



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DEL SECADO DE UN  
INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO POR  
MEDIO DE MODELADO MATEMÁTICO Y  
SIMULACIÓN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Ingeniero Químico**

PRESENTA:

**Heidi Joana Labra Alva**

DIRECTORES DEL TRABAJO:

Dr. Armando Ramírez Serrano

Dr. César Pérez Alonso



Toluca, Estado de México, Enero 2019

# Índice

Índice de figuras	4
Índice de tablas	6
Nomenclatura	7
Resumen	9
<b>1. Introducción</b>	<b>11</b>
<b>2. Antecedentes</b>	<b>12</b>
2.1. Proceso de secado en la fabricación de un API . . . . .	12
2.2. Tecnologías del secado . . . . .	15
2.2.1. Lecho fluidizado . . . . .	16
2.2.2. Secado con mezclador de tornillo . . . . .	17
2.2.3. Secado con filtro . . . . .	17
2.2.4. Secado rotatorio . . . . .	18
2.2.5. Secado al vacío . . . . .	19
2.3. Simulación del proceso de secado en la industria . . . . .	21
2.4. Software comercial . . . . .	23
<b>3. Justificación, Hipótesis y Objetivos</b>	<b>25</b>
3.1. Justificación . . . . .	25
3.2. Hipótesis . . . . .	26
3.3. Objetivo general . . . . .	26
3.4. Objetivos específicos . . . . .	26
<b>4. Metodología</b>	<b>27</b>
4.1. Modelo de secado por contacto al vacío . . . . .	27
4.2. Balance de materia de secado por contacto al vacío . . . . .	28
4.2.1. Condición inicial del balance de materia . . . . .	30
4.2.2. Condiciones de frontera del balance de materia . . . . .	30
4.3. Balance de energía de secado por contacto al vacío . . . . .	31
4.3.1. Condición inicial del balance de energía . . . . .	32
4.3.2. Condiciones de frontera del balance de energía . . . . .	33
4.4. Parámetros del modelo . . . . .	34

4.5.	Simulación de secado por contacto al vacío mediante COMSOL Multiphysics®	37
4.5.1.	Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$	40
4.5.2.	Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$	42
4.5.3.	Configuración de diamante	44
4.6.	Ecuación diferencial parcial del balance de masa en COMSOL Multiphysics®	48
4.6.1.	Función escalón unitario	48
4.6.2.	Valores iniciales	50
4.6.3.	Condiciones de contorno	51
4.7.	Ecuación diferencial parcial del balance de energía en COMSOL Multiphysics®	52
4.7.1.	Ley de Fourier	52
4.7.2.	Propiedades fisicoquímicas	52
4.7.3.	Valores iniciales	53
4.7.4.	Fuente de calor	53
4.7.5.	Condiciones de contorno	53
<b>5.</b>	<b>Discusión de resultados</b>	<b>56</b>
5.1.	Secado Estático	56
5.1.1.	Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$	56
5.1.2.	Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$	62
5.1.3.	Configuración de diamante	65
5.2.	Secado con intermitencia	67
5.2.1.	Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$	67
5.2.2.	Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$	68
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>Referencias</b>	<b>71</b>
<b>8.</b>	<b>Anexos</b>	<b>77</b>
<b>A.</b>	<b>Anexo I: Densidad del n-Propanol</b>	<b>77</b>
<b>B.</b>	<b>Anexo II: Capacidad calorífica específica del n-Propanol</b>	<b>78</b>
<b>C.</b>	<b>Anexo III: Constantes de Antoine</b>	<b>79</b>

# Índice de figuras

1.	Curvas de secado teóricas . . . . .	13
2.	Esquema general del secado por contacto al vacío . . . . .	27
3.	Condiciones de frontera del secado por contacto al vacío . . . . .	31
4.	Algoritmo para cálculo de las dimensiones de un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	38
5.	Algoritmo para cálculo del volumen de una torta en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	39
6.	Relación entre las medidas del secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	40
7.	Geometría axisimétrica de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	41
8.	Relación entre las medidas del secador de doble cono con $\theta = 60^\circ$ . . . . .	42
9.	Geometría axisimétrica de doble cono con $\theta = 60^\circ$ . . . . .	44
10.	Relación entre las medidas del secador de diamante . . . . .	45
11.	Geometría axisimétrica del secador de diamante . . . . .	46
12.	Condiciones de contorno: flujo másico cero . . . . .	51
13.	Condiciones de contorno: aislamiento térmico y eje de simetría . . . . .	54
14.	Condiciones de contorno: flujo de calor . . . . .	55
15.	Curva de secado para una torta de geometría de cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	57
16.	Perfil de concentración del solvente en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ a las 62 horas con 100 % de capacidad de trabajo . . . . .	58
17.	Tiempo de secado total de una torta de 50 L en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	59
18.	Perfil de concentración del solvente en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ a las 59 horas con 57 % de capacidad de trabajo . . . . .	60
19.	Perfil de concentración del solvente en un secador de filtro Nutsche a las 30 horas con 100 % de capacidad de trabajo . . . . .	61
20.	Perfil de concentración del solvente en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ a las 30 horas con 25 % de capacidad de trabajo . . . . .	62
21.	Curva de secado para una torta de geometría de cono con $\theta = 60^\circ$ . . . . .	63
22.	Perfil de concentración del solvente en un secador de doble cono con $\theta = 60^\circ$ a las 61 horas con 100 % de capacidad de trabajo . . . . .	63
23.	Tiempo de secado total de una torta de 50 L en un secador de doble cono con $\theta = 60^\circ$ . . . . .	64

24.	Curva de secado para una torta de geometría de diamante . . . . .	66
25.	Perfil de concentración del solvente en un secador de diamante a las 30 horas con 100 % de capacidad de trabajo . . . . .	66
26.	Curva de secado intermitente para una torta de geometría de cono con $\theta = 45^\circ$	67
27.	Perfil de concentración del solvente en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ a las 80 horas con 100 % de capacidad de trabajo y secado intermitente . . .	68
28.	Curva de secado intermitente para una torta de geometría de cono con $\theta = 60^\circ$	69
29.	Gráfico de datos de densidad del n-Propanol . . . . .	78
30.	Gráfico de datos de capacidad calorífica específica del n-Propanol . . . . .	79

# Índice de tablas

1.	Parámetros de la mezcla API – n-Propanol. . . . .	34
2.	Condiciones iniciales de secado por contacto al vacío . . . . .	56
3.	Parámetros de volumen de torta constante en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ . . . . .	59
4.	Tiempos de secado en un secador de doble cono con $\theta = 45^\circ$ de dimensión fija	61
5.	Parámetros de volumen de torta constante en un secador de doble cono con $\theta = 60^\circ$ . . . . .	64
6.	Tiempos de secado en un secador de doble cono con $\theta = 60^\circ$ de dimensión fija	65
7.	Datos de la densidad del n-Propanol a diferentes temperaturas . . . . .	77
8.	Datos de la capacidad calorífica específica del n-Propanol a diferentes temperaturas . . . . .	78
9.	Constantes de Antoine para el n-Propanol en [torr] y [°C] . . . . .	79
10.	Constantes de Antoine para el n-Propanol en [bar] y [K] . . . . .	80

## Nomenclatura

$A, B, C$	Constantes de Antoine
$\langle \rho C_p \rangle$	Capacidad calorífica volumétrica media ( $\text{J m}^{-3} \text{K}^{-1}$ )
$C_p$	Capacidad calorífica específica ( $\text{J kg}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
$D_L$	Coefficiente de difusión aparente en la fase líquida ( $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ )
$h$	Coefficiente de transferencia de calor ( $\text{W m}^{-2} \text{K}^{-1}$ )
$j_L$	Flux capilar ( $\text{Kg m}^{-2} \text{s}^{-1}$ )
$k$	Conductividad térmica ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
$k_{vap}$	Constante de velocidad de evaporación ( $\text{s}^{-1}$ )
$\dot{m}_{LG}$	Tasa de evaporación local ( $\text{kg m}^{-3} \text{s}^{-1}$ )
$m$	Masa (g)
$\Delta H_{vap}$	Calor latente de vaporización ( $\text{J kg}^{-1}$ )
$p$	Presión (Pa)
$p^*$	Presión de saturación (Pa)
$q$	Flujo de calor conductivo ( $\text{W m}^{-2}$ )
$q_0$	Flujo de calor convectivo ( $\text{W m}^{-2}$ )
$Q$	Flujo de calor en el frente de vaporización ( $\text{W m}^{-2}$ )
$T$	Temperatura (K)
$T_{ext}$	Temperatura del fluido de calentamiento (K)
$t$	Tiempo (s)
$w$	Contenido de humedad en la torta (adimensional)

### *Letras griegas*

$\alpha$	Constante de proporcionalidad ( $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ )
$\kappa$	Permeabilidad relativa ( $\text{m}^2$ )
$\lambda_{efectiva}$	Conductividad térmica efectiva ( $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
$\mu$	Viscosidad (Pa s)
$\rho$	Densidad ( $\text{kg m}^{-3}$ )
$\varphi$	Fracción de volumen (adimensional)
$\varphi^*$	Saturación residual (adimensional)
$\theta$	Ángulo del vértice del cono (grados)

## *Subíndices*

<i>G</i>	Fase gaseosa
<i>L</i>	Fase líquida
<i>S</i>	Fase sólida

## Resumen

Los ingredientes farmacéuticos activos (API's) se formulan y administran con mayor frecuencia en formas de estado sólido. Entre los diversos medicamentos orales disponibles en el mercado, las tabletas son la forma de dosificación más populares y ampliamente fabricadas. El producto consiste en una mezcla de polvo del API, aglutinantes, excipientes y rellenos. La producción industrial de un ingrediente farmacéutico activo es sintetizada y purificada por lo general y se emplean varias operaciones unitarias como: reacción, cristalización, filtración, mezclado, granulación, secado y compactación.

El proceso de secado se lleva a cabo en un sistema heterogéneo que involucra sólidos, líquidos y vapor, e implica la eliminación del solvente del interior de los sólidos humedecidos que se conservaron después del proceso de filtración. La humedad que contiene el sólido húmedo oscila entre 5-50 %. La operación de secado consiste en dos procesos fundamentales y simultáneos: la transferencia de calor para evaporar el líquido; y la transferencia de masa, que se transfiere como un líquido o vapor dentro del sólido y como vapor en las superficies expuestas.

La operación de secado es un paso crítico de la síntesis de un API en comparación con otras operaciones unitarias. Su importancia en la industria farmoquímica radica en que en ella se controlan dos atributos críticos de calidad (CQA's) importantes. El contenido de solvente residual, que se considera una especificación regulatoria y los niveles aceptables se pueden establecer de acuerdo con los requisitos de seguridad (toxicidad del solvente), regulatorios o de estabilidad; y la producción de la forma cristalina correcta del fármaco.

En la actualidad, el paso de secado consume mucho tiempo y se convierte en el cuello de botella en el tiempo total del ciclo de producción en una planta farmoquímica ya que puede requerir desde horas hasta días para completarse. Esta problemática motiva a la investigación para cuantificar los efectos de los parámetros del secado.

La mayor parte del secado al vacío utilizado en la industria farmoquímica se lleva a cabo en recipientes cónicos o cilíndricos, aunque ha existido un cuerpo de investigación dedicado al análisis de la operación de secado al vacío durante las últimas décadas. Por lo que los conocimientos del modelado para este tipo de secador pueden reducir los esfuerzos experimentales, ahorrando costos de material requerido para comprender el proceso de secado tanto a escala piloto como industrial. A través del estudio de simulación del secado por contacto al vacío

se tendrá un aporte para la comprensión de la influencia de las condiciones de operación en la calidad del API; además de permitir ser utilizado como una herramienta en el diseño y la optimización de los procesos de secado en empresas farmoquímicas.

El propósito de esta tesis es establecer las condiciones de operación de secado más favorables de un ingrediente farmacéutico activo por medio del modelado matemático y simulación empleando un software comercial, COMSOL Multiphysics®.

Para lograr este objetivo se evaluaron los parámetros de transporte de masa (difusividad de humedad efectiva) y calor (conductividad térmica efectiva) para un API. La simulación se realizó para diferentes geometrías cónicas del secador por contacto al vacío.

Por medio del modelado matemático y la simulación fue posible reproducir el proceso de secado al vacío, estático e intermitente, para un secador de doble cono con ángulo de diferente configuración. Para un secador estático de doble cono con ángulo de 45° y de 60°, se alcanzó en un tiempo total de 165 horas, que corresponde al mismo tiempo que tarda un proceso experimental; lo cual valida al modelo propuesto.

La simulación se realizó para diferentes cargas de API húmedo; es decir, desde una carga con capacidad del 100 % hasta un 25 % del secador. Se encontró que tiene un efecto significativo en cuanto a la disminución del tiempo de secado; y con base en esta observación se determinó que al ocupar el secador al 57 % de su capacidad total de trabajo permitirá obtener mejores tiempos de secado de la torta.

Por otro lado, se realizó un estudio de secado con intermitencia de 20 horas, tanto para el secador de doble cono con 45° como para el de 60°. En ambas configuraciones se alcanzó la especificación establecida (0.054 gr de solvente/gr de producto húmedo) en un tiempo menor. Además, se demuestra que el secador con una configuración de 60° logra una disminución significativa en el secado.

Finalmente, se diseñó un secador tipo diamante y se concluyó que el tiempo de secado se reduce en un 50 % respecto al de 45° y 60° respectivamente en un secador estático.

# 1. Introducción

Un ingrediente farmacéutico activo (API) es un compuesto de alto valor en la industria farmacéutica ya que es el ingrediente activo de los fármacos que se producen. El proceso de secado de un API a menudo consume mucho tiempo en comparación con los otros pasos de su síntesis, del orden de horas hasta días, lo que hace que se convierta en el cuello de botella del ciclo de producción; esto genera largos tiempos de exposición de los trabajadores con solventes tóxicos, altos gastos en energía y tiempos muertos en mano de obra y producción. El cuello de botella del secado motiva a la investigación cuantitativa del efecto de los parámetros del secado en los tiempos de ciclo del proceso, enfocando el estudio a equipos de secado de geometría cónica que son comúnmente utilizados en la industria farmoquímica para llevar a cabo esta operación unitaria.

El desarrollo de esta tesis comienza en la sección dos, en donde se expone el proceso de secado de un API a nivel industrial y los tipos de secado que se utilizan en la etapa de purificación de un API. Además se habla de la importancia que tiene la simulación de esta operación unitaria en la industria y del alcance que puede tener específicamente el software interactivo COMSOL Multiphysics®. La sección tres describe la justificación, hipótesis y objetivos general y específicos de esta tesis.

La sección cuatro comienza con la descripción del modelo matemático elegido para el cálculo de las variables independientes del sistema de secado y en seguida se define la obtención de los parámetros del modelo. Una vez que se tienen los datos para la simulación, se detalla el trazo de las configuraciones geométricas en la interfaz del software para cada uno de los secadores a estudiar. La última parte de la sección especifica el desarrollo de la programación para la resolución de los balances de materia y energía y su correlación con las geometrías del secador.

En la sección cinco se aplica la simulación para un secado estático y para uno intermitente; así como para distintos niveles de carga en los secadores. Se analizan los tiempos de secado obtenidos en cada una de las configuraciones geométricas y se presentan las curvas de secado y perfiles de concentración que esquematizan el comportamiento del proceso de secado al vacío a través del tiempo.

El trabajo se concluye en el capítulo seis, en el capítulo siete se enumeran las referencias utilizadas y finalmente en el capítulo ocho se anexan los datos registrados para las variables dependientes de la temperatura.

## 2. Antecedentes

### 2.1. Proceso de secado en la fabricación de un API

Los ingredientes farmacéuticos activos (API's) se formulan y administran con mayor frecuencia en formas de estado sólido. Entre los diversos medicamentos orales disponibles en el mercado, las tabletas son la forma de dosificación más populares y ampliamente fabricadas (Shaikh *et al.*, 2018). La práctica actual en la mayoría de las industrias farmoquímicas es primero sintetizar y purificar el ingrediente farmacéutico activo (API), luego los cristales del API obtenidos se envían al proceso de fabricación de la tableta, que es un procedimiento aparte (Sen *et al.*, 2018). Una vía de producción básica es la compactación indirecta de la forma farmacéutica sólida, cuyo proceso consiste en mezclar los ingredientes en forma de polvo seco, someterlos a una etapa de granulación húmeda, a continuación, secarlos y finalmente compactarlos en la forma de tabletas. El producto consiste en una mezcla de polvo del API, aglutinantes, excipientes y rellenos (Pugsley *et al.*, 2007).

La primera etapa del proceso farmoquímico, en la que se obtienen los cristales del API, se subdivide en dos; síntesis química, donde los pasos de reacción sucesivos modifican la estructura química hasta que se produce el API deseado, y la modificación de partículas, donde el API se modifica físicamente para el tamaño de partícula y las propiedades físicas deseadas (Kemp, 2016). Tradicionalmente, los farmoquímicos se han fabricado en procesos por lotes (Braem *et al.*, 2011). Un lote consiste en una secuencia de operaciones unitarias para producir un producto. El secado de un API normalmente es la última operación unitaria en su secuencia típica de síntesis: reacción, cristalización, filtración, lavado y secado (Kohout *et al.*, 2004b).

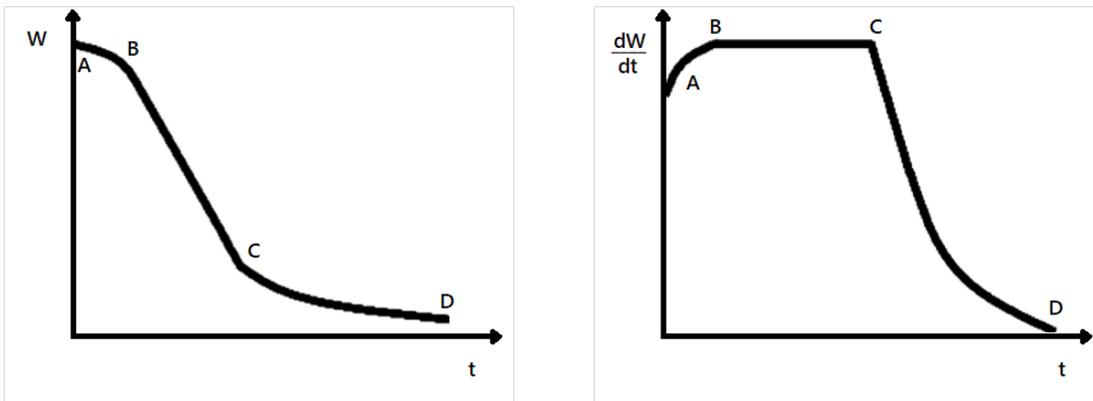
La cristalización decide la distribución de tamaño de partícula específica y la forma del cristal. La filtración, el lavado y el secado son los pasos que siguen para dar una forma de polvo seco al API; el objetivo es eliminar el disolvente utilizado para la cristalización. Hay dos razones clave para esto (Shaikh *et al.*, 2018):

- Los solventes utilizados en el proceso pueden no ser seguros para el consumo humano
- Los polvos húmedos pueden ser difíciles de manipular durante el proceso de formulación y formación de comprimidos

El proceso de secado se lleva a cabo en un sistema heterogéneo que involucra sólidos, líquidos y vapor, e implica la eliminación del solvente de los sólidos humedecidos que se conservaron

después del proceso de filtración. La salida de la filtración se denomina torta húmeda, ya que contiene solamente disolvente (típicamente 5-50 %) y la salida de una operación de secado exitosa se conoce como torta seca, ya que normalmente contiene solo niveles traza de solvente residual. Una operación de secado típica consiste en los siguientes pasos generales: la torta húmeda se carga en el secador, que se calienta para vaporizar el disolvente; el solvente vaporizado se elimina a través de una línea de ventilación del recipiente; cuando el material está seco, se descarga del secador y se empaqueta (Murugesan *et al.*, 2011).

El secado de sólidos abarca dos procesos fundamentales y simultáneos: la transferencia de calor para evaporar el líquido; y la transferencia de masa, que se trasfiere como un líquido o vapor dentro del sólido y como vapor en las superficies expuestas. Los factores que rigen las tasas de estos procesos determinan la velocidad de secado. (Perry *et al.*, 1997).



(a) Contenido de humedad respecto al tiempo

(b) Velocidad de secado respecto al tiempo

**Figura 1:** Curvas de secado teóricas (adaptado de Perry *et al.* (1997))

Teóricamente, el secado consta de tres etapas: a) calentamiento; b) velocidad constante; y c) tasa de decrecimiento. Tal como se ilustra en las figuras 1(a) y 1(b). La sección AB en cada curva representa un período de calentamiento de los sólidos. La sección BC en cada curva representa el período de tasa constante. El punto C, donde la tasa constante finaliza y la velocidad de secado comienza a caer, se denomina contenido de humedad crítica. La curva CD se denomina período de caída y se caracteriza por una tasa de cambio continuo a lo largo del resto del ciclo de secado.(Perry *et al.*, 1997). Se debe tomar en cuenta que el término "humedad" deriva de una convención histórica cuando los primeros estudios de secado se llevaron a cabo con agua, pero el concepto de contenido de humedad crítica se aplica

a cualquier sistema de solvente (Murugesan *et al.*, 2011).

En la primera etapa el proceso de secado está limitado por la transferencia de calor; es decir, descrito por la temperatura a la que se calienta la torta y por la baja velocidad de secado durante este periodo. La etapa de calentamiento inicial finaliza una vez que se alcanza la velocidad máxima de secado.

La segunda etapa consiste en una velocidad de secado constante, esto se debe a que la superficie de los cristales se encuentra saturada por el solvente y a que la temperatura de la torta permanece constante de manera relativa, ya que el calor se consume por la evaporación del solvente de manera rápida.

La magnitud de la tasa constante depende de tres factores (Perry *et al.*, 1997):

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

Por lo tanto, la tasa de secado se ve afectada por el área de superficie disponible para la transferencia de calor, que se va reduciendo a medida que la torta se seca. Esto provoca la disminución de la velocidad de secado y la finalización de esta etapa.

En la tercera etapa la transferencia de masa es la que limita la velocidad de secado. En esta fase, la humedad contenida en los poros debe difundirse primero a la superficie de los cristales para que después pueda evaporarse; lo cual dificulta la vaporización del solvente con respecto al tiempo y genera que la velocidad de secado comience a disminuir de manera importante, hasta que se elimina la humedad residual en el tiempo total de secado.

La operación de secado es un paso crítico de la síntesis de un API en comparación con otras operaciones unitarias (Conder *et al.*, 2017; Kohout *et al.*, 2004b), su importancia en la industria farmoquímica radica en que en ella se controlan dos atributos críticos de calidad (CQA's) importantes. El contenido de solvente residual, que en el caso de los API's se considera una especificación regulatoria y los niveles aceptables se pueden establecer de acuerdo con los requisitos de seguridad (toxicidad del solvente), regulatorios o de estabilidad; y la producción de la forma cristalina correcta del fármaco. En la mayoría de los casos la forma

requerida puede haberse producido durante la cristalización del producto y es importante no efectuar un cambio de forma durante la operación de secado, sin embargo, en otros casos la forma requerida puede no ser fácilmente asequible a través de la cristalización directa y se obtiene de manera más práctica durante la operación de secado. (Chanda *et al.*, 2015; Murugesan *et al.*, 2011; Nere *et al.*, 2012).

La uniformidad del contenido es un requisito importante. La mayoría de los medicamentos son una combinación de API con excipientes, y la composición de todas las tabletas debe ser muy similar, particularmente para formulaciones de dosis en donde la proporción del API es baja y el paciente debe recibir la dosis correcta de una tableta. En general, se utilizan otras operaciones unitarias para proporcionar esta uniformidad, como granulación y mezclado, sin embargo, la etapa de secado no debe permitir la segregación entre partículas de diferentes formas y tamaños (Kemp, 2016). Por esta razón, se presenta como un gran desafío en el secado del API, la preservación del tamaño y la forma del grano inicial al finalizar el proceso, para lograrlo, es necesario evitar los fenómenos de aglomeración y atrición (Michaud *et al.*, 2007, 2008a).

La temperatura en el paso de secado es crítica: se debe evitar el punto de fusión del cristal del API, así como las temperaturas que puedan dar lugar a cambios en la forma del cristal; si es necesario, se utiliza vacío durante el secado para reducir la temperatura de ebullición del solvente. El secado generalmente se agita para ayudar con la transferencia de masa y calor y así reducir el tiempo de secado, aquí también hay un equilibrio delicado: demasiada agitación puede conducir a aglomeración y atrición en el secador, mientras que una agitación insuficiente puede conducir a una mezcla de la torta ineficiente y húmeda (Shaikh *et al.*, 2018).

## 2.2. Tecnologías del secado

El secado se puede clasificar por el método de calentamiento en directo (convección), indirecto (conducción) y radiante (radiación) (Mujumdar, 2007).

En el secado convectivo la transferencia de calor se realiza por contacto directo entre el sólido húmedo y los gases calientes empleados para el calentamiento de sólidos y la eliminación de fluidos; el líquido vaporizado es arrastrado por el medio de secado. En el secado conductivo, también denominado secado por contacto, el calor se transfiere al sólido húmedo a través de una pared de contención usualmente metálica; la velocidad de secado depende

del contacto del material húmedo con la superficie caliente. Los secadores de calor radiante dependen de la generación, transmisión y absorción de rayos infrarrojos para evaporar la humedad; la energía radiante es suministrada eléctricamente por lámparas infrarrojas, por elementos de resistencia eléctrica o por refractarios incandescentes calentados por gas (Perry *et al.*, 1997).

El secado de sólidos además puede dividirse en secado con o sin agitación (Cheremisinoff, 2000). Los secadores agitados están diseñados para ser cerrados por las siguientes razones: el material que se seca fácilmente, combinado con oxígeno, se vuelve explosivo y polvoriento durante el secado; y para mantener los solventes disipados si son tóxicos e inflamables. El secador agitado también es diseñado para los materiales que tienden a aglomerarse sin agitación (Li, 2014).

### **2.2.1. Lecho fluidizado**

Los secadores de lecho fluidizado por lotes se usan comúnmente en la industria farmacéutica cuando la capacidad de producción requerida es pequeña (normalmente 50 a 1000 kg/h) (Law y Mujumdar, 2007) y son particularmente útiles para secar tortas de filtración húmedas con agua (Walker, 2008). Un lecho fluidizado es un tipo de contactor fluido-sólido. Cuando un lecho de partículas sólidas se pone en contacto con una corriente de gas que fluye hacia arriba, la suspensión resultante adquiere ciertas propiedades fluidicas que los sólidos por sí solos no exhiben (Pugsley *et al.*, 2007). En este tipo de secador, el fluido de secado se pasa a través de un lecho de partículas húmedas para eliminar el solvente. Las partículas pequeñas se calientan hasta la temperatura de bulbo seco del gas fluidizante a la salida; por consiguiente, los materiales sensibles al calor han de secarse en un medio suspendido relativamente frío (McCabe *et al.*, 2007). El gas después del secado se filtra, generalmente en multiciclones o filtros de bolsa (McCabe *et al.*, 2007; Pakowski y Mujumdar, 2007).

Los procesos de secado en lecho fluidizado son ventajosos porque generan condiciones térmicas altamente eficientes debido al rápido mezclado establecido por la fluidización (Wormsbecker *et al.*, 2009). Debido al contacto íntimo entre el gas y los sólidos, la distribución efectiva del calor a través de la cama y la excelente mezcla de la fase sólida, el lecho fluidizado se caracteriza por muy rápidas y altas tasas de transferencia de calor y masa (McCabe *et al.*, 2007; Pugsley *et al.*, 2007; Wormsbecker *et al.*, 2009).

### 2.2.2. Secado con mezclador de tornillo

El secador cónico con mezclador de tornillo es una unidad operativa por lotes comúnmente utilizada en las industrias farmacéutica y de productos químicos especializados para el secado de polvos húmedos por solventes o agua. El área de proceso es un recipiente cónico estacionario con capacidades de entre 0.05 a 25 m<sup>3</sup>, orientado verticalmente con un tornillo sin fin montado internamente, con el que son agitados y mezclados los sólidos (Devahastin y Mujumdar, 2007; Perry *et al.*, 1997). El tornillo gira dentro de su propio eje y también de manera adyacente a la pared del vaso cónico, por el movimiento del brazo; el tornillo transporta el material hacia arriba contra la pared del cono y, al mismo tiempo, mueve el producto alrededor del recipiente; el material fuera del dominio del tornillo fluye hacia abajo por gravedad y recircula (van den Bergh, n.d.). Normalmente, un filtro de polvo se monta directamente en la parte superior de la cabeza del secador, lo que permite que el polvo atrapado vuelva a entrar en el área de proceso (Perry *et al.*, 1997).

La forma del secador de cono proporciona una mayor área de superficie a relación de volumen para el secado por contacto que un secador con filtro (Murugesan *et al.*, 2011). Las áreas que se pueden calentar son la pared del recipiente y el tornillo. El volumen de llenado del recipiente, hasta el nudillo de la cabeza cóncava, es la carga utilizable del producto. La cubierta superior del recipiente se calienta fácilmente, lo que garantiza que no se produzca condensación de vapor en el área de proceso. Además del área calentada del recipiente cónico, el calentamiento del tornillo aumenta efectivamente el área de intercambio de calor en un 15 a 30 por ciento. El tornillo puede calentarse con el mismo medio que la chaqueta cónica (Perry *et al.*, 1997).

La torta húmeda se carga en la parte superior del secador, después del secado, el secador es enfriado y el producto seco se descarga desde un puerto especial integrado en el fondo del cono. El secador no tiene espacios muertos y es fácil de limpiar (Murugesan *et al.*, 2011; Pakowski y Mujumdar, 2007).

### 2.2.3. Secado con filtro

Debido a que la transferencia de material entre los pasos del proceso de síntesis de un API puede conducir a pérdidas de rendimiento y emisiones de producto activo, existe una motivación para combinar dos o más pasos del proceso en un solo equipo; por lo cual, los secadores con filtro son ampliamente utilizados en el secado primario (Kemp, 2016). En el pasado, las etapas de filtración y secado se llevaban a cabo en operaciones unitarias sepa-

radas; el secado con filtro, que sigue al paso de cristalización, realiza ambas operaciones en una sola unidad, ahorrando tiempo y costos de fabricación. (Li, 2014; Sahni *et al.*, 2012a). Un secador con filtro combina las dos operaciones en un recipiente que usualmente tiene una forma cilíndrica, con un fondo que tiene la función de un filtro (Pakowski y Mujumdar, 2007). Los diámetros típicos de un secador con filtro a escala de producción pueden ser del orden de dos metros y manejar profundidades de torta del orden de centímetros hasta algunas decenas de centímetros. El calor es suministrado a través de las paredes enchaquetadas y los vapores son removidos del espacio superior del recipiente (Murru *et al.*, 2011).

La formación de aglomeración es un aspecto que se manifiesta en un secador con filtro (Murgesan *et al.*, 2011). El secador con filtro agitado es un diseño particular de secador agitado para disminuir el efecto de aglomeración no deseado en los productos de secado (Li, 2014).

#### **2.2.4. Secado rotatorio**

Los secadores rotatorios pueden ser clasificados como directos o indirectos, de acuerdo con el método de transferencia de calor; en las plantas farmacéuticas, los secadores de contacto son los comúnmente utilizados. El tipo más común de secador rotatorio por contacto consiste en una carcasa cilíndrica estacionaria, montada horizontalmente, en la que un conjunto de cuchillas agitadoras montadas en un eje central giratorio agita los sólidos que se están tratando. El calor se suministra mediante la circulación de un fluido caliente a través de una chaqueta que rodea la carcasa y, en unidades más grandes, a través del eje central hueco. El agitador tiene forma de espiral con cuchillas externas que se colocan lo más cerca posible de la pared sin tocarse, por lo general dejando un espacio de 0.3 a 0.6 cm. El secador se carga a través de un puerto en la parte superior y se vacía a través de una o más boquillas de descarga en la parte inferior (Perry *et al.*, 1997).

Otro tipo de secador rotatorio por contacto consiste en una carcasa cilíndrica horizontal giratoria, adecuadamente revestida; el eje central de rotación se utiliza para admitir y retirar el medio de calentamiento de la chaqueta; además, el interior de la carcasa puede tener barras de elevación soldadas longitudinalmente, para ayudar a la agitación de los sólidos (Perry *et al.*, 1997).

El secador rotativo de doble cono al vacío es uno de los diseños más comunes. Aunque es idéntico en diseño operativo a un secador rotatorio, las paredes inclinadas de los conos permiten un vaciado más rápido de sólidos cuando el secador está en posición estacionaria, mientras que la forma cilíndrica del rotatorio requiere una rotación continua durante el

vaciado para transportar el producto a las boquillas de descarga (Trivedi y Shah, 2012).

### 2.2.5. Secado al vacío

Los secadores de contacto contrario a los secadores directos, se han vuelto populares en la industria farmacéutica debido a su diseño cerrado y a su capacidad para funcionar al vacío (Kontcho *et al.*, 2011; Sahni *et al.*, 2013b). El secado al vacío es la opción de secado más popular (Walker, 2008), es una operación unitaria usada frecuentemente para el secado de varios materiales particulados, como productos farmacéuticos y productos químicos finos (Kohout *et al.*, 2004b). Muchos API's son sensibles al calor y requieren un control de temperatura para evitar la degradación (Kontcho *et al.*, 2011), el secado al vacío es una tecnología viable que se ha utilizado con éxito durante muchos años en la industria farmoquímica (Parikh, 2015) no sólo para reducir los niveles de disolvente de los productos sólidos a niveles aceptables (Dodda y Henson, 2015), sino también para estabilizar productos granulares que son sensibles al oxígeno o a la temperatura y que a menudo son tóxicos y explosivos (Michaud *et al.*, 2007, 2008a, b).

El sistema de vacío consiste en una línea de vacío filtrada, un termómetro de temperatura de vapor, un condensador refrigerado por agua, un colector de condensado y una bomba de vacío (Swartz y Suydam, 1965), además, un vacuómetro generalmente está conectado al sistema para controlar la presión (Cheremisinoff, 2000). El secado por contacto al vacío entra en la categoría de métodos de secado por transferencia de calor indirecto; es decir, el calor se transfiere al material cuando entra en contacto con una superficie calentada del recipiente, secando el material por conducción (Parikh, 2015) y se mantiene al vacío para permitir que el solvente se evapore. El calor se suministra haciendo pasar un fluido de calentamiento a través de una superficie de intercambio de calor; el vacío es inducido por un desplazamiento positivo por la bomba de vacío, de esta manera se mantiene una presión constante dentro del recipiente; mientras que el condensador atrapa el vapor que sale del secador. Es posible recuperar la humedad precipitada recogida durante el secado mediante el colector de condensado. En este proceso se pueden controlar las temperaturas de secado cuidadosamente (Parikh, 2015) y la velocidad de transferencia de calor se controla mediante la resistencia de contacto en la pared interior del recipiente enchaquetado y la conducción hacia el material que se esté secando (Li, 2014).

En el proceso de secado al vacío, el objetivo es crear una gran fuerza motriz de temperatura entre la chaqueta de calentamiento y el producto (Trivedi y Shah, 2012). Para lograr este propósito, se aplica vacío y éste hace que la presión interna del proceso se reduzca para

que el líquido que se esté eliminando hierva a una presión de vapor más baja al disminuir su punto de ebullición, y así, mantener una alta fuerza motriz para la transferencia de calor y masa (Kohout *et al.*, 2005; Trivedi y Shah, 2012). Trabajar a presiones reducidas permite secar a temperaturas más bajas y, por lo tanto, es adecuado para el manejo de materiales sensibles a la temperatura (Kontcho *et al.*, 2011). O bien, permite que los disolventes se vaporicen a una velocidad mucho más alta con la misma temperatura. La principal diferencia entre el secado al vacío y el atmosférico, es que la presión total es un parámetro de proceso adicional mediante el cual se puede controlar la fuerza motriz para la transferencia de calor y masa (Kohout *et al.*, 2005).

Las opciones de secadores que se usan comúnmente en la industria farmacéutica incluyen variaciones de los secadores por contacto al vacío, por ejemplo, el secador cónico con tornillo, el secador con filtro o el secador rotatorio (Conder *et al.*, 2017). La mayoría de los secadores al vacío están adaptados de mezcladores tradicionales de sólidos que pueden modificarse para su uso como procesadores de vacío. Además, los principales tipos son aquellos en los que el material es volteado por el recipiente o agitado por un impulsor (Parikh, 2015). Típicamente este proceso se lleva a cabo en recipientes cónicos o cilíndricos (Kohout *et al.*, 2004b, 2005, 2006).

El secado por contacto al vacío presenta varias ventajas (Bennamoun *et al.*, 2013a; Ferasse *et al.*, 2002 citados en Bennamoun y Léonard, 2014):

- Sin contaminación del medio portador de calor.
- Confinamiento de vapor y olor dentro del secador.
- Concentración baja de componentes volátiles.
- Reducción de los riesgos de incendio y explosión debido al bajo nivel de oxígeno en el recipiente.

El proceso de secado al vacío también (Parikh, 2015):

- Tiende a trabajar más rápido que otros métodos de secado, reduciendo los tiempos de procesamiento.
- Es un proceso de secado menos dañino debido a que tiende a conservar la integridad del artículo original sin dañarlo con el calor.

- Al no haber ventilación de gases y partículas que pueden enfermar a las personas, su uso también permite que el personal que trabaja cerca del secador esté más seguro.

Además, el movimiento o agitación mecánica permiten renovar la superficie de contacto entre el material y las paredes calentadas, lo que permite intensificar la transferencia de calor y masa.

Para productos farmoquímicos el uso del secado por contacto al vacío es ventajoso, ya que este proceso al utilizar un sistema cerrado da como resultado prácticamente ninguna pérdida del producto costoso (Trifkovic *et al.*, 2006).

### 2.3. Simulación del proceso de secado en la industria

El secado de productos farmacéuticos es uno de los procesos más sofisticados y costosos (Sahni y Chaudhuri, 2013a). El control adecuado del proceso de secado es importante especialmente para los compuestos de un API, cuyo contenido de solvente, tamaño de partícula y forma final deben cumplir con especificaciones. Además del control de los CQA's, existe el deseo de minimizar el tiempo de secado para conservar energía y reducir el tiempo del ciclo de producción total (Chanda *et al.*, 2015), los largos tiempos de secado son el resultado de un período prolongado bajo el mecanismo de transferencia de masa limitada (Murugesan *et al.*, 2011); por lo que es importante lograr un equilibrio entre el tiempo de secado total y la calidad del producto.

La simulación del proceso de secado mediante el modelado puede ser útil para garantizar que se manejen las condiciones de operación apropiadas en la planta para lograr tiempos de ciclo de secado óptimos y mejorar la calidad del producto (Murugesan *et al.*, 2011; Sahni y Chaudhuri, 2012b). Tener este conocimiento ayuda a garantizar un protocolo de secado que sea robusto y capaz de entregar confiablemente un API con los atributos deseados (Conder *et al.*, 2017).

Los modelos de secado se clasifican como modelos de parámetros distribuidos y agrupados. Los modelos de parámetros distribuidos pueden categorizarse adicionalmente como continuos o discretos. (Kohout *et al.*, 2006); modelos de secado de diferente complejidad se pueden encontrar en la literatura. Un modelo clásico es el de “frente de vaporización”. Sahni y Chaudhuri (2012b) lo describen de la siguiente forma. La noción de este modelo es la discretización del proceso de mezcla continua a una serie de periodos estáticos con supuesta mezcla ins-

tantánea y perfecta en el medio. Durante el período estático, un “frente de secado” penetra desde la superficie caliente a la masa. Entre este frente móvil y la superficie caliente, todas las partículas están secas, pero más allá del frente, todas las partículas están húmedas. Después de lograr una mezcla perfecta, el frente de secado comienza a penetrar nuevamente desde la superficie y este ciclo se repite una y otra vez. Sin embargo, para cada tiempo de repetición, algunas partículas detrás del frente ya se han secado durante el período anterior. Algunas de las partículas más allá del frente también se han secado, logrando así una mezcla aleatoria de partículas secas y húmedas dentro del lecho.

Sahni y Chaudhuri (2012b) presentan algunas ventajas y desventajas del uso de este modelo:

Ventajas:

- Simple de operar
- Fácil extensión a aplicaciones de secado por contacto

Desventajas:

- Requiere datos experimentales adecuados para su uso
- El modelo de penetración no revela el comportamiento de las partículas individuales y no tiene en cuenta las interacciones entre partículas
- No se pueden describir patrones determinísticos de movimiento de partículas
- El escalamiento es difícil

Con respecto al secado por contacto, en las últimas cuatro décadas se han empleado diferentes técnicas de modelado tanto en camas agitadas como en estáticas (Sahni y Chaudhuri, 2012b), ha surgido más investigación sobre el efecto de los parámetros operativos, particularmente la agitación y la predicción del coeficiente de transferencia de calor (Sahni y Chaudhuri, 2013a). En el caso de secadores de contacto al vacío por lotes, el tiempo de secado puede ser sustancialmente peor de lo esperado si el sistema de vacío no puede manejar el escalamiento del rendimiento de manera efectiva (Kemp, 2016).

Los usos de un modelo para predicciones de curvas de secado pueden incluir: predicción de

punto final de secado y sugerencia de tiempo para muestreo, estimación de tiempo de ciclo a escala piloto o de fabricación a partir de experimentos a escala de laboratorio, predicción del punto de inicio de agitación y comparación de diferentes regímenes de agitación, comparación de diferentes condiciones de operación (presión, temperatura, volumen de torta), comparación de diferentes solventes, comparación de diseños de secado, control de proceso predictivo de modelo en tiempo real que puede ser útil cuando las condiciones de operación se desvían de los valores establecidos (Murru *et al.*, 2011). Por lo que, a largo plazo, el uso de modelos de procesos proporciona una comprensión crítica del secado, ya que las simulaciones aportan una visión mucho más profunda del impacto de las variables del proceso en la economía de la fabricación y la calidad del producto y, en adelante, ayudan a predecir los resultados sin ejecutar experimentos costosos (Sahni y Chaudhuri, 2012b).

El área de investigación de la simulación de procesos se ha vuelto muy importante para las compañías farmacéuticas. Básicamente, avanzar en el desarrollo de fabricación de un modelo de proceso puede proporcionar información crítica sobre un problema y ayudar a mejorar las formas de contemplar el problema. La mayoría de las empresas han estado satisfechas con sus modelos para la simulación del proceso de secado, y han resaltado la necesidad de mejorar la aplicabilidad de los modelos de secado por contacto (Sahni y Chaudhuri, 2013a).

## 2.4. Software comercial

Aunque los modelos complejos pueden ser útiles, los modelos predictivos también deben ser computacionalmente eficientes. La precisión en el desarrollo de estos modelos se basa directamente en el tipo y la calidad de los datos utilizados para desarrollarlos; típicamente, los sistemas se simulan numéricamente con las propiedades del polvo del API y son validados con los hallazgos experimentales (Conder *et al.*, 2017; Sahni y Chaudhuri, 2012b).

Para lograr los objetivos de la simulación y comprender cómo las condiciones de operación influyen en el producto, se puede utilizar las capacidades de modelado multifísico de un software comercial. Debido a su gran flexibilidad y una poderosa interfaz de procesamiento, COMSOL Multiphysics® es uno de los códigos multifísicos más utilizados en las comunidades científicas e industriales (Nardi *et al.*, 2014).

COMSOL Multiphysics® es un entorno interactivo para modelar y resolver todo tipo de problemas científicos y de ingeniería; donde se facilitan todos los pasos del proceso de modelado, incluida la definición de la geometría, el mallado, la especificación de la física, la

resolución y la visualización de los resultados; puede manejar las variables de las propiedades como una función de las variables independientes. Por lo tanto, este software es muy útil en simulaciones de secado donde las propiedades del material cambian con la temperatura y el contenido de humedad (Khan *et al.*, 2018). COMSOL Multiphysics® puede modelar virtualmente cualquier fenómeno físico que se pueda describir con ecuaciones diferenciales parciales (PDEs); al resolver los modelos, COMSOL Multiphysics® utiliza el método de elementos finitos (MEF). Este software comercial incluye una interfaz de usuario fácil de utilizar en la implementación del lenguaje de programación a los modelos matemáticos enfocados en objetos 1D, 2D o 3D, esto permite a los usuarios evaluar el rendimiento del sistema de secado en función del diseño y los parámetros operativos, así como de las propiedades del producto (Sabarez, 2015).

La disponibilidad de un software multifísico fácil de usar que puede manejar problemas complejos acoplados en entornos 3D, abre perspectivas tanto para los investigadores como para los usuarios industriales. Dicha herramienta podría aumentar el uso de modelos para optimizar los procesos de secado industrial (Defraeye, 2014).

## 3. Justificación, Hipótesis y Objetivos

### 3.1. Justificación

Como la última operación unitaria en la secuencia típica de producción de un API, el secado por contacto al vacío debe entenderse, controlarse y diseñarse de manera adecuada para lograr la uniformidad del contenido y evitar la formación de un producto de inespecificación.

Las variaciones en el rendimiento del producto se dan de acuerdo con la escala del secador que se esté utilizando. Este problema generalmente se descubre cuando se realiza el escalamiento inicial del proceso del laboratorio a la planta. En el laboratorio o en la planta piloto, la bomba de vacío suele ser capaz de manejar fácilmente la modesta carga de vapor, pero cuando se escala a la planta de tamaño completo, las consideraciones de costo de capital y espacio ocupado a menudo hacen que la bomba de vacío no se amplíe proporcionalmente al rendimiento del secador del laboratorio (Kemp, 2016), esto se debe a que el proceso de secado al vacío suele consumir una gran cantidad de energía y es muy costoso, sin embargo, es altamente recomendado para su uso en compuestos sensibles a la temperatura o el oxígeno, tal es el caso de los API's.

Se ha realizado investigación de forma muy limitada para caracterizar los entornos de procesamiento en los que se lleva a cabo el secado a gran escala de los compuestos farmoquímicos. Típicamente la interrelación de la pequeña y la gran escala se ha venido realizando por medio de pruebas empíricas, cuyos resultados solo pueden ser aplicados a los compuestos y al tipo de secador en los que se lleva a cabo la experimentación. Debido a estos desafíos, el modelado puede ser de gran utilidad para introducirse en el diseño de las condiciones operativas del secador (Conder *et al.*, 2017).

El paso de secado a menudo consume mucho tiempo y se convierte en el cuello de botella en el tiempo total del ciclo de producción en una planta farmoquímica (Dodda y Henson, 2015), ya que puede requerir desde horas hasta días para completarse (Murru *et al.*, 2011). El cuello de botella del secado motiva a la investigación cuantitativa del efecto de los parámetros del secado en los tiempos de ciclo del proceso.

La mayor parte del secado al vacío utilizado en la industria farmoquímica se lleva a cabo en recipientes cónicos o cilíndricos, aunque ha existido un cuerpo de investigación dedicado al análisis de la operación de secado al vacío durante las últimas décadas, muy poca parte de esa investigación ha sido dirigida a geometrías de secado cónicas. Los conocimientos del

modelado en este tipo de secador pueden reducir los esfuerzos experimentales, ahorrando así el costoso material requerido para comprender el proceso de secado tanto a escala piloto como industrial. A través del estudio de simulación del secado por contacto al vacío se tendrá un aporte para la comprensión de la influencia de las condiciones de operación en la calidad del API, además de permitir ser utilizado como una herramienta en el diseño y la optimización de los procesos de secado en empresas farmoquímicas que dispongan de este tipo de secador.

### **3.2. Hipótesis**

Es posible establecer las condiciones de operación de secado más favorables de un ingrediente farmacéutico activo por medio de simulación.

### **3.3. Objetivo general**

Estudiar las condiciones de operación del secado de un ingrediente farmacéutico activo en un secador por contacto al vacío, por medio del establecimiento de modelado matemático y su simulación empleando un software comercial.

### **3.4. Objetivos específicos**

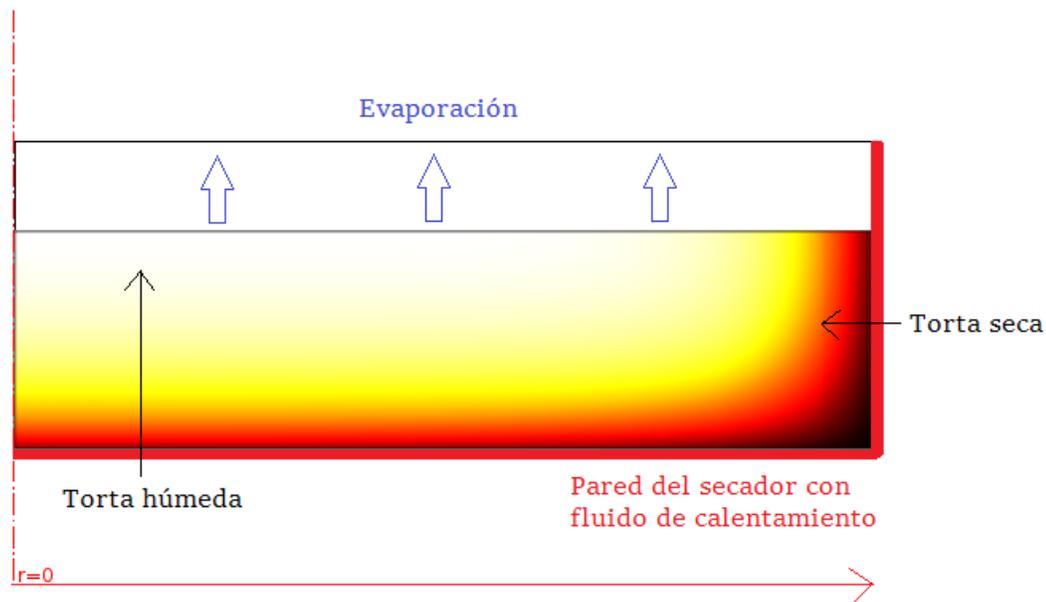
- Establecer un modelo matemático que considere la transferencia de masa y calor y defina el secado de un API.
- Evaluar los parámetros de transporte de masa (difusividad de humedad efectiva) y calor (conductividad térmica efectiva) para un API.
- Diseñar diferentes geometrías cónicas del secador por contacto al vacío.
- Realizar la simulación del secado de un API en distintos secadores con geometría cónica.

## 4. Metodología

Para modelar el proceso de secado, se llevaron a cabo los balances de materia y energía en el sistema. Estos balances son los mismos para cualquier tipo de secador por contacto al vacío estudiados en este trabajo. Las configuraciones de secadores analizadas en este proyecto fueron la de un secador de doble cono con  $45^\circ$  de inclinación de los conos con respecto al eje horizontal, un secador de doble cono con  $60^\circ$  de inclinación del cono inferior con respecto al eje horizontal y una tercera configuración de secador por contacto al vacío propuesta en este estudio y nombrada como secador de diamante.

### 4.1. Modelo de secado por contacto al vacío

El modelo de secado utilizado en este trabajo se basa en el clásico modelo de frente de vaporización establecido por Kohout *et al.* (2006), y descrito por Murru *et al.* (2011) y fue implementado en la simulación de los periodos de velocidad constante y velocidad decreciente del secado. Al acoplar los balances de materia y energía mediante el término de tasa de evaporación, fue posible calcular el contenido de disolvente de la torta en cualquier momento y, por lo tanto, la velocidad de secado (Murugesan *et al.*, 2011).



**Figura 2:** Esquema general del secado de una torta por contacto al vacío en un secador de simetría axial.

Los supuestos del modelo son:

- El sistema gas-líquido-sólido está en equilibrio local.
- La transferencia de calor es solo por conducción y tiene lugar únicamente en la fase sólida.
- La fase gaseosa es ideal en el sentido termodinámico.
- La evaporación del líquido no controla la velocidad de secado, por lo que la tasa de evaporación es descrita mediante una expresión cinética que permite que el modelo sea insensible a este parámetro.
- Sólo hay un componente en la fase líquida.
- La transferencia de fase líquida a través de la torta se describe mediante la ecuación de Richards.
- No hay transferencia de masa intrapartícula en la interacción solvente-sólido.
- Las propiedades locales de la torta (porosidad, propiedades de transporte) son espacialmente homogéneas e independientes de la escala.
- Las propiedades físicas de las fases sólida y gas son constantes durante el secado.
- El sistema de secado es isotrópico.

## 4.2. Balance de materia de secado por contacto al vacío

La ecuación del balance de materia se ha deducido a partir de la ecuación de continuidad y ha sido acoplada para el estudio del secado por diversos autores en la literatura de medios porosos, en este trabajo se hace uso de la ecuación presentada por Murru *et al.* (2011), cuyo modelo establece que el balance de masa se lleva a cabo únicamente en la fase líquida:

$$\frac{\partial \varphi_L}{\partial t} = \nabla \cdot (D_L \nabla \varphi_L) - \frac{\dot{m}_{LG}}{\rho_L} \quad (1)$$

Donde la variable  $\varphi_L$ , representa la fracción de volumen del solvente en la torta; el parámetro  $D_L$ , la difusividad aparente de humedad;  $\dot{m}_{LG}$ , es la tasa de evaporación del solvente; y  $\rho_L$ , es la densidad del líquido.

La transferencia de masa en fase líquida está dada por la ecuación de Richards, que fue obtenida a partir de la ley de Darcy:

$$j_L = -\rho_L D_L(\varphi_L) \nabla \varphi_L \quad (2)$$

La difusividad aparente de humedad en el medio poroso no saturado, contiene dos parámetros, que normalmente son determinadas empíricamente a partir de datos experimentales, la permeabilidad relativa ( $\kappa$ ) y la presión capilar ( $p_C$ ),

$$D_L(\varphi_L) = \frac{\kappa(\varphi_L)}{\mu_L} \left( -\frac{\partial p_C(\varphi_L)}{\partial \varphi_L} \right) \quad (3)$$

sin embargo, Murru *et al.* (2011) utilizan una relación lineal simple de dos parámetros ajustables que se pueden determinar mediante el empate con datos experimentales:

$$D_L = \begin{cases} \alpha(\varphi_L - \varphi_L^*) & \varphi_L \geq \varphi_L^* \\ 0 & \varphi_L < \varphi_L^* \end{cases} \quad (4)$$

donde  $\varphi_L^*$  es la fracción de saturación residual y  $\alpha$  es una constante de proporcionalidad. Como propiedades materiales, se considera que ambos parámetros se conservan al ampliarse.

La tasa de evaporación se calcula de manera diferente según el contenido de humedad local. Murru *et al.* (2011) postulan que la tasa de evaporación es proporcional a la diferencia entre la presión de equilibrio y la presión de vapor actual, es decir:

$$\dot{m}_{LG} = \begin{cases} k_{vap} \rho_L (p^* - p_G) / p_G & \varphi_L > 0 \\ 0 & \varphi_L \leq 0 \\ 0 & p^* \leq p_G \end{cases} \quad (5)$$

Esta función se evalúa cuando existe presencia de solvente en la torta ( $\varphi_L > 0$ ), de lo contrario ( $\varphi_L \leq 0$ ) su valor es igual a cero; lo mismo sucede cuando la presión del gas es mayor a la presión de equilibrio en el sistema ( $p^* \leq p_G$ ), ya que de manera algebraica la tasa de evaporación resultaría negativa o una indeterminación.

La presión de vapor que estaría en equilibrio con la temperatura local ( $p^*(T)$ ) se puede evaluar a partir de la ecuación de Antoine:

$$\log_{10} p^* = A - \frac{B}{C + T} \quad (6)$$

Debido a la suposición de cero resistencia a la transferencia de masa en fase gaseosa, la presión de la fase de vapor es constante e igual a la presión de vacío en el espacio superior y en todos los puntos de la torta:

$$p_G = p \quad (7)$$

#### 4.2.1. Condición inicial del balance de materia

La condición inicial para la variable  $\varphi_L$  se basa en la suposición de una distribución uniforme del disolvente en el polvo. El valor del contenido de disolvente inicial en la torta fue calculado con la siguiente función:

En  $t=0, \forall r, z$ :

$$\varphi_{L0} = \varphi_S \left( \frac{\rho_S}{\rho_L} \right) \left( \frac{w_{L0}}{1 - w_{L0}} \right) \quad (8)$$

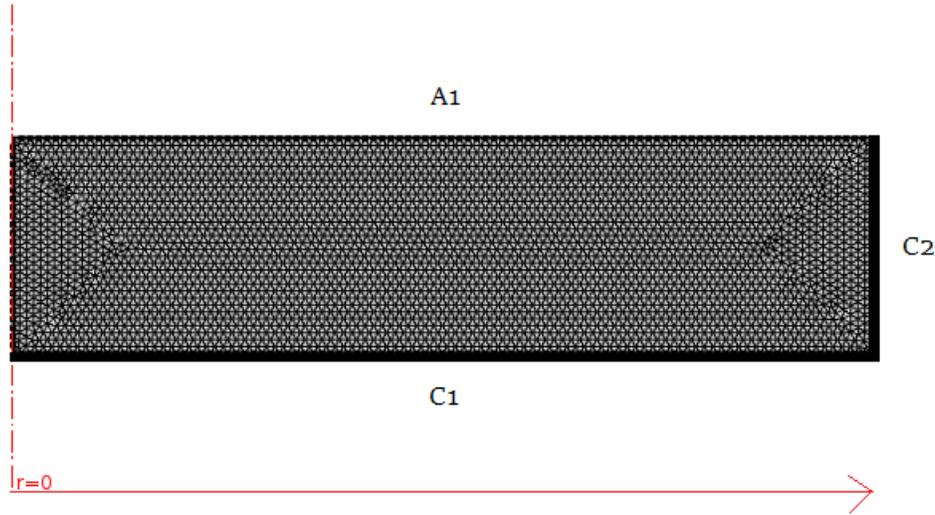
donde  $w_{L0}$  es la pérdida de humedad por secado inicial de la torta (Murru *et al.*, 2011).

#### 4.2.2. Condiciones de frontera del balance de materia

Tanto en el eje de simetría axial,  $r=0$ ; como en las paredes del secador C1, C2 y la parte superior de la torta, A1 (ver figura 3):

$$\mathbf{n} \cdot \nabla \varphi_L = 0 \quad (9)$$

Esta condición refleja la ausencia de flujo de masa en las paredes y en la parte superior de la torta. El balance de materia se lleva a cabo sólo en la fase líquida, que se consume en el término de la evaporación (ecuación 5) justificando así la condición de flujo cero en el límite superior (Murru *et al.*, 2011).



**Figura 3:** Condiciones de frontera en un esquema general de secador por contacto al vacío.

### 4.3. Balance de energía de secado por contacto al vacío

La deducción del balance de energía surge a partir del análisis del transporte de la energía térmica en un medio poroso, estudiado ampliamente por distintos investigadores. Ellos han desarrollado una forma útil de la ecuación en el análisis de problemas de secado. De acuerdo con las consideraciones que se hicieron previamente para el estudio del modelo de secado en este trabajo, la ecuación del balance de energía quedó formulada de la siguiente manera:

$$\langle \rho C_p \rangle \frac{\partial T}{\partial t} + \dot{m}_{LG} \Delta H_{\text{vap}} = \nabla \cdot (\lambda_{\text{efectiva}} \nabla T) \quad (10)$$

El término del lado derecho de esta ecuación es la velocidad de flujo de calor ( $q = -k \nabla T$ ), donde  $q$  es la ley de Fourier de la conducción de calor. La conductividad térmica ( $k$ ) debe ser tratada como la de un sólido compuesto, ya que se trata de una masa húmeda de partículas con componentes en fase líquida, sólida y gaseosa. Para que un material heterogéneo pueda considerarse como homogéneo, se requiere del uso de una conductividad térmica efectiva ( $\lambda_{\text{efectiva}}$ ). Kohout *et al.* (2004a) han propuesto una correlación para estimar la conductividad efectiva de ensamblajes aleatorios de partículas esféricas y cristales irregulares: tanto secos, como parcial o totalmente saturados por líquido. Para una fracción de volumen de fase sólida dada,  $\varphi_S$ , la conductividad térmica efectiva depende del contenido de humedad relativa de acuerdo con la función lineal (Kohout *et al.*, 2006):

$$\lambda_{\text{efectiva}} = \lambda_{\text{seca}} + \frac{\varphi_L}{1 - \varphi_S} (\lambda_{\text{húmeda}} - \lambda_{\text{seca}}) \quad (11)$$

Esta expresión es válida para un amplio rango de fracciones de volumen de fase y conductividades relativas de los componentes.

La capacidad calorífica a presión constante ( $C_p$ ) describe la cantidad de energía térmica requerida para producir un cambio de temperatura unitario en una unidad de masa. Para calcularla en unidades de volumen debe multiplicarse por la densidad ( $\rho C_p$ ). Para tratar los diferentes componentes de la torta húmeda, éste término es calculado a partir del promedio ponderado de las capacidades caloríficas de los componentes puros con sus fracciones de volumen en fase gaseosa, líquida y sólida; de tal manera que la capacidad calorífica volumétrica media se expresa como:

$$\langle \rho C_p \rangle = \varphi_L \rho_L C_{p,L} + \varphi_S \rho_S C_{p,S} + \varphi_G \rho_G C_{p,G} \quad (12)$$

Las fracciones de volumen de fase deben cumplir con:

$$\varphi_L + \varphi_S + \varphi_G = 1 \quad (13)$$

En condiciones de estado estacionario, se considera que el flujo de calor es consumido por completo por la evaporación del líquido (Michaud et al., 2008a):

$$\dot{m}_{LG} = \frac{Q}{\Delta H_{\text{vap}}} \quad (14)$$

donde  $\Delta H_{\text{vap}}$  es el calor latente de vaporización del solvente.

#### 4.3.1. Condición inicial del balance de energía

La condición inicial para la variable de estado temperatura,  $T_0$ , se basa en la suposición de una temperatura uniforme inicial en la torta. Esta temperatura se consideró como el valor de la temperatura ambiente.

En  $t=0, \forall r, z$ :

$$T(r, z) = T_0 \quad (15)$$

### 4.3.2. Condiciones de frontera del balance de energía

En  $r=0$  (eje de simetría axial):

$$\mathbf{n} \cdot \nabla T = 0 \quad (16)$$

En las paredes del secador C1 y C2 (ver figura 3):

$$-\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = q_0 \quad (17)$$

$$-\mathbf{n} \cdot \lambda_{\text{efectiva}} \nabla T = h(T_{\text{ext}} - T) \quad (18)$$

La temperatura en las paredes del secador se determina mediante la igualación de los flujos de calor por conducción y por convección (ecuación 17). La ecuación 18 representa la combinación de la transferencia de calor del fluido calefactor a la pared y la conducción a través de las paredes del secador, donde,  $h$ , es el coeficiente de transferencia de calor y  $T_{\text{ext}}$ , es la temperatura del fluido de calentamiento.

En la parte superior de la torta A1 (ver figura 3):

$$-\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = 0 \quad (19)$$

$$-\mathbf{n} \cdot \lambda_{\text{efectiva}} \nabla T = 0 \quad (20)$$

Esta condición manifiesta que no hay diferencia de temperatura a través del límite; el calor no se puede transferir a través de él, y por lo tanto, representa un aislamiento en la parte superior de la torta.

#### 4.4. Parámetros del modelo

Los datos del API utilizado durante la simulación fueron obtenidos del compuesto GSKC#2 reportado por Murru *et al.* (2011) considerando al n-Propanol como el solvente. Los valores asignados a los parámetros de las ecuaciones del modelo de secado aparecen en la tabla 1.

**Tabla 1:** Parámetros de la mezcla API – n-Propanol.

Constante de proporcionalidad ( $\alpha$ )	$1 \times 10^{-6}$ m <sup>2</sup> /s
Fracción de saturación residual ( $\varphi_L^*$ )	0.05 [m/m]
Fracción de volumen de la fase sólida ( $\varphi_S$ )	0.7 [m/m]
Nivel inicial de humedad en la torta ( $w_{L0}$ )	0.2 [m/m]
Constante de velocidad de evaporación ( $k_{\text{vap}}$ )	$1 \times 10^{-6}$ 1/s
Presión de vacío ( $p$ )	1500 Pa
Constante de Antoine (A)	5.31384
Constante de Antoine (B)	1690.864
Constante de Antoine (C)	-51.804
Densidad real del sólido ( $\rho_S$ )	1000 kg/m <sup>3</sup>
Densidad del gas ( $\rho_G$ )	1 kg/m <sup>3</sup>
Capacidad calorífica específica del sólido ( $C_{p,S}$ )	2060 J/(kg · K)
Capacidad calorífica específica del gas ( $C_{p,G}$ )	1000 J/(kg · K)
Calor latente de vaporización del solvente ( $\Delta H_{\text{vap}}$ )	6.809 J/kg
Conductividad térmica de la torta seca ( $\lambda_{\text{seca}}$ )	0.058 W/(m · K)
Conductividad térmica de la torta húmeda ( $\lambda_{\text{húmeda}}$ )	0.1 W/(m · K)
Temperatura inicial promedio de la torta ( $T_0$ )	293.15 K
Temperatura del fluido de calentamiento en la chaqueta ( $T_h$ )	333.15 K
Coefficiente de transferencia de calor en la pared del secador ( $h$ )	10 W/(m <sup>2</sup> · K)

- La difusividad aparente de humedad ( $D_L$ ) está definida por los parámetros  $\alpha$  y  $\varphi_L^*$  (ecuación 4). El procedimiento descrito por Murru *et al.* (2011) para la obtención de dichos valores consistió en ejecutar el modelo de secado para los compuestos del API y

el solvente en estudio, variando sistemáticamente los valores de  $\alpha$  y  $\varphi_L^*$  de tal manera que al comparar la curva de secado obtenida en la simulación con una curva de secado experimental, se minimizara la diferencia entre los puntos de los datos experimentales y los calculados. Los valores obtenidos para estos parámetros pueden ser utilizados en simulaciones a diferentes escalas y condiciones de operación siempre que los compuestos de estudio tengan las mismas propiedades físicas que los empleados para la obtención de la curva experimental.

En otros trabajos (Kohout *et al.*, 2006, 2007; Michaud *et al.* 2007, 2008a) se ha calculado la velocidad de difusión del líquido mediante la determinación experimental de los parámetros que aparecen en la ecuación de Darcy (ver ecuación 3).

- La densidad y la capacidad calorífica específica del solvente se consideraron como variables en función de la temperatura (ver anexos A y B):

$$\rho_L [\text{kg/m}^3] = -0.8504 T + 1052.9$$

$$C_{p,L} [\text{J}/(\text{kg} \cdot \text{K})] = 0.0355 T^2 - 11.725 T + 2739.5$$

El valor de la densidad del sólido fue calculado por Murru et al. (2011) mediante un método cristalográfico; mientras que la capacidad calorífica específica del mismo fue medida experimentalmente a la temperatura de 40 °C.

La capacidad calorífica específica y la densidad del gas fueron consideradas como mínimas, ya que en este modelo la evaporación no es limitante de la velocidad de secado, por ello, los valores que aparecen en la tabla 1 se tomaron de las cantidades establecidas en el trabajo de Murru et al. (2011) para estos parámetros.

- El valor de la constante de velocidad de evaporación ( $k_{\text{vap}}$ ) se estableció muy grande, así, el equilibrio líquido-vapor es esencialmente instantáneo y la solución se vuelve independiente de  $k_{\text{vap}}$  (Murru *et al.*, 2011), ya que la vaporización no es la etapa limitante de velocidad. Esto aplica siempre y cuando el sistema no contenga transferencia de masa intrapartícula.
- La presión de saturación ( $p^*$ ) se calculó a partir de la ecuación de Antoine (6) con unidades de presión de vapor en [bar] y temperatura en [K] y se multiplicó por el factor ( $1 \times 10^5 \text{ Pa}/1 \text{ bar}$ ) para convertirla a unidades de pascales. La obtención de los valores de las constantes de Antoine para el n-Propanol se encuentra en el anexo C.

- El calor latente de vaporización del solvete se obtuvo de Smallwood (1996) en unidades de [cal/mol]; se realizó una conversión a unidades de [J/kg] dividiéndolo entre el peso molecular del n-Propanol:

$$\Delta H_{\text{vap}} = 9780 \frac{\text{cal}}{\text{mol}} \left| \frac{1 \text{ mol}}{60.095 \text{ g}} \right| \left| \frac{4.184 \text{ J}}{1 \text{ cal}} \right| \left| \frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} \right| = 6.809 \times 10^5 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$$

- La conductividad térmica del material seco ( $\lambda_{\text{seca}}$ ) fue medida experimentalmente por Murru et al. (2011) y la conductividad térmica de la torta húmeda ( $\lambda_{\text{húmeda}}$ ) fue establecida por ellos mismos después de realizar un estudio de sensibilidad.
- La fracción inicial del solvente se determinó con la ecuación 8, en donde los valores de fracción sólida ( $\varphi_S$ ) y de humedad inicial ( $w_{L0}$ ) fueron tomados de los reportados en COMSOL Multiphysics (2017) para el compuesto GSKC#2. El cálculo de esta ecuación dió como resultado una fracción de 0.22 [m/m] de solvente inicial en la torta húmeda. El coeficiente de transferencia de calor en la pared del secador ( $h$ ) se obtuvo también de esta fuente.

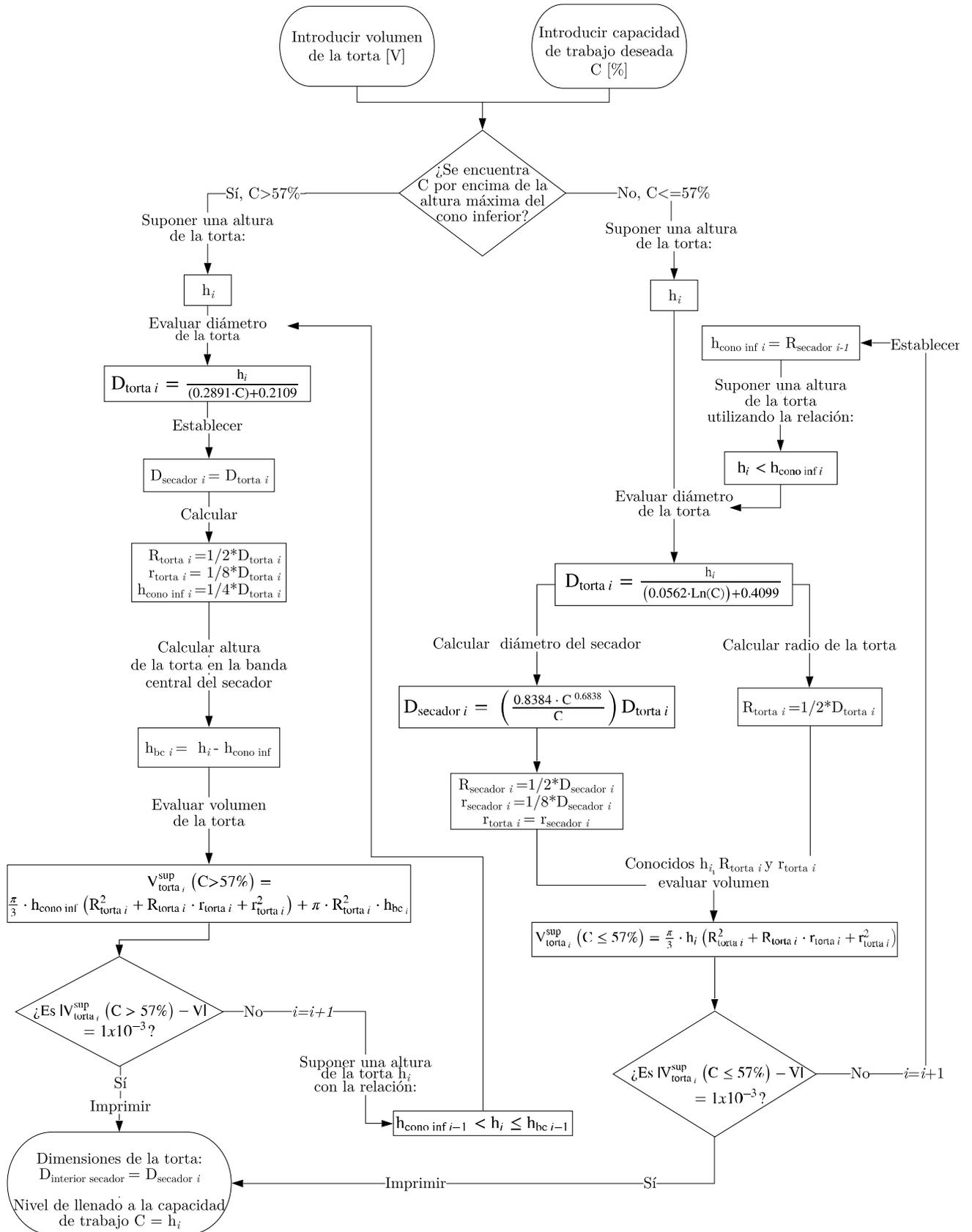
## 4.5. Simulación de secado por contacto al vacío mediante COMSOL Multiphysics®

La resolución del sistema de ecuaciones diferenciales parciales que definen a los balances de materia y de energía se realizó en el software COMSOL Multiphysics®.

Se consideraron varias geometrías de secadores cónicos por contacto al vacío para realizar las simulaciones: el secador de doble cono con ángulo de vértice del cono de  $45^\circ$ , el secador de doble cono con ángulo de vértice del cono de  $60^\circ$  y el secador de diamante.

En relación a la configuración de los secadores se estudiaron dos casos, el primero en el que la geometría de la torta se mantiene a un volumen de estudio constante, y el segundo, en el que las dimensiones del secador son las que se mantienen constantes. Para esto fue necesario realizar un algoritmo que permitiera conocer cuáles eran las dimensiones del secador y la capacidad de trabajo utilizada dado un volumen de la torta y nivel de llenado deseados (ver figura 4); y para el segundo caso, se requirió un algoritmo que proporcionara el volumen de torta que había en el secador, así como el nivel (altura) al que se encontraba la parte superior de la torta dada una dimensión específica deseada (diámetro interior del secador) y la capacidad de trabajo del secador ocupada (ver figura 5). Las figuras 4 y 5 muestran de manera respectiva cada algoritmo para el secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ , y ambos son una representación general de los utilizados para los otros secadores; la diferencia es en cada uno de los casos el cálculo del volumen de la torta en el recipiente según el porcentaje de capacidad de trabajo utilizado.

La geometría de cada uno de los secadores fue construida en la sección **Geometría** en la interfaz **Gráficos** del software. La descripción del trazado de cada una se especifica en las siguientes subsecciones a continuación.

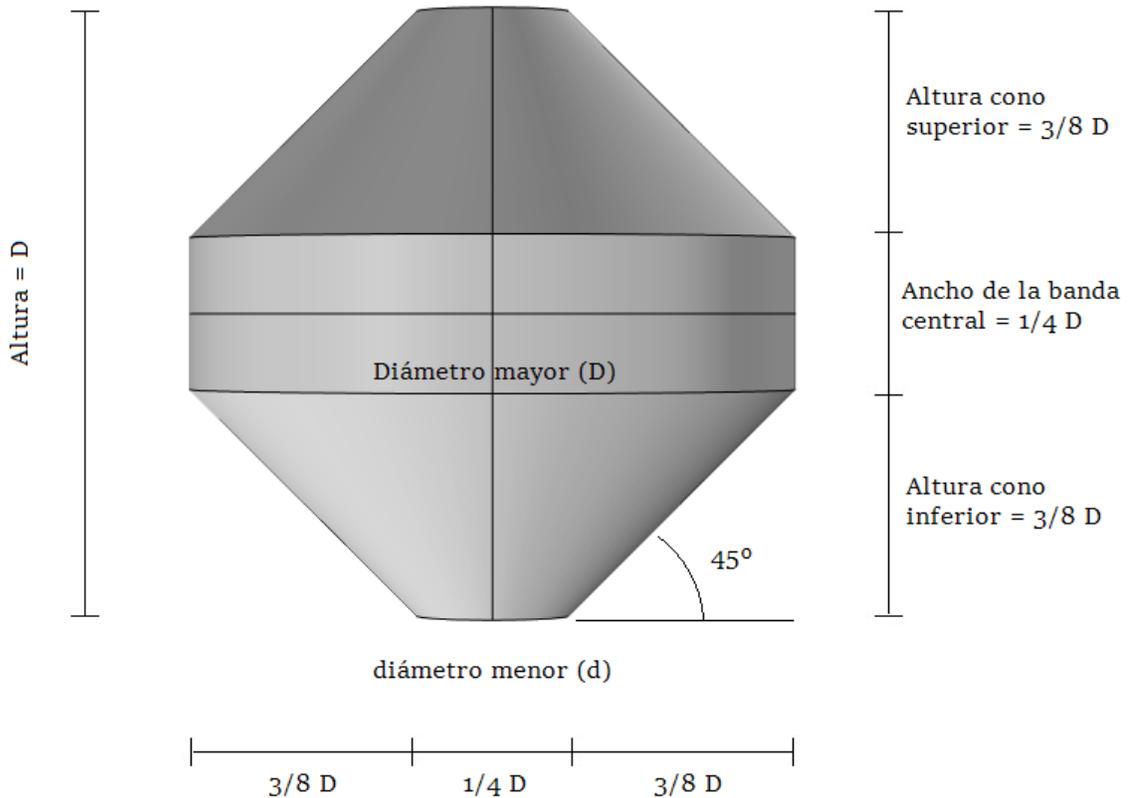


**Figura 4:** Algoritmo para el cálculo de las dimensiones de un secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ , dados el volumen de la torta y la capacidad de trabajo deseados.



#### 4.5.1. Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$

Esta configuración se realizó en un modelo 2D axisimétrico. Todas las medidas de los lados se relacionaron con el diámetro del secador ( $D$ ), las relaciones se establecieron como se indica en la figura 6:

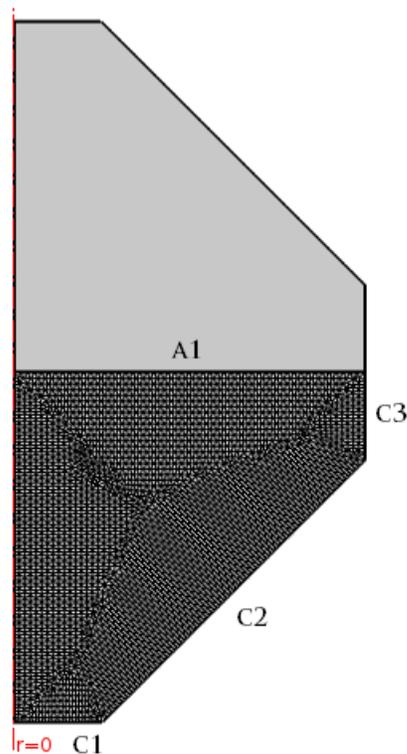


**Figura 6:** Secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ . Relación entre las medidas del secador.

Las instrucciones utilizadas para la construcción de la geometría fueron las siguientes:

- **Rectángulo 1** (especificando el ancho, la altura y la posición de la banda central del secador)
- **Rectángulo 2** (especificando el ancho, la altura y la posición del cono segmentado inferior del secador)
- **Cuadrado 1** (especificando la longitud de la generatriz del cono segmentado, la posición y el ángulo de vértice del cono)
- **Diferencia 1** (sustrayendo el cuadrado 1 del rectángulo 2)
- **Espejo 1** (especificando el punto y el vector normal a la línea de reflexión, para formar la mitad superior del secador)

- **Unión 1** (de todos los objetos, eliminando los contornos interiores)
- **If 1** (estableciendo la condición de cuando el nivel de llenado se encuentra por encima de la banda central del secador)
- **Segmento de línea 1** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 1)
- **Else if 1** (estableciendo la condición de cuando el nivel de llenado se encuentra en el límite inferior de la banda central del secador, o por debajo, en el cono inferior del secador)
- **Segmento de línea 2** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 2)
- **End if 1** (para finalizar el condicional)
- **Formar unión** (para indicar el fin del trazo de la geometría).

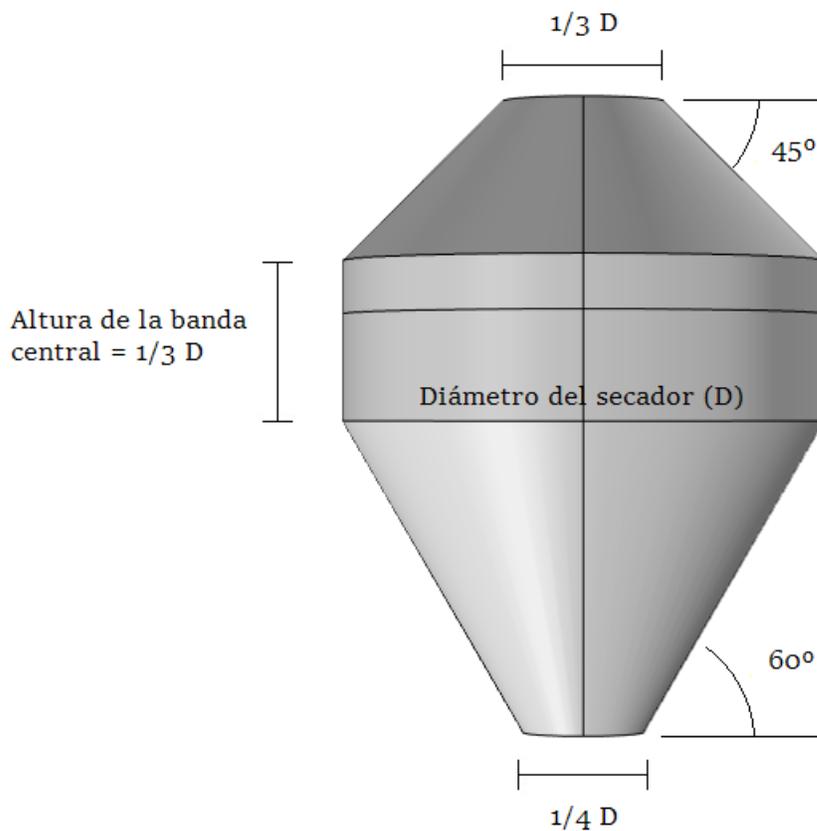


**Figura 7:** Geometría axisimétrica de doble cono con  $\theta = 45^\circ$  segmentado. Acotación de los contornos del secador (C) y de la parte superior de la torta (A1) contenida en el secador. Representación del 100 % de capacidad de volumen de trabajo mallado.

Se obtuvo finalmente la forma axisimétrica de la geometría que toma una torta dentro de un secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$  (figura 7). El modelo de secado considera que la mezcla es homogénea, por lo tanto este diseño fue capaz de representar el perfil del proceso de secado en un tiempo determinado a lo largo del estudio en este tipo de secador.

#### 4.5.2. Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$

La configuración de este secador se realizó en un modelo 2D axisimétrico. Todas las medidas de los lados se relacionaron con el diámetro del recipiente (D), las relaciones fueron establecidas como se muestra en la figura 8.



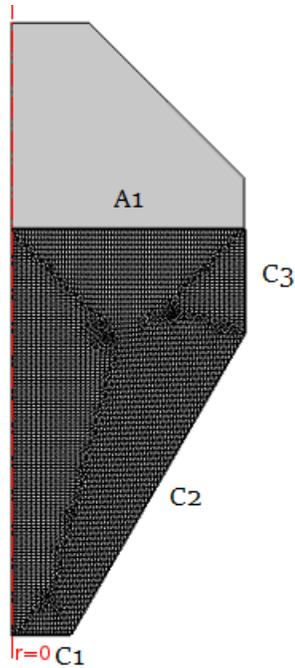
**Figura 8:** Secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$ . Relación entre las medidas del secador.

Las instrucciones utilizadas para la construcción de la geometría fueron las siguientes:

- **Rectángulo 1** (especificando el ancho, la altura y la posición de la banda central del secador)
- **Rectángulo 2** (especificando el ancho, la altura y la posición del cono segmentado inferior del secador)

- **Cuadrado 1** (especificando la longitud de la generatriz del cono segmentado, la posición y el ángulo de vértice del cono inferior)
- **Diferencia 1** (sustrayendo el cuadrado 1 del rectángulo 2)
- **Rectángulo 3** (especificando el ancho, la altura y la posición del cono segmentado superior del secador)
- **Cuadrado 2** (especificando la longitud de la generatriz del cono segmentado, la posición y el ángulo de vértice del cono superior)
- **Diferencia 2** (sustrayendo el cuadrado 2 del rectángulo 3)
- **Unión 1** (de todos los objetos, eliminando los contornos interiores)
- **If 1** (estableciendo la condición de cuando el nivel de llenado se encuentra por encima de la banda central del secador)
- **Segmento de línea 1** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 1)
- **Else if 1** (estableciendo la condición de cuando el nivel de llenado se encuentra en el límite inferior de la banda central del secador, o por debajo, en el cono inferior del secador)
- **Segmento de línea 2** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 2)
- **End if 1** (para finalizar el condicional)
- **Formar unión** (para indicar el fin del trazo de la geometría).

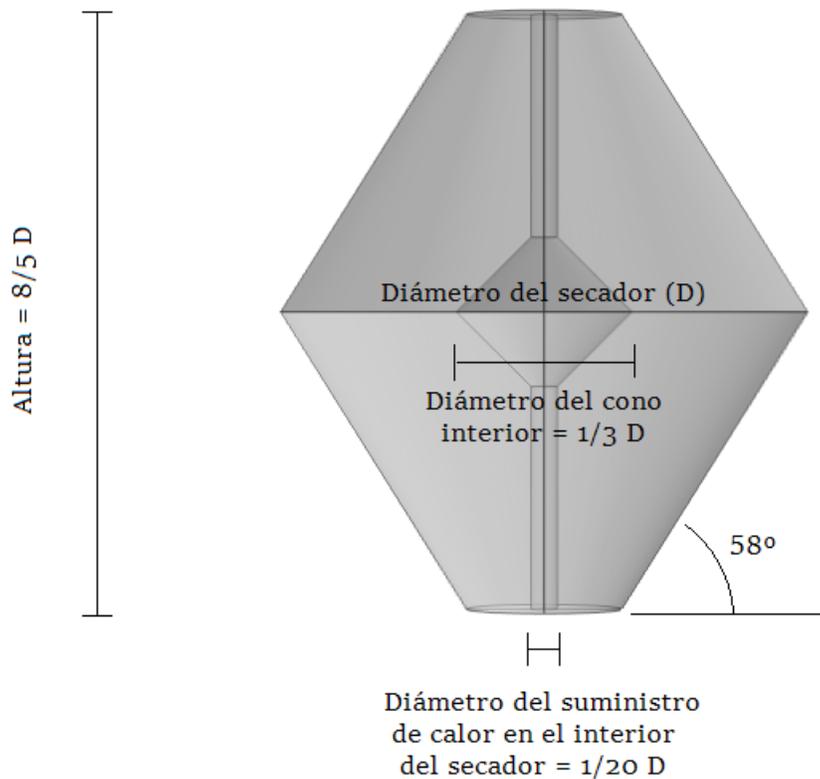
De esta manera fue obtenido el perfil axisimétrico de la geometría que toma una torta dentro de un secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$  (figura 9). El modelo de secado considera que la mezcla es homogénea, por lo tanto este diseño fue capaz de representar el proceso de secado para este secador en en tiempos determinados durante su estudio.



**Figura 9:** Geometría axisimétrica de doble cono con  $\theta = 60^\circ$ . Acotación de los contornos del secador (C) y de la parte superior de la torta (A1) contenida en el secador. Representación del 100 % de capacidad de volumen de trabajo mallado.

### 4.5.3. Configuración de diamante

Esta fue una propuesta de secador cónico que contempló el calentamiento tanto externo como interno de la torta mediante el contacto directo con las paredes del recipiente. La intención fue incrementar el área de transferencia de calor en el secador para obtener un menor tiempo de secado de la torta. La configuración se diseñó en un modelo 2D axisimétrico, relacionando todas las medidas de los lados con el diámetro del secador (D), tal como se muestra en la figura 10.

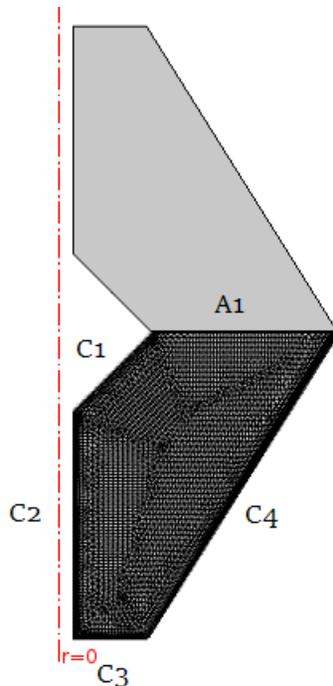


**Figura 10:** Secador de diamante. Relación entre las medidas del secador.

Las instrucciones utilizadas para la construcción de la geometría fueron las siguientes:

- **Rectángulo 1** (especificando el ancho y la altura del cono inferior del secador)
- **Cuadrado 1** (especificando la longitud de la generatriz del cono, la posición y el ángulo de vértice del cono)
- **Diferencia 1** (sustrayendo el cuadrado 1 del rectángulo 1)
- **Cuadrado 2** (especificando la longitud de la generatriz del cono inferior interno del secador, la posición y el ángulo de vértice del cono)
- **Rectángulo 2** (especificando el ancho y la altura del cilindro de suministro interno de calor al cono inferior del secador)
- **Cuadrado 3** (especificando la altura a la que es segmentado el cono inferior del secador como la medida de un lado del cuadrado)
- **Diferencia 2** (sustrayendo el cuadrado 2, el rectángulo 2 y el cuadrado 3 de la diferencia 1)

- **Espejo 1** (especificando el punto y el vector normal a la línea de reflexión, para formar la mitad superior del secador)
- **Unión 1** (de todos los objetos, eliminando los contornos interiores)
- **If 1** (estableciendo la condición de cuando la altura de la torta se encuentra en el cilindro que suministra el calor al interior del secador)
- **Segmento de línea 1** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 1)
- **Else if 1** (estableciendo la condición de cuando la altura de la torta se encuentra por encima del cilindro, en el cono interior que transfiere el calor dentro del secador)
- **Segmento de línea 2** (especificando las coordenadas del punto inicial y final del segmento que determina el nivel de llenado, en caso de cumplirse la condición 2)
- **End if 1** (para finalizar el condicional)
- **Formar unión** (para indicar el fin del trazo de la geometría).



**Figura 11:** Geometría axisimétrica del secador de diamante. Acotación de los contornos del secador (C) y de la parte superior de la torta (A1) contenida en el secador. Representación del 100 % de capacidad de volumen de trabajo mallado.

De esta manera se diseñó el perfil axisimétrico de la geometría que tomaría una torta dentro del secador de diamante (figura 9). Al considerar que la mezcla es homogénea en el modelo de secado, este perfil fue utilizado para representar el proceso de secado al vacío en los tiempos determinados durante el estudio de este secador propuesto.

## 4.6. Ecuación diferencial parcial del balance de masa en COMSOL Multiphysics®

Para la resolución de la ecuación diferencial parcial del balance de materia en fase líquida se utilizó la interfaz física **EDP en forma de coeficientes** del software, en la que se pueden especificar y resolver muchas EDP conocidas en la forma de coeficiente. Cuando se agrega esta interfaz, los siguientes nodos predeterminados también se agregan al **Constructor de modelo** del programa: **EDP en forma de coeficientes 1**, **Flujo cero 1** y **Valores iniciales 1**. Las unidades de la variable dependiente  $\varphi_L$  son adimensionales, por lo cual, así fueron especificadas en el tablero de ajustes de dicha sección.

En el nodo **EDP en forma de coeficientes 1** aparece una ecuación predeterminada para esta interfaz (ecuación 21), de modo que es en esta sección en donde se deben especificar los coeficientes de la ecuación para que coincida con la del modelo descrito (ecuación 1).

$$e_a \frac{\partial^2 \varphi_L}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial \varphi_L}{\partial t} + \nabla \cdot (-c \nabla \varphi_L - \alpha \varphi_L + \gamma) + \beta \cdot \nabla \varphi_L + a \varphi_L = f \quad (21)$$

Los valores de los coeficientes se establecieron de la siguiente manera:  $e_a = 0$ ;  $d_a = 1$ ;  $c = D_L$ ;  $\alpha = 0$ ;  $\gamma = 0$ ;  $\beta = 0$ ;  $a = 0$ ;  $f = -\dot{m}_{LG}/\rho_L$ . Obteniendo:

$$\frac{\partial \varphi_L}{\partial t} - \nabla \cdot (D_L \nabla \varphi_L) = -\frac{\dot{m}_{LG}}{\rho_L}$$

### 4.6.1. Función escalón unitario

Para poder considerar las dos restricciones que aparecen en el cálculo de la difusividad aparente de humedad (ecuación 4) es necesario hacer uso de una función escalón unitario o función de paso; la cual, es una función matemática de una variable (el tiempo  $t$ , por ejemplo) que tiene como característica el tener un valor de cero para todos los valores negativos de su argumento y de 1 para todos los valores positivos del mismo, y se define como sigue:

$$U(t - a) = \begin{cases} 0 & t < a \\ 1 & t \geq a \end{cases} \quad (22)$$

Cuando se multiplica por otra función definida para  $t \geq 0$ , la función escalón unitario “apaga” una parte de la gráfica de esa función (Zill, 1997).

Sólo hay difusividad de humedad aparente cuando se cumple que  $\varphi_L \geq \varphi_L^*$ , lo que implica que la relación de estas variables siempre debe ser de la forma:

$$\frac{\varphi_L}{\varphi_L^*} \geq 1.005 \quad (23)$$

En el software COMSOL Multiphysics® la función escalón unitario se encuentra en la sección de las **Definiciones** como una función de paso. En el tablero de **Ajustes de Paso** se definieron los **Parámetros** de tal manera que se cumpliera con:

$$U(t - 1.005) = \begin{cases} 0 & t < 1.005 \\ 1 & t \geq 1.005 \end{cases} \quad (24)$$

De esta manera, se logra que una función sólo se evalúe cuando su argumento sea mayor o igual a 1.005. En este caso dicho argumento es la relación 23, y para indicarlo en COMSOL Multiphysics® basta con escribir la relación dentro de los paréntesis del nombre definido para la instrucción en los **Parámetros** del programa:

$$step1(\varphi_L/\varphi_L^*) = U(\varphi_L/\varphi_L^* - 1.005) = \begin{cases} 0 & \varphi_L/\varphi_L^* < 1.005 \\ 1 & \varphi_L/\varphi_L^* \geq 1.005 \end{cases} \quad (25)$$

Esta función escalón se encarga de “apagar” a la ecuación lineal que define a la difusividad aparente de humedad cuando no se cumpla con la relación 23. Ambas funciones están definidas para  $\varphi_L > 0$ , por lo cual pueden ser multiplicadas, obteniendo finalmente:

$$D_L = \alpha(\varphi_L - \varphi_L^*) \cdot U(\varphi_L/\varphi_L^* - 1.005) = \begin{cases} 0 & \varphi_L/\varphi_L^* < 1.005 \\ \alpha(\varphi_L - \varphi_L^*) & \varphi_L/\varphi_L^* \geq 1.005 \end{cases} \quad (26)$$

En el programa, la difusividad aparente de humedad quedó definida de manera análoga a la ecuación 26 dentro de la sección **Variables**:

$$D_L = \alpha(\varphi_L - \varphi_L^*) \cdot step1(\varphi_L/\varphi_L^*)$$

En la ecuación de la tasa de evaporación (ecuación 5) también aparecen algunas condiciones que restringen su cálculo, de tal forma que se volvió a hacer uso de la función escalón para su evaluación en el programa. La ecuación lineal solo se puede evaluar cuando se cumplen

las siguientes relaciones, en otras condiciones, es cero:

$$\varphi_L \geq 0.005 \quad (27)$$

$$\frac{p^*}{p_G} \geq 1.005 \quad (28)$$

Se insertó una segunda función de paso en el programa, denominada *step2*, cuyos ajustes fueron configurados de tal manera que se cumpliera con *step2*( $\varphi_L$ ):

$$U(\varphi_L - 0.005) = \begin{cases} 0 & \varphi_L < 0.005 \\ 1 & \varphi_L \geq 0.005 \end{cases} \quad (29)$$

De esta forma sólo se evaluará la ecuación lineal, en cuanto a la relación 27, cuando el argumento sea mayor o igual a 0.005; en el caso de la relación 28, ya no es necesario insertar una nueva función escalón, ya que la función de paso *step1* ya está programada para evaluar sólo cuando su argumento sea mayor o igual a 1.005, basta con indicar dentro de los paréntesis la relación a cumplir *step1* ( $p^*/p_G$ ) y la función 24 la tomará como el valor de su variable  $t$ . Para que la ecuación lineal que define a la tasa de evaporación pudiera ser evaluada cuando se cumplieran ambas relaciones (27 y 28), es necesario que las funciones de paso que las definen sean multiplicadas, como se cumple que  $t > 0$ , tanto para la ecuación, como para las funciones, entonces es válido y se obtiene:

$$\begin{aligned} \dot{m}_{LG} &= k_{vap}\rho_L (p^* - p_G) / p_G \cdot U(\varphi_L - 0.005) \cdot U(p^*/p_G - 1.005) \quad (30) \\ &= \begin{cases} 0 & \varphi_L < 0.005; p^*/p_G < 1.005 \\ k_{vap}\rho_L (p^* - p_G) / p_G & \varphi_L \geq 0.005; p^*/p_G \geq 1.005 \end{cases} \end{aligned}$$

En el programa, la tasa de evaporación quedó definida de manera análoga a la ecuación 30 dentro de la sección **Variables**:

$$\dot{m}_{LG} = k_{vap}\rho_L (p^* - p_G) / p_G \cdot \text{step2}(\varphi_L) \cdot \text{step1}(p^*/p_G)$$

#### 4.6.2. Valores iniciales

Se ingresó la expresión definida en la ecuación 8 para el valor inicial de  $\varphi_L$ , en el tablero de ajustes; la derivada de tiempo inicial de  $\varphi_L$  es cero, lo cual fue indicado en el campo



## 4.7. Ecuación diferencial parcial del balance de energía en COM-SOL Multiphysics®

Para la resolución de la ecuación diferencial parcial del balance de energía se utilizó la interfaz física **Transferencia de calor en sólidos** del software, la cual se utilizó para modelar la transferencia de calor en el sólido por conducción y colocar como variable dependiente a la temperatura,  $T$ . Al hacer uso de esta interfaz, se añadieron de manera automática los nodos **Sólido 1** y **Aislamiento Térmico 1** en el programa.

### 4.7.1. Ley de Fourier

La densidad de flujo de calor en dirección de las coordenadas (cilíndricas) en las que varía la temperatura de la torta es:

$$q_r = -k \frac{\partial T}{\partial r}$$

$$q_z = -k \frac{\partial T}{\partial z}$$

Si cada una de estas ecuaciones se multiplica por el vector unitario  $\mathbf{n}$  idóneo y luego se suman las ecuaciones resultantes, se obtiene:

$$\mathbf{q} = -k \nabla T \quad (32)$$

que es la forma tridimensional de la ley de Fourier y está establecida en el nodo **Sólido 1**. Esta ecuación describe el transporte molecular de calor en medios isotrópicos. Por “isotrópico” se entiende que el material no tiene ninguna dirección preferida, de modo que el calor se conduce con la misma conductividad térmica en todas las direcciones (Bird, 2012).

Se definieron en los ajustes del nodo **Sólido 1**: el valor de la conductividad térmica efectiva como una variable, tal cual está descrita en la ecuación 11 y el campo, isotrópico.

### 4.7.2. Propiedades fisicoquímicas

Esta sección aparece en el nodo **Sólido 1** y en ella se establecen las propiedades termodinámicas de la torta. Se ingresaron los nombres de las variables que definen a la capacidad calorífica volumétrica media, las cuales son la densidad y la capacidad calorífica a presión constante; definidas en las variables del programa de la siguiente manera:

$$\rho = \vartheta_L \rho_L + \vartheta_S \rho_S + \vartheta_G \rho_G$$

$$C_p = \frac{\vartheta_L \rho_L C_{p,L} + \vartheta_S \rho_S C_{p,S} + \vartheta_G \rho_G C_{p,G}}{\rho}$$

Para que así, al ser multiplicados los términos  $\rho$  y  $C_p$ , se obtuviera la ecuación 12.

### 4.7.3. Valores iniciales

Para este análisis dependiente del tiempo, se proporcionó el valor de la condición inicial para la variable dependiente en la interfaz física, la temperatura inicial ( $T_0$ ).

### 4.7.4. Fuente de calor

Este nodo describe la energía requerida para que ocurra la evaporación dentro del dominio y agrega un término fuente “ $Q = Q_0$ ” al lado derecho de la ecuación de calor. De acuerdo con la ecuación 14, el valor de este término fue definido en los ajustes como:

$$Q_0 = -\dot{m}_{LG} \Delta H_{vap}$$

### 4.7.5. Condiciones de contorno

- Aislamiento Térmico

El nodo de aislamiento térmico es la condición de frontera predeterminada para todas las interfaces de transferencia de calor. Lo que esta condición de contorno representa es que no hay flujo de calor a través del límite:

$$-\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = 0 \tag{33}$$

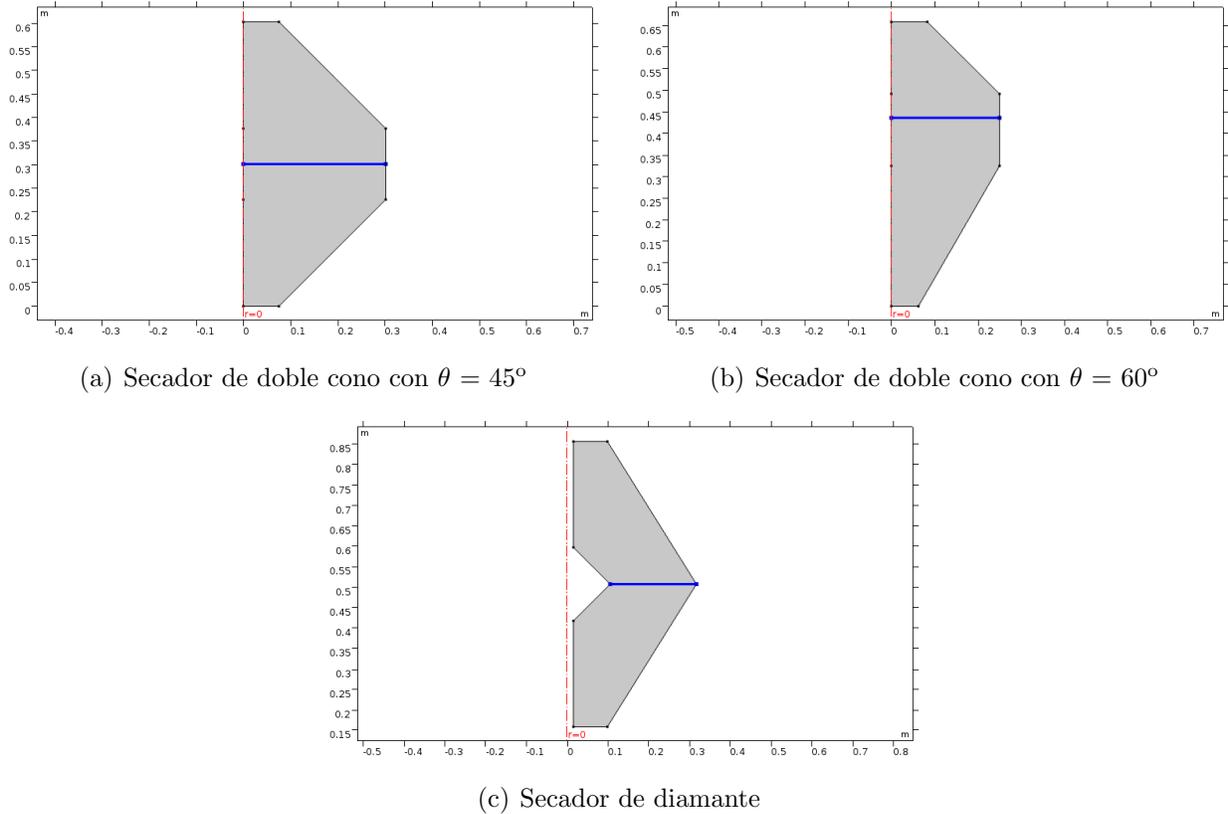
y por lo tanto, especifica dónde está bien aislado el dominio. Debido a que no hay diferencia de temperatura a través del límite, el calor no se puede transferir a través de él (COMSOL Multiphysics, 2017).

- Simetría Axial

Este nodo proporciona una condición de frontera para los límites de simetría y de manera similar a una condición de aislamiento térmico, no hay flujo de calor a través de dicho límite

(ver ecuación 17).

Los ejes de simetría,  $r=0$ , se muestran en color rojo en la figura 13, así como los límites de aislamiento térmico, que se muestran delimitados por el color azul para cada uno de los secadores en la misma figura.



**Figura 13:** Señalización de contornos de los modelos geométricos en los que se aplica el límite de aislamiento térmico.

- Flujo de calor.

La densidad de flujo de calor en las paredes del secador se da por calentamiento convectivo:

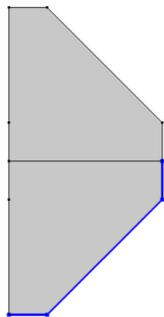
$$-\mathbf{n} \cdot \mathbf{q} = q_0 \quad (34)$$

$$q_0 = h(T_{ext} - T) \quad (35)$$

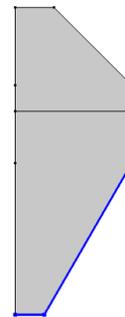
donde  $h$  representa el efecto de un fluido exterior que calienta la superficie de un sólido y

$T_{ext}$  es la temperatura global del fluido.

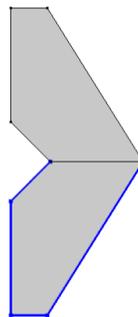
En los **Ajustes de Flujo de Calor 1** se proporcionaron los valores del coeficiente de transferencia de calor en la pared y de la temperatura de la chaqueta de calentamiento. Y en la ventana de **Gráficos** se seleccionaron los contornos establecidos para la ecuación 18 (ver figura 14).



(a) Secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$



(b) Secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$



(c) Secador de diamante

**Figura 14:** Señalización de contornos de los modelos geométricos en los que se aplica las condición de flujo de calor.

## 5. Discusión de resultados

Con la finalidad de poder comparar los resultados obtenidos en este trabajo con el de referencia, en el estudio se utilizaron las mismas condiciones iniciales y volumen de torta reportados en COMSOL Multiphysics (2017) para el secador de filtro Nutsche de Murru et al., (2011), estos valores se muestran en la tabla 2.

Se estableció como punto de secado un promedio de la concentración de solvente en el secador de filtro Nutsche, cuyo valor fue calculado con COMSOL Multiphysics 5.3a y fue de  $\varphi_L = 0.054$  [m/m] a las 30 horas en una torta de 50 litros ( $0.05 \text{ m}^3$ ). Para el caso de secado total se consideró un valor cercano a cero, de  $\varphi_L = 0.001$  [m/m] en cada una de las configuraciones de secador estudiadas.

En todos los casos, el valor de la concentración en un tiempo específico se calculó desde el nodo **Valores derivados** y con la herramienta **Superficie promedio** para la variable dependiente,  $\varphi_L$ . Dicha herramienta obtuvo un promedio con todos los valores del perfil de concentración generado en una cantidad determinada de tiempo.

**Tabla 2:** Condiciones iniciales de secado por contacto al vacío

Compuesto ( $S$ )	GSKC#2
Solvente ( $L$ )	n-Propanol
Volumen de la torta ( $v$ )	$0.05 \text{ m}^3$
Presión de vacío ( $p$ )	1500 Pa
Temperatura de calentamiento ( $T_h$ )	333.15 K
Fracción del sólido ( $\varphi_S$ )	0.7 [m/m]
Fracción inicial del solvente ( $\varphi_{L0}$ )	0.22 [m/m]

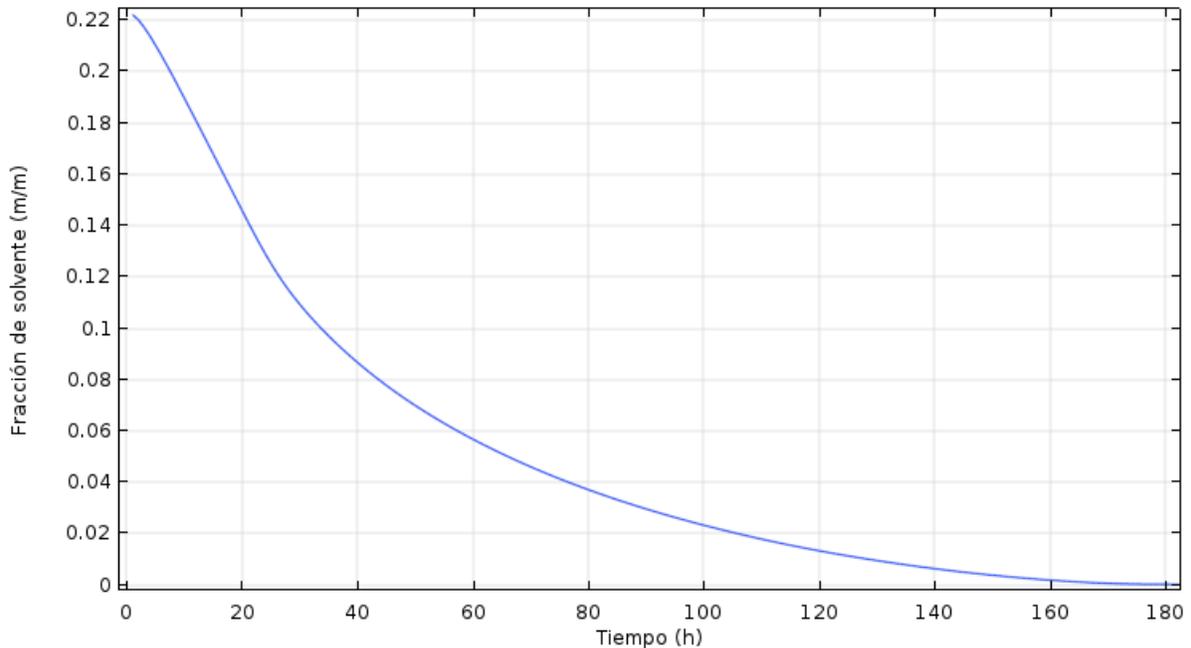
### 5.1. Secado Estático

#### 5.1.1. Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$

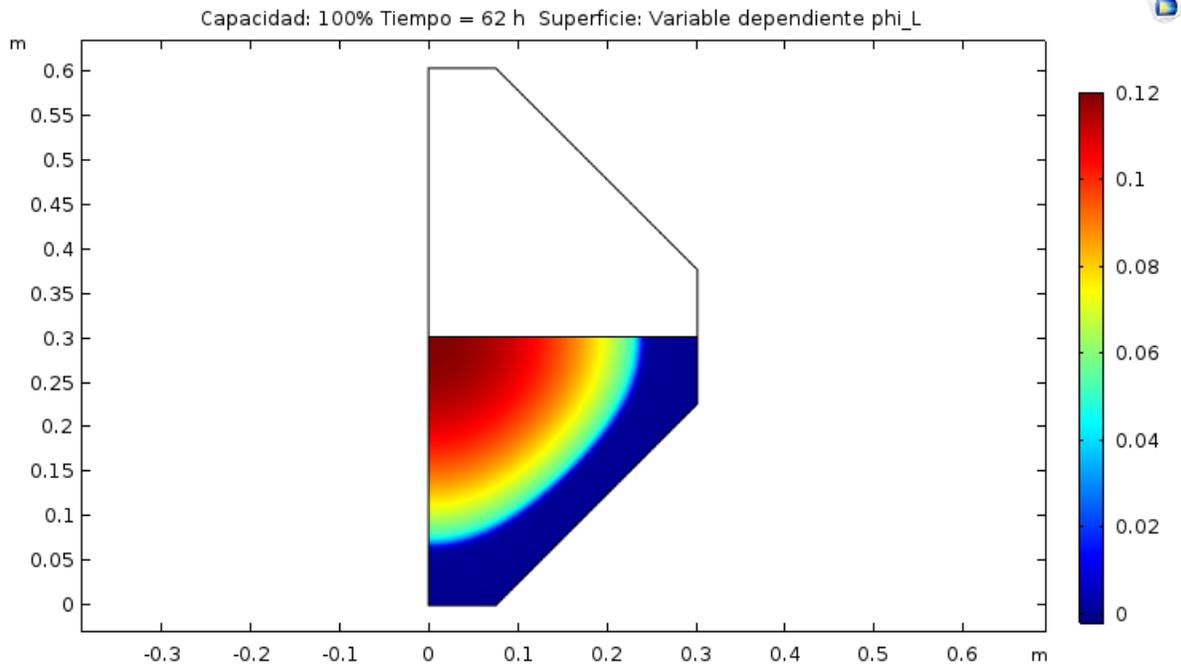
En el primer análisis se consideró un secador de doble cono simétrico ocupado al 100% de su capacidad de volumen de trabajo con 50 litros de torta, esto es, a la mitad del recipiente, donde la geometría de la mezcla toma la forma de un cono segmentado con ángulo del vértice del cono de  $45^\circ$ . Como resultado de esta simulación se obtuvo una curva de secado (figura

15) en la que se observa que el secado total se logra después de las 165 horas, mientras que el punto de secado se alcanza a las 62 horas. El perfil de concentración en este periodo de tiempo transcurrido se puede observar en la figura 16.

Los colores en el perfil de concentración representan el contenido de solvente que hay en cada una de las posiciones del área de la torta estudiada, dado un periodo de tiempo específico transcurrido. Las fracciones del líquido se asocian a los colores mediante la barra localizada a la derecha del perfil de concentración en cada una de la figuras de este tipo. Un color cercano al azul significa que hay poca presencia de solvente o que es casi nula, ya que en el tiempo de secado efectuado ha logrado evaporarse. Un color cercano al rojo denota la presencia de la mayor cantidad de humedad en toda la torta, este valor va cambiando con el tiempo y se visualiza en la parte superior de la barra colorida.



**Figura 15:** Curva de secado para una torta de geometría de cono segmentado con  $\theta = 45^\circ$ . Capacidad de volumen de trabajo ocupado en el secador, 100%. Volumen de torta, 50 L. Secado estático.



**Figura 16:** Perfil de concentración del solvente. Secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ . Concentración promedio,  $\varphi_L = 0.054$ . Diámetro del secador, 60.4 cm. Capacidad de volumen de trabajo ocupado, 100 %. Volumen de torta, 50 L.

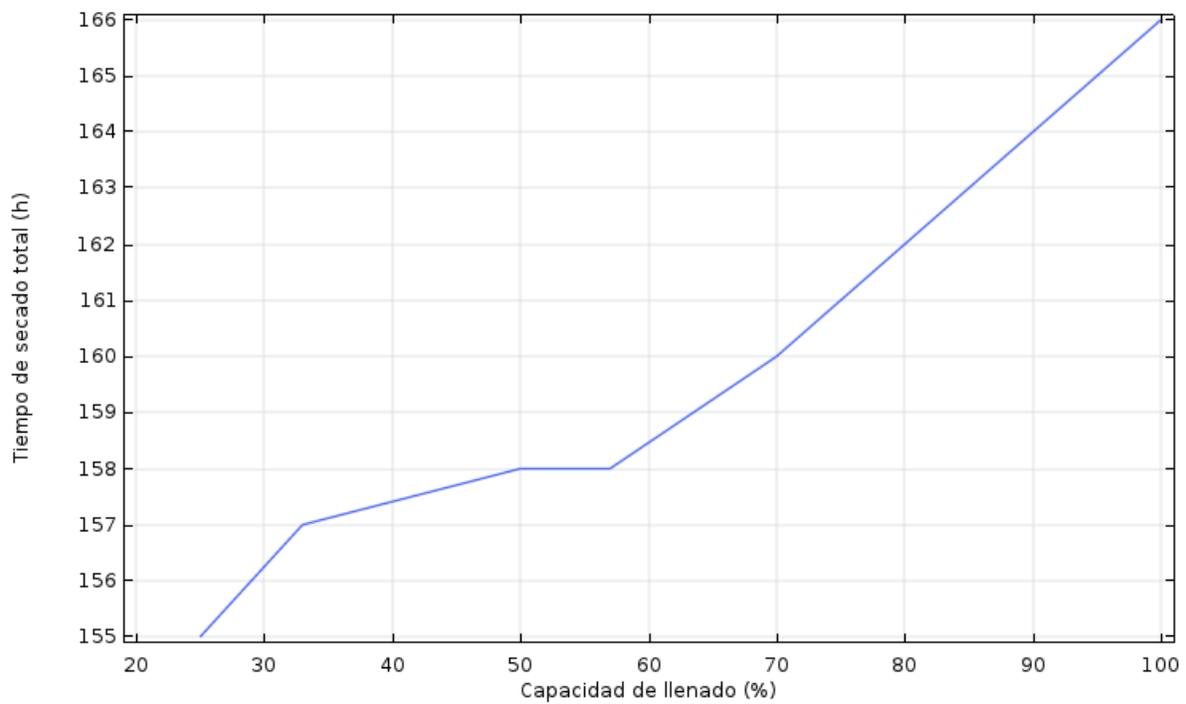
### Estudio paramétrico de volumen constante

Se llevó a cabo un estudio paramétrico para cambiar la altura de la torta en el secador a diferentes capacidades de llenado, conservando el volumen de mezcla de 50 litros y cambiando las dimensiones del secador. Los parámetros utilizados en cada uno de los casos se pueden observar en la tabla 3. Los tiempos de secado total se encuentran graficados en la figura 17 para cada una de las capacidades de llenado ocupadas en el secador correspondiente en cuanto a su dimensión. El comportamiento del gráfico muestra que el tiempo de secado tiende a aumentar de forma lineal al ocupar una capacidad de trabajo del 57 % y hasta ocupar el volumen de trabajo del secador al 100 % de su capacidad. La torta ocupa el 57 % de la capacidad de trabajo del secador cuando ésta se encuentra a la altura del límite superior del cono inferior del recipiente, tal como se ilustra en la figura 18. Al disminuir éste porcentaje de capacidad de trabajo, ya no se da un aumento en el tiempo de secado que sea significativo de un nivel de llenado a otro. Por lo tanto, se realizó una simulación para el caso en el que la torta ocupa una capacidad de llenado del 57 %, con un volumen de 50 litros; se obtuvo como resultado que la torta llegó al punto de secado establecido ( $\varphi_L = 0.054$ ) en 59 horas, es decir, tres horas antes que cuando la torta de 50 litros ocupa una capacidad del 100 % (ver figura

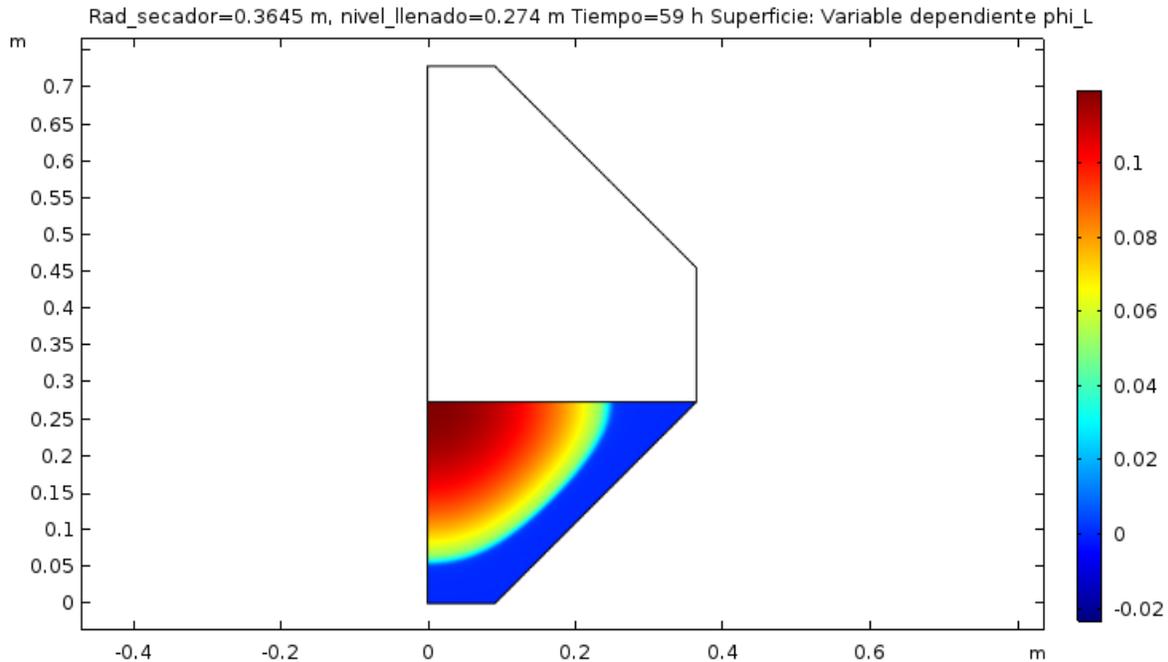
18).

**Tabla 3:** Parámetros en un secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$  para mantener un volumen de torta de 50 L a diferentes capacidades de llenado.

Capacidad de llenado	25 %	33 %	50 %	57 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Diámetro del secador (cm)	95.9	87.2	76.1	72.9	68.0	65.1	62.5	60.4
Nivel de llenado (cm)	24.5	25.6	27.0	27.4	28.1	28.8	29.5	30.2



**Figura 17:** Tiempo de secado total de una torta de 50 L simulando que ocupa distintas capacidades de trabajo en un secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ , cuyas dimensiones cambian con respecto al nivel de llenado del mismo.



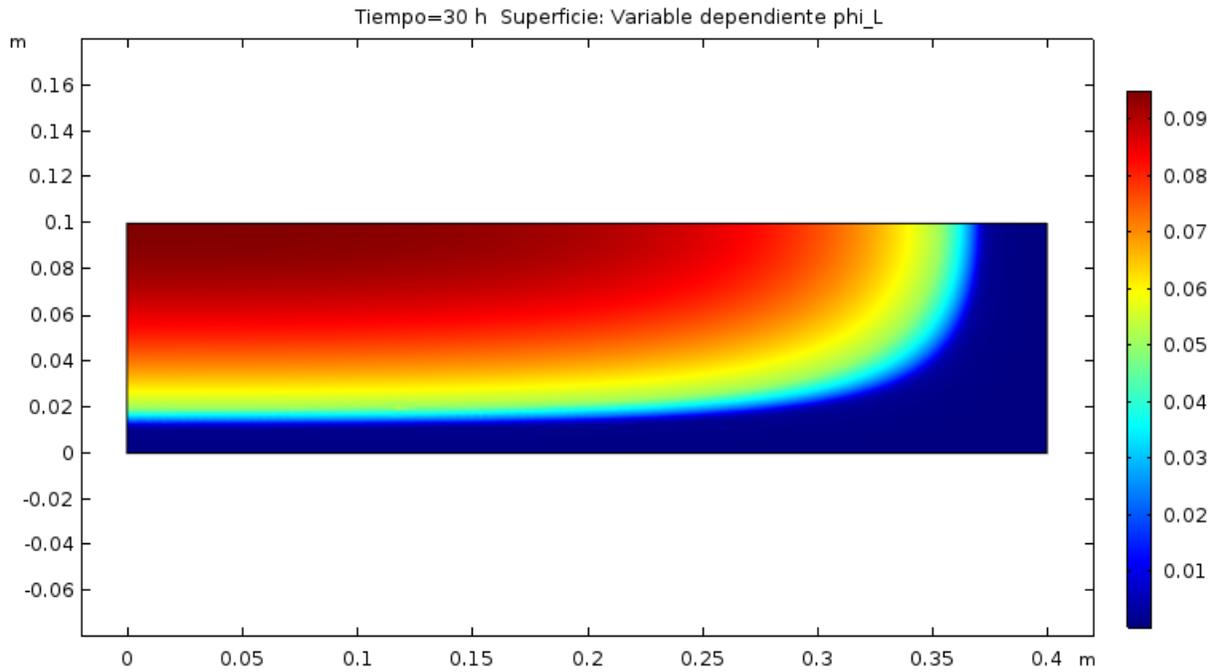
**Figura 18:** Perfil de concentración del solvente. Secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ .  
 Diámetro del secador, 72.9 cm. Capacidad de volumen de trabajo ocupado, 57%.  
 Volumen de torta, 50 L.

### Estudio paramétrico de dimensión fija

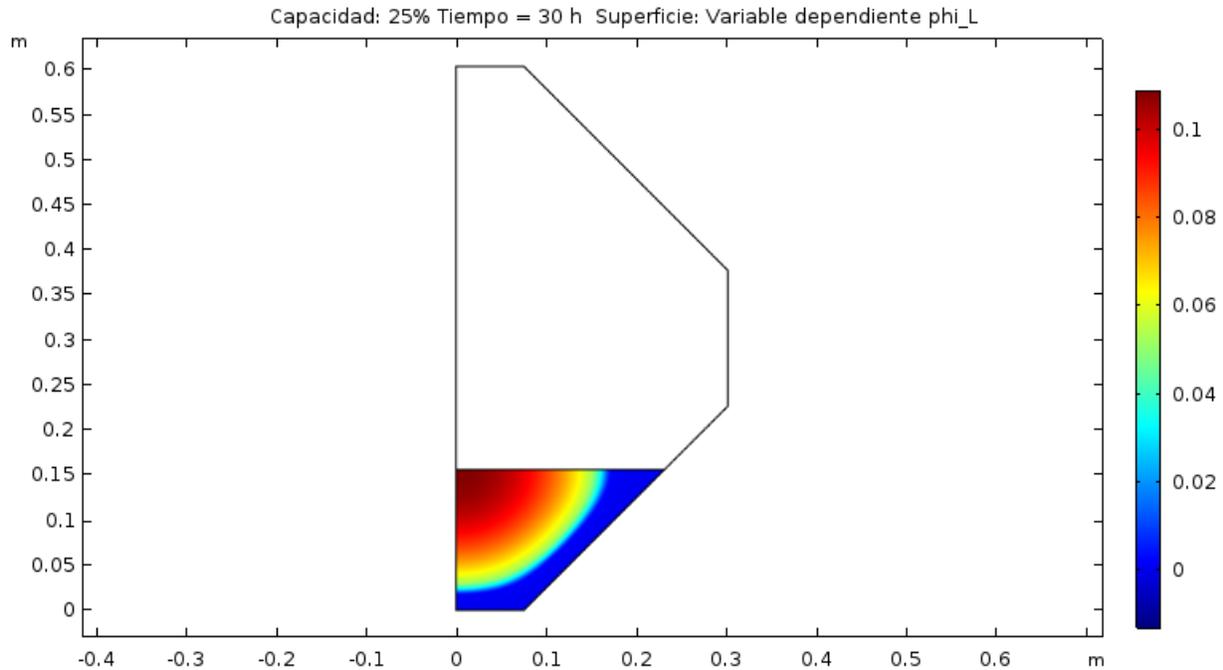
Otro estudio paramétrico se utilizó para examinar el comportamiento del volumen de la torta en un secador de dimensión fija. Los resultados del tiempo estimado para llegar al punto de secado se muestran en la tabla 4. Con estos datos se puede determinar que para dos secadores con la misma capacidad de volumen de trabajo, uno de geometría de torta cónica con  $\theta = 45^\circ$  segmentada y el otro de geometría cilíndrica (figura 19), este último alcanzaría el punto de secado establecido para un volumen de torta en el tiempo equivalente en el que el primero apenas lograría llegar a dicho punto secando sólo la cuarta parte de la misma cantidad de volumen de torta (ver figura 20). Los datos de la tabla 4 indican que cuando el secador de doble cono está ocupado al 25% de su capacidad, el tiempo de secado es de 30 horas con un volumen de 12.5 litros de torta; este tiempo es igual al del secador de filtro Nutsche para 50 litros de torta. Por lo tanto, el secador de filtro Nutsche es más eficiente en un caso de secado estático operando con las mismas condiciones iniciales de trabajo.

**Tabla 4:** Tiempo en el que se alcanza el punto de secado ( $\varphi_L = 0.054$ ) a diferentes niveles de llenado en un secador de doble cono simétrico de 60.4 cm de diámetro.

Capacidad de llenado	Volumen de torta (L)	Tiempo de secado (h)
25 %	12.5	30
33 %	16.5	34
50 %	25.0	42
57 %	28.4	44
70 %	35.0	50
80 %	40.0	54
90 %	45.0	58
100 %	50.0	62



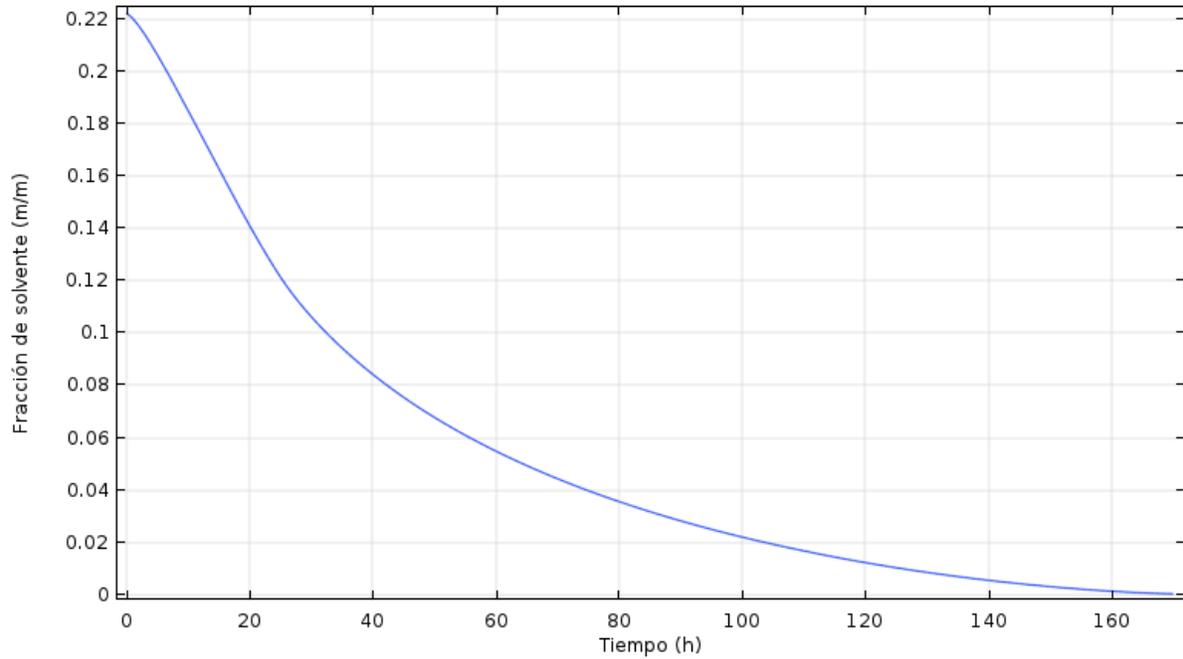
**Figura 19:** Perfil de concentración del solvente. Secador de filtro Nutsche. Contenido de solvente promedio,  $\varphi_L = 0.054$ . Diámetro del secador 80 cm. Capacidad de llenado 100 %. Volumen de torta 50 L



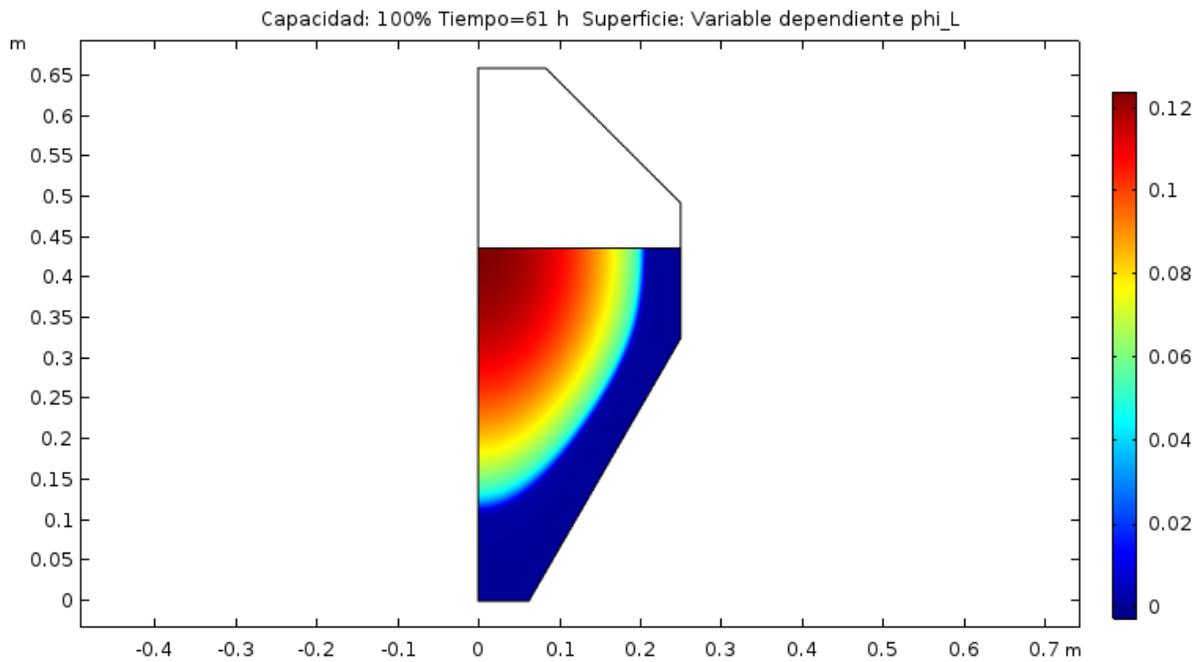
**Figura 20:** Perfil de concentración del solvente. Secador de doble cono con  $\theta=45^\circ$ . Contenido de solvente promedio,  $\varphi_L=0.054$ . Diámetro del secador 60.4 cm. Capacidad de llenado 25 %. Volumen de torta 12.5 L.

### 5.1.2. Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$

En el segundo análisis se consideró un secador de doble cono asimétrico con respecto a su eje horizontal, ya que el cono inferior que es el que almacena la torta en estado estático, tiene un ángulo del vértice del cono de  $60^\circ$ , mientras que el del cono superior del recipiente es de  $45^\circ$ . Se consideró que el secador estaba ocupado al 100 % de su capacidad de volumen de trabajo, este volumen representa el 65 % del volumen total del recipiente para esta configuración de secador. La cantidad estudiada fueron nuevamente 50 litros de torta, donde la geometría de la mezcla esta vez tomó la forma de un cono con  $\theta=60^\circ$  segmentado. Como resultado de esta simulación se obtuvo la curva de secado de la figura 21, en la que se percibe que el secado total se logra después de las 155 horas, mientras que el punto de secado se alcanza a las 61 horas. El perfil de concentración del solvente en el punto de secado establecido se puede observar en la figura 22.



**Figura 21:** Curva de secado para una torta de geometría de cono con  $\theta = 60^\circ$  segmentado. Capacidad de volumen de trabajo ocupado en el secador 100 %. Volumen de torta 50 L. Secado estático.



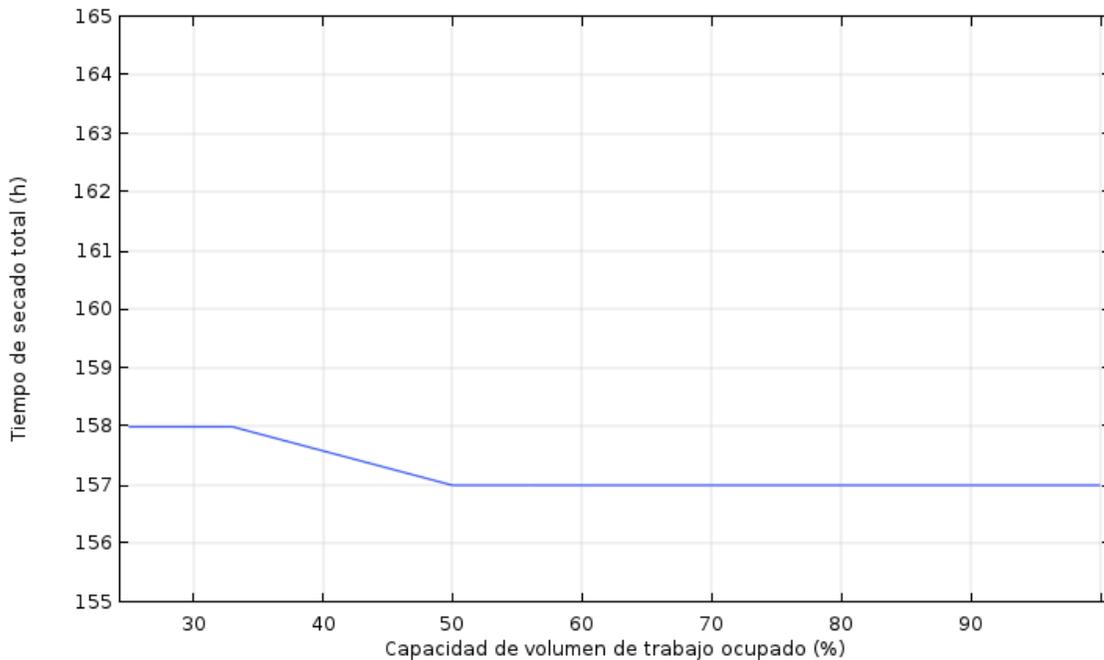
**Figura 22:** Perfil de concentración del solvente. Secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$ . Concentración promedio,  $\varphi_L = 0.054$ . Diámetro del secador 25.1 cm. Capacidad de llenado 100 %. Volumen de torta 50 L.

## Estudio paramétrico de volumen constante

De manera análoga a la primera configuración de doble cono, se llevó a cabo un estudio paramétrico para analizar el tiempo de secado de un mismo volumen de torta situado a diferentes niveles de llenado en una configuración de secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$ . Esto implica que la dimensión del secador cambie de acuerdo a la capacidad de volumen de trabajo que se esté utilizando. En la tabla 5 se pueden observar los parámetros utilizados para cada situación. La figura 23 muestra los tiempos de secado total obtenidos en cada una de las capacidades de trabajo simuladas; el gráfico tiende a ser lineal y no se nota una mejora en el tiempo de secado con el cambio de nivel de llenado ocupado por la mezcla en el secador.

**Tabla 5:** Parámetros en un secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$  para mantener un volumen de torta de 50 L a diferentes capacidades de llenado.

Capacidad de llenado	25 %	33 %	50 %	56 %	70 %	80 %	90 %	100 %
Diámetro del secador (m)	0.795	0.723	0.631	0.607	0.564	0.540	0.519	0.501
Nivel de llenado (m)	0.357	0.371	0.390	0.394	0.406	0.416	0.426	0.437



**Figura 23:** Tiempo de secado total de una torta de 50 L simulando que ocupa distintas capacidades de trabajo en un secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$ , cuyas dimensiones cambian con respecto al nivel de llenado del mismo.

## Estudio paramétrico de dimensión fija

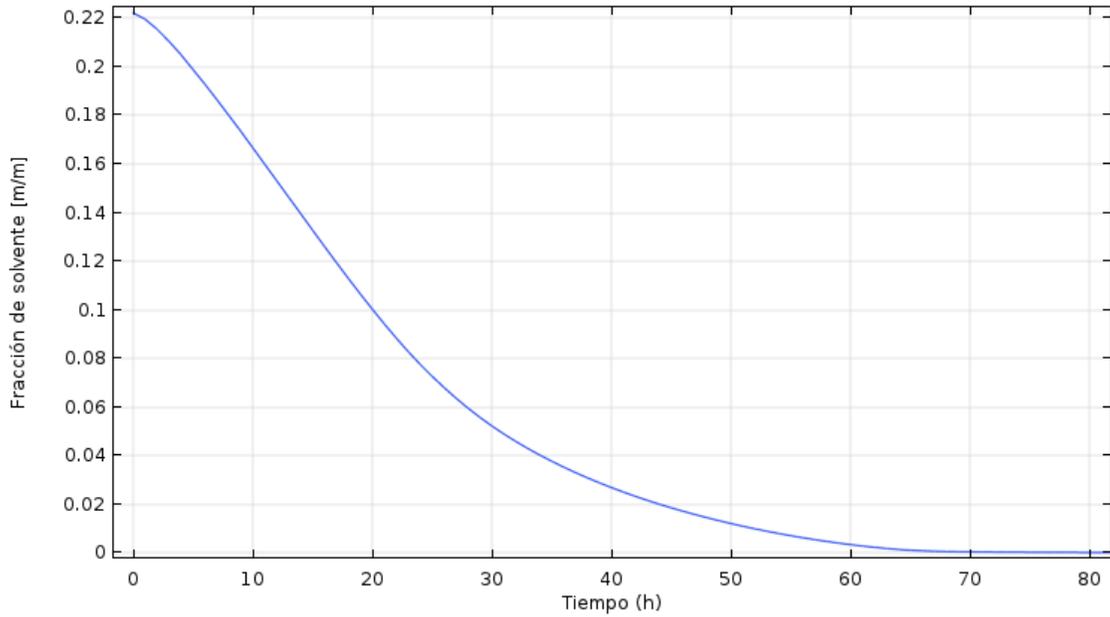
Se analizó el tiempo de secado total en un secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$  de dimensión fija, considerando que el recipiente tiene un diámetro de 25.1 cm con un volumen de trabajo de 50 L ( $0.050 \text{ m}^3$ ) y que es ocupado a diferentes niveles de capacidad de trabajo por la mezcla de API - n-Propanol. Los resultados se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6:** Tiempo en el que se alcanza el punto de secado ( $\varphi_L = 0.054$ ) a diferentes niveles de llenado en un secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$  de 25.1 cm de diámetro.

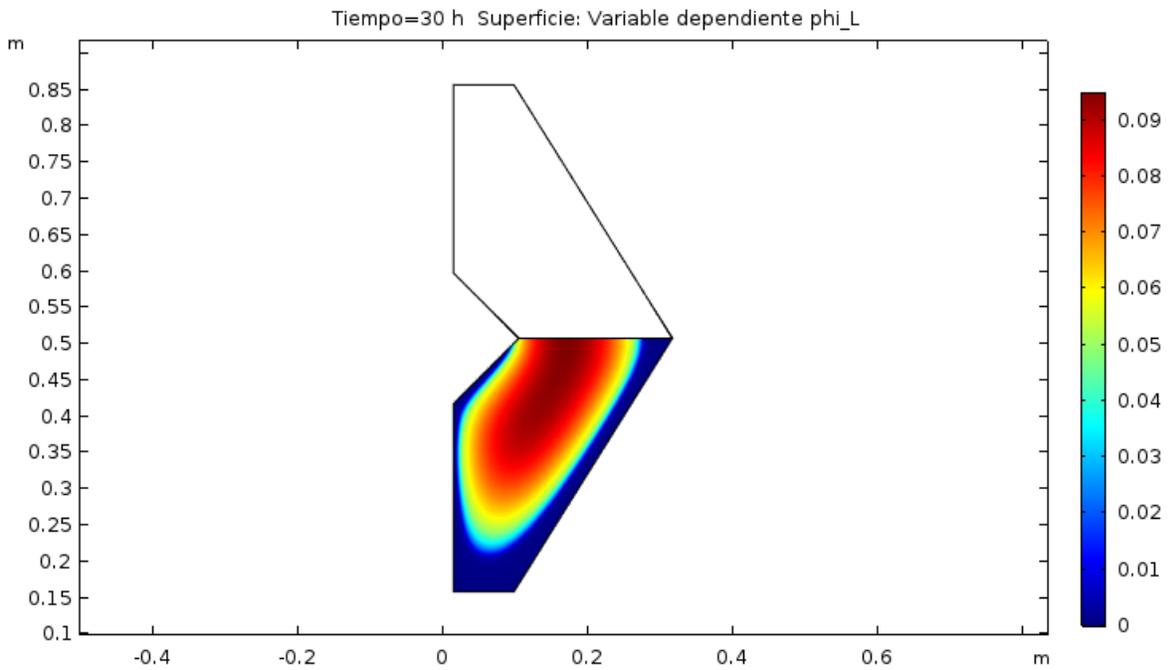
Capacidad de llenado	Volumen de torta (L)	Tiempo de secado (h)
25 %	12.5	31
33 %	16.5	35
50 %	25.0	42
57 %	28.0	45
70 %	35.0	50
80 %	40.0	54
90 %	45.0	57
100 %	50.0	61

### 5.1.3. Configuración de diamante

Para la configuración propuesta en este trabajo y denominada como secador de diamante, se consideró que su capacidad de volumen de trabajo es el 50 % del volumen total del recipiente. En la primera simulación para esta configuración de secador se contempló que estaba ocupado al 100 % de su capacidad de trabajo por 50 L de la mezcla API - n-Propanol. La curva de secado resultante se presenta en la figura 24, en donde se puede observar que el punto de secado establecido ( $\varphi_L = 0.054$ ) se alcanza a las 30 horas, mientras que el punto de secado total ( $\varphi_L = 0.001$ ) se obtiene a las 63 horas. El perfil de concentración para el caso de punto de secado establecido se muestra en la figura 25.



**Figura 24:** Curva de secado para una torta que adapta la geometría interna del secador de diamante. Capacidad de volumen de trabajo ocupado en el secador, 100%. Volumen de torta, 50 L. Secado estático.

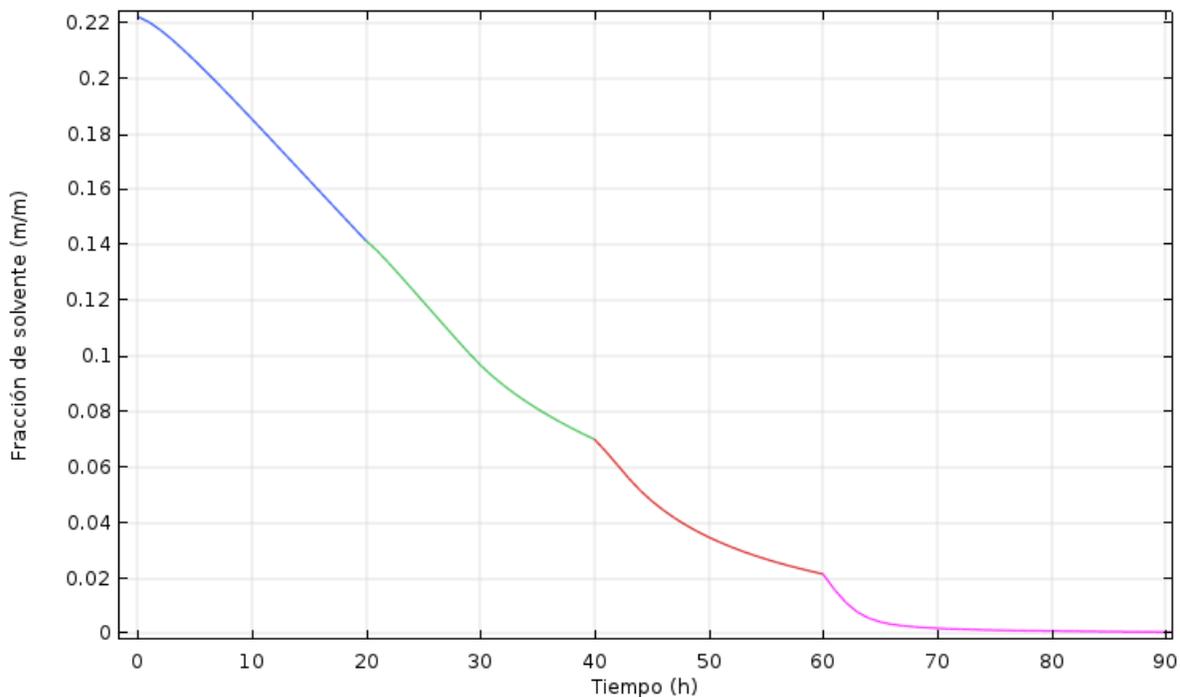


**Figura 25:** Perfil de concentración del solvente. Secador de diamante. Concentración promedio,  $\varphi_L = 0.054$ . Diámetro del secador, 63.5 cm. Capacidad de trabajo, 100%. Volumen de torta, 50 L.

## 5.2. Secado con intermitencia

Debido a los resultados obtenidos en el secado estático, donde el secador de filtro Nustche resultó ser el más eficiente, se decidió hacer un análisis de secado con intermitencia para cada una de las configuraciones de secador al vacío simuladas en el estudio anterior.

Se propuso que cada cierto intervalo de tiempo se detiene el proceso de secado para homogeneizar la mezcla, haciendo uso de la función rotatoria de cada uno de los secadores y considerando que con ello se obtiene un resultado uniforme. De esta manera, el promedio de las variables dependientes del proceso: la concentración del solvente y la temperatura de la torta en el instante de la interrupción, fue tomado en cuenta como el nuevo valor inicial de cada una al momento de reanudar el proceso de secado.

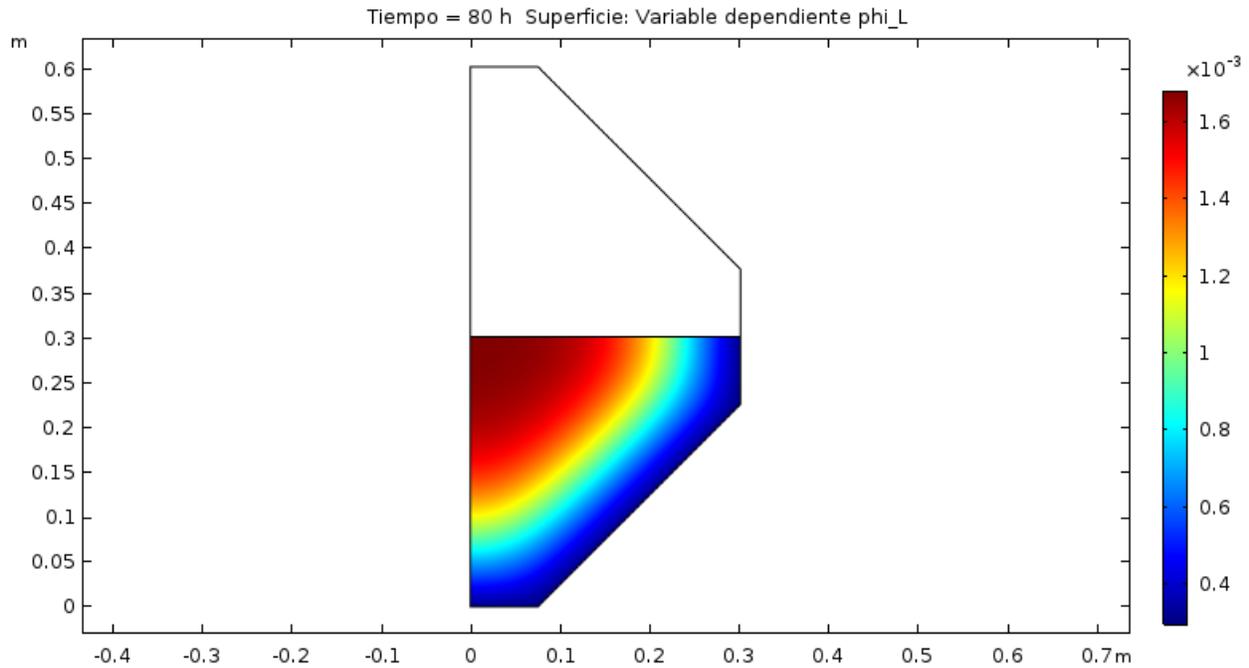


**Figura 26:** Curva de secado para una torta de geometría de cono con  $\theta = 45^\circ$  segmentado. Capacidad de volumen de trabajo ocupado en el secador 100%. Volumen de torta 50 L. Secado intermitente.

### 5.2.1. Configuración de doble cono con $\theta = 45^\circ$

Para un secador de doble cono simétrico que procesa 50 litros de torta al 100% de su capacidad, la curva de secado estático tiende a ser lineal en las primeras veinticinco horas del secado (ver figura 15), así que es en este lapso de tiempo en el que se decidió hacer la primer

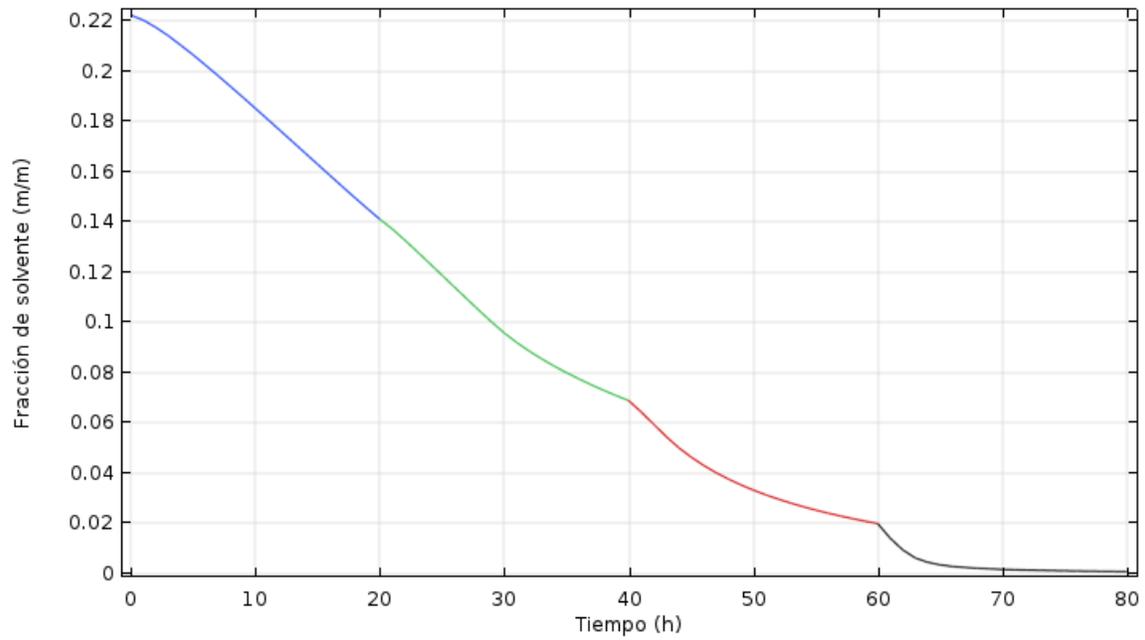
pausa del proceso, a las 20 horas, y de esta manera fijar esta cantidad como el periodo de tiempo entre cada intervención. La figura 26 muestra la curva de secado resultante del secado con intermitencia, en donde se puede observar que el secado total de la torta (a partir de las 80 horas, ver figura 27) se reduce a la mitad del tiempo que requiere el proceso en estado estático (después de las 165 horas).



**Figura 27:** Perfil de concentración del solvente. Secador de doble cono con  $\theta = 45^\circ$ . Concentración promedio,  $\varphi_L = 0.001$  (secado total). Diámetro del secador 60.4 cm. Capacidad de llenado 100%. Volumen de torta 50 L. Secado intermitente. Periodo de intermitencia 20 h.

### 5.2.2. Configuración de doble cono con $\theta = 60^\circ$

El periodo de tiempo entre cada intervención en el secado intermitente del secador de doble cono con  $\theta = 60^\circ$  se estableció de 20 horas. En la figura 28 se puede observar la curva de secado resultante después de tres periodos de intermitencia, el punto de secado establecido de  $\varphi_L = 0.054$  se alcanzó a las 43 horas, mientras que el tiempo de secado total fue de 69 horas.



**Figura 28:** Curva de secado para una torta de geometría de cono con  $\theta = 60^\circ$  segmentado. Capacidad de volumen de trabajo ocupado en el secador 100%. Volumen de torta 50 L. Secado intermitente. Periodo de intermitencia 20 h.

## 6. Conclusiones

Por medio del modelado matemático y la simulación fue posible reproducir el proceso de secado al vacío de un ingrediente activo farmacéutico para un secador de doble cono con ángulo de diferente configuración.

Para un secador estático de doble cono con ángulo de  $45^\circ$ , el tiempo de secado total se alcanzó en 165 horas, que corresponde al mismo tiempo que tarda un proceso experimental; lo cual valida al modelo propuesto.

Para diferentes cargas de API húmedo en el secador; se comprobó que la carga óptima de secado era del 57% de su capacidad para alcanzar la especificación de humedad requerida, esto permitió disminuir significativamente el tiempo de secado debido a que la relación entre la masa y el área de transferencia de calor fue mayor en el secador.

Para ampliar la capacidad de productividad se simuló un secador de mayor área de transferencia de calor, modificando el secador simétrico de doble cono a una configuración de  $60^\circ$  de ángulo; el resultado del tiempo de secado fue una disminución sólo del 7% debido a su similitud geométrica.

En el estudio de secado con intermitencia de 20 horas, tanto para el secador de doble cono con ángulo de  $45^\circ$  y de  $60^\circ$ , se alcanzó la especificación establecida de humedad con una disminución en el secado del 60% con respecto al proceso original.

Con la finalidad de conseguir mejores tiempos de secado, se diseñó un secador tipo "diamante" con la adición de calor al interior del recipiente. Para esta configuración, la capacidad de trabajo del contenedor representó el 50% de su volumen total y los resultados representaron una disminución del 50% en el tiempo de secado para un proceso estático.

## 7. Referencias

- [1] BASF (Mayo 2016), BASF technical information “n-Propanol”, disponible en: [www.solvents.basf.com/portal/streamer?fid=278929](http://www.solvents.basf.com/portal/streamer?fid=278929) (consultado el 2 de Agosto de 2018).
- [2] Bennamoun, L. y Léonard, A. (2014) “Contact vacuum drying of fungal biomasses and thermosensitive products”, *19th International Drying Symposium*, Lyon, France, August 24-27, 2014.
- [3] Bird, R. B. (2012), *Fenómenos de transporte*, 2da ed., Limusa Wiley, Ciudad de México, México.
- [4] Braem, A. D., Sweeney, J. T. y Tom, J. W. (2011) “Process scale-up and assessment”, en Ende, David J. am. (Ed.), *Chemical engineering in the pharmaceutical industry: R&D to manufacturing*, Wiley, New Jersey, págs. 379–405.
- [5] Chanda, A., Daly, A. M., Foley, D. A., LaPack, M. A., Mukherjee, S., Orr, J. D., Reid, G. L., Thompson, D. R. y Ward, H. W. (2015) “Industry perspectives on process analytical technology: tools and applications in API development”, *Organic Process Research & Development*, Vol. 19 (1), págs. 63–83.
- [6] Cheremisinoff, N. P. (2000), *Handbook of chemical processing equipment*, Butterworth-Heinemann, Woburn, MA.
- [7] COMSOL Multiphysics (2017), *COMSOL Multiphysics reference manual*. [Software] Version: COMSOL 5.3.
- [8] COMSOL Multiphysics (2017), *Vacuum dryer*. Version: COMSOL 5.3.
- [9] Conder, E.W., Cosbie, A.S., Gaertner, J., Hicks, W., Huggins, S., MacLeod, C.S., Remy, B., Yang, B., Engstrom, J.D., Lamberto, D.J. y Papageorgiou, C.D. (2017) “The pharmaceutical drying unit operation: an industry perspective on advancing the science and development approach for scale-up and technology transfer”, *Organic Process Research & Development*, Vol. 21 (3), págs. 420–429.
- [10] Defraeye, T. (2014) “Advanced computational modelling for drying processes - a review”, *Applied Energy*, Vol. 131, págs. 323–344.

- [11] Devahastin, S. y Mujumdar, A. S. (2007) “Indirect dryers” en Mujumdar, A. S. (Ed.), *Handbook of Industrial Drying*, 3<sup>a</sup> ed., CRC Press, págs. 137–148.
- [12] Dodda, A. G. y Henson, M. A. (2015) “Multiphase transport modeling for vacuum drying of pharmaceutical products”, *AIChE Journal*, Vol. 61, págs. 3639–3655.
- [13] Kemme, H. R. y Kreps, S. I. (1969), “Vapor Pressure of Primary n-Alkyl Chlorides and Alcohols”, *Journal of Chemical and Engineering Data*, Vol. 14, págs. 98–102.
- [14] Kemp, I. C. (2016) “Drying of pharmaceuticals in theory and practice”, *Drying Technology*, Vol. 35 (8), págs. 918–924.
- [15] Khan, M. I. H., Joardder, M. U. H., Kumar, C., y Karim, M. A. (2018) “Multiphase porous media modelling: a novel approach to predicting food processing performance”, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol. 58 (4), págs. 528–546.
- [16] Kohout, M., Collier, A. y Štěpánek, F. (2004a) “Effective thermal conductivity of wet particle assemblies”, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 47, págs. 5565–5574.
- [17] Kohout, M., Collier, A. P. y Štěpánek, F. (2004b) “Vacuum contact drying of crystals: multi-scale modelling and experiments”, *Computer Aided Chemical Engineering*, Vol. 18, págs. 1075–1080.
- [18] Kohout, M., Collier, A. P. y Štěpánek, F. (2005) “Vacuum contact drying kinetics: an experimental parametric study”, *Drying Technology*, Vol. 23, págs. 1825–1839.
- [19] Kohout, M., Collier, A. P. y Štěpánek, F. (2006) “Mathematical modelling of solvent drying from a static particle bed”, *Chemical Engineering Science*, Vol. 61, págs. 3674–3685.
- [20] Kohout, M. y Štěpánek, F. (2007) “Multi-scale analysis of vacuum contact drying”, *Drying Technology*, Vol. 25, págs. 1265–1273.
- [21] Kontcho Kom, P., Cook, W. y Kougoulos, E. (2011) “Impact of laboratory vacuum contact drying on material drying rates and physical properties”, *Organic Process Research & Development*, Vol. 15, págs. 360–366.

- [22] Law, C. L. y Mujumdar, A. S. (2007) “Fluidized bed dryers” en Mujumdar, A. S. (Ed.), *Handbook of Industrial Drying*, 3<sup>a</sup> ed., CRC Press, págs. 174–193.
- [23] Li, W. (2014) *Drying of pharmaceutical powders using an agitated filter dryer*, disponible en: <http://etheses.whiterose.ac.uk/9357/1/Drying%20of%20Pharmaceutical%20Powders%20Using%20An%20Agitated%20Filter%20Dryer.pdf> (consultado el 14 de Septiembre de 2018).
- [24] McCabe, W. L., Smith, J. C. y Harriot, P. (2007), *Operaciones unitarias en ingeniería química*, 7<sup>a</sup> ed., traducido por Piombo, A. C., McGraw- Hill, Ciudad de México.
- [25] Michaud, A., Peczalski, R. y Andrieu, J. (2007) “Experimental study and modeling of crystalline powders vacuum contact drying with intermittent stirring”, *Drying Technology*, Vol. 25, págs. 1163–1173.
- [26] Michaud, A., Peczalski, R. y Andrieu, J. (2008a) “Modeling of vacuum contact drying of crystalline powders packed beds”, *Chemical Engineering and Processing*, Vol. 47, págs. 722–730.
- [27] Michaud, A., Peczalski, R. y Andrieu, J. (2008b) “Optimization of crystalline powders vacuum contact drying with intermittent stirring”, *Chemical engineering research and design*, Vol. 86, págs. 606–611.
- [28] Mujumdar, A. S. (2007) “Principles, classification, and selection of dryers” en Mujumdar, A. S. (Ed.), *Handbook of Industrial Drying*, 3<sup>a</sup> ed., CRC Press, págs. 4–31.
- [29] Murru, M., Giorgio, G., Montomoli, S., Ricard, F. y Stepanek, F. (2011) “Model-based scale-up of vacuum contact drying of pharmaceutical compounds”, *Chemical Engineering Science*, Vol. 66, págs. 5045–5054.
- [30] Murugesan, S., Sharma, P. K. y Tabora, J. E. (2011) “Design of filtration and drying operations”, en Ende, David J. am. (Ed.), *Chemical engineering in the pharmaceutical industry: R&D to manufacturing*, Wiley, New Jersey, págs. 315–345.
- [31] Nardi, A., Idiart, A., Trincherro, P., De Vries, L.M. y Molinero, J. (2014) “Interface COMSOL-PHREEQC (iCP), an efficient numerical framework for the

- solution of coupled multiphysics and geochemistry”, *Computers and Geosciences*, Vol. 69, págs. 10–21.
- [32] Nere, N.K., Allen James C. Marek, K.C. y Bordawekar, S.V. (2012) “Drying process optimization for an API solvate using heat transfer model of an agitated filter dryer”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 101, págs. 3886–3895.
- [33] Pakowski, Z. y Mujumdar, A. S. (2007) “Drying of pharmaceutical products” en Mujumdar, A. S. (Ed.), *Handbook of Industrial Drying*, 3<sup>a</sup> ed., CRC Press, págs. 689–712.
- [34] Parikh, D. M. (2015) “Vacuum drying: basics and application”, *Chemical Engineering*, Vol. 122 (4), págs. 48–54.
- [35] Perry, R. H., Green, D. W. y Maloney, J. O. (1997), *Perry’s chemical engineers’ handbook*, 7<sup>a</sup> ed., McGraw- Hill, New York, NY.
- [36] Pugsley, T., Chaplin G. y Khanna, P. (2007) “Application of advanced measurement techniques to conical lab-scale fluidized bed dryers containing pharmaceutical granule”, *Food and Bioproducts Processing*, Vol. 85 (C3), págs. 273–283.
- [37] Remy, B., Kightlinger, W., Saurer, E.M. y Domagalski, N. (2015). “Scale-up of agitated drying: effect of shear stress and hydrostatic pressure on active pharmaceutical ingredient powder properties”, *AIChE Journal*, Vol. 61 (2), págs. 407–418.
- [38] Sabarez, H. T. (2015) “Modelling of drying processes for food materials”, en Bakalis, S., Knoerzer, K. y Fryer, P. J. (Ed.), *Modeling Food Processing Operations*, págs. 95–127.
- [39] Sahni, E. K., Hallisey, J., Morgan, B., Strong, J. y Chaudhuri, B. (2012a) “Quantifying drying performance of a filter dryer: experiments and simulations”, *Advanced Powder Technology*, Vol. 23, págs. 239–249.
- [40] Sahni, E. K. y Chaudhuri, B. (2012b) “Contact drying: a review of experimental and mechanistic modeling approaches”, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 434, págs. 334–348.

- [41] Sahni, E. K. y Chaudhuri, B. (2013a) “Numerical simulations of contact drying in agitated filter-dryer”, *Chemical Engineering Science*, Vol. 97, págs. 34–49.
- [42] Sahni, E. K., Bogner, R. H. y Chaudhuri, B. (2013b) “Systematic investigation of parameters affecting the performance of an agitated filter-dryer”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 102, págs. 2198–2213.
- [43] Sen, M., Singh, R. y Ramachandran, R. (2018) “Process dynamics and control of API manufacturing and purification processes” en Singh, R. y Yuan, Z. (Ed.), *Computer Aided Chemical Engineering: Process Systems Engineering for Pharmaceutical Manufacturing*, Vol. 41, Elsevier, Cambridge, págs. 261–289.
- [44] Shaikh, R., O’Brien, D. P., Croker, D. M. y Walker, G. M. (2018) “The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms” en Singh, R. y Yuan, Z. (Ed.), *Computer Aided Chemical Engineering: Process Systems Engineering for Pharmaceutical Manufacturing*, Vol. 41, Elsevier, Cambridge, págs. 27–58.
- [45] Smallwood, I. M. (1996), *Handbook of organic solvent properties*, Arnold.
- [46] Swartz, C. J. y Suydam, W. I. (1965) “Pilot plant vacuum drying of tablet excipients”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 54 (7), págs. 1050–1054.
- [47] Trifkovic, M., Cardoso, S., Sheikhzadeh, M., Rohani, S. y Barghi, S. (2006) “Model assisted design and simulation of a pharmaceutical batch process; manufacturing of clopidogrel bisulfate”, *Proceedings of the Canadian Design Engineering Network (CDEN) Conference*, Toronto, Canada, July 24-26, 2006.
- [48] Trivedi, B. y Shah, B.H. (2012) “Scale up of API”, *International Journal of Scientific Engineering and Technology*, Vol. 1 (2), págs. 190–196.
- [49] van den Bergh, J. (n.d.) *A case study on the prevention of segregation caused by uncontrolled agglomeration during the drying of a pharmaceutical powder in a bolz-summix® conical screw dryer*, disponible en: [www.chemicalprocessing.com/assets/Media/MediaManager/bolz-summix\\_preventing-segregation.pdf](http://www.chemicalprocessing.com/assets/Media/MediaManager/bolz-summix_preventing-segregation.pdf) (consultado el 24 de Septiembre de 2018).
- [50] Walker, D. (2008), *The management of chemical process development in the pharmaceutical industry*, Wiley, Hoboken, NJ.

- [51] Wormsbecker, M., Pugsley, T. y Tanfara, H. (2009) “Interpretation of the hydrodynamic behaviour in a conical fluidized bed dryer”, *Chemical Engineering Science*, Vol. 64, págs. 1739–1746.
- [52] Zill, D. G. (1997), *Ecuaciones diferenciales con aplicaciones de modelado*, 6ta ed., International Thomson Editores, Ciudad de México, México.

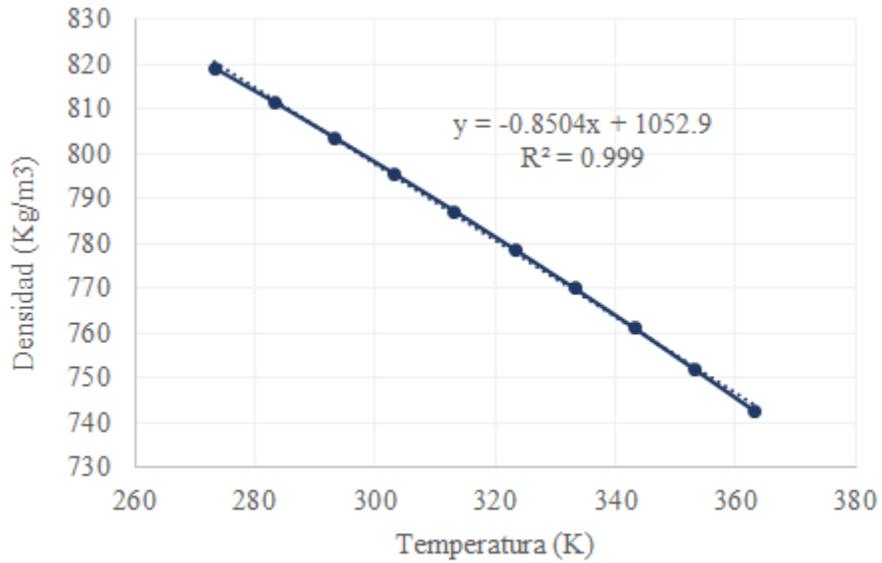
## 8. Anexos

### A. Anexo I: Densidad del n-Propanol

**Tabla 7:** Datos de la densidad del n-Propanol a diferentes temperaturas reportados por BASF (Mayo 2016) <sup>[1]</sup>.

Temperatura		Densidad	
°C	K	g/cm <sup>3</sup>	kg/m <sup>3</sup>
0	273.15	0.8193	819.3
10	283.15	0.8117	811.7
20	293.15	0.8038	803.8
30	303.15	0.7957	795.7
40	313.15	0.7874	787.4
50	323.15	0.7789	778.9
60	333.15	0.7702	770.2
70	343.15	0.7613	761.3
80	353.15	0.7521	752.1
90	363.15	0.7428	742.8

Aplicando una línea de tendencia al gráfico de estos datos, se consiguió una expresión lineal con una buena representación de los mismos (ver figura 29).



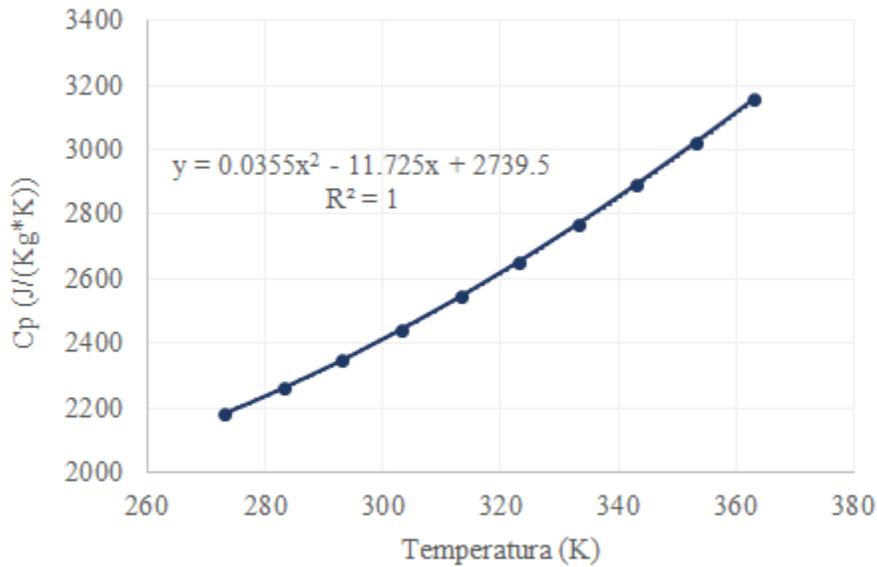
**Figura 29:** Gráfico de los datos de la tabla 7.

## B. Anexo II: Capacidad calorífica específica del n-Propanol

**Tabla 8:** Datos de la capacidad calorífica específica del n-Propanol a diferentes temperaturas, reportados por BASF (Mayo 2016) <sup>[1]</sup>.

Temperatura		Cp	
°C	K	kJ/(kg · K)	J/(kg · K)
0	273.15	2.183	2183
10	283.15	2.262	2262
20	293.15	2.348	2348
30	303.15	2.443	2443
40	313.15	2.544	2544
50	323.15	2.653	2653
60	333.15	2.769	2769
70	343.15	2.892	2892
80	353.15	3.021	3021
90	363.15	3.156	3156

Con la representación gráfica de estos datos se obtuvo un polinomio de segundo grado con una correlación estadística que los representa de manera satisfactoria (ver figura 30).



**Figura 30:** Gráfico de los datos de la tabla 8.

### C. Anexo III: Constantes de Antoine

Los valores de las constantes de Antoine para el n-Propanol, fueron tomadas de Kemme y Kreps (1969) <sup>[13]</sup> en unidades de presión en [torr] y de temperatura en [°C] (ver tabla 9). Para convertir los parámetros a unidades de presión en [bar] se agregó al valor de la constante A el logaritmo común de la conversión de ambas unidades (ecuación 36); y para pasar la temperatura de [°C] a [K], se restó 273.15 al valor de C. Los valores de los parámetros convertidos a las unidades deseadas se muestran en la tabla 10.

$$A_{bar} = A_{torr} + \log_{10} \frac{1}{750.062} \quad (36)$$

**Tabla 9:** Constantes de Antoine para los 1-alcanoles, 5 a 760 torr; reportadas por Kemme y Kreps (1969) <sup>[13]</sup>.

Número de carbonos	Constantes de Antoine			Coeficiente de correlación
	A	B	C	
3	8.18894	1690.864	221.346	0.99944

**Tabla 10:** Constantes de Antoine para el n-Propanol con unidades de presión en [bar] y de temperatura en [K], 6.666 a 1013.25 mbar.

Constantes de Antoine		
A	B	C
5.31384	1690.864	-51.804

Estos valores para el n-Propanol son válidos en el rango de temperatura de 292.4 a 370.5 K.