año y el Diseño de Investigación del estudiante **Carlos Rafael Castro Vásquez** con carné número **200413330**, quien opto la modalidad del "PROCESO DE GRADUACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA OPCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO". Previo a culminar sus estudios en la **Maestría en Artes en Estadística Aplicada**.

Y si habiendo cumplido y aprobado con los requisitos establecidos en el normativo de este Proceso de Graduación en el Punto 6.2, aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Decimo, Inciso 10.2, del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011, firmo y sello la presente para el trámite correspondiente de graduación de Pregrado.

Sin otro particular, atentamente,

"Id y Enseñad a Todos"

MSc. Ing. Ezequiel Abraham López Bautista
Asesor (a)

MSc. Ing. Edwin Adalberto Bracamonte O.
Coordinador de Área
Ciencias Aplicadas

Ing. Agr. Ezequiel Abraham López Bautista
Dr. Sc. Estadística Experimental
Colegiado No. 2209

Dra. Mayra Virginia Castillo Montes
Directora a.i.
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ingeniería



Cc: archivo/L.Z.L.A.

RESOLUCIÓN DE JUNTA DIRECTIVA: Proceso de "GRADUACIÓN DE ESTUDIANTES DE PREGRADO DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA EN LA MODALIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO" aprobado por Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Decimo, Inciso 10.2, del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011.



Ref.EIQ.TG.037.2018

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el informe de la Dirección de Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería del estudiante, **CARLOS RAFAÉL CASTRO VÁSQUEZ**, ha optado por la modalidad de estudios de postgrado para el proceso de graduación de pregrado, que para ello el estudiante ha llenado los requisitos establecidos en el normativo respectivo y luego de conocer el dictamen de los miembros del tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el **Informe del Diseño de Investigación del Programa de Maestría en ESTADÍSTICA APLICADA** titulado **"DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE TIEMPOS DE SECADO DE UN GRANULADO DE CALCIO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA"**. Procede a **VALIDAR** el referido informe, ya que reúne la coherencia metodológica requerida por la Escuela.

"Id y Enseñad a Todos"

Ing. Carlos Salvador Wong Davi
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química

Guatemala, octubre de 2018.

FACULTAD DE INGENIERIA USAC
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA
DIRECTOR

Cc: Archivo
CSWD/ale



Asociación Centroamericana de Asociaciones de Ingenieros de Guatemala

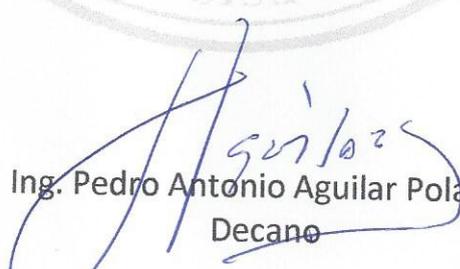




DTG. 409.2018

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: MODELOS DE REGRESIÓN PARA LA ESTIMACIÓN DE TIEMPOS DE SECADO DE UN GRANULADO DE CALCIO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, presentado el estudiante universitario: **Carlos Rafael Castro Vásquez**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:


Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco
Decano

Guatemala, octubre de 2018

/gdech



ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por permitirme cumplir una de mis metas, ser mi guía y marcar mí camino día con día.
- Mis padres** Maribel Vásquez y Carlos Castro. Por brindarme la oportunidad, privilegio de estudiar y aprender para mi superación.
- Mis abuelitos** Rosita, Rafaél y Paulina. Por ser los principales formadores de mi vida, por mostrarme el camino correcto a seguir para ser una persona de bien.
- Mis hermanos** Javier, Rosadriana y Odette. En especial a Javier, por estar siempre a mi lado y luchar día con día cada una de mis batallas.
- Mis tías** Verónica, Patricia y Vivian. Sobre todo Verónica, por siempre apoyarme en todo sentido y creer en mí.
- Mi novia** Monica, por llegar en el momento justo a mi vida y ser mi motivación a cada instante.

AGRADECIMIENTOS A:

Universidad de San Carlos de Guatemala	Por brindarme la oportunidad y el privilegio de pertenecer a más grande casa de estudios.
I.T.V. Dr. Imrich Fischmann	Por formar mi carácter.
William Fagiani	Por ser un amigo muy especial y apoyarme cuando mi tiempo no me lo permitía.
Dr. Ezequiel López	Por brindarme su apoyo y brindarme su asesoría para desarrollar mi tema.
Víctor Aceituno	Por apoyarme siempre que pudo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3.1. Contexto general	9
3.2. Descripción del problema	10
3.3. Formulación del problema	11
3.3.1. Pregunta central	11
3.3.2. Preguntas auxiliares	11
3.4. Delimitación del problema	12
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. OBJETIVOS	17
5.1. General.....	17
5.2. Específicos	17
6. ESQUEMA DE SOLUCIÓN.....	19

7.	MARCO TEÓRICO	21
7.1.	Operaciones unitarias	21
7.1.1.	Transferencia de masa.....	21
7.1.1.1.	Clasificación de las operaciones de transferencia de masa.....	22
7.1.1.1.1.	Transferencia de masa de un gas- sólido.....	23
7.2.	Modelos de regresión.....	28
7.2.1.	Modelos de regresión no lineal.....	29
7.2.2.	Modelos de regresión lineal.....	31
7.2.2.1.	Regresión lineal simple	32
7.2.2.2.	Estimación de los parámetros para un modelo de regresión lineal simple.....	34
7.2.2.3.	Coeficiente de correlación lineal, coeficiente de determinación y análisis de residuos	35
7.2.2.3.1.	Coeficiente de correlación lineal	36
7.2.2.3.2.	Coeficiente de determinación.....	36
7.2.2.3.3.	Análisis de residuos	37
7.2.2.4.	Intervalo de confianza	38
7.2.2.5.	Intervalos de predicción	39
8.	METODOLOGÍA	41
8.1.	Características del estudio	41
8.2.	Unidades de análisis	42

8.3.	Fases de estudio	43
8.3.1.	Revisión de literatura	43
8.3.2.	Muestreo.....	43
8.3.2.1.	Selección de lotes.....	43
8.3.2.2.	Toma de muestras.....	43
8.3.3.	Análisis de la información	44
8.3.3.1.	Gráficos de dispersión	44
8.3.3.2.	Criterios estadísticos	44
8.3.3.3.	Intervalos de confianza y predicción....	44
8.3.3.4.	Modelo generalizado.....	44
8.3.3.5.	Curva de velocidad	44
8.3.4.	Interpretación de resultados	45
9.	TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	47
10.	CRONOGRAMA.....	49
11.	FACTIBILIDAD	51
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
	APÉNDICES	57

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1.	Clasificación de las operaciones de transferencia de masa.....	23
2.	Contenido de humedad en función del tiempo	24
3.	Velocidad de secado en función del contenido de humedad	27
4.	Funciones útiles intrínsecamente lineales.....	31

TABLAS

I.	Funciones útiles intrínsecamente lineales.....	30
II.	Variables	42
III.	Cronograma	49
IV.	Análisis de costos.....	51

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
m_s	Masa de sólido a secar
A	Área de transferencia
X	Porcentaje de humedad
t	Tiempo
y_i	Valor real
\hat{y}_i	Valor obtenido por el modelo probabilístico
ε_i	Error del modelo
R^2	Coefficiente de determinación
V	Varianza
Ψ	Error de predicción
r	Coefficiente de correlación lineal
R	Velocidad de secado

GLOSARIO

Porcentaje de humedad	Relación existente entre el peso de agua contenido en una muestra y el peso de dicha muestra, luego de ser secada a una temperatura entre 105°C-110°C.
Tiempo de secado	Período durante el cual se somete a la acción de calor un material, con la finalidad que exista una pérdida de humedad.
Área de transferencia	Superficie por medio de la cual se lleva a cabo el intercambio de masa.
Coefficiente de determinación	Grado de asociación existente entre dos variables.

1. INTRODUCCIÓN

La producción de medicamentos en el país está teniendo un alza muy significativa, algunas empresas reportan un incremento en su producción hasta del 25 % respecto de la productividad de algunos productos que manufacturan. Por tal razón, se hace necesario que los procesos sean lo más eficientes posibles, para cumplir con la demanda del mercado.

Los medicamentos utilizan varias formas farmacéuticas para la administración de principios activos, entre los cuales se pueden mencionar jarabes, cremas, cápsulas, emulsiones, soluciones, polvos para suspensión, comprimidos y otros. De dichas formas farmacéuticas, los comprimidos probablemente sea la más conocida.

La fabricación de comprimidos se puede realizar ya sea por vía seca o por vía húmeda, lo más práctico es la vía seca, pero presenta el inconveniente de que las materias primas para su manufactura son de mayor costo, si se comparan con las materias primas utilizadas en la vía húmeda. Esta vía presenta a su favor que sus materias primas son más económicas, pero presenta el inconveniente de que el proceso es mucho más largo. La manufactura de comprimidos por vía húmeda consta de varios procesos entre los cuales se puede mencionar: granulado, secado, tamizado, mezclado, tableteado y recubrimiento, de ser necesario. De dichos procesos, el de mayor importancia es el secado, debido a que según las condiciones a las que salga el producto de esta etapa, puede hacer que los procesos siguientes trascurren sin problemas o se demoren más de lo esperado.

El problema en el proceso de secado radica en que los tiempos de secado se establecen empíricamente, por lo cual no toda la producción se obtiene con el mismo porcentaje de humedad, provocando que los procesos posteriores se vean alterados en tiempos o calidad, sobre todo cuando los lotes son demasiado grandes y tienen que trabajarse en *batch*, y trabajar de esta manera genera una variabilidad notable en las humedades que se obtienen. Por esta razón, tiene una forma de predecir el tiempo de secado, a partir de un porcentaje de humedad inicial resultaría muy útil, debido a que haría más controlados los procesos, más estables y menos demorados, ya que es un desperdicio de tiempo abrir continuamente el equipo para tomar muestras y determinar el porcentaje de humedad que se tiene.

Desde el punto de vista estadístico, la problemática radica en que no se tiene un modelo que permita predecir con confiabilidad los tiempos estimados de secado. El análisis de regresión permitirá obtener el modelo que se necesita, la propuesta es generar curvas de secado, a las cuales se les aplique análisis de regresión para determinar las curvas de mejor ajuste y, por medio de la comparación de sus intervalos de confianza y de predicción, determinar si es estadísticamente posible generar un modelo generalizado para el secado de un producto farmacéutico en particular. Generar un modelo generalizado tiene como beneficio principal poder controlar de mejor forma el proceso de secado, lo que trae también como consecuencia tener un producto que será mucho más fácil de validar.

Para el presente estudio, se tomó como producto de análisis un granulado que sirve para la elaboración de comprimidos de calcio, debido a que es uno de los que tiene un mayor tiempo de secado (18-23 minutos), con lo que se garantiza tener la mayor cantidad de datos, contribuyendo a que la gráfica de secado sea lo más representativo del proceso. La construcción de una buena

curva ayuda a que la predicción de tiempos de secado tenga un mayor porcentaje de acierto, ya que describe de una forma más confiable el proceso.

Se analizarán cinco lotes de producción, los cuales se trabajarán por triplicado, obteniéndose para cada lote su curva de secado respectiva (% de humedad vs tiempo), a las cuales se les realizará un análisis de regresión. Se compararán las curvas y sus respectivos intervalos de confianza y de predicción, para determinar si es posible generar un único modelo, el cual se derivará en función del tiempo para obtener la curva de velocidad de secado y por medio de ella generar una función para predecir el tiempo necesario para que el granulado, a partir de una humedad inicial, llegue a una humedad determinada.

La predicción de tiempos generará un proceso controlado en una de sus partes críticas, reducirá los costos al obtener un tiempo estándar en cuanto al uso del equipo se refiere, además evitará demoras en procesos posteriores generados por un mal porcentaje de humedad proveniente del secado.

El informe del presente estudio constará de seis capítulos, los cuales se describen brevemente a continuación: en el primer capítulo se describirá el fenómeno de la transferencia de masa, especialmente el secado. En el segundo capítulo, se abordará la fundamentación estadística, donde se plantean las ecuaciones a utilizar para analizar los resultados obtenidos en la fase experimental. En el capítulo tres, se presentarán los resultados obtenidos en la investigación, donde se incluirá el modelo obtenido para la determinación de tiempos de secado. El capítulo cuatro detallará el análisis de los resultados obtenidos y que fundamentan la confiabilidad del modelo obtenido. Dicho capítulo será el fundamento para los capítulos finales, ya que por medio de la discusión de los resultados se fundamentarán las conclusiones obtenidas en el

presente estudio y a su vez serán el fundamento para las recomendaciones que sean oportunas.

Para el análisis de los resultados, se utilizará el lenguaje de programación R versión 3.3.3, debido a que no se cuenta con la licencia de un software estadístico que analice los resultados en la forma que se requiere.

2. ANTECEDENTES

El secado de materiales es un proceso muy utilizado en varias industrias, de este proceso muchas veces depende la calidad y conservación de los productos, por lo que el secado juega un papel muy importante en la calidad y la productividad de un producto, debido a que es un proceso que consume mucho tiempo, razón por la cual es de suma importancia minimizar su duración, cumpliendo los requerimientos de calidad. A continuación se presenta una serie de estudios realizados donde se tocan aspectos importantes sobre este proceso y equipo en particular.

En el 2008, Vásquez, L. estudió el comportamiento de dos tipos de trigo, uno de textura dura y gluten fuerte, y otro de textura suave y gluten débil, los cuales sometió a diferentes temperaturas, obteniendo que los primeros presentan mejor resistencia a temperaturas altas. Aunque este estudio no es hecho para la industria farmacéutica, presenta un aporte muy importante, ya que ayuda a ver que las conclusiones que se obtengan no pueden generalizarse a otros productos, ya que pequeños cambios en la formulación pueden provocar cambios importantes en la calidad del producto final.

En el 2006, López, E. estudió el secado de café en un lecho fluidizado, en el estudio se trabajó a tres diferentes temperaturas, obteniéndose variaciones no considerables de tiempo, en un máximo de 2 horas; el estudio reflejó que las propiedades del producto no se alteraron. Aunque este producto no tiene relación con las materias primas que se utilizan para fabricar un medicamento; el estudio sí presenta un aporte importante al mencionar que no solo es importante controlar la temperatura de entrada del aire, ya que otro parámetro de suma

importancia es la humedad inicial del aire que entra, pues una humedad elevada hará que disminuya la capacidad para absorber humedad y esto se verá reflejado en los tiempos de secado.

En 2009, R. Cala, analizó un lecho fluido pulsante para secar arroz, este estudio hace variar el número de pulsos en el equipo, para determinar la influencia de esta variable en el tiempo de secado, determinando que existe un número de pulsos (104 pulsos/min) que permite obtener el tiempo mínimo de secado (24 minutos). Aunque este estudio se hace para un producto alimenticio, al trabajarse a una misma temperatura todos los lotes se muestra la tendencia de las curvas de secado. Dicha tendencia evidencia que la complejidad del modelo que se obtenga dependerá del porcentaje de humedad final que se desee alcanzar, de ser posible, se debe buscar que la humedad final del producto a trabajar no sea muy baja, ya que esto hará que el modelo sea más sencillo y más fácil de utilizar.

En 2013, V. Santa-Cruz, estudió la influencia que tiene tanto la temperatura como el flujo de aire en los cambios de textura de la superficie de esferas de melón en el proceso de secado utilizando un lecho fluidizado. Su estudio muestra que el flujo de aire tiene un papel de suma importancia al momento de secar, esto es posible observarlo en las curvas de secado, ya que las curvas que presentan mayor flujo muestran una tendencia más cercana a la linealidad, lo que hace que el proceso sea más controlado y eficiente. Este aspecto es de mucha importancia en el presente estudio, ya que al no poder cambiar el flujo de entrada de aire caliente, ayuda a poder sugerir un cambio en el mismo para poder optimizar el proceso de secado, ya que un aumento del flujo de aire trae como consecuencia una disminución de tiempo en el proceso, generando un ahorro de combustible.

En 2001, Vásquez, L. analizó la influencia que tiene la temperatura en dos variedades de trigo, obteniendo que el aumento de temperatura genera un cambio muy importante en las propiedades físicas y panificadoras del trigo, ya que estas últimas son las que más se ven alteradas; además pudo determinar que existe un 10 % de variación en los tiempos óptimos de secado para la mayor y menor temperatura de secado (40°C-80°C). Este estudio presenta dos consideraciones que son de ayuda para la selección del producto a analizar y son las siguientes: el material a utilizar no debe ser termolábil y que los tiempos de secado presentarán variaciones alrededor de un 10 % si se cambia la temperatura de secado. Este último aspecto cobra importancia únicamente si los tiempos de secado son muy elevados, ya que, si el tiempo de estadía en el horno es bajo, la variación es muy pequeña.

Con base en los estudios revisados, se observa que, a pesar de ser materiales distintos al que se analizará, las tendencias son las mismas. También se puede observar que las variables más importantes en el proceso y que estarán fijas en este análisis son: la temperatura, el flujo de aire y la humedad relativa del aire al entrar. Por tal razón, hay que prestar gran cuidado al manejo y control de las mismas. En cuanto a la aplicación del análisis de regresión en el secado, no se encontraron estudios, por tal razón únicamente se buscaron estudios sobre secados en lechos fluidizados, ya que a pesar de no contribuir en la parte estadística, sí contribuyen a la comprensión del proceso, tomando en cuenta que en el presente análisis no será posible modificar las variables más importantes del proceso, siendo la temperatura de entrada del aire y el flujo de entrada del mismo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1. Contexto general

La industria farmacéutica es una de las industrias donde se utilizan muchas operaciones unitarias para la manufactura de sus productos, pero en muchas de las farmacéuticas nacionales existe desconocimiento de los fundamentos teóricos que rigen los procesos que se llevan a cabo, lo cual provoca que no se realicen de una forma óptima; aunado a esto, existe falta de interés por la mejora de los mismos. Otro factor que contribuye en gran manera a la pobre mejora de los procesos en la industria farmacéutica nacional es el recelo que tienen en sus procedimientos, lo cual es posible observarlo al momento de buscar información sobre análisis realizados en este sector industrial.

Los factores mencionados (desconocimiento y falta de interés) generan grandes problemáticas para la empresa, como: mal uso de recursos materiales y personales, y procesos no controlados por falta de estandarización fundamentada, evidenciándose en variaciones de tiempos de proceso, costos y calidad de los productos, aumentando el número de reprocesos, retrabajos y hasta pérdida total de lotes.

La empresa donde se propone el estudio cuenta con más de 80 años de experiencia en la manufactura de medicamentos en el país, en distintas formas farmacéuticas, con más de cien productos en el mercado nacional, como lo son: jarabes, emulsiones, soluciones, polvos para suspensión, cápsulas y en su mayoría comprimidos. Al ser los comprimidos un alto porcentaje de la

producción, cobra una importancia relevante tener controlados los procesos de su manufactura.

3.2. Descripción del problema

El proceso de secado es de suma importancia en la manufactura de comprimidos, debido a que la humedad juega un papel muy importante en el proceso de fabricación de los mismos. La humedad de secado puede repercutir en varios aspectos en procesos posteriores, pudiéndose mencionar: porcentaje de sólidos, problemas en el tableteado, hasta puede llegar a causar problemas en el recubrimiento, si es que el comprimido requiere este proceso.

Un control adecuado al momento de secar requiere que el proceso de secado se lleve a cabo en una forma eficiente, debido a que un control inadecuado en este proceso puede provocar variación de tiempos, de costos y de calidad en los productos. Por tal razón, la construcción de curvas de secado y el uso de las mismas para realizar inferencias sobre el tiempo necesario para alcanzar una humedad especificada, partiendo de una humedad inicial, es una herramienta muy importante para el control de este proceso, ya que con el uso adecuado podría estandarizarse el mismo, lo cual traería como consecuencia una mejora en los tiempos de procesos y, por ende, en los costos de producción.

El proceso de secado en la industria farmacéutica suele realizarse en dos equipos: horno de bandejas y horno de lecho fluidizado. El segundo posee una mayor eficiencia, reflejándose en los tiempos de secado, los cuales son menores para el horno de lecho fluido, presentando una diferencia de tiempos entre 1 y 2 horas. El único inconveniente que presenta este equipo es que por lo general su capacidad es menor a uno de bandejas, lo cual trae como consecuencia tener que dividir el lote de producción en varios *batch*, razón por la cual es un problema

no tener controlado el proceso para un horno de lecho fluidizado, pues al tener varios *batch* existe variabilidad en las humedades de cada uno, además que se está desaprovechando la eficiencia del mismo, ya que no se conoce la forma más eficiente en la cual trabaja.

Por las razones antes descritas, se hace necesaria la construcción de un modelo que ayude a la predicción del tiempo óptimo de secado. La problemática principal del proceso es que es un muy inestable y, por medio de la estadística, se puede construir un modelo que permita predecir con un grado de confiabilidad aceptable el tiempo de secado que se desea. La técnica estadística de regresión permite por medio de intervalos de confianza e intervalos de predicción, determinar si es posible la construcción de un modelo general para cualquier lote de producción de un producto en particular. Evaluar estadísticamente el proceso de secado es un gran reto, debido a la variabilidad del mismo, y la evaluación estadística permitirá controlar de una mejor forma el proceso.

3.3. Formulación del problema

3.3.1. Pregunta central

¿Cuál es la relación entre el porcentaje de humedad y tiempo de secado que permita la predicción de tiempos de secado para el granulado de un producto de calcio?

3.3.2. Preguntas auxiliares

- ¿Cuál es el ajuste gráfico que permite seleccionar los modelos de mejor correlación entre las variables de porcentaje de humedad y tiempo de secado?

- ¿Cuál es el modelo de regresión de mejor ajuste entre las variables de porcentaje de humedad y tiempo de secado?
- ¿Cuál es el modelo generalizado que permite describir el proceso de secado de un granulado farmacéutico para la producción de comprimidos de calcio?
- ¿Cuál es la función de velocidad de secado obtenida a través de un modelo generalizado que describe de mejor manera el proceso de secado?
- ¿Cuál es el porcentaje de acierto en los tiempos de secado obtenidos, a través de un modelo generalizado?

3.4. Delimitación del problema

El estudio se realizará en una empresa farmacéutica guatemalteca que cuenta con más de 80 años en el mercado nacional y varios en el mercado centroamericano, ubicada en el Municipio de Mixco del Departamento de Guatemala, situada aproximadamente a 1 502 metros sobre el nivel del mar; cuenta con más de 300 colaboradores y más de 100 productos farmacéuticos, de los cuales más del 50 % son comprimidos. El análisis se realizará durante el lapso que sea necesario para analizar 5 lotes de producción, iniciando desde el mes de mayo del año 2017.

Se tomó la decisión de realizar el presente estudio en un producto de calcio debido a que de los productos trabajados en la empresa, en el horno de lecho fluidizado, este es el producto que tiene el mayor tiempo de estadía (18-23 minutos). La finalidad de seleccionar el producto de mayor tiempo de secado es

tener la posibilidad de obtener la mayor cantidad posible de datos para cada curva de secado, ya que esto hace que las curvas obtenidas describan en una forma más detallada el proceso. Obtener curvas que describan el proceso de la forma más real posible hace que la predicción sobre los tiempos de secado sea más acertada.

Las variables del proceso de secado que no se modificarán serán las siguientes: temperatura de entrada del aire, flujo de aire y cantidad de masa a secar. Estas serán fijadas de acuerdo a lo que estipule el protocolo de fabricación, de no contarse con algo establecido por escrito se trabajará de acuerdo a las condiciones de trabajo con que se realiza dicho proceso generalmente. Esto se hace con la finalidad que los resultados obtenidos sean aplicables a los lotes posteriores al estudio a realizar. La variable de medición será el porcentaje de humedad del granulado, la medición de dicha variable se realizará en una balanza de humedad, la cual fundamenta dicha medición en la pérdida de peso.

4. JUSTIFICACIÓN

La línea de investigación del presente estudio se sitúa en la parte de pronósticos, ya que busca inferir tiempos de secado partiendo de valores iniciales de porcentaje de humedad. Dicha inferencia se realizará determinando la correlación existente entre el tiempo de secado y el porcentaje de humedad en un sólido en el proceso de secado. Debido a la variabilidad frecuente en el proceso, se busca obtener un modelo generalizado, estadísticamente confiable, que ayude a predecir el tiempo de secado para un producto en particular.

El estudio cobra importancia a nivel industrial, debido a que un buen manejo del proceso de secado respalda la homogeneidad de los lotes producidos, además que garantiza la optimización de recursos en el mismo. Con un buen manejo del proceso se garantiza que exista un buen uso de tiempo, equipo y recurso personal, lo que trae como consecuencia principal un ahorro económico significativo, debido a que se reduce el tiempo de secado, afectando directamente en la cantidad de combustible utilizado. Además de dicho ahorro, también se reducen las horas-hombre en el proceso y se hace más eficiente el uso del equipo de secado.

Se espera obtener la base analítica para la predicción de los tiempos de secado para un producto de calcio en un horno de lecho fluidizado. Una buena predicción de tiempos de secado traerá mejoras a nivel económico, debido a que se optimizan recursos (tiempos, materiales y personales). El control del proceso beneficiaría principalmente a la empresa, pero también beneficiará a los operadores, ya que no tendrán que realizar varias mediciones del porcentaje

de humedad para saber el momento preciso para detener el proceso de secado.

La validación del modelo dará confiabilidad a los resultados que se obtengan de este, y para que la confiabilidad del modelo sea significativa deberán seleccionarse adecuadamente los métodos estadísticos a utilizar, ya que de ello depende la confiabilidad de los datos que se obtengan para la inferencia de los tiempos de secado.

5. OBJETIVOS

5.1. General

Evaluar la relación existente entre el porcentaje de humedad y tiempo de secado de un producto farmacéutico de calcio, por medio del análisis de regresión, para la predicción de tiempos de secado.

5.2. Específicos

- Ajustar gráficamente los resultados obtenidos para cada lote por medio de modelos de regresión, para estudiar la relación entre el porcentaje de humedad y el tiempo de secado, que permita seleccionar los modelos de mejor ajuste.
- Comparar los modelos de regresión de mejor ajuste establecidos gráficamente, por medio de los criterios de R^2 , parsimonia y cuadrados medios del error, para seleccionar el modelo que bajo estos criterios sea el más adecuado para cada lote.
- Comparar el modelo de mejor ajuste de cada lote por medio de intervalos de confianza y predicción, para determinar la factibilidad de generar un único modelo para el proceso analizado.
- Generar la función de velocidad de secado a partir del modelo generalizado, para la estimación de los tiempos de secado, a través de la derivada de la función de porcentaje de humedad en función del tiempo.

- Validar la función de predicción del tiempo de secado, por medio de la comparación de los valores de porcentaje de humedad teórico y experimental, para determinar si la función obtenida es confiable para la predicción de tiempos de secado.

6. ESQUEMA DE SOLUCIÓN

Para la estimación de tiempos en el proceso de secado de un granulado farmacéutico, se utilizarán mediciones del porcentaje de humedad del granulado a través del tiempo, para la construcción de curvas de secado, las cuales se ajustarán gráficamente a uno o más modelos, los cuales se compararán bajo ciertos criterios estadísticos para determinar un modelo para cada lote analizado.

Posterior a la selección de un modelo por lote, se compararán dichos modelos a través de sus respectivos intervalos de confianza y predicción. La finalidad de esta comparación es determinar la factibilidad de poder generar un único modelo que describa el proceso sin importar el lote que se esté produciendo. Una vez seleccionado se obtendrá a partir del modelo una función de velocidad de secado, a través de dicha función se obtenga otra que determine el tiempo de secado partiendo de una humedad inicial y una humedad requerida. Por último, se validará la función de predicción de tiempos, para garantizar que los resultados obtenidos de esta sean confiables.

Para la construcción de las curvas de secado se tomarán los porcentajes de humedad del granulado a intervalos de tiempo constante, cada 5 minutos, hasta llegar al porcentaje de humedad que solicita el procedimiento de fabricación. Se analizarán 5 lotes de producción, a los cuales se les realizarán sus mediciones por triplicado.

Para evaluar la validez del modelo propuesto, se seleccionarán tiempos en lotes posteriores a los analizados y se comparará la humedad que predice la

función obtenida contra la humedad real obtenida en el tiempo seleccionado, de esta manera se determinará el porcentaje de aciertos del modelo, con un 95 % de confiabilidad.

7. MARCO TEÓRICO

7.1. Operaciones unitarias

La manufactura de un producto tiene como característica principal la definición de un procedimiento de fabricación. Si se comparan procedimientos de fabricación de varios productos en una forma muy superficial, se podría creer que los mismos son muy diferentes, pero si se les divide en sus operaciones básicas, se observaría que todos los procesos tienen operaciones básicas que se repiten sin importar el tipo de producto que se desee fabricar, lo cual coincide con McCabe y Smith (1991), quienes plantean que una operación unitaria es toda aquella operación fundamental que se realiza en cualquier tipo de proceso. Las operaciones unitarias tienen como característica principal que, sin importar el proceso de manufactura que se lleve a cabo, siempre tienen los mismos principios científicos. En forma general se puede dividir las operaciones unitarias en: manejo de fluidos, transferencia de calor, transferencia de masa y manejo de sólidos.

7.1.1. Transferencia de masa

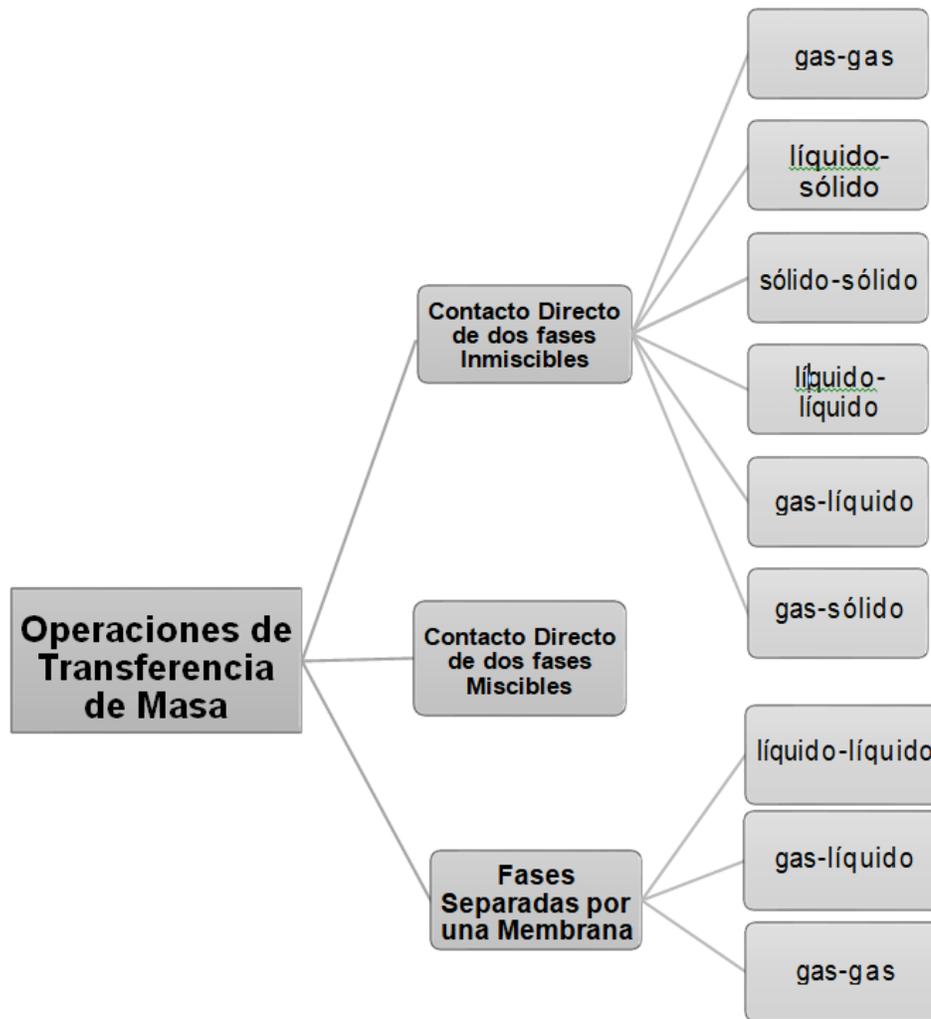
Es la operación donde existe un cambio en la concentración de un compuesto en particular en dos mezclas distintas, su importancia radica en que la mayoría de productos rara vez se obtienen en forma pura, lo que hace necesario buscar una alternativa para su separación, siendo la mejor opción la transferencia de masa, debido a que no siempre es posible separar una mezcla por medio de un proceso físico. Su principal característica y fortaleza es que la separación se hace a nivel molecular, y para que se lleve a cabo la transferencia

de masa se “requiere la presencia de dos regiones con composiciones químicas diferentes” (Cengel, 2007, p.773), para que sea posible el movimiento de las especies químicas “desde una región de alta concentración hacia una de concentración menor” (Cengel, 2007, p. 773).

7.1.1.1. Clasificación de las operaciones de transferencia de masa

De manera muy general las operaciones de transferencia de masa se pueden clasificar según “los tres estados de agregación de la materia –gas, líquido y sólido- permitiendo seis posibilidades de contacto interfacial” (Treybal, 1988, p.3). Por tal razón, bajo el criterio antes descrito la transferencia de masa se puede clasificar de la siguiente manera:

Figura 1. Clasificación de las operaciones de transferencia de masa



Fuente: elaboración propia.

7.1.1.1.1. Transferencia de masa de un gas-sólido

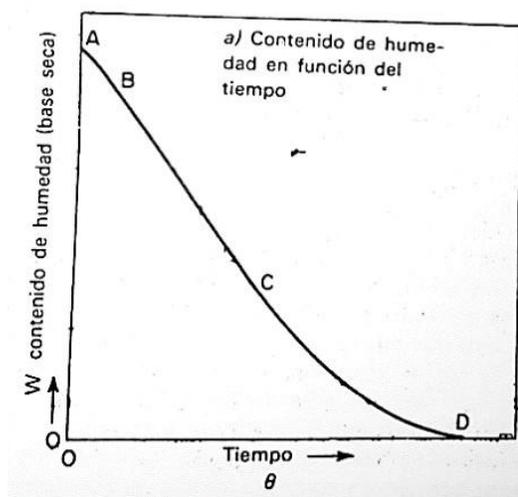
De acuerdo a Treybal (1988), es adecuado clasificar este tipo de transferencia de masa según el número de componentes que aparecen en las 2

fases, por tal razón, se clasifican en: secado o desorción, adsorción y sublimación fraccionada, de las cuales la más utilizada es el secado.

- Secado

En forma breve se puede definir como: “la transferencia de un líquido desde un sólido húmedo, hasta una fase gaseosa no saturada” (Foust, Wenzel, Maus y Andersen, 1987, p. 459). Al secar sólidos húmedos por medio de un gas que posee, tanto una temperatura como humedad fija, aparece un patrón general en el comportamiento del fenómeno de secado. Dicho patrón se puede representar gráficamente por medio de curvas de secado, las cuales están directamente relacionadas con el proceso de transferencia de masa. Una curva de secado se puede construir por medio de mediciones del porcentaje de humedad a diferentes intervalos de tiempo, dichas curvas por lo general tienen la siguiente forma:

Figura 2. **Contenido de humedad en función del tiempo**



Fuente: PERRY, R.H.; CHILTON, C.H.1982, págs. 20-11.

De acuerdo a Perry y Chilton (1982), en una curva de secado se pueden observar varias regiones. Con base en la figura 1 dichas regiones son:

- A-B Lapso de calentamiento
- B-C Período de velocidad de secado constante
- C-D Período de velocidad de secado decreciente

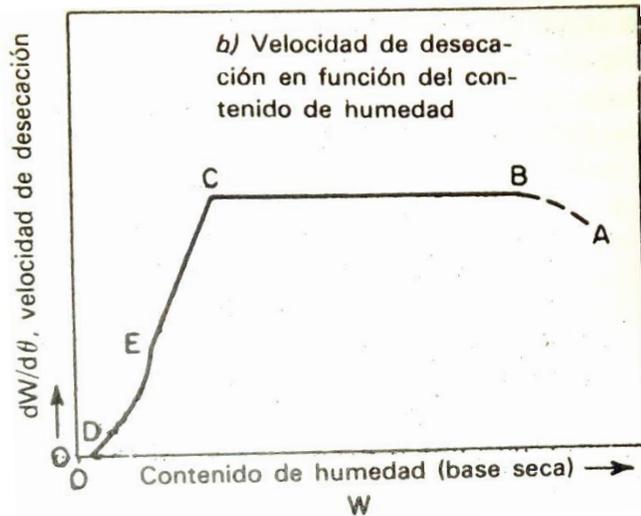
De estas regiones las más importantes son: el período de velocidad de secado constante y el período de velocidad de secado decreciente. Debido a su importancia en el proceso de secado, a continuación se brinda una breve explicación de cada una de ellas:

- Período de velocidad constante: de acuerdo a Perry y Chilton (1982), en esta parte del secado el proceso de transferencia se da por difusión, la cual ocurre al pasar el vapor desde la superficie saturada del sólido hacia una capa fina de aire estancado al medio que rodea al mismo. Debido a que el movimiento de la humedad en el sólido es rápido, la condición de saturación en la superficie se logra mantener, logrando que la velocidad de desecación se controle, a través de la velocidad a la que se transmite el calor hacia la superficie de evaporación. En este punto la velocidad de transferencia de calor se equilibra con la de transferencia de masa, razón por la cual la temperatura de la superficie del sólido, al estar saturada, permanece constante.
- Período de velocidad decreciente: como explican Perry y Chilton (1982), estos períodos aparecen al momento en que terminan los períodos de velocidad constante. Esto se alcanza cuando el contenido de humedad es inferior al contenido crítico de humedad. Por lo regular, este período suele dividirse en dos regiones: una es la región donde la

deseccación de la superficie no está saturada y la otra región es donde el control es ejercido por el movimiento interno de la humedad. En la primera región no toda la superficie donde se da la evaporación se logra mantener saturada por el movimiento de la humedad en el sólido, por tal razón, la velocidad de la desecación disminuye en la porción donde no hay saturación, por lo cual la velocidad de desecación en la superficie se reduce. Al proseguir la desecación del sólido se alcanza un punto donde la superficie de evaporación está insaturada. En dicho punto hace que aparezca la segunda zona, que es donde la velocidad está regida por el movimiento interno de la humedad. Esta parte cobra vital importancia cuando el porcentaje de humedad que se desea alcanzar es muy bajo.

De la curva de secado es posible obtener la curva de velocidad de secado, la cual se obtiene al graficar $\frac{dx}{dt}$ vrs x , esta gráfica ayuda a determinar el tiempo de secado necesario para llegar de una humedad inicial hasta una humedad requerida. La curva de velocidad de secado presenta la siguiente forma característica:

Figura 3. **Velocidad de secado en función del contenido de humedad**



Fuente: PERRY, R.H.; CHILTON, C.H.1982, págs. 20-11

Para el proceso de secado la variable más importante que se desea conocer es el tiempo necesario para llegar de una humedad inicial hasta una humedad final, dicho tiempo dependerá del equipo que se esté utilizando y de las condiciones a las que esté operando el mismo. El tiempo de secado puede determinarse, a partir de la curva de velocidad de secado en función del contenido de humedad. Las curvas de velocidad de secado pueden verse modificadas para otras condiciones, por tal razón, a partir de una curva de secado, es posible determinar el tiempo de secado de un material en particular, pero teniendo siempre en cuenta que dicha curva es característica para un caso en particular. Según McCabe y Smith (1991), por definición se tiene que:

$$R = -\frac{1}{A} * \frac{d m_v}{dt} = -\frac{m_s}{A} * \frac{dX}{dt} \quad (1)$$

Donde

m_s = masa de solido a secar

A = área de transferencia

X = porcentaje de humedad

t = tiempo

R = Velocidad de secado

Al integrar la derivada, desde una humedad inicial hasta una humedad final, partiendo como tiempo inicial del tiempo $t=0$, es posible obtener el tiempo final de secado (t_f). Para la obtención de dicho tiempo es necesario obtener R , que es la función que describe la velocidad de secado, misma que se puede obtener de la curva general de secado ($\frac{dx}{dt}$ vrs x).

Por tal razón, la ecuación final quedaría:

$$t_f = \frac{m_s}{A} \int_{X_{final}}^{X_{inicial}} \frac{dX}{R} \quad (2)$$

7.2. Modelos de regresión

El análisis de regresión “es la parte de la estadística que se ocupa de investigar la relación entre dos o más variables asociadas en una forma no determinística” (Devore, 2016, p. 488). El análisis de regresión permite la construcción de modelos para predecir el comportamiento de muchas variables de interés, una estimación muy frecuente es la del tiempo en un proceso. En

este caso particular, el tiempo que se desea estimar es el tiempo de secado de un sólido. Los modelos de regresión se pueden dividir de manera sencilla en: modelos de regresión no lineal y modelos de regresión lineal.

7.2.1. Modelos de regresión no lineal

Estos modelos son los que al momento de realizar un gráfico de dispersión no muestran una tendencia hacia la linealidad, sino al contrario, muestran otro tipo de tendencias, pudo ser algunas de tipo exponencial, potencial, polinómicas u otras. Algunas funciones no lineales muestran la propiedad de ser intrínsecamente lineales, una función intrínsecamente lineal se puede definir de la siguiente manera: una función “es intrínsecamente lineal si mediante una transformación de x o y , la función se puede expresar como $y' = \beta_0 + \beta_1 x'$, donde x' = la variable independiente transformada y y' = la variable dependiente transformada” (Devore, 2016, p. 550).

Según el tipo de función, así es la transformación que se realiza:

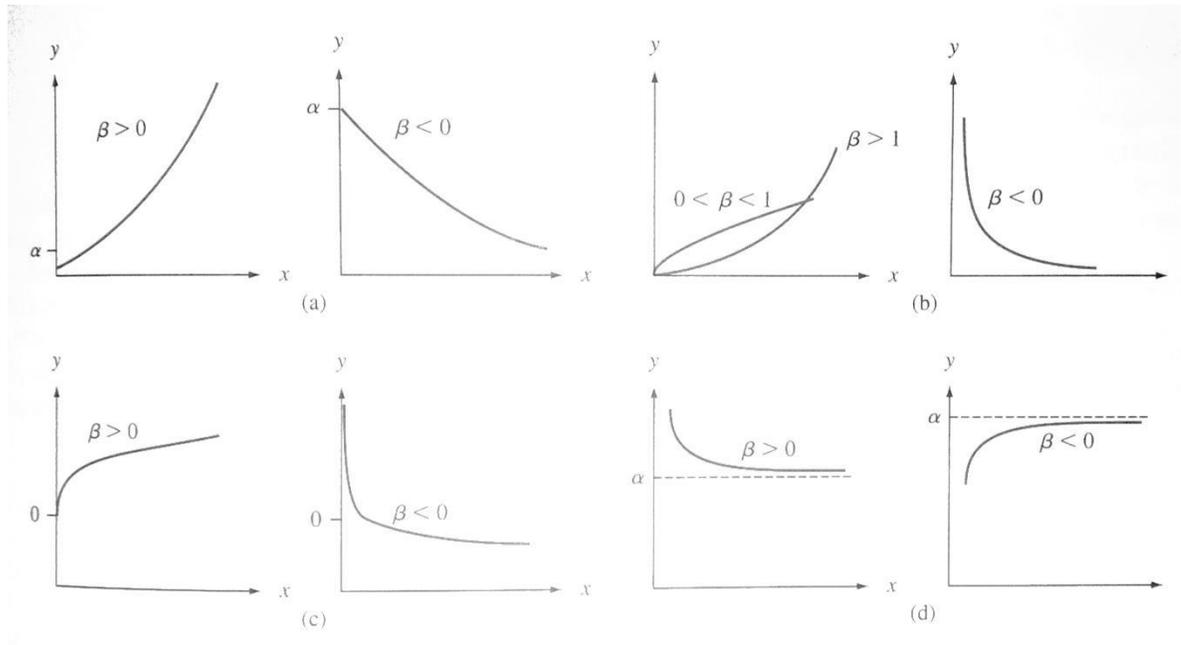
“Para una relación de función exponencial, solo y se transforma para alcanzar linealidad, mientras que, para una relación de función de potencia, tanto x como y se transforman. Debido a que la variable x está en el exponente de una relación exponencial, y crece (si $\beta > 0$) o decrece (si $\beta < 0$) con mayor rapidez cuando x aumenta más de lo que es el caso para la función de potencia, aun cuando en un breve intervalo de valores de x puede ser difícil distinguir entre las dos funciones”. (Devore, 2016, p.551).

Tabla I. **Funciones útiles intrínsecamente lineales**

Función	Trasformaciones a Linealizar	Forma Lineal
a. Exponencial: $y = \alpha e^{\beta x}$	$y' = \ln(y)$	$y' = \ln(\alpha) + \beta x$
b. Potencial: $y = \alpha x^{\beta}$	$y' = \log(y), \quad x' = \log(x)$	$y' = \log(\alpha) + \beta x'$
c. $y = \alpha + \beta \log(x)$	$x' = \log(x)$	$y = \alpha + \beta x'$
d. Recíproca: $y = \alpha + \beta \frac{1}{x}$	$x' = \frac{1}{x}$	$y = \alpha + \beta x'$

Fuente: DEVORE, J.L. 2016, p. 551.

Figura 4. Funciones útiles intrínsecamente lineales



Fuente: DEVORE, J.L. 2016, p. 551

Si se toma como base la definición de que “un modelo probabilístico que relaciona Y con x es intrínsecamente lineal si, mediante una transformación en y o x , se puede reducir a un modelo probabilístico lineal $Y' = \beta_0 + \beta_1 x + e$ ” (Devore,

2016, p.551), es posible obtener un modelo lineal generalizado para las curvas de secado y utilizar el mismo para la predicción de tiempos de secado, debido a que teóricamente la curva característica del secado presenta una tendencia potencial.

7.2.2. Modelos de regresión lineal

La regresión lineal puede dividirse en regresión lineal simple y regresión lineal múltiple, de acuerdo a Walpole, Myers y Meyers (2012). La regresión lineal

múltiple es aquella que, para describir una variable dependiente, se necesita más de una variable regresora, mientras que la regresión lineal simple es aquella en la que solo se necesita una variable regresora para explicar la variable dependiente.

7.2.2.1. Regresión lineal simple

Uno de los aspectos más importantes de la estadística es el análisis de dependencia entre variables, debido a que frecuentemente se desea reconocer el grado de asociación que tiene una variable sobre otra. Lo primero para poder intuir si existe una relación entre dos variables es observar un diagrama de dispersión de los datos obtenidos en la práctica. El diagrama de dispersión es de suma utilidad, ya que por medio de este es posible determinar aspectos como: ausencia o presencia de relación entre las variables, tipo de asociación, es decir positiva o negativa, o simplemente la ausencia de relación entre las variables.

De acuerdo a Wackerly, Merdenhal III y Scheaffer (2008), se pueden utilizar una diversidad de funciones matemáticas para modelar la respuesta de una o más variables independientes, mismos que se pueden clasificar en dos categorías: modelos determinísticos y probabilísticos. Para Wackerly, Merdenhal III y Scheaffer (2008) un modelo determinístico es aquel que no toma en cuenta ningún error para predecir o pronosticar una variable de respuestas como función de una variable regresora. La estructura general de un modelo determinístico es la siguiente:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X \quad (3)$$

Donde β_0 y β_1 son parámetros desconocidos, representan el intercepto y la pendiente de una recta, respectivamente. Esto significa que para un valor x

siempre se obtendrá un valor y pero esto es algo poco probable, ya que cualquier proceso natural siempre tiene cierto grado de variación.

En contraste con los modelos determinísticos están los modelos probabilísticos, los cuales incluyen una fuente de error natural. La estructura general de un modelo probabilístico es la siguiente:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \epsilon \quad (4)$$

Para Mendenhall III, Beaver y Beaver (2009) el ϵ de un modelo probabilístico es el componente aleatorio del error y explica la desviación que tendrán los resultados obtenidos por medio del modelo, resultados que se situarán alrededor de la recta.

En los modelos de regresión lineal la variable de respuesta depende de dos elementos: la variable independiente o regresora y un conjunto de factores que no es posible controlar. Ese conjunto de factores es el que provoca el error aleatorio o perturbación. Este error surge, debido a que la correlación nunca será perfecta, pues como cualquier medición, está ligada a cierta incertidumbre. Otra forma de calcular el error del modelo está dada de la siguiente manera:

$$\epsilon_i = y_i - \hat{y}_i \quad (5)$$

Donde:

y_i = Valor real

\hat{y}_i = Valor obtenido por el modelo probabilístico

ϵ_i = Error del modelo

7.2.2.2. Estimación de los parámetros para un modelo de regresión lineal simple

El objetivo principal de la regresión es estimar los valores de β_0 y β_1 que muestren un mejor ajuste. Esto debido a que la dependencia de las variables es estocástica, las observaciones no muestran una linealidad perfecta y es posible obtener diferentes valores para estos estimadores (β_0 y β_1), pero un único resultado es el que muestra el menor error.

La estimación más utilizada es la que se realiza por el método de mínimos cuadrados, dicho método se basa en “minimizar la suma de los cuadrados de las desviaciones entre los valores observados de la variable dependiente y los valores estimados de la variable dependiente” (Anderson, Sweeney y Williams, 2012, p. 566). Lo que se busca es encontrar el mínimo error, razón por la cual el primer objetivo es minimizar la suma de los cuadrados de los errores o residuos

(ε); la minimización se realizará en función de los estimadores, por lo que el error (ε) se expresa de la siguiente manera:

$$\varepsilon = \sum_{t=1}^n (Y_t - \beta_0 - \beta_1 X_t)^2 \quad (6)$$

Si se deriva ε en función tanto de β_1 como de β_0 se tiene:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \beta_0} = -2 \sum_{t=1}^n (Y_t - \beta_0 - \beta_1 X_t) \quad (7)$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \beta_1} = -2 \sum_{t=1}^n (Y_t - \beta_0 - \beta_1 X_t) X_t \quad (8)$$

Para obtener el valor mínimo es necesario igualar a cero ambas ecuaciones, quedando:

$$0 = -2 \sum_{t=1}^n (Y_t - \beta_0 - \beta_1 X_t) \quad (9)$$

$$0 = -2 \sum_{t=1}^n (Y_t - \beta_0 - \beta_1 X_t) X_t \quad (10)$$

Al operarlas se obtienen las ecuaciones normales de una recta de regresión, las cuales son:

$$\sum_{t=1}^n Y_t = \beta_1 n + \beta_2 \sum_{t=1}^n X_t \quad (11)$$

$$\sum_{t=1}^n Y_t X_t = \beta_1 \sum_{t=1}^n X_t + \beta_2 \sum_{t=1}^n X_t^2 \quad (12)$$

Al resolver el sistema se obtiene:

$$\beta_1 = \frac{\sum_{t=1}^n (Y_t - \bar{Y})(X_t - \bar{X})}{\sum_{t=1}^n (X_t - \bar{X})^2} \quad (13)$$

$$\beta_0 = \bar{Y} - \beta_2 \bar{X} \quad (14)$$

Donde:

$$\bar{Y} = \frac{\sum_{t=1}^n Y_t}{n} \quad (15)$$

$$\bar{X} = \frac{\sum_{t=1}^n X_t}{n} \quad (16)$$

7.2.2.3. Coeficiente de correlación lineal, coeficiente de determinación y análisis de residuos

Al realizar el ajuste de un modelo el objetivo principal es determinar el grado de asociación que existe entre las variables que se analizan, la importancia de esto es porque a mayor ajuste, mejor serán las predicciones que hará el modelo. Para medir ese grado de asociación se calcula el coeficiente de correlación lineal y el coeficiente de determinación.

7.2.2.3.1. Coeficiente de correlación lineal

El coeficiente de correlación lineal es:

“Una medida descriptiva de la intensidad de la relación lineal entre dos variables x y y , los valores siempre estarán entre -1 y 1, donde un valor de +1 indica que las dos variables están perfectamente relacionadas en un sentido lineal positivo, un valor de -1 indica que las dos variables están perfectamente relacionadas en un sentido negativo, mientras que el valor 0 o valores cercanos al mismo indican que las variables no están relacionadas linealmente”. (Anderson, Sweeney y Williams, 2012, p.579).

Se determina de la siguiente manera:

$$r = \frac{\sum_{t=1}^n (X_t - \bar{X})(Y_t - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{t=1}^n (X_t - \bar{X})^2 \sum_{t=1}^n (Y_t - \bar{Y})^2}} \quad (17)$$

7.2.2.3.2. Coeficiente de determinación

Este coeficiente se utiliza regularmente para cuantificar la bondad de ajuste de un modelo de correlación, sea lineal o no lineal. Suele representarse como R^2 e indica “la extensión o fuerza que existe en la asociación de dos variables” (Levin y Rubin, 1996, p. 680). Dicho de otra forma muestra la relación que existe entre dos tipos de variación: “la variación de los valores Y en un conjunto de datos alrededor de la línea de regresión ajustada y también sobre su propia media” (Levin y Rubin, 1996, p.680). Se determina de la siguiente manera:

$$R^2 = \frac{\sum_{t=1}^n (Y_t - \hat{Y})^2}{\sum_{t=1}^n (Y_t - \bar{Y})^2} \quad (18)$$

Una aclaración importante es que en la regresión lineal el coeficiente de correlación coincide con el cuadrado del coeficiente de determinación. El coeficiente de determinación toma valores que se ubican en el intervalo $[0,1]$, si es cercano a 1 indica que el ajuste es muy bueno y, por ende, existe una gran fiabilidad en las predicciones que se realicen con el modelo obtenido.

7.2.2.3.3. Análisis de residuos

El error o residuo en un modelo de regresión es la diferencia que existe entre el valor observado o real y el valor obtenido por medio del modelo. “El análisis de los residuales con frecuencia resulta de utilidad para verificar el supuesto de que los errores siguen una distribución normal aproximada con varianza constante, así como para determinar si sería conveniente incluir términos adicionales en el modelo” (Montgomery y Runger, 2007, p.461). La forma más común de verificar la normalidad es con un gráfico de frecuencias de los residuos. La forma de determinar los errores o residuos es sencilla:

$$\varepsilon_i = y_i - \hat{y}_i \quad (5)$$

De acuerdo a Montgomery y Runger (2007), las gráficas que se obtienen suelen presentar cuatro patrones:

- Situación ideal
- La varianza incrementa con el tiempo
- La gráfica muestra una desigualdad de varianza

- Indica que el modelo no es el más adecuado para la tendencia de los datos.

7.2.2.4. Intervalo de confianza

Ya se mostró la manera en la cual se puede obtener estimaciones puntuales tanto para β_0 como para β_1 , pero también es posible obtener intervalos de confianza estimados para estos dos parámetros (β_0 y β_1). De acuerdo a Montgomery y Runger (2007), la anchura de dichos intervalos muestra el grado de calidad global de la recta de regresión. Por lo tanto, “si los términos del error del modelo de regresión tienen una distribución normal e independiente” (Montgomery y Runger, 2007, p.454), es posible decir que: “un intervalo de confianza del 100 (1- α) por ciento para la pendiente β_1 en una regresión lineal simple” (Montgomery y Runger 2007, p.454), es:

$$\widehat{\beta}_1 - t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\frac{\widehat{\sigma}^2}{S_{xx}}} \leq \beta_1 \leq \widehat{\beta}_1 + t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\frac{\widehat{\sigma}^2}{S_{xx}}} \quad (19)$$

De manera similar se puede hacer para β_0 :

$$\widehat{\beta}_0 - t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\sigma^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{x^2}{S_{xx}} \right]} \leq \beta_0 \leq \widehat{\beta}_0 + t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\sigma^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{x^2}{S_{xx}} \right]} \quad (20)$$

También es posible construir un intervalo partiendo de la respuesta media de un determinado valor de x , pudiendo ser x_0 , el intervalo de confianza alrededor de $E(Y|x_0) = \mu_{Y|x_0}$, al que suele llamársele intervalo de confianza, pero alrededor de la recta de regresión. Sabiendo que $E(Y|x_0) = \mu_{Y|x_0} = \beta_0 + \beta_1 x_0$, es posible estimar el valor puntual de $\mu_{Y|x_0}$ a partir del modelo ajustado. Sabiendo que μ es función de los valores de β , y estos son estimadores insesgados, entonces μ también lo es y viene dada por:

$$V(\hat{\mu}_{Y|x_0}) = \sigma^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right] \quad (21)$$

Por lo tanto “un intervalo de confianza del 100(1- α) por ciento alrededor de la respuesta media en el valor de $x = x_0$, simbolizado por $\mu_{Y|x_0}$ ” (Montgomery y Runger, 2007, 456) viene dado por:

$$\hat{\mu}_{Y|x_0} - t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\hat{\sigma}^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right]} \leq \mu_{Y|x_0} \leq \hat{\mu}_{Y|x_0} + t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\hat{\sigma}^2 \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right]} \quad (22)$$

Donde $\hat{\mu}_{Y|x_0} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_0$ se calcula del modelo ajustado de regresión, n-2 grados de libertad y utilizando $\hat{\sigma}^2$ como un estimador de σ^2 .

7.2.2.5. Intervalos de predicción

Poder predecir valores futuros es la principal aplicación y finalidad de la construcción de modelos de regresión, con base siempre en la ecuación:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X \quad (3)$$

Ahora el objetivo principal es estimar un intervalo para futuras observaciones, partiendo de que la nueva observación es independiente de las utilizadas para crear el modelo. Por tal razón, el intervalo de confianza calculado para $\mu_{Y|x_0}$ no es útil, debido a que dicho intervalo se fundamenta en las observaciones realizadas previamente. Por lo tanto, si se tiene que Y_0 es la observación futura de un valor $x = x_0$ y \hat{Y}_0 es el valor obtenido por medio del modelo obtenido, el error de predicción (Ψ) vendría dado por:

$$\Psi = Y_0 - \hat{Y}_0 \quad (23)$$

Dicho error tiene una distribución normal, por lo cual tiene una media de cero y varianza:

$$V(\Psi) = V(Y_0 - \hat{Y}_0) \quad (24)$$

$$V(\Psi) = \sigma^2 \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right] \quad (25)$$

Ya que Y_0 es independiente de \hat{Y}_0 , si se cambia $\hat{\sigma}^2$ para estimar σ^2 , se puede obtener

$$t = \frac{Y_0 - \hat{Y}_0}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right]}} \quad (26)$$

Por lo cual, “el intervalo de predicción del 100(1- α) por ciento para una observación futura y_0 para el valor x_0 ” (Montgomery y Runger, 2007, p.458) viene dada por:

$$\hat{y}_0 - t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\hat{\sigma}^2 \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right]} \leq y_0 \leq \hat{y}_0 + t_{\frac{\alpha}{2}, n-2} \sqrt{\hat{\sigma}^2 \left[1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{S_{xx}} \right]} \quad (27)$$

8. METODOLOGÍA

8.1. Características del estudio

El enfoque del estudio a realizar es cuantitativo, debido a que la variable a medir es numérica y real, la humedad adquiere valores de 0 % a 100 %. El alcance del estudio es de tipo correlacional, ya que se busca determinar el grado de dependencia existente entre el tiempo de secado y el porcentaje de humedad del sólido a secar, para determinar el comportamiento de la curva de secado de un sólido en particular.

El diseño será de tipo no experimental, debido a que no se manipularán las variables del proceso de secado (temperatura y flujo de aire), únicamente se busca determinar las curvas de secado para poder generar un modelo que pronostique de forma eficiente el tiempo de secado de un producto en particular.

El estudio consistirá entonces en la medición de porcentajes de humedad a diferentes tiempos, dejando constantes las siguientes condiciones de trabajo: peso, temperatura, flujo de aire y material, para la construcción de curvas de secado y por medio de las mismas determinar un modelo que prediga el tiempo de secado necesario para llegar a una humedad solicitada.

Las mediciones se realizarán por triplicado para cada uno de los lotes de análisis, para determinar la homogeneidad de los resultados en el lote analizado. Serán objeto de análisis 5 lotes diferentes, con la finalidad de generar un modelo que involucre varios lotes de producción, ya que lo que se busca es tener un modelo que describa un proceso en general.

8.2. Unidades de análisis

La unidad de análisis del presente estudio serán las alícuotas que se tomarán de cada uno de los lotes bajo las condiciones de trabajo preestablecidas (peso, temperatura, flujo de aire y material), las cuales se tomarán a intervalos de 5 minutos, midiéndose en las mismas el porcentaje de humedad, por medio de una balanza de humedad por pérdida de peso.

Debido a que la variable de medición es el porcentaje de humedad y los valores de los mismos están asociados a los número reales, la población será infinita, aunque debe aclararse que hay valores que no pueden ser obtenidos, ya que nunca se tendrá valores cercanos a 100 % y tampoco se tendrán valores cercanos a cero, puesto que el porcentaje final del secado está definido, por lo solicitado en el procedimiento de manufactura del producto a utilizar.

Tabla II. **Variables**

Nombre de la variable	Definición teórica	Definición operativa
Porcentaje de humedad (%H)	Es la relación existente entre el peso de agua contenido en una muestra y el peso de dicha muestra luego de ser secada a una temperatura entre 105°C-110°C.	Es un número real en unidades de porcentaje, pudiendo ubicarse entre: 0% < % humedad < 100%
Tiempo de secado	Período durante el cual se somete a la acción de calor un material, con la finalidad de que exista una pérdida de humedad.	Es el lapso medido en minutos, en el cual se realiza la transferencia de masa, desde el sólido hacia el gas.

Fuente: elaboración propia.

8.3. Fases de estudio

8.3.1. Revisión de literatura

- Conceptos de transferencia: se revisarán los fundamentos teóricos del proceso de secado, útiles para describirlo y poder utilizarlos en la determinación de las funciones a utilizar.
- Conceptos estadísticos: se buscará y analizará cuáles técnicas estadísticas son las pertinentes para obtener una función que prediga con cierta confiabilidad los tiempos de secado.

8.3.2. Muestreo

8.3.2.1. Selección de lotes

Una vez aprobada la investigación se seleccionarán los primeros 5 lotes de producción que se autoricen por el departamento de planificación para su manufactura, a los cuales se realizarán por triplicado la medición de los porcentajes de humedad, a intervalos de 5 minutos, hasta obtener la humedad requerida.

8.3.2.2. Toma de muestras

Se tomarán muestras aleatorias entre 2 y 3 gramos, a las cuales se les medirá su porcentaje de humedad por medio de una balanza de humedad de pérdida de peso por secado. Dichas muestras no tendrán reemplazo.

8.3.3. Análisis de la información

8.3.3.1. Gráficos de dispersión

De cada lote analizado se construirá una curva de secado y se verá cuáles modelos se ajustan de mejor forma.

8.3.3.2. Criterios estadísticos

Por medio de los criterios R^2 , parsimonia y cuadrados medios del error, se determinará cuál de los modelos propuestos es el de mejor ajuste para cada uno de los lotes.

8.3.3.3. Intervalos de confianza y predicción

Se construirán los intervalos de confianza y predicción para cada uno de los lotes y se verá el grado de similitud de los mismos para poder determinar si es posible generar un único modelo.

8.3.3.4. Modelo generalizado

Una vez comprobado que es posible utilizar todos los datos para generar un único modelo, sin importar que sean de lotes diferentes, se procederá a generar un único modelo para obtener una sola curva de secado.

8.3.3.5. Curva de velocidad

Partiendo del modelo generalizado de la curva de secado se obtendrá un modelo de velocidad, derivado del modelo inicial. De esta manera se obtendrá

un modelo que únicamente necesite los datos de porcentaje de humedad inicial y final, para la predicción del tiempo de secado.

8.3.4. Interpretación de resultados

Se validará el modelo de predicción de tiempos de secado comparando los porcentajes de humedad obtenidos contra los resultados teóricos obtenidos por medio del modelo, para un tiempo en particular. Se realizarán 15 pruebas y se aceptará como confiable si existe un acierto del 75 % de las mediciones, con un error máximo en las mismas del 90 %.

9. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

Para el análisis de datos se utilizará lenguaje de programación R, versión 3.3.3.

- Diagramas de dispersión: se realizarán para analizar la tendencia de los resultados.
- Linealización: de ser necesario se realizará para utilizar las técnicas de regresión lineal.
- Análisis de regresión: se utilizará regresión lineal, para lo cual se determinará lo siguiente:
 - Parámetros r , R^2 y análisis de residuos: servirá para determinar el grado de ajuste de los modelos obtenidos. También se calcularán para el modelo generalizado.
 - Intervalos de confianza y predicción: se calcularán dichos intervalos para realizar una comparación gráfica de los mismos y ver el grado de concordancia que existe entre las mediciones; se calcularán tanto para los lotes como para el modelo generalizado.
 - Cálculo de parámetros del modelo β_0 y β_1 : se calcularán para poder obtener el modelo generalizado.

- Obtención de la función de velocidad de secado: a partir de la derivación del modelo generalizado se obtendrá la curva de velocidad de secado, la cual se utilizará para estimar los tiempos de secado.

10. CRONOGRAMA

Tabla III. Cronograma

<u>Actividad</u>	<u>Tiempo estimado (quincenas)</u>																										
<u>Semana</u>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
<u>Revisión literaria</u>	■	■																									
<u>Selección de lotes</u>			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<u>Toma de muestras</u>			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<u>Elaboración de gráficos de dispersión</u>																		■	■	■	■	■	■	■	■	■	
<u>Uso de criterios estadísticos</u>																				■	■	■	■	■	■	■	
<u>Elaboración de intervalos de confianza y predicción</u>																					■	■	■	■	■	■	
<u>Obtención de curva de velocidad</u>																							■	■	■	■	
<u>Validación</u>																								■	■	■	■
<u>Informe final</u>																										■	■
<u>Tiempo total:</u>	27 quincenas (54 semanas)																										

Fuente: elaboración propia.

11. FACTIBILIDAD

El estudio se realizará en una planta farmacéutica, por lo cual no existirán gastos para realizar el estudio, y no se utilizará personal exclusivo para las mediciones, por tal razón, el estudio no conlleva ningún gasto para realizarse, desde el punto de vista operativo.

Tabla IV. **Análisis de costos**

Material o equipo	Cantidad	Costo
Mezclador de doble cono	1	Q.0.00
Granulador oscilante	1	Q.0.00
Lecho fluidizado	1	Q.0.00
Caldera	1	Q.0.00
Combustible (gas propano)	N.A.	Q.0.00
Lotes productivos	5	Q.0.00
Balanza de humedad por pérdida de peso	1	Q.0.00
Computador	1	Q.0.00
Impresora	1	Q.0.00
Software (infostat)	1	Q.0.00
Resma de hojas tamaño carta	2	Q.60.00
Cartuchos para impresiones	2	Q300.00

Fuente: elaboración propia.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, D.R.; SWEENEY, D.J.; WILLIAMS, T. A. (2012). *Estadística para negocios y economía*. 11ava. edición. México D.F.: Editorial Cengage Learning.
2. CALA, R.; RAMÍREZ, D.; RIERA, M. (2007). *Secado de arroz en un reactor de lecho fluidizado pulsante*. Revista Ingeniería Energética (XXVIII), págs. 35-39.
3. CENGEL, Y. (2007). *Transferencia de calor y masa*. (3ra edición). México D.F.: Editorial McGraw-Hill.
4. DEVORE, J.L. (2016). *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. 9na. edición. México D.F.: Editorial Cengage Learning.
5. FOUST, A; WENZEL, L; CLUMP, C.; *et al.* (1987). *Principios de operaciones unitarias*. 2da. edición. México D.F.: Editorial Continental, S.A. de C.V.
6. LEVIN, R.I.; RUBIN, D.S. (1996). *Estadística para administradores*. 6ta edición. México D.F.: Editorial Prentice-Hall Hispanoamericana S. A.
7. LÓPEZ, E.; (2006). *Secado de café en lecho fluidizado*. Revista Ingeniería e Investigación (abril), págs.. 25-29.

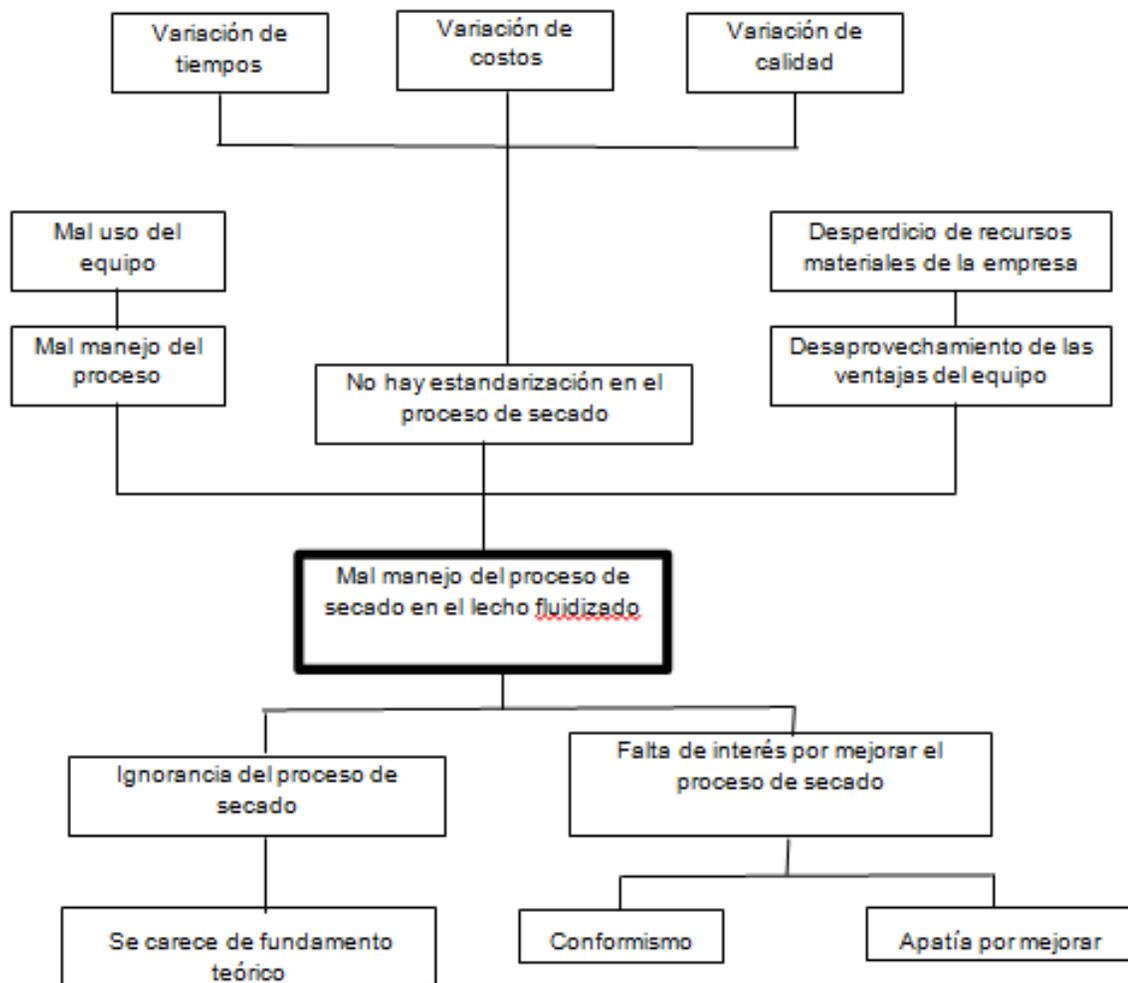
8. MCCABE, W.L; SMITH, J.C.; HARRIOTT, P. (1991). *Operaciones unitarias en ingeniería química*. 4ta edición. Madrid, España: Editorial McGraw-Hill.
9. MENDENHALL, W.; BEAVER, B.M.; BEAVER, R.J. (2015). *Introducción a la probabilidad y estadística*. 14va edición. México D.F.: Editorial Cengage Learning.
10. MONTGOMERY, D.C; RUNGER, G.C. (2007). *Probabilidad y estadística aplicadas a la ingeniería*. 2da edición. México D.F.: Limusa, S.A. de C.V.
11. PERRY, R.H.; CHILTON, C.H. (1973). *Manual del ingeniero químico*. 5ta. edición. México D.F.: Editorial McGraw-Hill.
12. SANTACRUZ-VÁZQUEZ, V.; et al. (2013). *Cambios en la textura de la superficie de esperas de melón (Cucumis melo cantalupensis) durante el secado por fluidización*. Revista Vitae (20), págs.. 161-171.
13. TREYBAL, R.E. (1988). *Operaciones de transferencia de masa*. 2da edición. México D.F.: Editorial McGraw-Hill.
14. VÁZQUEZ CHÁVEZ, L.; VIZCARRA MENDOZA, M. (2008). *Secado por lecho fluidizado del trigo y su calidad*. Revista Mexicana de Ingeniería Química (7), págs. 131-137.
15. VÁSQUEZ, L; SALAZAR, A.; GUERRERO, I.; et al. (2001). *Efecto de la temperatura por lecho fluidizado en las propiedades fisicoquímicas y*

de panificación en dos variedades de trigo. Revista Fitotécnica Mexicana (2), págs. 189-195.

16. WALPOLE, R.E.; MYERS, R.H.; MEYERS, S.L.; YE, K. (2012). *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. 9na edición. México D.F.: Editorial Pearson Educación de México, S.A. de C.V.
17. WACKERLY, D.D.; MENDENHALL III, W.; SCHEAFFER, R.L. (2010). *Estadística y matemática con aplicaciones*. México D.F.: Editorial Cengage Learning.

APÉNDICES

Apéndice 1. Diagrama de causas y efectos



Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2.

Matriz de coherencia

PREGUNTAS	OBJETIVOS
<p>¿Cuál es la relación entre el porcentaje de humedad y tiempo de secado que permita la predicción de tiempos de secado para el granulado de un producto de calcio?</p>	<p>Evaluar la relación existente entre el porcentaje de humedad y tiempo de secado de un producto farmacéutico de calcio, por medio del análisis de regresión, para la predicción de tiempos de secado.</p>
<p>¿Cuál es el ajuste gráfico que permite seleccionar los modelos de mejor correlación entre las variables de porcentaje de humedad y tiempo de secado?</p>	<p>Ajustar gráficamente los resultados obtenidos para cada lote por medio de modelos de regresión, para estudiar la relación entre el porcentaje de humedad y el tiempo de secado, que permita seleccionar los modelos de mejor ajuste.</p>
<p>¿Cuál es el modelo de regresión no lineal de mejor ajuste entre las variables de porcentaje de humedad y tiempo de secado?</p>	<p>Comparar los modelos de regresión de mejor ajuste establecidos gráficamente, por medio de los criterios de R^2, parsimonia y cuadrados medios del error, para seleccionar el modelo que bajo estos criterios sea el más adecuado para cada lote.</p>
<p>¿Cuál es el modelo generalizado que permite describir el proceso de secado de un granulado farmacéutico para la producción de comprimidos de calcio?</p>	<p>Comparar el modelo de mejor ajuste de cada lote por medio de intervalos de confianza y predicción, para determinar la factibilidad de generar un único modelo para el proceso analizado.</p>
<p>¿Cuál es la función de velocidad de secado obtenida a través de un modelo generalizado que describe de mejor manera el proceso de secado?</p>	<p>Generar la función de velocidad de secado a partir del modelo no lineal generalizado, para la estimación de los tiempos de secado, a través de la derivada de la función de porcentaje de humedad en función del tiempo.</p>
<p>¿Cuál es el porcentaje de acierto en los tiempos de secado obtenidos a través de un modelo generalizado?</p>	<p>Validar la función de predicción del tiempo de secado, por medio de la comparación de los valores de porcentaje de humedad teórico y experimental, para determinar si la función obtenida es confiable para la predicción de tiempos de secado.</p>

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 3. **Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica**

De acuerdo al Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y según el informe técnico de la OMS número 823, las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) constituyen el factor por medio del cual se asegura que los productos farmacéuticos se fabrican de una manera uniforme y controlada, cumpliendo con las normas de calidad adecuadas para su uso y de acuerdo a las condiciones exigidas para su comercialización. El objetivo principal de las BPM es disminuir los riesgos inherentes a la producción, los cuales no pueden prevenirse completamente mediante los controles realizados rutinariamente a los productos. Los riesgos que se toman en consideración en este aspecto se pueden dividir en dos tipos: contaminación cruzada y confusión. Las BPM en la industria farmacéutica exigen en forma general lo siguiente:

- Los procesos de fabricación deben estar claramente definidos, deben revisarse sistemáticamente de acuerdo a la experiencia y comprobar que son el medio para fabricar productos farmacéuticos con calidad adecuada para el cumplimiento de sus especificaciones.
- Comprobar las etapas críticas del proceso de fabricación y cualquier cambio significativo que se haya realizado en dicho proceso.
- Disponer de medios necesarios, entre los cuales deben estar los siguientes:
 - Personal capacitado y calificado.
 - Infraestructura y espacio apropiado.
 - Servicios y equipos adecuados.
 - Materiales, envases y etiquetas correctos. e) Instructivos y procedimientos adecuados.

Continuación del apéndice 3.

- Almacenamiento y medios de transporte apropiados.
- Personal, laboratorios y equipos necesarios, correctos y adecuados para realizar los controles durante el proceso de producción.
- Instructivos y procedimientos redactados en un lenguaje claro e inequívoco, aplicable a los medios disponibles en producción.

Operadores capacitados para la ejecución correcta de los procedimientos a seguir.

- Llevar de forma correcta los registros durante toda la fabricación, para tener evidencia que todas las operaciones exigidas en cada procedimiento fueron efectuadas y que, tanto la cantidad como la calidad del producto, son las previstas, registrándose cualquier desviación significativa y realizando una investigación exhaustiva en caso de existir.
- Los registros, tanto de fabricación como de distribución, deben estar siempre completos y accesibles, ya que permiten la trazabilidad completa de cada lote.
- El almacenamiento y la distribución de los productos deben ser los adecuados, esto para reducir al mínimo cualquier tipo de riesgo en la disminución de la calidad de los mismos.
- Tener un sistema de distribución adecuado que haga posible el retiro de cualquier producto, ya sea para la etapa de venta o de suministro.

Continuación del apéndice 3.

- Tener un sistema para atender todo tipo de queja contra un producto que ya se haya comercializado, y a su vez tener una forma de investigar las causas de los defectos de calidad, para que se puedan adoptar las medidas que se consideren apropiadas y prevenir que se repitan dichos defectos en los productos reportados como defectuosos.

Requerimientos indispensables para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en un área de producción de sólidos

Cualquier área de fabricación en la industria farmacéutica debe contar con condiciones mínimas para el cumplimiento de las BPM. En el proceso de fabricación de un sólido se pueden enlistar en forma general los siguientes subprocesos: granulado, secado, mezclado, tableteado y recubrimiento, en los cuales existen requisitos mínimos para el cumplimiento de las BPM. Dichos requisitos se enlistan en forma general a continuación:

- Poseer en el área los procedimientos estándar de operación, en que se incluya la descripción detallada, precisa y secuencial de operación del área.
- Tener registros de uso de área, según las operaciones realizadas en la misma, donde se indique como mínimo: fecha, hora, producto, número de lote y responsable.
- Los equipos, utensilios y áreas deberán poseer etiqueta sobre el estado de los mismos.
- En caso se esté utilizando el área, la misma deberá poseer la documentación del proceso que se está llevando a cabo y del producto que se manufactura.

Continuación del apéndice 3.

- Se debe llenar la documentación justo al momento en que se desarrollan las acciones, no antes ni después.
- Tener disponibles y en buenas condiciones los procedimientos estándar de operación de los equipos a utilizar.
- Poseer un registro de uso, mantenimiento y calibración de los equipos, cuando aplique.
- Las paredes, cielos rasos y superficies deben ser lisas y de fácil limpieza, y las uniones deben ser de tipo sanitario.
- No deben existir aberturas, exceptuando la puerta.
- Las tuberías, artefactos de ventilación, iluminación y otros servicios deben ser de fácil limpieza.
- Los drenajes deben tener tapa sanitaria y no permitir contracorriente.
- Se debe tener un registro para anotación de temperatura y humedad relativa del área.
- Las instalaciones eléctricas visibles deben estar identificadas y en buen estado.
- Se debe poseer una extracción localizada y eficiente de polvos.
- El área debe estar identificada sobre el estado en que se encuentra, por ejemplo: “en proceso”, “sucio”, “en limpieza”, etc.
- Se debe poseer un período establecido de vigencia de limpieza.
- Se debe poseer un procedimiento estándar de operación de limpieza de área.
- Se debe contar con un recipiente para recolección de residuos, el cual deberá estar identificado.

Continuación del apéndice 3.

- Los materiales de los equipos deberán ser inertes con las materias primas a utilizar.
- La ubicación de los equipos deberá ser la apropiada para facilitar la limpieza del área y del equipo.
- Se debe poseer instrumentos de medición, según la operación a realizar, los cuales deberán ser del rango y precisión necesaria.
- Los instrumentos a utilizar deben estar con calificación vigente.
- Equipos en desuso o en reparación deberán estar identificados como tales.
- Todos los utensilios deben estar identificados, según el estado de los mismos: limpios o sucios.
- Se debe verificar la integridad de filtros y tamices (según sea la operación).
- Si el equipo utiliza algún tipo de filtro, se lleva un control sobre la limpieza del mismo, de ser así, deberá estar validado el proceso de limpieza.
- Si el equipo lleva partes móviles, las mismas se deberán almacenar en un lugar seguro.
- Para el área de compresión, los punzones deberán estar en buen estado y se almacenarán en forma adecuada y con acceso restringido.
- Se debe poseer un registro en que se verifique la integridad de los punzones.
- En el área de compresión se deben tener detectores de metales.
- El operador deberá tener el conjunto de equipamiento de seguridad industrial acorde al área en que esté trabajando.
- El operador deberá tener vestimenta adecuada, según la tarea que realiza.

- Continuación del apéndice 3.
- Los uniformes de los operadores deben estar en buenas condiciones.
- Antes del inicio de la operación se deberá verificar la ausencia de cualquier material, papelería o equipo utilizado para el proceso anterior.
- Se deben verificar los pesos de las materias primas antes de ser utilizadas.
- Se deben llevar los controles en proceso, según sea el proceso que se esté ejecutando.
- En equipos de secado no se deberán trabajar productos diferentes, ni lotes diferentes de un mismo producto en simultáneo.
- La transferencia de gránulos o semielaborados entre una etapa y otra deberá hacerse con una identificación clara, que impida la confusión de los mismos.
- Los gránulos deberán estar correctamente cerrados para evitar su contaminación.
- Las operaciones de desecho de cada uno de los procesos deberán hacerse en forma correcta.
- Debe existir un lugar destinado para la recolección de desechos, para su posterior descarte definitivo.

Fuente: elaboración propia.