



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

*Facultad de Química*

**“DESARROLLO DE UN MANUAL PARA LA OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS DE UNA PLANTA FARMOQUÍMICA”**

MODALIDAD TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**INGENIERO QUIMICO**

PRESENTA:

**ALAN SBDIEL RUIZ RUIZ**

ASESOR ACADÉMICO:

Dra. Sandra Luz Martínez Vargas

ASESORES EXTERNOS:

MA. Edson Olimpo Sánchez López

Dr. Roberto Carlos Fuentes Melgar

**TOLUCA, ESTADO DE MEXICO; FEBRERO 2014**

## DEDICATORIA

*A mis hijas, Astrid, Arantxa y Amelith, que vinieron a despertar en mí el más sincero deseo de trascendencia y su llegada sembró el más puro amor del ser humano para impulsarlo.*

*A mis hermanos: Irais "Chata", Pepe "Kuachan", Ari "María", Jasi "Compa" y mi ahijadito Adrielito; quienes me han apoyado siempre.*

*A mis colegas y maestros como la Dra Sandra, que me comparten su talento y experiencias desinteresadamente, me guían y apoyan en esta hermosa profesión.*

*A mi esposa Gloria, a quien amo y siempre amaré, su determinación y solidaridad me enseña día a día que la gracia de de Dios es acrecentada por la gratitud y amor por el prójimo.*

*A mis Padres, Dr. José Ruiz Sáinz y María Guadalupe Ruiz Navarrete, Jefe y Chinos a ustedes les agradezco infinitamente el ejemplo de empeño y valor con el que formaron esta hermosa familia, de ustedes he tenido las más valiosas enseñanzas, que me han conducido por la vida con la firme convicción del bien, el amor, la provisión y el agradecimiento a Dios.*

*A todos ustedes les brindo este trabajo materializado, especialmente a ti Chinitos que te lo debía desde hace mucho...*

*Este trabajo está inspirado en ustedes y la admiración que les tengo.*

*Éxito: Extracto concentrado e invaluable que se obtiene del delicado proceso de transformación de incontables insumos e intensas experiencias, pero catalizado por el trabajo duro y la fe en uno mismo.*

## INDICE

### DESARROLLO DE UN MANUAL PARA LA OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS DE UNA PLANTA FARMOQUIMICA

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO I. ANTECEDENTES</b> .....	<b>2</b>
1.1.    Producción de Ingredientes Activos Farmacéuticos (API).....	2
1.1.1.    Medicamentos de Patente y Medicamentos Genéricos.....	2
1.1.2.    Definición de Medicamento .....	4
1.1.3.    Ingrediente Activo Farmacéutico (API):.....	5
1.1.4.    Agencias Regulatorias y Normatividad para Medicamentos.....	5
1.1.5.    Desarrollo de un medicamento genérico, del concepto al lanzamiento en el mercado.....	11
1.1.6.    Desarrollo de procesos de Ingredientes Activos Farmacéuticos.....	13
1.1.7.    Transferencia de Tecnología de procesos de Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos.....	16
1.1.8.    Proceso de producción de Ingredientes Activos Farmacéuticos. ....	18
1.1.9.    Operaciones de Proceso en la fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos: .....	19
1.1.10.    Variables de Proceso.....	29
1.2.    Diagnóstico de Proceso.....	39
1.2.1.    Descripción del diagnóstico de proceso .....	39
1.2.2.    Herramientas de diagnóstico de proceso .....	40
1.2.3.    Del diagnóstico a la mejora del proceso.....	42
1.3.    Optimización de Procesos de Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos .....	44
1.3.1.    Optimización .....	44
1.3.2.    Procesos Batch en la industria farmoquímica .....	45
1.3.3.    Estrategias de mejora de procesos batch.....	48
1.3.4.    Diseño de Experimentos .....	49
<b>CAPITULO II. MANUAL DE OPTIMIZACION DE PROCESOS</b> .....	<b>54</b>
<b>PRESENTACION</b> .....	<b>58</b>
<b>Información de la Compañía:</b> .....	<b>58</b>
Datos de la Compañía.....	58
Contacto de las Áreas Clave.....	58
Historia de la Empresa .....	58
Productos Elaborados .....	58
Política de Calidad .....	58
Misión .....	58
Visión.....	58
<b>Alcance del Manual:</b> .....	<b>59</b>
<b>Propósito del Manual:</b> .....	<b>59</b>

Resumen de la Metodología: .....	59
Requisitos Estratégicos: .....	60
Integrantes del equipo: .....	60
Glosario: 61	
<b>CARACTERIZACION DEL PROCESO:.....</b>	<b>63</b>
A. Diagrama Global de Producto: .....	63
B. Diagrama de Flujo de Proceso: .....	65
C. Reacciones Químicas Balanceadas:.....	66
D. Mapeo del Proceso:.....	68
E. Dimensionamiento:.....	70
F. Ciclo de tiempos: .....	71
G. Costo del Proceso: .....	72
H. Descripción Detallada del Proceso (Detailed Process Description o DPD): .....	74
I. Espacio de Diseño: .....	74
<b>DIAGNÓSTICO DEL PROCESO .....</b>	<b>76</b>
1.- Diagnóstico de Productividad. Los elementos de evaluación son los siguientes: .....	76
2.- Identificación de mejoras: .....	84
3.- Clasificación de cambios .....	85
<b>DEFINICIÓN DEL ALCANCE O CLASIFICACIÓN DE LA OPTIMIZACIÓN(ES).....</b>	<b>86</b>
<b>DISEÑO DE EXPERIMENTOS.....</b>	<b>87</b>
<b>ASIGNACIÓN DE PRIORIDADES: .....</b>	<b>94</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>96</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>100</b>

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de requerimientos de aprobación ante la FDA.....	3
Tabla 2. Guías Q.....	7
Tabla 3. Lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura.....	8
Tabla 4. Herramientas de Diagnóstico de Proceso.....	41
Tabla 5. Ejemplos de modificación y su impacto en la productividad.....	85
Tabla 6. Variables de entrada y variables de salida.....	88
Tabla 7. Selección de experimentos.....	90
Tabla 8. Espacio de Diseño enfocado en la reacción de Hidrólisis, API60.....	90

## INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Principales Agencias Regulatorias de Medicamentos.....	6
Fig. 2. Etapas generales para el desarrollo de un fármaco.....	12
Fig. 3. Operación de carga.....	20
Fig. 4. Carga de materiales sólidos.....	20
Fig. 5. Carga de materiales líquidos al reactor.....	21
Fig. 6. Ejemplo de destilación simple.....	22
Fig. 7. Influencia de la temperatura en una mezcla ternaria (dos pares parcialmente solubles).....	24
Fig. 8. Equipos de proceso principales en la industria farmoquímica.....	33
Fig. 9. Tipo de impulsores más comunes.....	34
Fig. 10. Diagrama simplificado de tuberías e instrumentación para un reactor típico.....	35
Fig. 11. Disco de ruptura típico. (Fuente: The Pilot Plant Real Book, 2002).....	35
Fig. 12. Planta de Hidrogenación y sistemas de alta presión.....	35
Fig. 13. Variables de proceso y elementos de valor en una tecnología de Ingredientes Activos farmacéuticos.....	38
Fig. 14. Ciclo de tiempo o diagrama Gantt de proceso.....	46
Fig. 15. Diagrama Esquemático de Volumen máximo de Ocupación de Equipos.....	46
Fig. 16. %IMP-I antes de aislar. API60 Crudo.....	91
Fig. 17. %IMP-I producto aislado. API60 Crudo.....	91
Fig. 18. Curva de nivel (Software: MODDE 10.0).....	92
Fig. 19. Superficie, integración de variables (Software: MODDE 10.0).....	92

## **RESUMEN**

Tomando como referencia el contexto en el que se sitúa una compañía farmoquímica de participación en el mercado mundial de Ingredientes Activos Farmacéuticos (APIs), como primer punto se integra la información necesaria para entender sus necesidades, restricciones y finalmente proveer una herramienta de mejora de procesos de manufactura con un nuevo enfoque de gestión del conocimiento. Tomando como referente la guía Q11- Desarrollo y manufactura de APIs, recientemente emitida por la International Conference on Harmonisation (ICH, principal organismo regulador mundial) en el presente trabajo se analiza y clasifica la información más relevante para la producción de APIs lo que conlleva a la asimilación y concentración de información técnica – científica aplicable al diseño, con el propósito inicial de enriquecer el proceso de conocimiento al interior de la compañía y finalmente optimizar sus procesos. Dicha información se integró en un manual en el que se propone una metodología para diagnosticar la productividad de un proceso dado a partir de su caracterización, así como identificar las etapas susceptibles de modificación para un mejor desempeño, basado en tres referentes estratégicos de la compañía: Seguridad, Calidad y Rentabilidad. Aplicando el manual propuesto es posible simular el impacto en el incremento de la productividad a partir de cambios en el proceso, de manera que permitirá enfocar los proyectos de optimización en los de mayor relevancia para el propósito fijado por la compañía así como evaluar su viabilidad a corto, mediano y/o largo plazo.

El trabajo desarrollado se adaptó a las necesidades de contar con una metodología ágil que permita obtener beneficios múltiples: gestión de conocimiento, cumplimiento regulatorio, concentrar la información necesaria y la mejora de los procesos de manufactura.

# **CAPITULO I. ANTECEDENTES**

## **1.1. Producción de Ingredientes Activos Farmacéuticos (API).**

Para el desarrollo del presente trabajo es necesario tratar algunos conceptos generales que se relacionan con la síntesis de productos medicinales y su producción a nivel industrial. En particular se abordaran conceptos sobre la manufactura de ingredientes activos -componente principal de los medicamentos-, y se hará mayor énfasis en la definición de las variables que intervienen en su producción a nivel industrial. Además, se incluirán conceptos de diagnóstico de eficiencia de procesos y su entorno aplicado al área farmacéutica.

### **1.1.1. Medicamentos de Patente y Medicamentos Genéricos**

El hombre desde las más antiguas civilizaciones ha utilizado productos de origen vegetal, mineral, animal y en los últimos tiempos productos sintéticos para atacar diferentes enfermedades. Es Galeno, médico griego, quien inicia con la preparación de sus propios remedios curativos y es en la Edad Media donde comienza la actividad del farmacéutico con preparaciones de remedios para cada paciente. Mientras que en el renacimiento se reconoce la actividad farmacéutica y se consolida como ciencia en la edad moderna. Debido al surgimiento de farmacopeas y formularios la actividad farmacéutica se basa en una formulación medicinal adecuada que es establecida en dichos documentos. Y es a partir de la segunda mitad del siglo XIX cuando empiezan a aparecer medicamentos específicos, que consistían en fármacos preparados industrialmente por laboratorios farmacéuticos. Esta situación genera que alrededor de 1940 los fármacos adquieren importancia con el desarrollo de la industria farmacéutica y la producción en grandes cantidades de medicamentos. Desde entonces a la fecha, los procesos en que se producen y presentan los medicamentos han evolucionado y la diversidad con que se encuentran en el mercado es muy amplia [1], siendo el costo un criterio de elección.

El proceso de producción de un medicamento es fundamental dado el impacto económico que representa para el sector de la sociedad que hará uso de él, por ello es crucial contar con tratamientos alternos que estén al alcance de la mayoría de la población: fármacos con el principio activo adecuado para contrarrestar y/o controlar una enfermedad y a un costo accesible.

Para dar respuesta a problemáticas como la antes citada, las compañías que desarrollan un nuevo fármaco trabajan continuamente para contar con la información necesaria para garantizar la eficacia y seguridad del producto y que cumpla con las leyes y normas aplicables al país donde se comercializará, además de someter a evaluación el nuevo fármaco a agencias regulatorias para su aprobación.

Generalmente los nuevos fármacos se encuentran bajo la protección de una patente durante su desarrollo para proteger la inversión del patrocinador, dándole el derecho único para venderlo mientras la patente tenga efecto. Por ello cuando la patente de las marcas expira, otras empresas farmacéuticas pueden aplicar para producir y vender versiones genéricas obtenidas generalmente a partir de procesos alternos o similares, demostrando la equivalencia del producto y específicamente del ingrediente activo farmacéutico. Esto permite disminuir el monto de la inversión y ofrecer costos más accesibles, a esta forma de requisición se le denomina Abbreviated New Drug Application (ANDA) y se caracteriza por no ser tan extensa en tiempo y recursos, como lo solicitado para la evaluación de una nueva droga, New Drug Application (NDA) [2]. Sin embargo, es importante señalar que en nada difiere el nivel de exigencia para autorizar un medicamento genérico, de hecho la diferencia principal entre un ANDA y un NDA es el requerimiento de bioequivalencia. La bioequivalencia es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y extensión de la absorción que el ingrediente activo alcanza en el sistema circulatorio (biodisponibilidad). Como se muestra en la Tabla 1, la bioequivalencia del genérico sobre el producto de marca asegura que su desempeño será el mismo y se reemplazan las pruebas en animales, estudios clínicos o evaluación de bio-disponibilidad por este requerimiento.

Tabla 1. Comparación de requerimientos de aprobación ante la FDA (Food and Drug Administration)

<b>Requerimientos para Marca</b>	<b>Requerimientos para Genérico</b>
Química	Química
Estándares de Manufactura/Producción	Estándares de Manufactura/Producción
Controles	Controles
Etiquetado	Etiquetado
Pruebas (ejemplo, potencia, vida de anaquel)	Pruebas (ejemplo, potencia, vida de anaquel)
Estudios en animales	BIOEQUIVALENCIA
Estudios Clínicos (Humanos)	
Biodisponibilidad	

Fuente: FDA, Buehler, 2007

Son las agencias regulatorias las autorizadas a aprobar el uso de un genérico en pacientes, a partir de la evaluación de aspectos como: pureza, calidad, mismo ingrediente activo que el de patente, estándares rigurosos de manufactura, evaluación de desempeño, calidad asegurada, etiquetado consistente. De los aspectos anteriores, se establecen tres principios fundamentales con los que se relaciona la equivalencia entre un medicamento genérico y uno de patente, estos son: Identidad, Pureza y Potencia.

En los siguientes apartados se abordarán con más detalle los conceptos de principio activo, así como aspectos generales de su proceso de manufactura, su entorno normativo y regulador.

### **1.1.2. Definición de Medicamento**

De acuerdo a la Food and Drug Administration (FDA, CFR21) un medicamento o *drug product*, es definido como la forma farmacéutica (cualquiera que esta sea) que en asociación o no con otro ingrediente tiene la función de proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, prevención de enfermedades o el de afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano [2]. En general, un medicamento o forma farmacéutica está compuesto por dos elementos principales, los excipientes y los activos. El excipiente generalmente es un aditivo y el principio activo es la parte que tiene la actividad farmacológica -lo que cura-.

Una forma farmacéutica o medicamento puede tener diversas presentaciones para la misma o diferente formulación con en base a la concentración del ingrediente activo farmacéutico, a continuación se listan estas presentaciones:

- Líquidas: Solución, jarabe, tintura, infusiones, aerosoles, colirio, inyectables e infusión parenteral, extracto, emulsión, enema, colutorios y gargarismos.
- Sólidas: Polvos, granulados, tabletas, grageas, cápsula, píldoras o glóbulo homeopático.
- Semisólidas: Suspensión, emulsión, pasta, crema o pomada, ungüento, geles, lociones, supositorios, óvulos, jaleas y cremas anticonceptivos y linimentos.
- Otras: Nanosuspensión, emplasto, dispositivos transdérmicos, aspersores, inhaladores e implantes.

De acuerdo a la definición establecida por la FDA, un medicamento genérico es aquel que es comparable a un medicamento de referencia o de marca registrada en: la forma farmacéutica, dosis, potencia, ruta de administración, calidad, desempeño de sus características y uso pretendido [2].

Como se mencionó antes son los organismos reguladores quienes han establecido rigurosas reglas y regulaciones aplicables para lograr la aprobación de venta de medicamentos genéricos, además de estos también las compañías poseedoras de las marcas registradas participan en su definición, asegurando con ello que la conducción de todo lo que involucra el proceso de fabricación de un genérico y los documentos de soporte han de llevarse con el mayor de los cuidados para asegurar la calidad del genérico.[3]

### **1.1.3. Ingrediente Activo Farmacéutico (API):**

Un Ingrediente Activo Farmacéutico es cualquier sustancia destinada a ser utilizada en la manufactura de un producto medicinal y que cuando es usado en la producción del mismo se convierte en el ingrediente activo del producto. Tales sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades, o bien para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo humano o de animales. [2]

Actualmente otros términos también son utilizados por organismos internacionales para referirse a un API, esto es Fármaco ó Producto Farmoquímico a Granel (Bulk Pharmaceutical).

### **1.1.4. Agencias Regulatorias y Normatividad para Medicamentos**

Como se citó en otro apartado, cuando las compañías farmacéuticas operan tanto en mercados nacionales como multinacionales, sus actividades están sujetas a la legislación, regulación y políticas tanto del país de origen como de los mercados internacionales a los que se destinan los APIs. En particular son los aspectos de manufactura, control de calidad, marketing y ventas los que se consideran para ambos ámbitos -nacional e internacional- [4].

Las autoridades gubernamentales que regulan la aprobación y venta de medicamentos para consumo humano en el mundo, son conocidas al interior de la industria como agencias regulatorias cuyo objetivo principal es proteger a la población garantizando la calidad de los productos que se distribuyen en su territorio. A nivel mundial existen diversas agencias regulatorias que controlan la aprobación para distribución y venta de los medicamentos para consumo humano, siendo la más importante la Food and Drug Administration (FDA), agencia regulatoria de los Estados Unidos. A continuación se muestran algunas de las más importantes.



Fig. 1. Principales Agencias Regulatorias de Medicamentos.  
(Fuente: Ilustración, Presentación Interna)

Es función de las agencias regulatorias establecer lineamientos para la certificación de un medicamento, estos lineamientos se basan en principios similares de excelencia en manufactura y sistemas de calidad. Sin embargo, estas agencias han establecido como uno de sus principales propósitos homologar sus estándares y requerimientos en aras de mejorar la calidad de sus operaciones. Es en 1990 cuando se integra formalmente la Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos (ICH, International Conference on Harmonisation), para el registro de fármacos para el consumo humano, la cual integra a las autoridades regulatorias de Japón, Estados Unidos y la Comunidad Europea. En particular en la ICH se discuten aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos, siendo su misión establecer criterios armonizados

para asegurar que medicinas de alta calidad, seguras y efectivas sean desarrolladas y registradas de la forma más eficiente posible en el consumo de recursos. Dicho organismo clasifica sus guías en cuatro principales grupos:

- **Q:** Quality. En el área de calidad se incluyen aspectos fundamentales como estudios de estabilidad, definición de umbrales pertinentes para las pruebas de impurezas y un enfoque más flexible a la calidad farmacéutica basada en la gestión del riesgo con base en las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPs).
- **S:** Safe. Conjunto de directrices de seguridad para establecer riesgos potenciales como la carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.
- **E:** Efficacy. Se mide la eficacia respecto del diseño, conducción, seguridad y reporte de pruebas clínicas
- **M:** Multidisciplinary. En esta se consideran las que no se ajustan únicamente a alguna de las categorías anteriores; se incluye terminología médica, documentos técnicos comunes, desarrollo de estándares electrónicos para la transferencia de información a las agencias regulatorias, etc.

Dentro de estas guías se concentran los lineamientos más importantes a considerar para las compañías que manufacturan de Ingredientes Activos Farmacéuticos, especialmente las relacionadas a Calidad o Guías Q (ver Tabla 2).

Tabla 2. Guías Q

CONTENIDO	CÓDIGO
Estabilidad	Q1A-Q1F
Validación Analítica	Q2
Impurezas	Q3A-Q3D
Farmacopeas	Q4-A4B
Calidad en Productos de Biotecnología	Q5A-A5E
Especificaciones	Q6A-Q6B
Buenas Prácticas de Manufactura	Q7
Desarrollo Farmacéutico	Q8
Administración de Riesgos de Calidad	Q9
Sistema de Calidad Farmacéutico	Q10
Desarrollo y Manufactura de Sustancias Activas	Q11

Fuente: ICH (International Conference on Harmonisation)

De las anteriores en el desarrollo de este trabajo se hará mención de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPs) contenidas en la Q7, estas son el conjunto de lineamientos dirigidos específicamente a ser integrados en el sistema de calidad de las compañías manufactureras de Ingredientes Activos Farmacéuticos. Las GMPs se dividen en 16 rubros principales, estos se listan a continuación.

Tabla 3. Lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Contenido Guía Q7
Gerencia de Calidad
Personal
Edificios e Instalaciones
Equipos de Proceso
Documentación y Registros
Administración de Materiales
Producción y Controles de Proceso
Empacado y Etiquetado
Almacenamiento y Distribución
Controles de Laboratorio
Validación
Control de Cambios
Rechazo y reuso de materiales
Quejas y retiros de producto
Contratos de terceros
Otros

Fuente: ICH (International Conference on Harmonisation)

Mientras que las guías Q8, Q9 y Q10 proponen lineamientos para mejorar el proceso de desarrollo y manufactura de medicamentos. A continuación se citan en lo general cada una de las guías antes mencionadas.

- Q8. Desarrollo Farmacéutico: El objetivo de esta guía es controlar, desde las etapas de desarrollo, los riesgos que se obtienen de la variabilidad en la fabricación de APIs y medicamentos. Esto obliga a que la calidad sea verificada durante la manufactura a través de incrementar el conocimiento del producto y el proceso para aplicar los controles adecuados. Las principales herramientas que propone son la Calidad por Diseño (QbD, Quality by Design), la definición de Espacios de Diseño (DS, Desig Space) y los denominados PAT (Process Analytical Technologies).
- Q9. Manejo o Administración del Riesgo a la Calidad: Establece una metodología para la evaluación de riesgos asociados a la calidad desde la fase de desarrollo y fabricación, para ello se establecen cuatro fases para gestionar el riesgo, estas son la valoración, el control, la comunicación y la revisión del riesgo.
- Q10. Sistema de Calidad Farmacéutico: Establece los lineamientos para la implantación de un sistema de calidad con bases similares a la ISO 9001. En este modelo se contemplan todas las fases del desarrollo de un medicamento, desde el desarrollo inicial hasta la discontinuidad, integrando además la gestión del riesgo y la mejora continua. El sistema de calidad farmacéutica debe asegurar que la calidad de producto deseada se cumple rutinariamente, que se alcanza un adecuado desempeño del proceso, que los controles son apropiados, que las oportunidades de mejora son identificadas y evaluadas, y que el cúmulo de conocimiento se expande continuamente.
- Q11. Desarrollo y Manufactura de Sustancias Activas. Esta es la guía más reciente de las guías ICH emitida en 2011, es un documento centrado en el desarrollo y manufactura de Ingredientes Activos Farmacéuticos y ofrece una metodología que puede ser aplicada a cualquier proceso. Esta es considerada una metodología que integra la forma de aplicar las guías Q8 y Q9 dentro del mismo sistema de gestión de Calidad Q10.

Es importante establecer puntualmente que en la Q8 se reconoce que las estrategias para el desarrollo de productos varían de compañía a compañía y de producto a producto, esto aplica del mismo modo para el desarrollo de los procesos de manufactura de APIs. Sin embargo el desarrollo de un proceso de manufactura para el enfoque tradicional debe considerar al menos los siguientes aspectos:

- Identificar los Atributos Críticos de Calidad (CQAs) asociados con el API y que esas características que tienen un impacto en el medicamento puedan ser estudiadas y controladas.
- Definir un proceso de manufactura apropiado.
- Definir una estrategia de control para asegurar el desempeño del proceso y la calidad del API.

Para un enfoque holístico se debe contener además un modelo sistemático para evaluar, entender y afinar un proceso de manufactura, identificando a través de conocimiento previo (por ejemplo) los atributos de los materiales (materias primas, solventes, reactivos, auxiliares, intermedios) y parámetros de proceso que pueden tener un efecto en los parámetros críticos de calidad (CQAs). Además se debe determinar la relación que ligue atributos de materiales con los CQAs del API. Esta evaluación puede ser realizada utilizando herramientas del análisis de riesgo (Q9) y puede ser comprobada por el diseño y conducción de estudios mediante modelos experimentales (multivariables, evaluación cinética, etc.). Los modelos en baja escala pueden ser usados para soportar estudios de desarrollo del proceso, un modelo justificado científicamente permite la predicción de calidad y ser usado para soportar la extrapolación de condiciones de operación a lo largo de múltiples escalas y equipo.

El incrementar el nivel de conocimiento y dominio de un proceso facilita la mejora continua e innovación a lo largo del ciclo del producto (Establecido en la ICH Q10), esta integración de conocimiento genera finalmente el denominado *espacio de diseño*.

Se puede definir al Espacio de Diseño como la combinación multidimensional e interacción de variables (por ejemplo atributos de materiales) y parámetros de proceso que han demostrado asegurar la calidad del producto. Este concepto ha de ser introducido en el desarrollo del medicamento y su principio activo. Trabajar dentro del espacio de diseño no es considerado un cambio, moverse fuera de este es considerado un cambio y normalmente iniciará el proceso regulatorio de pre-aprobación.

### 1.1.5. Desarrollo de un medicamento genérico, del concepto al lanzamiento en el mercado

De acuerdo a la Canadian Generic Pharmaceutical Association, el desarrollo de un medicamento genérico toma de 3 a 6 años, partiendo desde su concepto hasta su venta, y generalmente un costo estimado en 4 millones de dólares. Por ello, generalmente se consideran diversos factores para tomar la decisión del desarrollo de un medicamento genérico, a continuación se mencionan los principales factores [5].

- **Tamaño del mercado:** La consideración más importante es el tamaño del mercado y el número de competidores.
- **Estimación del Costo:** Se hace un estimado del costo total asociado a la introducción de un nuevo medicamento genérico. El costo incluye recursos para investigación y desarrollo tecnológico, análisis del producto, cuotas legales y litigios, requerimientos federales entre otros. Todos los costos son medidos contra el tamaño del mercado y las oportunidades de crecimiento.
- **Tiempo:** Esta es una consideración clave, ¿cuánto tiempo tomará desarrollar el fármaco? y ¿cuánto tiempo tomará lograr la aprobación de las autoridades regulatorias?. Estas consideraciones del tiempo son medidas contra el tamaño del mercado, proyecciones de demanda y la fecha en la que el nuevo producto puede ser legalmente introducido al mercado.
- **Especialización:** El productor revisará su experiencia o especialidad en algún tipo de fármacos y la conveniencia de incrementar su producción. Si este se especializa en algún tipo de fármaco, de alguna forma o clase, puede complementar o expandir su portafolio de productos.
- **Retos Legales:** Llevar un nuevo fármaco genérico incluye retos legales a las patentes asociadas a medicamentos de marca, lo cual puede ser costoso en tiempo y recursos. Generalmente las compañías poseedoras de las marcas registradas rutinariamente usan estrategias de patentes para prolongar el monopolio en el mercado, retrasando la entrada del genérico.

En general, el proceso de desarrollo de un fármaco desde el concepto hasta su venta se puede representar por las siguientes etapas:

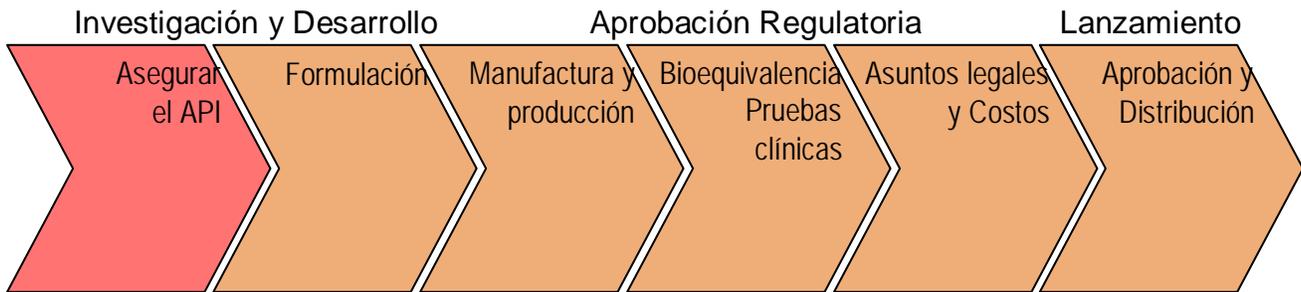


Fig. 2. Etapas generales para el desarrollo de un fármaco.  
(Fuente: [www.canadiangenerics.ca](http://www.canadiangenerics.ca))

Es importante resaltar que el fabricante de un API debe de conducir una serie de estudios para asegurar que éste no afecte la disponibilidad y uso en el mercado a donde va dirigido, es decir un API debe ser de calidad probada y consistente antes de ser usado en la formulación. Una vez que se ha desarrollado el API, el medicamento genérico es aprobado y entra en la fase de vigilancia, en donde un estricto control del cumplimiento de estándares de calidad y seguridad del producto es aplicado a la manufactura, la validación y la estabilidad del producto, en donde el control de cambios en los procesos es uno de los elementos más significativos de la etapa de implantación. En resumen, es determinante que el productor del API cumpla consistentemente con las exigencias regulatorias y de consistencia para garantizar el desarrollo de un medicamento genérico.

De igual forma, las compañías fabricantes de APIs deben contar con un proceso seguro, rentable, innovador y competitivo para ser elegibles como proveedores principales de productores de medicamentos, debido sobre todo a los periodos de exclusividad (regularmente 180 días), o bien para alcanzar la posición de líder en el mercado.

### **1.1.6. Desarrollo de procesos de Ingredientes Activos Farmacéuticos**

Hasta la aparición de la Q7 el enfoque tradicional del desarrollo de un proceso de fabricación de APIs era que los set points y rangos operativos de los parámetros del proceso eran definidos y fijados, es decir la estrategia de control residió en la repetitividad -hacerlo siempre igual- así como en la inspección -control de calidad sobre intermedios y productos finales-. Sin embargo, el nuevo enfoque del requerimiento regulatorio se basa en generar el conocimiento necesario sobre el proceso en base a un análisis de riesgos y un diseño de experimentos para definir espacios de diseño y una estrategia de control avanzada que incluya elementos diferentes al control analítico del producto.

En general el desarrollo de un proceso para fabricación de APIs es complejo y cada compañía establece la estrategia que debe seguir para obtener los mejores resultados, dicha estrategia es la generación de procesos consistentes y con la flexibilidad necesaria para alcanzar rápidamente el mejor desempeño. Además, al comparar el desarrollo de procesos del enfoque tradicional con el desarrollo de procesos y la transferencia de tecnología, éste último enfoque se basa menos en ciencia e ingeniería y más en administración del proceso e informática. Por esta razón, la estandarización de canales de comunicación es la práctica más utilizada en la industria farmoquímica, es decir el uso de plataformas informáticas como la integración de paquetes tecnológicos, los formatos de caracterización de proceso, las hojas de análisis de proceso y una comunicación abierta son las técnicas utilizadas en el desarrollo del presente trabajo.

En este sentido, la compañía para la que se desarrolló el presente manual ha comenzado a implantar el enfoque del requerimiento regulatorio; este enfoque se basa en generar el conocimiento necesario sobre cada proceso en base a un análisis de riesgos y un diseño de experimentos, para definir espacios de diseño y una estrategia de control avanzada. Cuando se logra un adecuado estudio de los procesos, la capacidad de análisis y de síntesis juega un papel preponderante en la integración del conocimiento necesario para el desarrollo del proceso, así entonces la implementación de este, su escalamiento u optimización tendrá una mayor posibilidad de éxito. En este nuevo enfoque de proceso se está llevando a cabo con un consenso del equipo de trabajo y propone un esquema general para el desarrollo de un nuevo proceso.

En el esquema se considera el cumplimiento de las normas internacionales dictadas por la ICH Q11 "Desarrollo y Manufactura de Sustancias Activas", en las que se considera la evaluación de riesgo de calidad para guiar las actividades de desarrollo del proceso y la estrategia de control para un rápido acceso al mercado. A continuación se listan en lo general las etapas que se llevan a cabo para la manufactura de APIs en la empresa.

1. **Revisión del proyecto:** Se identifican los objetivos como mercados, competencia, etc.
2. **Fase de investigación:** Con las rutas sintéticas propuestas el equipo de trabajo se enfoca en una revisión de propiedad intelectual preferentemente en todos los mercados, para elegir la mejor ruta sintética tomando como base los materiales usados, rendimiento, etc.
3. **Atributos críticos de calidad y análisis de riesgo preliminar:** Se establecen límites apropiados, rangos o distribuciones, especialmente en el control de impurezas; típicamente la Guía Q3A provee lineamientos en el control de impurezas orgánicas, potenciales genotóxicas, entre otras. Esto en base al análisis químico estructural de la ruta sintética y sus materiales iniciales, reactivos o intermediarios o la interacción de estos. Los indicadores de este punto se califican en base al riesgo y en caso de ser elevado se identifican estrategias para controlarlo y se lleva a cabo un análisis del control de proceso así como en las etapas adicionales para removerlo y de ser necesario se establecen otras acciones conducentes para disminuir o eliminar riesgos.
4. **Caracterización y estándares del API:** Se llevan a cabo las caracterizaciones necesarias tanto del activo deseado como de sus impurezas, esto facilita la cuantificación del producto y poder decidir sobre estrategias de control.
5. **Selección del Key Starting Material (KSM):** Para la selección del componente clave inicial **KSM**, tradicionalmente se considera el material menos complejo o aproximado en estructura y masa molecular al producto, esto es importante porque define la extensión del proceso de manufactura a partir de materias primas simples y de fácil acceso.
6. **Fase de desarrollo del proceso:** Generalmente consiste en la adecuación de las operaciones o etapas del proceso para obtener un proceso con el menor número de etapas y se enfoca en la identificación de puntos críticos. En el desarrollo del proceso se considera un enfoque holístico ya que se identifica el impacto de las variaciones de los

parámetros del proceso y los atributos de los materiales utilizados, con el objeto de contar con un amplio nivel de conocimiento de las respuestas de las interacciones entre las variables de las entradas y las características de los productos obtenidos, en este punto pueden ser replanteado o priorizados los puntos de control.

- 7. Estudios de Riesgo:** Estos se relacionan con la seguridad en el manejo y contención tanto de materia prima como de efluentes y producto terminado, compatibilidad entre componentes y el material de construcción de los equipos utilizados, reacciones de alto riesgo, etc.
- 8. Selección de especificaciones:** El establecer especificaciones para los materiales usados en el proceso productivo es un aspecto crítico de la estrategia de control porque de ello depende la calidad tanto del API como del proceso de producción. Las especificaciones establecen controles en las entradas -KSM y materias primas-, salidas y durante el proceso -controles de proceso-.
- 9. Estrategia de control de manufactura:** Este punto se refiere a establecer el conjunto de controles derivados del conocimiento y dominio tanto del proceso como del producto, lo que permite asegurar el desempeño del proceso y la calidad del producto. Esto implica el acoplamiento de las especificaciones del API, la definición de parámetros críticos y atributos críticos de calidad. Entendiendo por parámetro crítico de proceso aquel cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo crítico de calidad y por ello debe ser monitoreado y controlado para asegurar que el proceso producirá la calidad deseada.
- 10. Transferencia de Tecnología:** El propósito es transferir el conocimiento del producto y el proceso del laboratorio a un ambiente de mayor escala de manufactura y viceversa, especialmente durante el desarrollo del proceso y de vuelta al rediseño. La transferencia de tecnología es el trabajo de un equipo multidisciplinario e incluye un análisis de riesgo de las operaciones productivas, pruebas en planta piloto asistidas por el personal, entre otras operaciones. Es importante mencionar que el grupo que lleva a cabo la asimilación de tecnología y la optimización de un proceso, debe de ser suficientemente capaz para asegurar un eficiente y seguro escalamiento. Lo anterior implica un conocimiento y dominio de todas las etapas de la manufactura del API, asegurando el cumplimiento de buenas prácticas de manufactura desde la etapa de laboratorio o baja escala así como hasta una eventual manufactura comercial del API, siendo esta una de las razones principales por las que se propone el manual de optimización.

### **1.1.7. Transferencia de Tecnología de procesos de Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos.**

Para el desarrollo del manual fue necesario establecer los puntos más relevantes de la transferencia de tecnología en el entorno de desarrollo de procesos de la familia de APIs que se sintetizan en la empresa, que como se mencionó en el primer apartado de este documento estos aspectos son la base para poder realizar estudios de optimización. Para que la transferencia de tecnología sea efectiva es necesario considerar una serie de aspectos, a continuación se listan los mínimos deseables.

- Se debe integrar un equipo multidisciplinario que en conjunto conozca y domine el proceso, y con ello pueda desarrollar cualquier actividad relacionada con la puesta en marcha de las operaciones productivas. El equipo debe estar integrado por miembros de las áreas de Investigación y Desarrollo, de Producción, de Seguridad y Medio Ambiente, de Control y Aseguramiento de Calidad, de Planeación Estratégica y del área de Ventas.
- La documentación debe ser parte del sistema de calidad y debe darse a través de canales formales, especialmente cuando son requeridos ajustes o cambios al proceso o procedimientos específicos. Generalmente es en la etapa de producción Piloto cuando se da la producción con fines de desarrollo temprano y donde toda la información relacionada a *troubleshooting* es de suma importancia para el mejoramiento del proceso.
- La etapa inicial de producción necesariamente debe de ser evaluada para la identificar áreas de oportunidad o de mejora. La identificación de un área de oportunidad o mejora es el resultado de un análisis del proceso, donde cualquier cambio propuesto debe ser soportado principalmente por experimentos, seguido de una segunda fase productiva con fines de aplicar las mejoras identificadas.
- Validación del proceso de acuerdo a lo establecido en los protocolos de producción de la propia empresa. La validación debe de ser realizada con un mínimo de tres lotes representativos que cumplan con los requerimientos establecidos en el protocolo de validación y consistentemente fabricados bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación y retroalimentación a la información del desarrollo del proceso es el elemento clave para mantener un sano nivel de conocimiento del proceso.

- En relación al proceso, los métodos analíticos deben ser transferidos desde las etapas tempranas de desarrollo del proceso, esto aportará una base común de precisión y reproducibilidad en la medición de parámetros relevantes para el proceso y producto.
- Típicamente la transferencia de tecnología desde el punto de vista de desarrollo de un nuevo proceso es concluida con la validación del proceso para la producción comercial, y con ello se inicia con la etapa de administración del Ciclo de Vida de un Proceso y a un nivel más aproximado al propósito de este manual, a la Mejora Continua.
- La industria farmoquímica para la que se diseñó este manual, utiliza la transferencia de tecnología y ello genera la interacción de tecnólogos con los sitios de fabricación y el personal multidisciplinario que sirve de soporte para las operaciones productivas.

En resumen, la transferencia de tecnología desde el laboratorio a la planta y viceversa es una parte integral y esencial de cualquier proyecto de desarrollo de un proceso, por ello en la empresa se ha buscado aprovechar tanto las tecnologías internas como las externas en la comercialización de nuevos productos y procesos de una manera eficiente y rentable.

### **1.1.8. Proceso de producción de Ingredientes Activos Farmacéuticos.**

En lo que respecta a la fabricación del activo, se establecen altos estándares de calidad para garantizar que siempre se tendrá un nivel elevado de calidad y equivalencia, sin mencionar que el proceso de fabricación deberá estar soportado por un adecuado sistema de calidad. Como ya se mencionó antes, las Buenas prácticas de Manufactura (GMPs) son uno de los principales aspectos que han de cubrirse en la producción de APIs.

Una vez que se logra la aprobación para la fabricación del API, regularmente se desencadenan las acciones para alcanzar la mayor producción comercial posible, especialmente cuando se logran periodos de exclusividad. Como se citó en otro apartado, para la fabricación del API es muy importante contar con un alto nivel de conocimiento del proceso, de sus parámetros críticos, de los materiales y proveedores, de los equipos equivalentes y resultados consistentes. Además de contar con el conocimiento sobre la flexibilidad y soporte del proceso para poder ajustarlo y conducir una transición suave a un proceso altamente rentable. Desde el punto de vista conceptual, se cuenta con poco tiempo no solo por encontrar la mejor ruta sintética, por establecer el menor consumo de tiempo de equipos y por generar el mejor diseño posible para un proceso de manufactura, si se considera que al final del término de una patente más de una empresa farmoquímica trabajará para la síntesis de APIs de mayor rentabilidad con la mayor seguridad y calidad.

Los ingredientes activos farmacéuticos que se sintetizan por medio de procesos químicos son denominados químicos finos, para su síntesis se utilizan materiales químicos orgánicos e inorgánicos dando como resultado un API con características físicas únicas y propiedades farmacológicas específicas. Su proceso de síntesis se caracteriza por el desarrollo de varias etapas, donde el producto de una etapa normalmente es el material de partida de la siguiente hasta que se sintetiza el principio activo terminado. En cada una de las etapas de transformación se ven involucradas reacciones químicas discontinuas y operaciones unitarias. A través de las reacciones químicas se van modificando, adhiriendo o removiendo grupos funcionales hasta llegar a la molécula deseada y para lograr paso a paso una adecuada interacción de componentes en cada fase del proceso tienen lugar las denominadas operaciones unitarias.

Las operaciones unitarias agrupan a los fenómenos de transporte que ocurren en el proceso de transformación y el número de pasos u operaciones dependerá de la complejidad del producto a obtener, la pureza deseada y principalmente de las materias primas con las que se inicia el proceso. Con el desarrollo de cada operación regularmente se ven involucrados diversos equipos de proceso.

Es importante mencionar que generalmente la manufactura de ingredientes activos farmacéuticos a granel, se lleva a cabo en equipos multipropósito (para diferentes productos), y es más frecuente en procesos tipo batch o semi batch y poco frecuente en continuos. Los procesos de fabricación funcionan durante periodos de tiempo determinado (campañas) antes de proseguir a la fabricación de un nuevo proceso en los mismos equipos. Por esta razón las plantas farmoquímicas como la abordada en este estudio, constan de equipos de proceso que pueden cubrir -en instalaciones y servicios- una gran cantidad de requerimientos que se pueden adaptar o modificar a demanda para los nuevos procesos de fabricación.

El estudio de los procesos de fabricación de ingredientes activos es extenso y en este puede verse influenciado por un gran número de conceptos de la química, mecánica, física y la ingeniería, por ello en la elaboración de este manual es necesario incorporar un resumen descriptivo de las operaciones más importantes que se realizan en la manufactura industrial de APIs, que permita identificar estos conceptos y su relevancia en el diseño y optimización de procesos.

#### **1.1.9. Operaciones de Proceso en la fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos:**

Como cualquier proceso químico el proceso de fabricación de APIs puede englobarse en operaciones más sencillas, las etapas de proceso son concebidas para facilitar la asimilación y estudio del proceso mismo. En la síntesis de un API ocurren reacciones químicas y operaciones unitarias, además de diversas actividades adicionales como la carga de materiales o el envasado del API, que complementan al proceso de manufactura. Para el desarrollo del presente manual se denominarán a las reacciones químicas, operaciones unitarias y actividades adicionales como operaciones de proceso para facilitar su integración. A continuación se describen las operaciones de proceso más frecuentes en los procesos de producción de APIs de la empresa donde se implementará el presente manual.

➤ **Carga de materiales:**

Diversos profesionistas del ramo farmoquímico coinciden en que bajo condiciones normales de operación, el 80% del éxito de un proceso definido se encuentra en la correcta ejecución de esta etapa, ya que el manejo operativo, las cantidades y orden específico de carga son factores preponderantes para un adecuado inicio del proceso y de todas aquellas etapas donde son adicionados materiales.



Fig. 3. Operación de carga.  
(Fuente: Procedimiento interno)

Otros aspectos relevantes a esta operación están relacionados con la seguridad del personal, de las instalaciones y de la estabilidad del proceso. Específicamente en la planta para la cual se desarrolló el manual, se realizan operaciones manuales de carga y adición de materiales dada la falta de automatización; dichas etapas se llevan a cabo de acuerdo a las normas nacionales STPS e Internacionales de seguridad y de equipo de protección personal aterrizadas en procedimientos normalizados de operación. En las Figuras. 3,4 y 5 se muestran ejemplos de la operación de carga de materiales en proceso.

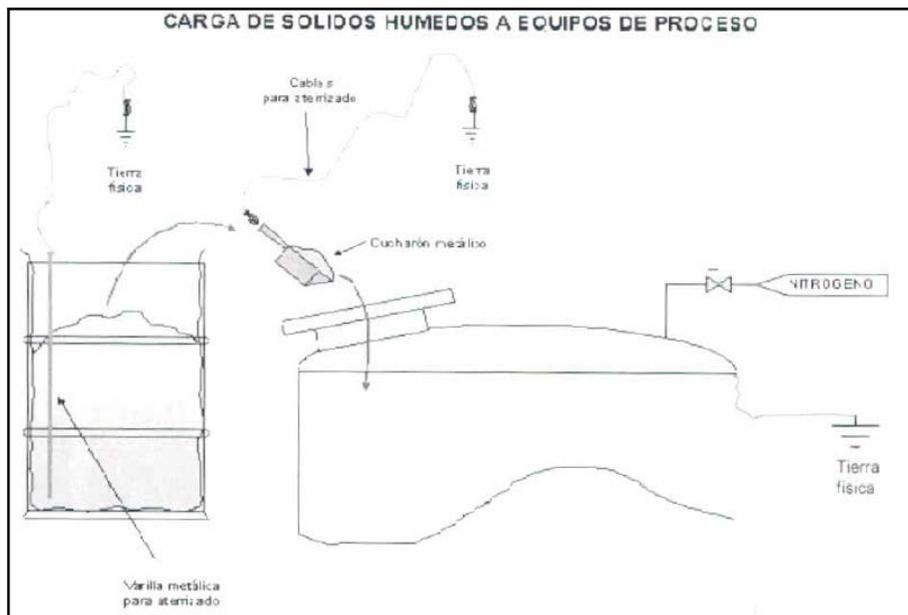


Fig. 4. Carga de materiales sólidos.  
(Fuente: Procedimiento Interno)

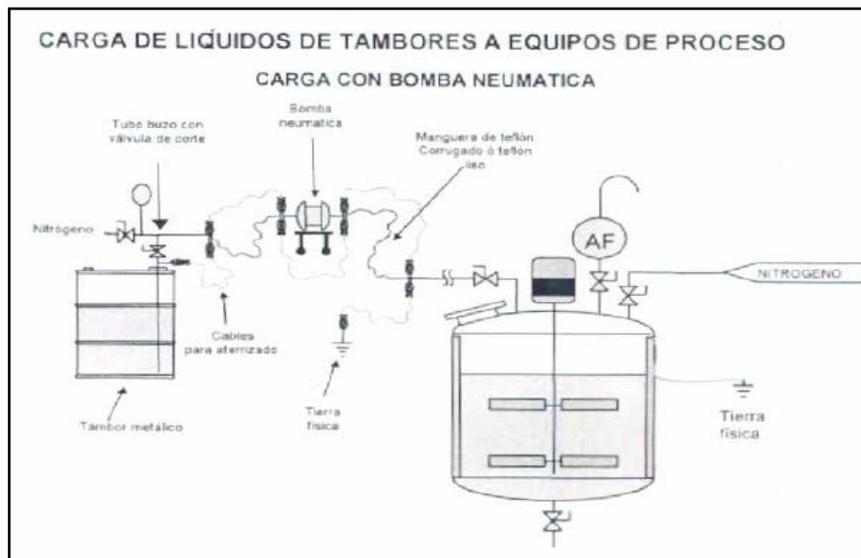


Fig. 5. Carga de materiales líquidos al reactor.  
(Fuente: Procedimiento Interno)

➤ **Reacción Química:**

Una reacción química se define como aquella transformación por la acción de un factor energético, dos o más agentes denominados reactivos que se convierten en otras sustancias llamadas productos. [6]

Las reacciones químicas pueden clasificarse de acuerdo a la generación (exotérmicas) o absorción (endotérmicas) de energía; ambos tipos de reacciones se presentan frecuentemente en los procesos de la industria farmoquímica. También pueden ser clasificadas de acuerdo al número de fases implicadas, en homogéneas (1 fase) o heterogéneas (2 o más fases).

Un aspecto importante en el estudio de una reacción química es su cinética que permite determinar la velocidad con que se forman los productos. Existen factores que afectan la velocidad de reacción, estos son la temperatura, la presión (principalmente en gases) y la composición (por lo que relaciona la concentración); sin embargo el caso es más complejo en sistemas heterogéneos ya que pueden ocurrir fenómenos simultáneos de transporte, otro factor que puede afectar la cinética de una reacción es el uso de agentes catalíticos o inhibidores, así como la velocidad de agitación. Además, para determinar la velocidad de reacción se debe de considerarse la estabilidad de los compuestos y la generación de subproductos o reacciones secundarias.

En la industria farmoquímica donde se desarrolla el presente trabajo es común que predominen sistemas complejos como los heterogéneos y las reacciones exotérmicas. Además, el uso de catalizadores es una práctica común y un adecuado patrón de agitación es determinante para favorecer el contacto entre reactivos y catalizador. Las reacciones químicas se han de proyectar a gran escala para obtener un determinado producto económicamente redituable y para el diseño de un reactor es necesario disponer de información sobre diferentes aspectos del proceso: termodinámica, cinética química, calorimetría, mecánica de fluidos, transmisión de calor, transporte de materia y economía. La Ingeniería de las reacciones químicas es la síntesis de todos estos factores con el objeto de diseñar, un reactor químico optimizando el proceso. [7]

## ➤ Operaciones Unitarias

### 1. Destilación.

La destilación es una de las operaciones unitarias más relevantes en la industria farmoquímica, ya en sus procesos se usan grandes cantidades de solventes como medio de disolución, dispersión o para purificar los productos (ver Figura 6). Mediante destilaciones repetitivas generalmente es posible alcanzar un alto grado de separación o remoción de un componente si es requerido.

Se puede definir a la destilación como la separación de constituyentes de una mezcla líquida por efecto de la vaporización parcial y subsecuente condensación, tomando ventaja de las diferencias en volatilidad de los componentes; esta operación puede ser realizada a presión atmosférica o a vacío.

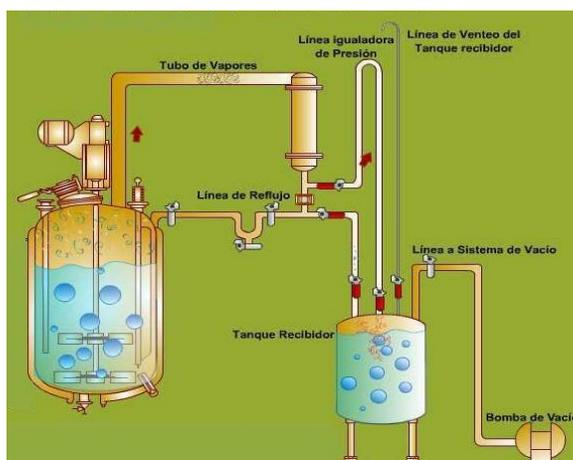


Fig. 6. Ejemplo de destilación simple.

(Fuente: Manual Interno)

En particular, en la industria farmoquímica se aplican comúnmente tres tipos de destilación, la destilación simple, la destilación fraccionada y la destilación extractiva. De esta la más común es la destilación simple por ello será la que se explica a detalle a continuación.

La destilación simple es la evaporación de un líquido en un reactor, seguida de la condensación de los vapores en el condensador. Al hacer esto el líquido de los vapores condensados (destilado) es más rico en los componentes más volátiles, el líquido que queda dentro del reactor es más rico en los solventes menos volátiles y se le llama remanente o colas de destilación. De esta manera es posible no solo remover de una mezcla un material específico sino realizar la recuperación de solventes generando ahorros a las compañías manufactureras de APIs. En la figura 6 se muestra un diagrama de proceso donde se representa la destilación simple en un reactor típico.

Es frecuente que en la industria farmoquímica las soluciones que se van a destilar contengan sales u otros líquidos no volátiles, como los cristales del producto que se esté procesando (concentrado por destilación). Por ello, a medida que se está llevando a cabo la destilación, los sólidos permanecen en el reactor y van quedando más concentrados a medida que pasa el tiempo. Esta técnica es frecuentemente utilizada en los procesos de fabricación de APIs.

## **2. Extracción**

Esta es una de las operaciones unitarias más utilizadas en los procesos de fabricación de ingredientes activos. El principio de extracción es el grado de solubilidad de componentes en una mezcla de disolventes presentes en el medio. En esta operación comúnmente existen al menos dos fases inmiscibles (sólido-líquido, líquido-líquido, o ambas), en los procesos farmoquímicos es común que ocurran simultáneamente todos los tipos de extracción y más frecuentemente en sistemas de 2 a 3 fases líquidas, ya que los procesos en etapas de purificación se encuentran en solución. Esta operación facilita la separación selectiva de compuestos a lo largo de un proceso de fabricación de APIs.

El grado de separación y eficiencia en una extracción es afectado por la temperatura ya que modifica la solubilidad y miscibilidad de un componente en otro. Como se observa en la figura Fig. 7(a), para obtener separación en un sistema de tres componentes (A, B, C) es necesario trabajar a temperaturas inferiores a  $t_4$  (Punto P). En la Fig. 7(b), se muestra la curva que representa el equilibrio de fases por concentración y miscibilidad a diferentes temperaturas. Si las sustancias que componen

la solución original se distribuyen de manera distinta entre las dos fases líquidas, se puede lograr cierto grado de separación, que puede incrementarse mediante el uso de contactos múltiples [8] como ocurre frecuentemente a nivel industrial en la manufactura de APIs. También existen factores externos que pueden afectar el desempeño de esta operación a gran escala, especialmente con agua, como lo es el pH, el mezclado y el tiempo de separación y la interacción entre componentes [9]).

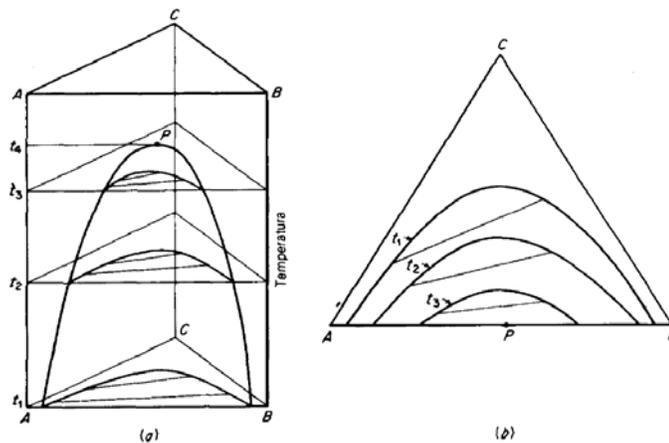


Fig. 7. Influencia de la temperatura en una mezcla ternaria (dos pares parcialmente solubles).

Fuente: Treybal, Operaciones de transferencia de masa. 2da Ed.

En la industria farmoquímica la extracción se utiliza para remover impurezas de las corrientes de proceso, esto debido a la presencia de muchos y diversos componentes en estas corrientes. Para facilitar su análisis y control se utiliza el criterio de polaridad y densidad de los componentes, es decir este criterio permite predecir y optimizar esta etapa del proceso ya que los compuestos inorgánicos tienden a encontrarse en fases polares (ej. acuosos) y los orgánicos en las fases no polares (ej. solventes orgánicos).

### 3. Cristalización.

A nivel industrial la cristalización de disoluciones es importante dada la gran variedad de materiales que se comercializan en forma cristalina, además de que se utiliza para obtener un producto farmacéutico de alta pureza. Es decir, su amplia utilización se debe a dos razones: un cristal formado a partir de una disolución impura es esencialmente puro -excepto que se formen cristales mixtos-, y la cristalización proporciona un método práctico para la obtención de sustancias químicas puras en una condición adecuada, para su envasado y su almacenamiento [10].

La cristalización se define como la formación de partículas sólidas a partir de una fase homogénea obtenida de una disolución, donde un soluto es obtenido a partir de la saturación del medio, esta saturación es inducida por diferentes medios. El fenómeno de cristalización se centra en el concepto del equilibrio en solución sobresaturada que ocurre por diversos factores, entre estos: concentración, un tercer componente (como antisolventes o siembra), temperatura. En la industria farmoquímica, se aprovecha la influencia de la temperatura para obtener la saturación de la solución y en ocasiones se utiliza la inducción por siembra.

En la industria farmoquímica un adecuado método de cristalización determinará algunas de las propiedades físicas del producto que resultan importantes para la formulación de un medicamento, como lo son el tamaño y forma cristalina, la uniformidad, la pureza y la estabilidad del fármaco. El principio de una operación efectiva de cristalización en procesos de ingredientes activos farmacéuticos se centra en obtener especialmente cierto grado de robustez y reproducibilidad de la etapa de cristalización, esta debe ser orientada a obtener la mejor calidad y rendimiento posible (producto cristalizado).

#### **4. Aislamiento por filtración.**

Este es el método más usado para la separación del producto en la industria farmoquímica y se presentan dos métodos principales dependiendo el fenómeno de separación aplicado, se tiene por efecto de succión por vacío o bien por fuerza centrífuga.

El aislamiento por filtración se puede definir como una decantación selectiva de los componentes insolubles de una mezcla bajo condiciones de gravedad artificial. Los puntos relevantes para definir apropiadamente esta operación en la fabricación de APIs, radica en la correcta selección del medio filtrante (malla), el método de filtración (a vacío o centrífugo), las técnicas de alimentación y lavado que se elijan. Este último parámetro es muy importante para la producción del principio activo ya que el comportamiento de la pasta húmeda (lecho) es propio de cada mezcla y sus componentes, sin embargo típicamente se determina experimentalmente la mejor manera de aislar el producto durante el inicio de la producción.

## 5. Secado.

En general el secado de sólidos consiste en eliminar cierta cantidad de agua u otro líquido de un material sólido, con el fin de reducir el contenido de líquido residual hasta un valor aceptablemente bajo [5]. La operación de secado se utiliza ampliamente en la industria farmoquímica y para un número importante de productos es la penúltima operación en la producción precedente a la salida del producto resultante. Es evidente que la eliminación de agua o en general de líquidos existentes en sólidos es más económica por acción mecánica (sedimentación, filtración, centrifugación, etc.) que por acción térmica. Aunque la dificultad de los medios mecánicos surge cuando los productos deben cumplir especificaciones rigurosas en cuanto a la humedad final como es el caso de los APIs. La eliminación más completa de la humedad se obtiene por evaporación y eliminación o desplazamiento de los vapores formados, es decir mediante el secado térmico, operación que es utilizada comúnmente a niveles industriales en la producción de APIs.

Cuando se va a secar un API es importante tener en cuenta el tipo de humedad del material, ya que el mecanismo del proceso de secado depende considerablemente de la forma de enlace de la humedad con el material. Se conocen dos tipos de humedad [11]:

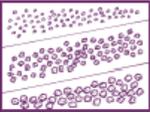
- a) Humedad no ligada. Se refiere a la humedad contenida en una sustancia que ejerce una presión de vapor en el equilibrio igual a la del líquido puro a la misma temperatura.
- b) Humedad ligada. Se refiere a la humedad contenida en una sustancia que ejerce una presión de vapor en el equilibrio menor que la del líquido puro a la misma temperatura.

De las anteriores la de mayor dificultad para ser removida es la humedad ligada y ejemplos de estos son los llamados hidratos (agua), solvatos (solventes), clatratos (reja). Existen diversos equipos de secado de acuerdo a las características del material sólido y los más comunes por su uso en la industria farmoquímica son el secador de charolas y el secador rotatorio. En resumen, las razones por las que se seca un producto son:

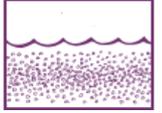
- Facilitar el manejo posterior del producto.
- Reducir el costo de embarque.
- Aumentar la capacidad de los equipos.
- Preservar los productos durante el almacenamiento y el embarque.
- Aumentar el valor o la utilidad de los productos.

## 6. Molienda.

Las materias primas y los productos de las industrias farmoquímicas requieren por lo general una adecuada preparación en la que suele intervenir el acondicionamiento del tamaño de sus partículas, típicamente obtenido por la desintegración mecánica de sólidos. Una vez que se obtienen los productos es necesario someterlos al proceso de molienda para reducir el tamaño promedio de las partículas de una muestra sólida sin alterar su naturaleza (especialmente las propiedades químicas), esto se hace con el fin de que las partículas queden del tamaño requerido por el cliente. La operación de molienda tiene gran importancia para:

- Producir mezclas uniformes. Las mezclas de varias partículas separadas tienden a clasificarse durante el transporte o el manejo debido a las diferencias en el tamaño, la forma y la densidad de las mismas. La molienda puede producir gránulos de consistencia uniforme que elimina la separación y facilita el análisis compatible. 
- Producir una gama uniforme de tamaños de partículas. La gama de tamaños de partículas del producto se puede seleccionar para satisfacer los requisitos del cliente y modificarse de acuerdo con las necesidades particulares de cada proceso. 
- Controlar el polvo. El polvo es una forma antieconómica y difícil de manipular; es posible eliminar la contaminación cruzada, la pérdida del producto y una mejor manipulación del material, controlando en la molienda la cantidad de finos que se estén produciendo. 
- Para ajustar las propiedades de flujo. Los materiales con el tamaño de partícula apropiado fluyen más fácilmente y resisten la formación de puentes -no se estanca el material granulado al fluir-, y el aglutinamiento -grumos-. En muchos casos se pueden lograr mayores velocidades de flujo y un llenado más parejo en los equipos farmacéuticos hacia donde el producto es destinado. 
- Para controlar la densidad (bulk) de la masa. Es posible que se prefiera una mayor densidad en masa para los fines de almacenamiento, transporte o envasado. Generalmente, se puede lograr y controlar los aumentos en la densidad de la masa, dentro de ciertos límites. 

- Para mejorar los índices de disolución y dispersión. Con el tamaño de partícula apropiado, el material se disolverá o dispersará con mayor facilidad y rapidez. Por ejemplo, los materiales granulados absorben líquidos más rápidamente que la mayoría de los polvos, esto es relevante para la preparación de formas farmacéuticas como soluciones o suspensiones. [12]



## 7. Envasado.

Esta operación generalmente se lleva a cabo de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPs), y con ello asegurar que se cumplan con todos los requerimientos que brinden la protección deseada para su almacenamiento y transporte. El principal riesgo que existe por un mal manejo de un producto es una exposición del mismo.

En resumen, el número de operaciones en la manufactura de APIs dependerá de la complejidad de cada proceso. Las operaciones mostradas en esta sección corresponden a las usualmente encontradas en los procesos de fabricación de ingredientes activos farmacéuticos en plantas farmoquímicas.

### **1.1.10. Variables de Proceso.**

Para entender y delimitar el presente trabajo es necesario identificar las variables que son prioritarias para el diseño y control de los procesos manufactura de APIs. Como se describió en el apartado anterior, un proceso farmoquímico se compone de una serie de operaciones de proceso en un orden y una secuencia específicos, que junto con el tipo y características de las materias primas y la variación de los parámetros de operación -como presión, temperatura o concentración- determinan la calidad de los productos que se obtienen.

En particular, la selección de las materias primas, solventes y reactivos, así como las características específicas de los mismos inciden en el balance másico y volumétrico del proceso mismo, lo cual tiene relación con el dimensionamiento de equipos a utilizar y la factibilidad de operación al llegar a escalas industriales, factor que afecta la capacidad productiva y aspectos económicos. Además, la interacción de compuestos y su estabilidad determinan el grado de seguridad operacional del proceso. Esto conlleva a definir a cada uno de estos factores como las variables de proceso en una empresa farmoquímica y la combinación de estas variables determina si un proceso es elegible para ser ejecutado y desarrollado; es decir, una adecuada selección de las variables proporciona ciertas garantías de operatividad y robustez, adicionales al propósito del beneficio económico para asegurar su permanencia.

Por ende, al interior de una empresa se pueden definir las variables de proceso más importantes que permiten modelar sus procesos farmoquímicos. En el caso de la empresa donde se desarrolló el trabajo, además de la definición de las variables de proceso más importantes como se mencionó antes se han establecido criterios de calidad fundamentales con base a la gestión de la calidad de la propia empresa, estos son Seguridad, Calidad y Rentabilidad.

En resumen, una variable de proceso se definirá entonces como: aquella(s) variable(s) donde una diferencia en el valor de un parámetro(s) modifica o afecta el proceso de fabricación de un ingrediente activo y por lo tanto tiene un impacto en los criterios de seguridad, calidad y rentabilidad. Una variable de proceso debe de estar sujeta a análisis y control para encontrar el mejor desempeño en la ejecución productiva.

Con base en lo anterior, en la industria donde se desarrolló este trabajo se ha establecido la siguiente clasificación de variables de proceso, tomando como base el impacto sobre el diseño del proceso.

- **Nivel I. Esquema sintético.**

Se identifican dos especies de variables de proceso. La primera especie y más elemental es la ruta sintética o reacción química, donde se especifican los medios de reacción -materias primas, productos intermedios, productos finales y subproductos-, así como las condiciones especiales para que esta ocurra y las cantidades estequiométricas. La segunda especie engloba a los parámetros físicos de operación que describen las condiciones en las que se llevan a cabo las operaciones del proceso para que ocurra la transformación o purificación. A continuación se explica cada una de ellas.

**Ruta Sintética:** La clasificación de los materiales que participan en un proceso farmoquímico y su control resultan relevantes cuando se habla de desempeño, puesto que pequeñas variaciones en sus atributos pueden afectar el resultado de este severamente. Por esta razón se debe hacer una distinción entre las materias primas clave (regularmente las que contribuyen con masa a la molécula como en el caso del Key Raw Material), reactivos, catalizadores, solventes y los materiales auxiliares. También es importante conocer la naturaleza y propiedades de los productos secundarios e intermedios ya que inciden en el proceso a ser implementado.

**Parámetros físicos de operación:** Las variables que determinan los parámetros físicos de operación son:

*Presión:* La presión es una fuerza por unidad de superficie. Este parámetro puede llegar a tener efectos directos o indirectos en el valor de las variables del proceso, como la composición de una mezcla en el proceso de destilación, dando como resultado una afectación a la pureza de los productos -fuera de especificación-.

*Temperatura:* La temperatura se define como la cantidad de calor expresada en grados y que contiene un cuerpo. Esta es una de las variables de mayor importancia en los procesos farmoquímicos, por ejemplo puede actuar como agente catalizador o simplemente como agente modificador de algunas propiedades físicas de gases y líquidos.

*Concentración:* La concentración de una solución se define como la relación entre la cantidad de soluto y la cantidad de disolvente. La concentración de reactivos en una mezcla de reacción puede tener un efecto sobre dicho proceso de transformación, esto es en la velocidad de generación de productos y subproductos, incluso en la generación o no de los mismos u otros.

En resumen, la modificación de las variables de proceso del Nivel I puede alterar el desempeño de un proceso, desde la posibilidad de afectar los atributos de calidad del producto, hasta la generación de un subproducto no deseado a nivel industrial, lo cual comprometería la seguridad e irremediablemente afecta la rentabilidad del proceso.

▪ **Nivel II. Operaciones de proceso:**

En este nivel se considera la influencia de las propiedades de los componentes en la selección del tipo de operaciones unitarias, de los sistemas en las reacciones y operaciones adicionales. La complejidad de las operaciones de proceso radica en los fenómenos que toman lugar al mismo tiempo o bien están encadenados al ocurrir la interacción de sus componentes, esto está regido por la naturaleza y propiedades de las sustancias que participan en un proceso farmoquímico. Por ende, las propiedades de las sustancias que conforman una mezcla de proceso son relevantes para la selección del tipo de operaciones unitarias y los parámetros de operación que pueden modificarse para la optimización de este. Antes de definir las variables de este nivel es importante listar algunas de las propiedades de las materias primas o productos intermedios para la fabricación de APIs, que más frecuentemente influyen el tipo de operación en un proceso:

**Propiedades Físicas:**

- Intrínsecas: masa, volumen, densidad, viscosidad, solubilidad, presión vapor, etc.
- De estado: temperaturas de ebullición o evaporación, congelamiento o fusión, sublimación.
- Coligativas: Abatimiento de punto crioscópico y de la presión vapor.

**Propiedades Químicas:** Acidez, alcalinidad, polaridad, reactividad, las energéticas y de equilibrio termodinámico, etc.

**Propiedades del sistema:** Además de las propiedades antes citadas, se deben de considerar las propiedades del sistema de reacción o del sistema de síntesis del API. Estas se conocen coloquialmente como Propiedades del Sistema y pueden ser:

- Homogéneo o Heterogéneo
- Exotérmico o Endotérmico.

Por tanto, se debe de tomar en cuenta que en las operaciones unitarias de procesos farmoquímicos se presentan los tres fenómenos de transporte, y para cada uno de ellos se presentan algunas operaciones unitarias, que son clásicas en este tipo de procesos. A continuación se listan las más comunes:

1. Transporte de masa o difusión (secado, destilación, extracción, cristalización, absorción, adsorción, etc.).
2. Transporte de calor (secado, evaporación, etc.).
3. Transporte de momentum (flujo de fluidos, sedimentación, mezclado, etc.).

En el caso particular de cada proceso una variable puede tener mayor impacto en el desarrollo del mismo; es decir, variables como la presión, la temperatura o la concentración, influyen las propiedades de los componentes de una mezcla e intervienen en las operaciones unitarias. De manera que este conocimiento permite identificar mejores oportunidades de éxito seleccionando los parámetros de operación y orientarlos hacia un mejor desempeño, e impactar en aspectos de seguridad, calidad o rentabilidad.

En resumen, para moldear y/o controlar adecuadamente un proceso, el conocimiento de las propiedades de los componentes y su comportamiento –Nivel II-, en relación a las variables expuestas en el Nivel I es de vital importancia ya que permite seleccionar el tipo de operación de proceso más adecuado para obtener un óptimo desempeño.

### **Nivel III. Equipo de Proceso**

Se define a un Equipo de Proceso como el equipo principal donde se lleva a cabo la reacción, la separación y/o la purificación del producto. En una empresa farmoquímica, los equipos de proceso generalmente son reactores, destiladores, extractores, cristalizadores, filtros, secadores, molinos. Es importante señalar que en la industria farmoquímica los reactores multipropósito predominan como unidades de proceso, ya que en un mismo equipo pueden desarrollarse operaciones de reacción, extracción, destilación, cristalización y típicamente cuentan con equipos periféricos o conexiones directas para los equipos de aislamiento (filtros) y secado. En este contexto, se reconocen variables que influyen la adecuada selección de los equipos de procesos farmoquímicos, como lo son la compatibilidad con el material de construcción (MOC), la capacidad, la configuración y servicios como puntos principales. En la siguiente figura se muestran representaciones de algunos de los equipos antes mencionados.



Fig. 8. Equipos de proceso principales en la industria farmoquímica  
(Fuente: Manual Pfaudler Reactor Systems)

A continuación se explican cada una de las variables que se consideran para la elección de equipo de proceso y equipos auxiliares.

**Compatibilidad MOC (Material of construction):** En la industria farmoquímica, los materiales de construcción predominante de los equipos de proceso son el acero inoxidable y el Hastelloy, también se utilizan los recubiertos como el acero vidriado o teflonado, y los materiales menos frecuentemente son el acero al carbón y los plásticos. Estos materiales cubren la mayor parte del espectro de compatibilidad con los agentes químicos y la mayoría pueden resistir condiciones supercríticas de presión y temperatura. En general, estos materiales se pueden agrupar de la siguiente manera:

- Metálicos: Acero al carbón, Acero Inoxidable y Acero Hastelloy
- No Metálicos: Acero vidriado, recubiertos plásticos o teflonados.

Típicamente los primeros se usan para mezclas generales de carácter ligeramente ácidos a básicos fuertes y los segundos se utilizan en condiciones de ligeramente básicas a ácidas fuertes. Existen diversos manuales que permiten hacer una adecuada selección del equipo de proceso a utilizar en la etapa específica del proceso.

Cuando se va a implementar un proceso se debe conocer la naturaleza y compatibilidad química de los compuestos que participan en él, así como la interacción de los mismos y que ocurrirá a lo largo de cada etapa de proceso. La finalidad de esto es identificar aquellos equipos de proceso que son compatibles a las sustancias involucradas, de otro modo se corre el riesgo de afectación al equipo o al producto que se fabrica. Una vez que se ha definido el equipo que se requiere, que se ha revisado el material del que está hecho y que se ha revisado la compatibilidad con los compuestos, además de

las interacciones a lo largo de la etapa del proceso y las operaciones que tengan lugar en el mismo equipo, se deben de considerar los siguientes aspectos relacionados a los equipos de proceso:

**a) Capacidad de Operación:** La capacidad de operación de un equipo está en función de las dimensiones del mismo, en la industria típicamente se encuentran tamaños nominales de volumen desde 100, 300, 500, 1000 y hasta 4000 Gal. Cuando se considera la optimización de un proceso ya se cuenta con equipos instalados, por esta razón es importante conocer los datos técnicos que integran las capacidades de operación (volumen mínimo de operación y volumen máximo de operación). Estos datos regularmente se encuentran disponibles en las hojas de datos técnicos y sirven de base para el dimensionamiento de operaciones y más específicamente del tamaño de lote, variable que juega un papel muy importante cuando se requiere más de una unidad de proceso (dos o más reactores).

**b) Configuración:** La configuración de los equipos resulta relevante cuando se trata de reproducir resultados de un proceso químico, en especial cuando se escala un proceso. En este sentido, en la mayoría de las reacciones críticas (alto potencial de formar impurezas) la configuración del equipo es uno de los factores más importantes si se desea un desempeño satisfactorio. El equipo que típicamente se configura es un reactor, por ser el equipo de mayor demanda al utilizarse para más de una operación de proceso. Por ello, para los reactores se tienen como parámetros de configuración los siguientes:

- ✓ Configuración del sistema de agitación: Lo compone el tipo, forma y dimensión del agitador llamado también impulsor, la potencia del motor, los baffles y o ticklers (impulsores de bajo nivel), las magnitudes a obtener están en función del patrón de turbulencia (Número de Reynolds), de capacidad de bombeo y velocidad periférica (Tip Speed) por mencionar algunos. En la figura 9 se muestra de manera resumida la aplicación recomendada para algunos tipos de agitadores hallados muy frecuentemente en los reactores de la industria farmoquímica.

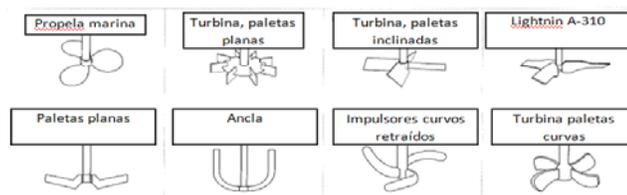


Fig. 9. Tipo de impulsores más comunes.  
Fuente: The Pilot Plant Real Book, 2002.

- ✓ Configuración del sistema de enfriamiento: Este sistema está compuesto por equipos de transferencia de calor y se complementa con la capacidad de flujo y de enfriamiento de los sistemas auxiliares. Generalmente se utilizan fluidos como salmuera normal, salmuera especial o criogénicos como el metanol superenfriado, como agentes de enfriamiento.
- ✓ Configuración de servicios y control: En este rubro se encuentran los servicios típicos como nitrógeno, vacío, servicio de calentamiento y los dispositivos de control de la operación (arreglo de válvulas, mirillas, tubo de vapores, condensadores y trampas, tanques, filtros, indicadores, etc.). En la Fig. 10 se muestra un ejemplo de diagrama de equipo para un reactor típico y sus periféricos.

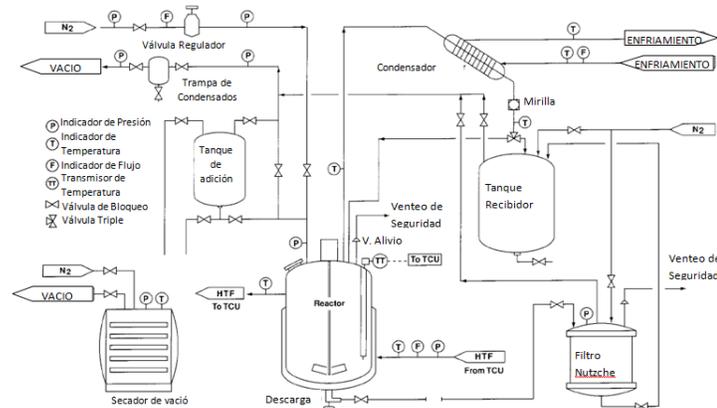


Fig. 10. Diagrama simplificado de tuberías e instrumentación para un reactor típico.  
(Fuente: Manual Interno)

**c) Dispositivos de Seguridad:** En esta categoría se incluye el uso de dispositivos para evitar un daño a las instalaciones y para tener una operación segura, entre los dispositivos de seguridad están las válvulas check, discos de ruptura (Fig.11), catch tank, arrestaflamas e incluso Bunkers cuando se trata de instalaciones de mayor riesgo como hidrogenadores y equipos a alta presión (Fig. 12).

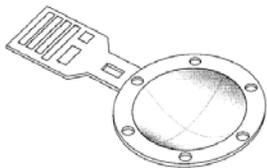


Fig. 11. Disco de ruptura típico.  
(Fuente: The Pilot Plant Real Book, 2002)



Fig. 12. Planta de Hidrogenación y sistemas de alta presión  
(Fuente: Knutsford Integrated Services Ltd, Manual de Servicios)

#### ▪ **Nivel IV: Tipo de Proceso o Status de la tecnología**

Se entiende por tecnología de un producto al conjunto de pasos (etapas), reacción y/u operaciones unitarias que se llevan a cabo en un proceso farmoquímico y todos los complementos que le acompañan.

En todo momento existe el interés del propietario de la patente o de la síntesis, por mantener el control sobre las decisiones de cambio o mejora. En este sentido, en la industria farmoquímica para la que se desarrolló este trabajo las tecnologías de los diferentes APIs se clasifican en:

- ✓ Procesos Nuevos Desarrollos o Desarrollos Tempranos. La tecnología pertenece al grupo y puede ser adaptada, explorada o modificada dentro de los lineamientos de la compañía a favor de mejorar su desempeño, el nivel de conocimiento resulta ser el mayor de todos los casos.
- ✓ Procesos Alternos, en Optimización o por ser Definidos. La tecnología puede o no pertenecer al grupo, se tiene una clara línea de necesidades y estrategias para la aprobación de los cambios ante el órgano regulador o está en proceso de definición por lo que la optimización es viable aunque con algunas limitaciones.
- ✓ Procesos Existentes o Comerciales. La tecnología puede o no pertenece al grupo y de acuerdo a las necesidades (por su extensión) el proyecto de mejora puede ser direccionado a un proceso alternativo o bien ser considerado a la evaluación y aplicación paulatina de mejoras.
- ✓ Procesos Maquila para terceros. Normalmente la tecnología no pertenece a la compañía y es más bien una reproducción de acuerdo a los requerimientos del cliente, quien es o en su defecto representa los intereses del ente regulador.

Es importante resaltar que la pertenencia o no de la tecnología y el estado de certificación o aprobación regulatoria que tengan cada uno de estos, dicta el grado de libertad que se tiene para modificar o adaptar un proceso antes o durante su implementación. Esta libertad se agota al pasar de los procesos llamados nuevos desarrollos -que son elegibles para ser modificados en todos los niveles-, a los procesos comerciales -donde la modificación de algún parámetro está sujeta tanto a

procedimientos internos como a los del órgano regulador para poder ser considerados ejecutables en planta-.

En retrospectiva, las variables de proceso expuestas anteriormente tienen el potencial de ser usadas a favor de un mejor diseño del proceso y se debe considerar que cualquier modificación deberá tener como premisa no afectar el producto. Es decir, proporcionar una mejora sustentable del proceso manteniendo la integridad del producto, siempre considerando el entorno regulatorio y sobre todo alineado a los criterios de Seguridad, Calidad y Rentabilidad.

En resumen, existe una interrelación de las variables de proceso que da como resultado una elección de la tecnología de producto farmoquímico. Como consecuencia se tendrán los resultados esperados respecto del enfoque productivo y que pueden ser estudiados con anticipación antes de ser ejecutados en las instalaciones piloto o productivas. Además, el realizar un diagnóstico en todos los niveles anteriormente expuestos permite identificar optimizaciones potenciales (a corto, mediano o largo plazo). Actualmente el diagnóstico anterior se lleva a cabo con el uso de herramientas de simulación (simples o tan complejas como se disponga de recursos), lo que permite proponer una adecuada implementación del proceso y mejorar el aprovechamiento de recursos de la empresa. En la figura 15 se muestran esquemáticamente las variables de proceso y los elementos de evaluación para alcanzar un proceso balanceado.

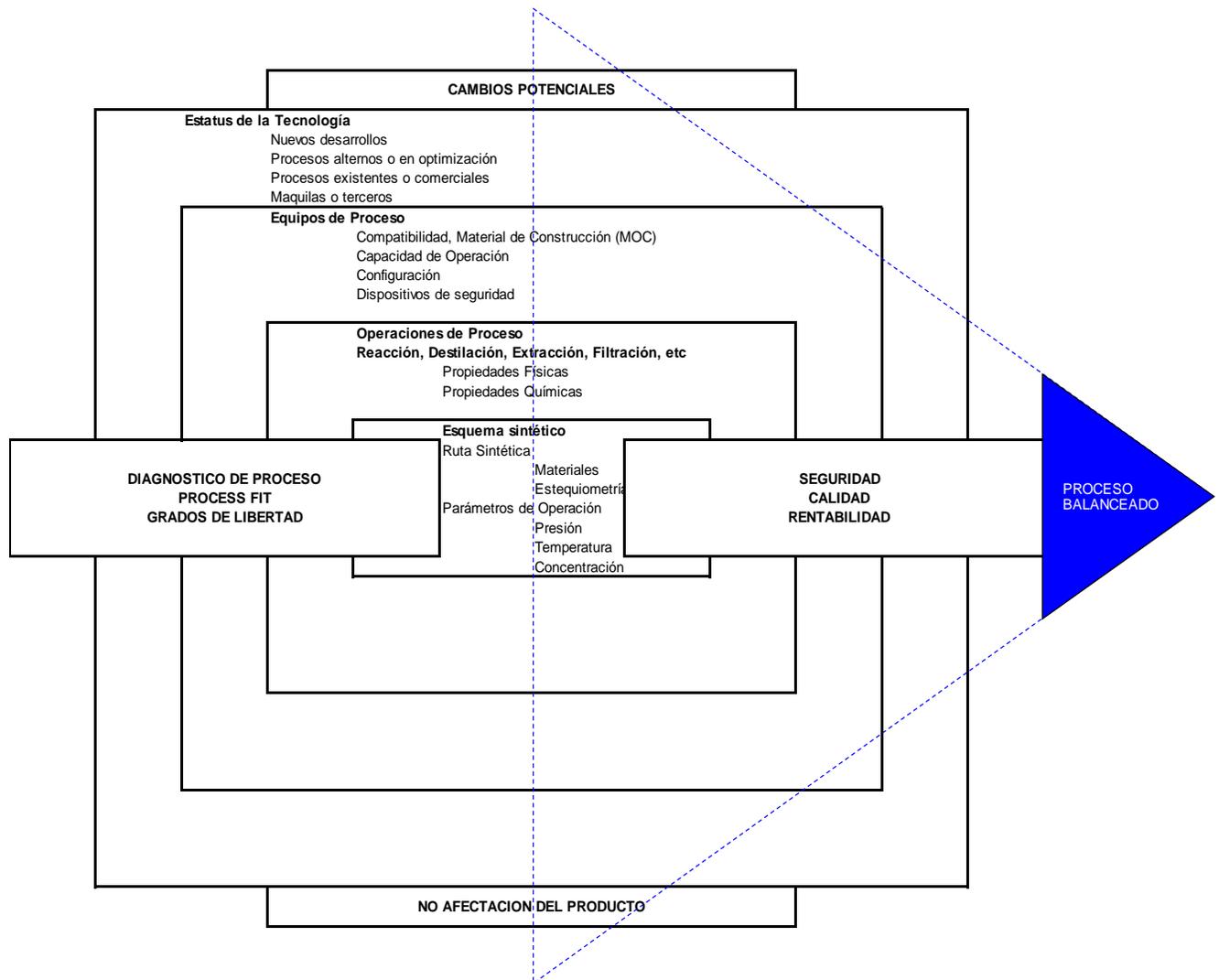


Fig. 13. Variables de proceso y elementos de valor en una tecnología de Ingredientes Activos farmacéuticos  
(Fuente: Propia)

## **1.2. Diagnóstico de Proceso**

Cuando se desea evaluar un proceso, el equipo responsable de dicha acción se cuestiona sobre el producto y el proceso, tratando de contestar preguntas como: ¿Cuál será el desempeño del diseño actual?, ¿se tiene lo necesario en la compañía para ejecutarlo?, ¿alcanzará este diseño para cubrir una demanda importante?, ¿se cumple el objetivo de costo?. Posteriormente el equipo se preguntaría si se tiene la capacidad para hacerlo, si se pueden conseguir los materiales necesarios, si se cuentan con los equipos suficientes y si necesitará algo adicional a lo que ya tiene. Por último, con el análisis de toda esta información el equipo se preguntará si es la mejor manera de hacerlo. Es decir, usando estas preguntas se puede traer a discusión un punto muy relevante para la optimización de Procesos, el análisis de efectividad de Procesos o Diagnóstico de Procesos.

En particular, cuando se realiza el diagnóstico de un proceso químico se trata de visualizar si se cuenta con todo lo necesario para poder llevar a cabo el proyecto, si se necesitará algo adicional, si existe una manera de adecuarlo a lo que se tiene, pero en este análisis debería preguntarse si es la mejor manera de obtenerlo sin afectar el producto. Es decir, cuando se analizan los elementos adecuados es posible estimar objetivamente que tan eficiente es ó será el proceso y será posible hacer un diagnóstico efectivo. Este es el punto de partida de la asimilación de una tecnología.

A continuación se presentan elementos y herramientas propuestas para hacer un diagnóstico efectivo de un proceso de producción de Ingredientes Activos Farmacéuticos para una planta farmoquímica cuya operación consta del uso de equipos multipropósito.

### **1.2.1. Descripción del diagnóstico de proceso**

El diagnóstico alude en general al análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias. Es decir, el diagnóstico es el resultado de la integración simultánea de múltiples datos procedentes de diversas fuentes informativas. Esta determinación se realiza sobre la base de datos y hechos recogidos y ordenados sistemáticamente que permiten evaluar mejor qué es lo que está pasando o lo que se podría obtener de diferentes situaciones. Es decir, como resultado del diagnóstico de un proceso es posible definir cuáles son los parámetros y por ende las variables que se pueden modificar o ajustar, cuáles son las operaciones unitarias, como controlar las reacciones, y que operaciones adicionales se deben de llevar a cabo.

En este sentido, diversos autores proponen metodologías para evaluar proyectos productivos, la mayoría de estos se centran en diagnósticos o evaluaciones puestas en el análisis financiero como elemento de valor, sin embargo para una planta farmoquímica existen variables específicas que proporcionarán una mayor certidumbre de la operatividad en las instalaciones existentes, estas variables específicas son muy particulares cuando se trata de procesos químicos complejos como lo son los de ingredientes activos.

### **1.2.2. Herramientas de diagnóstico de proceso**

Para alcanzar un adecuado análisis a un proceso, se debe contar con herramientas de fácil asimilación para la compañía y los elementos adecuados para representarlo, en base a la experiencia se considera que se deben cubrir al menos los siguientes tópicos, la mayoría contenidos en un paquete de transferencia de tecnología u obtenidos de la producción disponible y si es conducente la aplicación de alguna metodología. A continuación se presentan los tópicos más relevantes para el diagnóstico y asimilación de un proceso de fabricación de APIs en una planta farmoquímica:

- Diagrama de Flujo: Representación gráfica del orden secuencial del proceso, materiales involucrados, condiciones del proceso y rendimiento.
- Esquema sintético, reacciones primarias y secundarias
- Resumen de estabilidad química y Compatibilidad Química con los Materiales de Construcción (MOC) de los equipos típicos de proceso: Notas de Seguridad
- Información financiera –Si está disponible-Costos directos, costos indirectos y objetivo de costo de mercado, esta es normalmente integrado al interior de la compañía y difícilmente se observa en un paquete de transferencia.

Las herramientas básicas para el diagnóstico y asimilación de un proceso se integran a partir de elementos de información contenida en el paquete tecnológico o paquete de transferencia de tecnología y se desarrollaron al interior de la compañía, estos se incluyen en la siguiente tabla.

Tabla 4. Herramientas de Diagnóstico de Proceso

HERRAMIENTA	CONSISTE EN:	ELEMENTOS DE ANALISIS
Balance de Masa:	Dimensionamiento volumétrico y másico del proceso.	Mapeo de Proceso Entradas = Salidas + Acumulación (si aplica).
Ciclo de Tiempos:	Estimación de tiempos de operación. Determinar el ciclo de tiempos esperado y diseñar campañas.	Diagramas de Gantt o cronológico Estimación conceptual en base a experiencia
Identificación de puntos críticos	Señalar los puntos más sensibles del proceso ante una falla o desviación del rango permitido y sus consecuencias	Observación de lotes demo por grupos de expertos, discusión técnica, análisis numéricos y experimentos pueden ser necesarios
Análisis de riesgos	Identificar riesgos potenciales al personal, a las instalaciones o al medio ambiente	Análisis de las operaciones de proceso. Hojas de Seguridad MSDS. Calorimetría. What if.
Requerimientos Especiales	Identificar la necesidad de nuevas instalaciones o equipos para operación, contención, incluso más personal o capacitación especializada.	Ingeniería conceptual Recurso humano Capacitación
Análisis de costo	Contraste de costo respecto al precio de mercado, El costo es estimado a partir de la cuota de insumos y servicios que utiliza el proceso que se analiza.	Costos Directos Costos Indirectos Costo Objetivo
Escenarios de producción	Es la proyección de los escenarios de producción en base a la demanda y capacidad disponible de producción, sirve como elemento para la toma de decisiones.	Uso de equipos u ocupación de planta Ciclo de tiempos Información logística y tráfico de materiales Fechas y velocidad de entrega

(Fuente: Propia)

A partir de la información anterior es posible crear escenarios de producción en diferentes escalas, esto proporciona una ventaja estratégica en función de la demanda esperada del producto. Lo anterior se vuelve fundamental para alcanzar un Diagnóstico Integral, que conlleva a que todo el personal responsable se involucre en establecer un diagnóstico integral de la tecnología pero sobre todo es relevante para la toma de decisiones.

### 1.2.3. Del diagnóstico a la mejora del proceso

Es aquí donde se centra la discusión de que lo anteriormente expuesto proporciona el nivel básico para diagnosticar la eficiencia de un proceso -propuesto o concurrente-. El siguiente paso será entonces, identificar las etapas que pueden ser mejoradas y finalmente ajustar el proceso de acuerdo a las necesidades, capacidades y recursos disponibles en la compañía. A esto se le llama *process fit* o ajuste de proceso, esta actividad va de la mano con involucrar y comprometer al personal clave de una compañía para garantizar que todas las necesidades pueden ser cubiertas haciendo diagnósticos efectivos, para finalmente ajustar el proceso final con la selección de variables y operaciones que permitan un adecuado desempeño, teniendo como meta que el proceso propuesto sea el óptimo.

En lo general es de gran utilidad el realizar esquemas o diagramas comparativos para documentar el proceso bajo condiciones actuales contra el mejorado, con la finalidad de identificar las *brechas* entre estos y la capacidad de producción requerida. En base al análisis de la compañía la demanda de los productos es incierta y fluctuante, los equipos utilizados son multipropósito, por lo que la búsqueda de mejoras se centra en la generación de procesos eficientes (Seguros, que generen productos de calidad y Rentables), que además maximicen la utilización de los equipos (ocupación volumétrica y tiempo de uso) y reduzcan el volumen muerto o los tiempos muertos que no son aprovechados en un ciclo de tiempos y estos recursos ahorrados sean re-direccionados a otros procesos. Estos conceptos deben ser armonizados con la provisión de flexibilidad (centrada en el proceso) ya que la ejecución o programación de líneas de producción puede encontrar caminos más eficientes a partir análisis de logística en la cadena de valor. Para reducir los costos los procesos deben diseñarse y operarse de modo que sean eficientes, usando un riguroso análisis de los procesos que toma en consideración la fuerza de trabajo, métodos, desperdicio o reelaboración, gastos generales y otros factores para reducir el costo unitario del servicio o producto.[13]

Como se mencionó anteriormente el cliente ante un periodo de exclusividad detona una demanda muy importante a ser satisfecha en el corto plazo, adicionalmente la compañía no debe de dejar de proveer los otros productos a menos que sea decisivo, por lo que centrar la mejora por flexibilidad en el proceso (ciclo de tiempos balanceado) aunado a una capacidad eficientemente utilizada (volumenes balanceados) favorece sus intereses.

Generalmente toda la información de una compañía relacionada con la manufactura del producto es integrada en un documento maestro denominado DMF (Drug Master File) en la cual se integra una sección específica para el API, en este documento se incluyen en detalle desde la lista de proveedores de materias primas (Insumos), especificaciones de materiales, controles del proceso, esquema sintético, impurezas relacionadas, métodos analíticos hasta una sección denominada Descripción Detallada del Proceso (DPD, Detailed Process Description), de manera que se debe proporcionar la forma específica en la que las operaciones y parámetros del proceso se aplican para obtener el producto; en este punto se está informando la formulación de fabricación por lo que es considerada una *regla de oro* y el control de cambios al proceso de manufactura es una de las fronteras más importantes cuando se desea mejorar un proceso.

El nuevo enfoque discutido en la sección de entorno de producción de APIs, específicamente en el área de Calidad, y el nuevo enfoque del desarrollo efectivo de procesos basado en el conocimiento científico son el mejor medio para trascender las fronteras del control de cambios y con ello mejorar la productividad del proceso. Es decir, es posible no solo proyectar resultados o identificar cuellos de botella sino que se obtiene conocimiento sobre la tecnología del proceso que finalmente llegará al hacer los cuestionamientos adecuados para su optimización. El punto anterior es actualmente un trend-topic en el entorno regulatorio de la industria farmacéutica, ya que la exigencia de un mayor nivel de conocimiento tecnológico se ha tornado fundamental para el otorgamiento de mayor flexibilidad en la optimización de procesos y su aprobación por parte de los órganos reguladores más importantes a nivel mundial (FDA, WHO, PMA, etc.).

## **1.3. Optimización de Procesos de Fabricación de Ingredientes Activos Farmacéuticos**

### **1.3.1. Optimización**

El concepto de optimización de procesos converge en diversas disciplinas y se refiere al método de ajustar un proceso de manera que se optimiza un conjunto determinado de parámetros sin violar alguna restricción. En palabras más simples optimizar se refiere a buscar la mejor manera de realizar una actividad con la menor cantidad de recursos, es decir incrementar su productividad o eficiencia.

En la industria química, buscar la mejor manera de fabricar un producto conlleva principalmente a obtener el mayor rendimiento con el menor número de recursos disponibles y las restricciones en ocasiones son moldeables. A diferencia de éstas, las industrias farmoquímicas se encuentran inmersas en un alto grado de control y cumplimiento documental y regulatorio lo que restringe aún más el trabajo con las restricciones.

El concepto de optimización para el propósito de la compañía se refiere a la mejora de la productividad o eficiencia de los procesos basado en los tres imperativos estratégicos, Seguridad, Calidad y Rentabilidad, donde el proceso optimizado ha de minimizar los riesgos (daños, fallas y pérdidas), en cumplimiento de estándares (especificaciones y regulaciones) y además proporcionando una ventaja competitiva para la compañía.

Es así que la productividad o eficiencia para el presente trabajo es abordada desde tres aspectos principales:

- Robustez del Proceso: medida en base a la reducción de incidencias de falla.
- Capacidad de producción: traducida en la velocidad de producción (Kg/día) y eficiencia de ocupación de equipos (volumen).
- Costo de Manufactura: Costo Directo y Costo Indirecto.

### 1.3.2. Procesos Batch en la industria farmoquímica

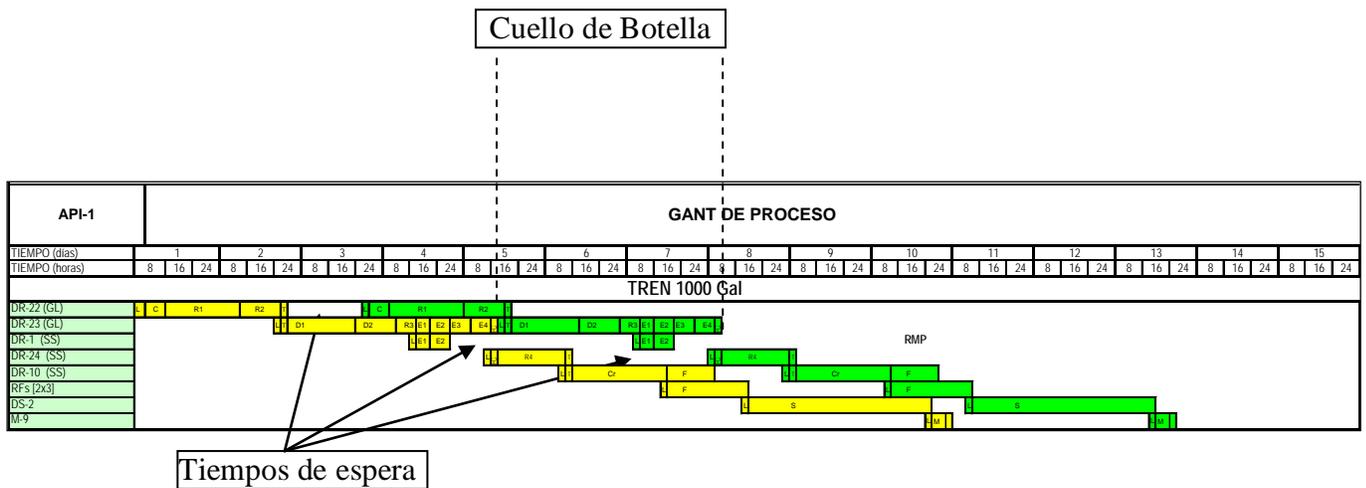
La manufactura de productos químicos es realizada usando dos tipos de procesos, los batch (por lote) o continuos. Los procesos continuos requieren un flujo constante de alimentación de materias primas a los equipos de proceso al tiempo que se obtiene una salida continua de producto. Un proceso por lote o batch el cual es usado muy frecuentemente en la manufactura de químicos requiere una introducción intermitente de varias materias primas, variando condiciones de proceso en los equipos y diferentes métodos de remoción. En el procesamiento batch regularmente existen pausas para la adición de materias primas-reactivos, controles de proceso o limpieza, entre cada etapa existen operaciones intermitentes y se aplican diversas técnicas de remoción de efluentes, por lo tanto las emisiones o salidas de los procesos batch son substancialmente muy diferentes a las de los procesos continuos [14]. La producción en batch es la que se usa en la manufactura de APIs, donde este se obtiene etapa por etapa realizando una serie de operaciones.

En la producción en batch cada proceso o producto sigue la misma secuencia de operaciones por unidad de proceso, por lo que se usan los mismos equipos y ello conlleva a que es más susceptible de un mayor control. A continuación se listan los niveles de diseño para plantas batch multipropósito.

- Diseño de planta:
  - Opciones en los tipos de equipos, volúmenes y especificaciones
  - Opción en las políticas de flujos o transferencias y almacenamiento
- Diseño del proceso:
  - Selección de los equipos disponibles
  - Ubicación de operaciones a las unidades de equipo
- Operación de Planta:
  - Tipo de campaña y duración
  - Secuencia de productos y programación
- Cuellos de botella:
  - La localización de volúmenes de ocupación influencia la velocidad de producción, sin embargo una mayor velocidad de producción puede resultar en un inefectivo uso de unidades de equipo individuales, por ejemplo no se encuentran utilizadas todo el tiempo. La unidad donde el grado de capacidad de uso es el máximo define el cuello de volumen y la unidad con el tiempo de proceso más largo define el cuello de tiempo.

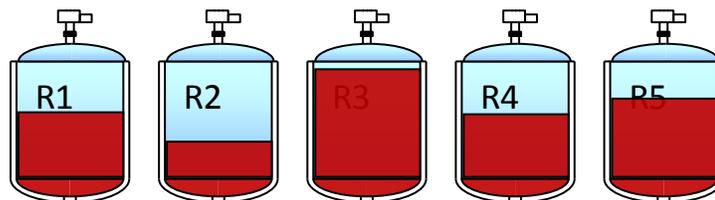
Un cuello de botella se define como un recurso de restricción de capacidad (CCR) cuya capacidad disponible limita la aptitud de la organización para satisfacer el volumen de producto [13], aplicado al análisis de procesos batch se identifica como la etapa o actividad del proceso que representa una restricción de la capacidad potencial de éste, puede estar dado por volumen o tiempo.

En la siguiente figura se muestra un Diagrama de Gantt de la programación de un API, esta herramienta es útil para identificar los cuellos de botella de tiempo, como se observa el equipo (o etapa) que define el ciclo de tiempo es la más limitada y representa el cuello de botella.



**Fig. 14. Ciclo de tiempo o diagrama Gantt de proceso**  
(Fuente: Propia)

Además, el equipo (o etapa) que muestra el mayor volumen de ocupación (Máximo volumen en proceso/Capacidad de volumen) es el que lo limita, también representa un cuello de botella como se observa en la siguiente figura.



**Fig. 15. Diagrama Esquemático de Volumen máximo de Ocupación de Equipos**  
(Fuente: Propia)

En una determinada línea de producción, cuando la ocupación de un reactor se encuentra al 100%, el tamaño de lote no puede incrementarse con un incremento lineal de la capacidad del equipo de proceso. Otros recursos que también pueden limitar la capacidad de producción son:

- Disponibilidad de Materias primas

- Disponibilidad de Servicios

- Tamaño de tanques de almacenamiento o almacén de intermedios

- Recurso Humano (Mano de Obra)

En la mayoría de los casos la disponibilidad de recursos tendrán un impacto en la programación de la producción, por lo tanto se crearán más cuellos de botella si no son eliminados o previstos. Cuando un cuello de botella es optimizado, un nuevo cuello de botella aparecerá, es por esto que el análisis riguroso del proceso basado en el efecto de estos movimientos nos ayudará a ir retroalimentando los ajustes requeridos para un adecuado resultado final.

En la manufactura de un API existen implicaciones específicas en el diseño y operación del procesos de fabricación, estas incluyen el control de la calidad y rastreabilidad en cada lote de fabricación, el control del riesgo, la demanda volátil, la diversidad de productos, la demanda de procesos seguros, documentados, repetibles, eficientes y que cumplan los requerimientos regulatorios; desde que el desarrollo de un fármaco inicia con pequeñas cantidades de producto -regularmente de 3 lotes representativos- y el corto periodo de tiempo que se dispone para entregarlo, por lo tanto la incertidumbre que conlleva la demanda inicial del mismo. Estos aspectos además de los otros citados en este apartado sustentan el hecho de que los procesos batch ofrecen muchas ventajas sobre la producción continua en la manufactura de ingredientes activos, sobre todo por el control que se puede tener de la manufactura por unidades de proceso, de las cargas de materia prima y otros aditivos para asegurar la calidad del producto final, además de la adaptabilidad a fluctuaciones de la demanda.

Sin embargo el mejorar la productividad de los procesos de manufactura en batch en la industria farmoquímica representa un reto significativo en el entorno regulado en el que se desarrolla. A continuación se muestra un resumen de los aspectos más relevantes del diseño de procesos batch en la fabricación de ingredientes activos, sus instalaciones y enfoques para mejorar la productividad.

### 1.3.3. Estrategias de mejora de procesos batch

#### **Incremento de la Productividad:**

La productividad de un proceso batch se puede incrementar eliminando los cuellos de botella, de tiempo y/o volumen. Estos pueden ser eliminados cambiando el tiempo de operaciones individuales, especialmente la que limita al ciclo de tiempo o cambiando el volumen de operación la que limita el tamaño de lote. Estas dos posibilidades se obtienen cambiando el tren de producción, el cual necesita un trabajo de investigación más exhaustivo para lograrse. Algunos ejemplos son:

1. **Diseño en Serie:** Transferir las operaciones a equipos adicionales en segmentos, la misma etapa u operación es realizada por partes en equipos adicionales en serie. Sin embargo esto requiere más unidades de proceso y algunas operaciones no pueden realizarse así debido a la naturaleza misma de la operación –operaciones continuas y tiempos de operación grandes-, ya que si se llevara a cabo la operación en etapas se afectarían propiedades fisicoquímicas del API. Entre estas operaciones están la destilación y la cristalización.
2. **Diseño Paralelo:** El ciclo de tiempo puede ser reducido utilizando equipos adicionales en paralelo. Esto es una opción adecuada cuando el cuello de tiempo es por mucho diferente al tiempo de uso de los demás equipos.
3. **Subordinación:** El ciclo puede ser modificado mediante mejoras en las actividades que integran la etapa, por ejemplo, usando una tecnología más avanzada, un nuevo equipo o una modificación de los componentes o materia primas.

Es posible que estos mismos criterios puedan aplicarse para reducir el cuello de volumen también, sin embargo las complicaciones son aún más severas cuando se debe cumplir con las GMPs, especialmente cuando se fracciona un lote en dos porciones en algún punto del proceso.

El análisis de ciclo de tiempos y de capacidad utilizada no pueden llevarse a cabo independientemente, existe una interrelación entre estos dos objetivos cuando se trata de remover cuellos de botella de tiempo o de volumen, por ejemplo un incremento del tamaño de lote puede traer consigo un incremento del ciclo de tiempos a un grado aún mayor. Un óptimo desempeño puede ser encontrado cuando se realiza un análisis combinado con enfoque en la optimización.

Cuando se habla de optimización para el incremento de capacidad de producción desde el punto de vista industrial o de producción, este se centrará en el mejor arreglo logístico de equipos para mejorar la productividad con un proceso dado, sin embargo la labor de un ingeniero químico es trabajar con el proceso para mejorar el desempeño productivo, es decir con la herramienta de análisis es posible identificar los cuellos de botella, predecirlos y subordinarlos, extendiendo el análisis al proceso con una técnica adecuada de gestión y soporte científico, en la manufactura de Ingredientes activos se podrá proponer mejoras para mejorar el desempeño de un proceso evitando la necesidad de duplicar líneas de producción.

#### **1.3.4. Diseño de Experimentos**

En la síntesis de Ingredientes activos farmacéuticos intervienen un número importante de factores, que fueron definidos en tres niveles en otro apartado de este documento. Esto conlleva a que la optimización de la síntesis de un API sea un proceso complejo que en ocasiones inhiben la gestión de cambios. Cualquier cambio que se pueda realizar debe de dar como resultado procesos flexibles, seguros y confiables con base en el desarrollo científico y demostración de resultados (Q11, como integración de las Q8, Q9 y Q10). [15]

Es así que se propone la combinación de métodos de análisis de procesos para la identificación de cuellos de botella -en tiempos y volumen-, para mejorar la productividad y disminuir costos, es decir para identificar los factores más importantes para optimizar un proceso, que combinados con un adecuado diseño de experimentos y soporte científico permitan la mejora de los procesos en Seguridad, Calidad y Rentabilidad para la compañía.

Una vez que se han identificado los puntos clave para mejorar un proceso, su clasificación preliminar y la información disponible acerca de su viabilidad, es necesario establecer un diseño de experimentos que validará o descartará las hipótesis. La optimización de un proceso a través de un diseño de experimentos puede aplicarse a procesos ya establecidos y en el desarrollo de nuevos procesos. Actualmente el soporte experimental es uno de los más aceptados cuando se habla de demostración de resultados, además la cantidad de recursos que se deben invertir para hacer un análisis de la influencia de las variables en el control de los parámetros críticos se reduce cuando se establece un diseño de experimentos adecuado, ya que tradicionalmente el ajuste de los parámetros críticos se hacía por prueba y error en base a la experiencia o se establecían en base a fuentes de

información como patentes. Generalmente se presentaban dos posibles situaciones, una que para lograr el óptimo se tuvieran que realizar un número de experimentos grande (por ejemplo, mayor a 50) lo que generaba un desperdicio de recursos o dos que la solución encontrada no fuera la óptima. Una adecuada integración de los cambios en las variables conducen a un resultado *armónico*, sin embargo el mayor reto es definir los parámetros óptimos en las etapas clave.

En primera instancia al analizar incluso una sola operación del proceso es posible determinar un gran número de variables, sin embargo como se mencionó antes probar todas y cada una de estas es un proceso costoso. En este sentido, es posible optimizar un proceso mediante un Diseño de Experimentos (DoE), este se define como una metodología estadística destinada a la planificación y análisis de un experimento [16]. Además, un Diseño de un Experimentos debe garantizar que este cumpla ciertos requisitos mínimos:

- Debe poder comprobar las hipótesis objeto de estudio, no dejándose confundir por variables insospechadas (o ruido), como errores de medida desproporcionados, etc.
- Debe poder revelar la existencia de cualquier causa importante de variación, aunque no haya sido establecida como hipótesis.
- Debe mantener los costos de experimentación a un nivel razonable, en comparación con el problema objeto de estudio.
- Debe tener un alto grado de seguridad en las respuestas: Certidumbre.
- Si el experimento se realiza en un laboratorio, éste ha de ser respecto a las variables estudiadas, un buen indicador de las pruebas que se obtendrían en el laboratorio "in situ".
- Si el experimento se realiza durante el desarrollo normal del proceso en estudio, se tendrá además cuidado de interferir lo menos posible en el trabajo normal y protegerse de las interferencias no autorizadas o involuntarias en la prueba por parte del personal responsable de llevar a cabo las operaciones del proceso.

Al programar un experimento hay tres principios básicos que se deben tener siempre en cuenta:

- El principio de aleatorización.
- El bloqueo.
- La factorización del diseño.

Los dos primeros (aleatorizar y bloquear) son estrategias eficientes para asignar los tratamientos a las unidades experimentales sin preocuparse de qué tratamientos considerar. Mientras que en la

factorización del diseño se define una estrategia eficiente para elegir los tratamientos sin considerar en absoluto como asignarlos después a las unidades experimentales.

Se entiende por tratamiento una combinación específica de los niveles de los factores en estudio; son por tanto, las condiciones experimentales que se desean comparar en el experimento. En un diseño con un único factor son los distintos niveles del factor y en un diseño con varios factores son las distintas combinaciones de niveles de los factores. Se denomina factor tratamiento a cualquier variable de interés para el experimentador cuyo posible efecto sobre la respuesta se quiere estudiar. Los niveles de un factor tratamiento son los tipos o grados específicos del factor que se tendrán en cuenta en la realización del experimento.

Para el primer principio, aleatorizar todos los factores no controlados por el experimentador en el diseño experimental y que pueden influir en los resultados se llevará a cabo al azar para las unidades experimentales". Las ventajas de aleatorizar los factores no controlados son:

- Transforma la variabilidad sistemática no planificada en variabilidad no planificada o ruido aleatorio. Dicho de otra forma, aleatorizar previene la introducción de sesgos en el experimento.
- Evita la dependencia entre observaciones al aleatorizar los instantes de recogida muestral.
- Valida muchos de los procedimientos estadísticos más comunes.

Para el segundo principio, bloquear consiste en dividir o hacer una partición de las unidades experimentales en grupos llamados bloques de modo que las observaciones realizadas en cada bloque se realicen bajo condiciones experimentales lo más parecidas posibles. A diferencia de lo que ocurre con los factores de tratamiento, el experimentador no está interesado en investigar las posibles diferencias de la respuesta entre los niveles de los factores de bloque. Bloquear es una buena estrategia siempre y cuando sea posible dividir las unidades experimentales en grupos de unidades similares. La ventaja de bloquear un factor que se supone que tiene una clara influencia en la respuesta pero en el que no se está interesado, es la siguiente: Convierte la variabilidad sistemática no planificada en variabilidad sistemática planificada. Otra ventaja de realizar una partición es que se puede acotar el número de variables de estudio, esto generalmente se hace en base a la experiencia del investigador o tomando como base información de patentes.

Algunos de los diseños de experimentos *clásicos*, por ser de los más utilizados son: Diseño completamente aleatorio, diseño en bloques o con un factor en bloque, diseño con dos o más bloques, diseño con dos o más factores, diseños factoriales. El resultado de un diseño de experimentos puede ser una expresión matemática cuya variable dependiente sea la variable de estudio y las variables independientes los factores tratamientos, es decir, las variables que se fijaran en el estudio y también se puede obtener una representación gráfica en dos o tres dimensiones, que permiten inferir el comportamiento de la variable dependiente cuando y se modifica una o dos variables dependientes. El modelo matemático especificado indica la relación que existe entre la variable respuesta (o dependiente) y las principales fuentes de variación (variables independientes). Es fundamental que el modelo elegido se ajuste a la realidad con la mayor precisión posible. En todos los casos la información obtenida a partir de esto (Análisis de datos) es y debe ser comprobada para la integración del espacio de diseño.

En la industria se utiliza principalmente para buscar el mejoramiento del rendimiento de un proceso, para reducir la variabilidad y permitir que haya un mayor acercamiento a los parámetros de la empresa, para reducir tiempos de procesamiento y reducir costos. Cualquier problema experimental incluye: diseño del experimento y análisis de los datos.

Los valores de los factores generalmente se establecen en base a la experiencia del grupo de trabajo o en base a experimentos similares reportados en diferentes fuentes (patentes, artículos, otros). En base al diseño de experimentos que se elija es posible acotar el número de experimentos a desarrollar, y la elección de éstos puede fijarse o determinarse en forma aleatoria. Así en base a los resultados experimentales se grafican superficies y curvas de nivel que permiten inferir el comportamiento de la variable respuesta al modificar el valor de uno o más de los factores.

Para la conducción de experimentos se seleccionan las variables de salida a partir de los Atributos Críticos de Calidad del API, estos son definidos en base a un análisis de riesgo de acuerdo a la información del proceso.

En resumen, de la experimentación DoE puede responderse los siguientes cuestionamientos comúnmente traídos a discusión en los procesos de APIs, por ejemplo para una reacción.

- ¿Cuáles factores son los de mayor influencia?
- ¿Cuáles son los rangos/valores apropiados para un buen desempeño?

Y en contribución a la optimización:

- Extraer la información acerca de cómo los factores se combinan para influenciar la respuesta.
- Identificar condiciones óptimas de reacción.

En lo referente a la robustez, para evaluar si cambios en factores continuos tienen un efecto en el resultado.

## **CAPITULO II. MANUAL DE OPTIMIZACION DE PROCESOS**

El presente manual se desarrolló en base a un diagnóstico de los procesos de fabricación de APIs de la empresa Signa S.A. de C.V. Se consideró un análisis de todas las etapas de producción, de las variables del proceso de cada API y de la asimilación de la tecnología, aplicando las herramientas necesarias. Este manual es el resultado de la experiencia en la implementación de procesos de producción de APIs a nivel industrial, lo que ha permitido identificar cuáles son generalmente las etapas *críticas* en el diseño y control de un proceso de producción de API, así como reconocer la información tanto del producto como del proceso que se deben de integrar en un mismo documento y que serán base para la toma de decisiones, que para el propósito del manual en la búsqueda de mejoras. En este sentido, antes de la implementación del presente manual las hojas técnicas de los procesos solo incluían la siguiente información:

Diagrama de Proceso:

- Materias Primas: Cargas [Kg / Kg reactivo limitante o Principal]
- Condiciones de reacción: Tiempo de reacción, temperatura de reacción, velocidad de agitación, presión de operación, tiempo (si fuera crítico).
- Equipo: Tipo (reactor, centrífuga, secador).

Tamaño de lote:

- Volumen máximo y mínimo (De manera general en bloques de operaciones).
- Tamaño de lote mínimo y máximo (En un grupo de reactores de la misma escala típica).

Mapeo de Proceso:

- Descripción en lo general de las etapas del proceso.
- Identificación de las entradas y salidas del proceso.

Estructura de materiales y uso de equipos:

- Se incluyen la suma de materiales (entradas y salidas) agrupados en totales
- Se estima el uso de equipos en un arreglo.
- Con la finalidad de establecer un patrón que ligara al sistema de manufactura con el sistema de planeación de la producción, y al final del año solo como requisito contable.

Información técnica o conocimiento del desarrollo de la tecnología:

- Vertida en bitácoras con datos duros y sin discusión o conclusiones respecto al objetivo.
- Resumida en reportes técnicos, normalmente reportando los últimos experimentos que definieron el proceso, dichos experimentos son los realizados a nivel laboratorio. En muchos casos con acceso limitado a algunas áreas y en posesión del originador de la tecnología.

Puede identificarse que en estas hojas técnicas no se incluía la información del costo del proceso, la información referente a costo esperado estaba relacionada a la definición del proceso vertido en procedimientos de manufactura y la información alimentada por la estructura de materiales y uso de equipos. Además solo de vez en cuando se dedicaba tiempo para analizar las variaciones y su origen. Situaciones como un incremento/decremento del costo de una materia prima pasaban inadvertidas puesto que se desconocía el impacto que pudiera tener en el producto final.

Por otra parte si se proponía un cambio en el proceso no se podía establecer el costo que implicaba sino hasta que se hiciera llegar la propuesta de cambio a todas las áreas para poder hacer una evaluación (a través de documentos del sistema de calidad). La falta de comunicación, especialmente sobre una base común de análisis, entre las áreas de Investigación y desarrollo, ingeniería de procesos, producción, calidad y logística ocasionaba tiempos de respuesta muy largos, generando decisiones imprecisas, re-trabajos y proyectos con pocas probabilidades de éxito.

Cuando se trató de cambios importantes (por ejemplo, en la ruta de síntesis u operaciones diferentes), al no ser claramente justificado el beneficio esperado, ni visualizado el nivel de soporte-recursos necesarios para lograrlo, las agencias regulatorias no autorizaron la aprobación de la manufactura emitiendo una carta de deficiencias importantes que retrasó el proyecto afectando a la cadena de suministro.

Adicionalmente, en el 2013 se decidió trabajar con Diseños de Experimentos para poder disminuir tiempos de reacción y mejorar el rendimiento de manera significativa; los Diseños de Experimentos están a cargo del departamento de Investigación y Desarrollo, en la estructura del manual se considera la información generada de esta metodología lo que permite un análisis integral de los procesos.

En resumen, al interior de la compañía el conocimiento del proceso se encontraba disperso en hojas técnicas separadas, con acceso limitado y principalmente orientado al cumplimiento de requisitos documentales del propio sistema de calidad (Documentos de evidencia o soporte para la elaboración de los procedimientos de manufactura y su control de cambios, comúnmente usados en auditorías regulatorias). En base a lo descrito anteriormente en el manual se integran en un solo documento las hojas técnicas, costo y diseño de experimentos, en el cual se caracteriza de manera integral un proceso incluyendo al costo y se analiza la información permitiendo la consolidación del espacio de diseño necesario para enfocar los proyectos de optimización así como la generación del soporte técnico científico con evidencia experimental para gestionarlos.

A continuación se presenta la estructura del manual de optimización de procesos, este está conformado por las siguientes secciones:

#### 1. Presentación.

- Información de la Compañía
- Alcance del Manual
- Propósito del Manual
- Resumen de la metodología
- Requisitos estratégicos
- Integrantes el equipo
- Glosario

#### 2. Caracterización del Proceso

- Diagrama Global del Producto
- Diagrama de Flujo del Proceso
- Reacciones Químicas Balanceadas
- Mapeo de Proceso
- Dimensionamiento
- Ciclo de tiempos
- Costo del Proceso
- Descripción Detallada del Proceso
- Espacio de Diseño

3. Diagnóstico del Proceso
  - Diagnóstico de Productividad
  - Identificación de Mejoras
  - Clasificación de Cambios
4. Definición del alcance o Clasificación de Optimizaciones
5. Diseño de Experimentos (DoE)
6. Asignación de Prioridades

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

**PRESENTACION****Información de la Compañía:**

<b>Datos de la Compañía</b>	Signa S.A. de C.V. Av. Industria Automotriz No. 301 Toluca, Estado de México, México.
<b>Contacto de las Áreas Clave</b>	Gerente de Ingeniería de Procesos Gerentes de Proyectos y Dirección Técnica Gerente de Operaciones
<b>Historia de la Empresa</b>	La empresa fue fundada hace 50 años. Actualmente tiene una capacidad de producción estimada en 600 toneladas por mes aproximadamente en tres turnos de ocho horas. Se elaboran 50 productos finales entre APIs para hipertensión, anticonvulsivos, antidepresivos, antivirales y oncológicos entre otros. La empresa participa en los mercados nacionales e internacionales representando el 60% del abastecimiento de APIs para el grupo Apotex Advancing Generics y se sitúa a dos años de incursionar en el mercado independiente.
<b>Productos Elaborados</b>	Principios Activos Farmacéuticos
<b>Política de Calidad</b>	“Producir Activos Ingredientes Farmacéuticos seguros, efectivos y de calidad, excediendo los requerimientos de y cumpliendo con los estándares nacionales e internacionales de Buenas Prácticas de Manufactura.
<b>Misión</b>	Ser una opción mundial en el suministro de Activos Farmacéuticos
<b>Visión</b>	Ser una organización mundial que produce una cartera diversificada de activos farmacéuticos, con ingresos estables y una cultura de cumplimiento, innovación y flexibilidad.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

***Alcance del Manual:***

Todos los procesos de manufactura de Ingredientes Activos Farmacéuticos existentes y nuevos a ser ejecutados en las instalaciones de la compañía.

***Propósito del Manual:***

Proveer una metodología de optimización de los procesos de fabricación de APIs de la compañía Signa S.A. de C.V.

***Resumen de la Metodología:***

La metodología de optimización de procesos presentada en este documento se centra en la asimilación tecnológica (dependiendo del nivel de conocimiento de un proceso), para la identificación de puntos de mejora, utilizando herramientas de diagnóstico y proyección de desempeño. Además permitirá identificar los parámetros de mayor impacto en la productividad y costo con el fin de lograr un proceso balanceado, también se considera el uso del Diseño de Experimentos (DoE) como un soporte científico. Lo anterior permitirá un análisis integral de los procesos y sus restricciones en cualquier fase de desarrollo del proceso. Por último se muestran las necesidades fundamentales en la transferencia de tecnología hacia el escalamiento del proceso mejorado y se propone una metodología con el fin de obtener estrategias para cumplir con los requisitos regulatorios. En cada caso, la optimización de un proceso parte de información conocida, esta se establece en la sección de Caracterización del Proceso. Por cuestiones de confidencialidad en este trabajo a modo de ejemplo se muestra la información de un proceso, de una operación de un proceso, de una síntesis química, etc., que no corresponden a la fabricación del mismo API. En cada caso se incluye el análisis que se ha realizado para cada proceso de producción de API, al integrar todos los análisis es posible establecer cuáles serán los parámetros a variar para optimizar el proceso.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

***Requisitos Estratégicos:***

Entre los imperativos estratégicos fijados por la compañía en todos los niveles y actividades los aplicables son en este orden, la seguridad, la calidad y la rentabilidad, por lo que serán utilizados como principios en las actividades de optimización.

***Integrantes del equipo:***

El grupo estará integrado principalmente por personal designado del área de Ingeniería de Procesos, Investigación y Desarrollo, Producción, Asuntos Regulatorios, y en la fase final del proyecto y de acuerdo al nivel de impacto se integrará un equipo multidisciplinario para la correcta transferencia del conocimiento e implementación en instalaciones productivas.

---

**Vo. Bo.****Código:** MXX-NNNN-AA**Área:** Ingeniería de Procesos**Revisión:****Página:** N de NN

---

**Glosario:**

**Balance del Proceso:** Ejercicio de análisis de distribución de materia, operaciones de proceso y capacidad volumétrica de equipos para diagnosticar e incrementar la capacidad de producción de la línea(s) de proceso.

**Caracterización del Proceso:** Se llama así al paquete de información que representa esquemática y numéricamente un proceso de manufactura de APIs. Incluye los diagramas de flujo, balance de materia y energía (cuando es crítico para la seguridad), datos estadísticos de parámetros, resultados analíticos, discusión del proceso, parámetros críticos, entre otros. En general, resume toda la información del desempeño actual del proceso y el conocimiento adquirido a la fecha.

**Materia prima inicial:** Comúnmente denominada **A**, **material inicial**, **materia prima** o **intermedio** que se utiliza como base de cálculo para determinar las cantidades de otros materiales y volúmenes del proceso.

**Volumen equivalente:** Relación volumétrica de reactivo limitante o materia prima inicial. [L/Kg]

**Equivalente peso:** Relación másica de reactivo limitante o materia prima inicial. [Kg/Kg]

**Equivalente molar:** Relación estequiométrica de un reactivo respecto al reactivo limitante.

**Cuello de Botella:** Se identifica como etapa o actividad del proceso y representa una restricción de la capacidad potencial de éste, puede estar dado por volumen o tiempo.

**Retrofit:** Ejercicio de integración de variables a un modelo de diagnóstico/simulación de desempeño de un proceso, usa típicamente las herramientas de balance del proceso y estimación de la capacidad de producción.

---

**Vo. Bo.****Código:** MXX-NNNN-AA**Revisión:****Área:** Ingeniería de Procesos**Página:** N deNN

---

**Throughput:** Velocidad de producción de Producto/Unidad de tiempo [Kg/día]

**Índice de Sincronía:** Relación porcentual de ocupación o de tiempo respecto a una restricción fijada en una unidad de proceso. Puede ser: Ocupación volumétrica en una etapa del proceso/capacidad nominal del equipo utilizado, o bien Tiempo de operación/frecuencia de carga.

**DPD:** Detailed Process Description, forma parte del Drug Master File (DMF) documento maestro confidencial que declara ante una agencia regulatoria las etapas y parámetros que se utilizan en la fabricación del API, que de alterarse sin autorización o soporte adecuado representaría la declinación de derecho a comercializar el producto.

**Producto:** Compuesto obtenido por la transformación de materias primas y reactivos. El compuesto sintetizado puede ser un producto intermedio o producto terminado.

**Sub-producto ó Efluente de desecho:** Corriente de salida del proceso que no es susceptible de recuperación de ninguno de sus componentes y es destinado al área de residuos.

**Co-producto:** Corriente de salida del proceso que es susceptible de recuperación de alguno de sus componentes, este es destinado a un almacén y/o asignado a una línea de recuperación de materiales cómo solventes u otra planta.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

### ***CARACTERIZACION DEL PROCESO:***

La caracterización de los procesos deberá estar integrada por los siguientes documentos, de acuerdo al nivel de experiencia del proceso que se ha de abordar.

- A.** Diagrama Global del Producto
- B.** Diagrama de Flujo del Proceso
- C.** Reacciones Químicas Balanceadas
- D.** Mapeo de Proceso
- E.** Dimensionamiento
- F.** Ciclo de tiempos
- G.** Costo del Proceso
- H.** Descripción Detallada del Proceso
- I.** Espacio de Diseño -Información técnica y conocimiento del proceso-
  - Tendencia de Proceso: Resultados analíticos, base de datos de parámetros de proceso.
  - Resumen de Desviaciones, No conformidades, quejas y fallas.
  - Reportes de Desarrollo o Transferencia de tecnología

#### **A. Diagrama Global de Producto:**

Este contempla una representación esquemática de todas las etapas de proceso que se requieren para obtener el producto terminado. En el caso de manufactura de APIs ésta será en procesos batch y la identificación corresponde a los procedimientos internos de codificación/lotificación. Este diagrama es útil para el equipo de trabajo ya que podrán visualizar y señalar las etapas donde se hace una intervención o modificación y la relación con las demás.

Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

Área: **Ingeniería de Procesos**

Revisión:

Página: **N** de **NN**

Se incluyen productos intermedios, reprocesos, recuperación de solventes y tratamiento de efluentes. En el siguiente esquema puede visualizarse un ejemplo de las etapas de un proceso de fabricación (en el que se obtienen productos intermedios a partir de materias primas u otros intermedios) y que dan origen al producto terminado (etapas principales sombreadas). En este ejemplo se tienen corrientes de co-productos (no sombreados) del que se recuperan materiales minimizando la merma. Cada etapa o corriente es identificada con un código o nombre clave de acuerdo a los procedimientos internos y facilitan el entendimiento global de los procesos y su interrelación.

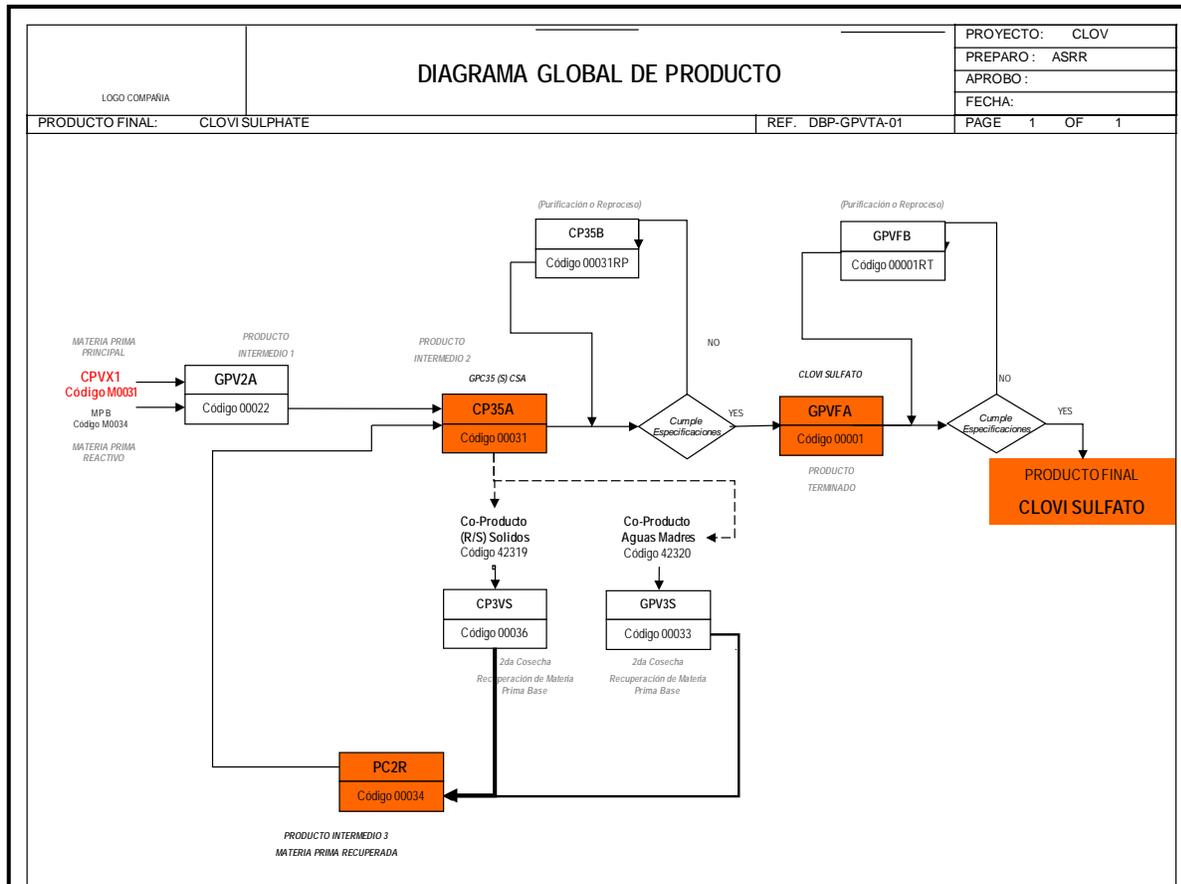


Diagrama 1: Diagrama Global de Producto (Software: Microsoft Office, Power Point)

Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

Área: **Ingeniería de Procesos**

Revisión:

Página: **N** de **NN**

## B. Diagrama de Flujo de Proceso:

Representación del flujo de operaciones y parámetros que se siguen para la manufactura del producto en cada una de las operaciones del proceso. Estas operaciones reflejan las instrucciones puntuales y la secuencia de ejecución. Los materiales y cantidades requeridas son expresados en equivalentes. En este diagrama se debe mostrar un nivel detallado de la formulación de fabricación que es útil para la asimilación y análisis del proceso. En la imagen (Diagrama 2) se muestra un ejemplo del detalle de los equipos utilizados, las operaciones y su secuencia, las cantidades y parámetros de las mismas.

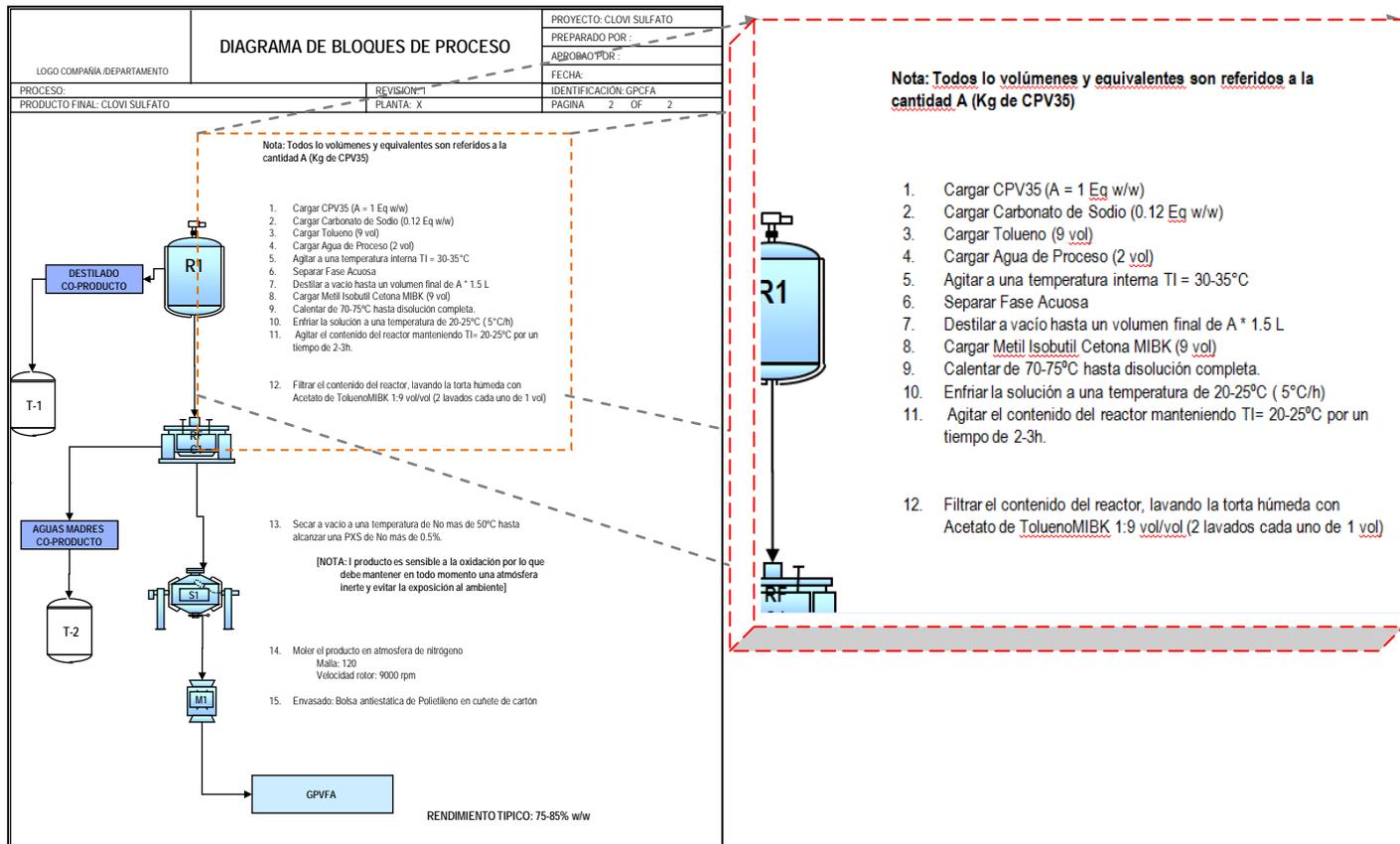


Diagrama 2: Diagrama de Flujo de Proceso (Software: Microsoft Office, Power Point)

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

### **C. Reacciones Químicas Balanceadas:**

Documento donde se describen y se establecen las relaciones estequiométricas entre los reactivos y productos generados en un proceso. Se colocará la información general del reactivo y producto involucrado durante las reacciones químicas, dividida en tres secciones:

- En la **primera sección** se integra la información general del reactivo y producto involucrado durante la reacción química.
- En la **segunda sección** se integra la información referente al consumo y generación teórica de reactivos y productos involucrados en la reacción química identificada con el número 1.
- En la **tercera sección** se integra la información referente al consumo y generación real de reactivos y productos involucrados en la reacción química, considerando el rendimiento estándar del proceso, identificada con el número 2.

En el Diagrama 3 se muestra un ejemplo de la hoja de reacciones que participan en determinada etapa del proceso, puede observarse la relación másica de generación de especies en función de la carga de reactivo limitante así como el remanente de especies o reactivos, la información obtenida de este diagrama facilita la interpretación de la química del proceso y sus límites estequiométricos (Rendimiento Molar, peso, etc.). Además da una dimensión de los productos y subproductos, por ejemplo en el caso de efluentes gaseosos o peligrosos permite establecer una alerta o necesidad de mitigación de riesgo o contención.

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

LOGO COMPAÑÍA		REACCIONES QUÍMICAS		PROYECTO:	Taclovir	
Proceso: TACFA		Revisión:	1	ELABORADO:	ASRR	
Producto Final: Taclovir		Planta:	2	FECHA:		
				PROCESO:	TACFA	
				PÁGINA	1 de 1	
<b>REACTIVOS</b>	<b>TAC10</b>	+	<b>HIDROGENO GAS</b>	<b>Taclovir</b>	+	<b>ACIDO CLORHIDRICO GAS</b>
Fórmula desarrollada	A		H <sub>2</sub>	B		HCl
Fórmula condensada	<b>CONFIDENCIAL</b>		H2	<b>CONFIDENCIAL</b>		HCl
Peso molecular	355.78		2.02	321.34		36.46
Estequiometría (kmol)	1.00		1.00	1.00		1.00
Estequiometría (kg)	355.78		2.02	321.34		36.46
Equivalentes	1.00		0.01	0.90		0.10
Carga (kg)	250.00		1.42	0.00		0.00
Carga (kmol)	0.70		0.70	0.00		0.00
Consumo 1 (kg)	250.00		1.42	0.00		0.00
Generación 1 (kg)	0.00		0.00	225.80		25.62
Remanente 1 (kg)	0.00		0.00	0.00		0.00
Salidas 1 (kg)	0.00		0.00	225.80		25.62
Rendimiento Estándar	95.00%			95.0%		
Consumo 2 (kg)	237.50		1.35	0.00		0.00
Generación 2 (kg)	0.00		0.00	214.51		24.34
Remanente 2 (kg)	12.50		0.07	0.00		0.00
Salidas 2 (kg)	12.50		0.07	214.51		24.34

Diagrama 3. Hoja de Reacciones Químicas (Software: Microsoft Office, Excel)

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

**D. Mapeo del Proceso:**

Documento en el que se representa esquemáticamente el balance de materia de cada etapa del proceso, en este se identifican todas las corrientes de entrada y salida así como su magnitud, además de incorporar una descripción de la operación de donde provienen. Este documento es una hoja de cálculo –Excel- lo que permite proyectar las magnitudes y volúmenes en cada etapa del proceso ya que se encuentra vinculado al tamaño de carga o tamaño de lote. El documento consta de cuatro secciones:

- **Entradas:** Se indica el nombre de los materiales que se usan, su densidad, masa (Kg), volumen (L), equivalentes (w/w) y volúmenes (v/w), a manera de fórmula en función de la carga inicial.
- **Equipo/Operación:** Se indica la etapa del proceso, equipo principal (reactor, filtro, secador), material de construcción, etc.
- **Condiciones:** En donde se indican las condiciones a las que se debe llevar el proceso, como: Temperatura, presión, vacío, calentamiento, enfriamiento, entre otras.
- **Salidas:** Se indica la magnitud aproximada de cada salida, a partir de datos históricos de tendencia del proceso o bien por balance de masa. Estas son emisiones, desechos, efluentes, co-productos y son expresados en masa (kg), volumen (L) y los respectivos equivalentes; del mismo modo deberán encontrarse vinculados en fórmula a la carga inicial.

En cada equipo u operación se debe identificar claramente el **volumen mínimo y máximo de operación**, este dato es importante y será utilizado para el dimensionamiento. En el Diagrama 4 se ejemplifica la forma en la que se integra el Mapeo del proceso, se localizan sombreados los máximos y mínimos Volúmenes equivalentes en cada etapa del proceso y las corrientes se enumeran. Al finalizar se agrupan los materiales para obtener una lista completa y las cantidades requeridas por Kg de materia prima inicial (KSM).

Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

Área: **Ingeniería de Procesos**

Revisión:

Página: **N** de **NN**

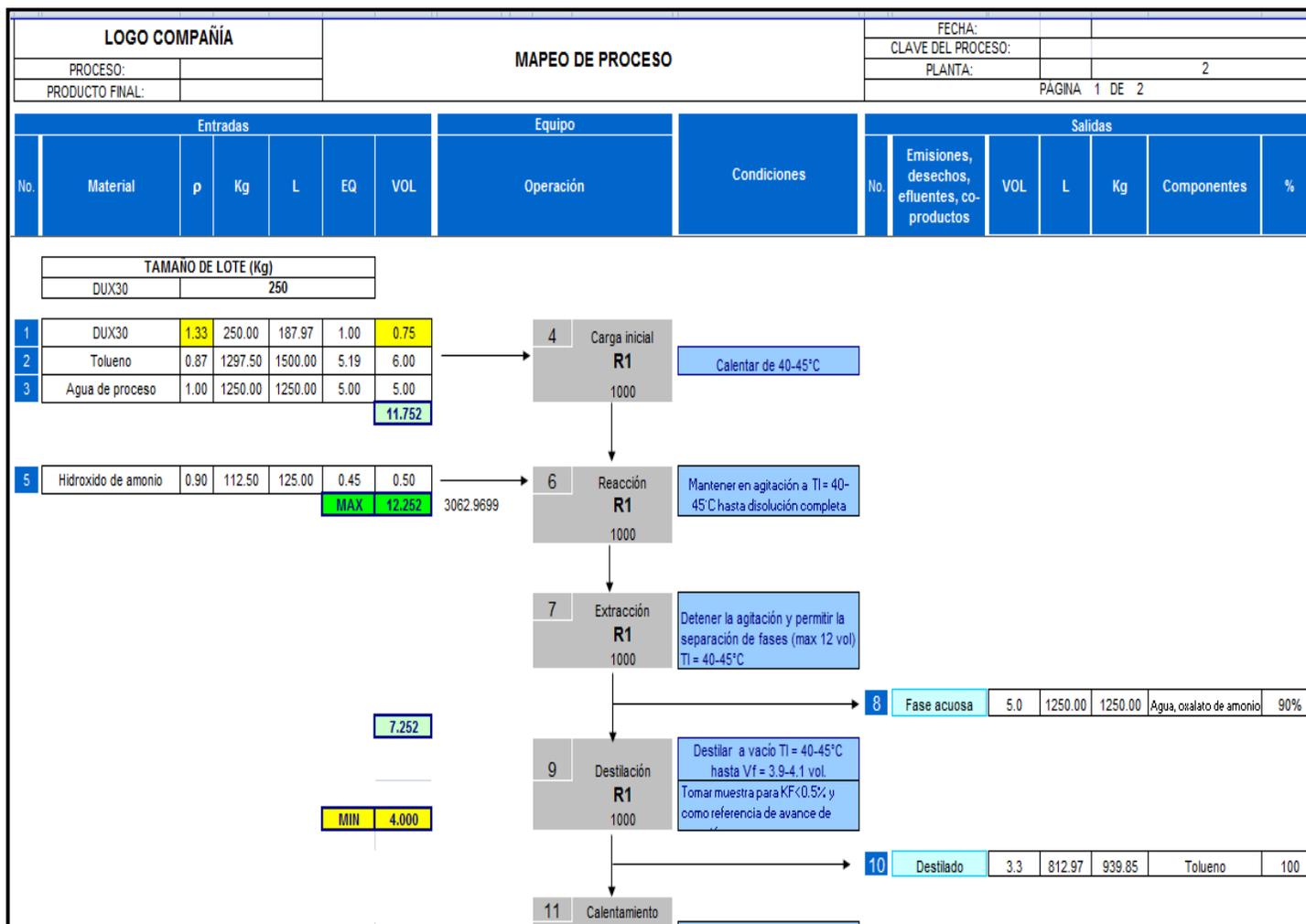


Diagrama 4. Mapeo del Proceso (Software: Microsoft Office, Excel)

Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

Área: **Ingeniería de Procesos**

Revisión:

Página: **N de NN**

### E. Dimensionamiento:

Es la estimación del rango de tamaño de lote (TL) ó carga inicial -materia prima inicial-, que en base a los volúmenes: *mínimo* y *máximo* de cada operación estará dentro de un rango seguro de ocupación volumétrica de cada reactor. Incluye además las fórmulas expresadas en función de la capacidad de los equipos principales y los mínimos y máximos del grupo de operaciones correspondientes. Como se observa en el Diagrama 5, el rango seguro de ocupación corresponderá al mínimo TL calculado con los máximos volúmenes de ocupación y al máximo TL calculado con los mínimos volúmenes de ocupación y es variable de acuerdo a la capacidad de la batería de reactores.

LOGO		CÁLCULO DE TAMAÑO DE LOTE (NUEVO PROCESO)					FECHA:				
PROCESO:	GPCFA						CLAVE DEL PROCESO:	GPCFA			
PRODUCTO FINAL:	CLOPI SULFATO						PLANTA:	X			
							PÁGINA 1 DE 1				
Cálculo del tamaño de lote											
Reactor	Capacidad (gal)	Capacidad (L)	Volumen Máximo de operación (L)	Volumen mínimo de agitación (L)	Material de Construcción	Volumen Mínimo		Volumen Máximo		Mínimo Tamaño de lote	Máximo tamaño de lote
						Etapa	Volumen / kg de Reactivo limitante	Etapa	Volumen / kg de Reactivo limitante		
R1 (HR-1)	375	1419	1206	220	HS/SS	Carga inicial	7.5	Destilación 1	10.6	29.1	113.9
R2 (CR-2)	150	568	483	40	SS	Concentración	1.0	Disolución	10.6	40.0	45.6
R3 (CR-3)	170	643	547	40	SS	Filtración Opcional	10.0	Cristalización	10.3	4.0	53.4
TAMANO DE LOTE RECOMENDADO:						kg de GPCFA					
MINIMO	40.0	kg  GPC10		MINIMO		30.0	kg				
MÁXIMO	45.6	kg  GPC10		MÁXIMO		34.2	kg				
									RENDIMIENTO EN PESO	75	%
CR-11	1000	3785	3217	600	GL	Carga inicial	7.5	Destilación 1	10.6	79.5	303.7
CR-9	500	1893	1609	112	SS	Concentración	1.0	Disolución	10.6	112.0	151.8
CR-10	500	1893	1609	135	SS	Filtración Opcional	10.0	Cristalización	10.3	13.5	156.9
TAMANO DE LOTE RECOMENDADO:						kg de GPCFA					
MINIMO	112.0	kg  GPC10		MINIMO		84.0	kg				
MÁXIMO	151.8	kg  GPC10		MÁXIMO		113.9	kg				
									RENDIMIENTO EN PESO	75	%

Diagrama 5. Dimensionamiento de Rango de Tamaño de Lote por capacidad de equipos mayores (reactores) [Software: Microsoft Office, Excel].

Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

Área: **Ingeniería de Procesos**

Revisión:

Página: **N de NN**

## F. Ciclo de tiempos:

Es el diagrama que representa de forma esquemática el tiempo de duración de un proceso, así como el tiempo de duración de cada operación y el tiempo de ocupación en cada equipo de proceso. En base a este diagrama se puede seleccionar la frecuencia de carga durante una campaña por cada línea de proceso o bien integrar dos o más líneas de proceso. Como se observa en el Diagrama 6 existen diferentes magnitudes de tiempos de ocupación, el mayor será identificado como el que determina la frecuencia de carga en una sola línea de proceso.



Diagrama 6. Ciclo de tiempo (Tipo Gantt) [Software: Microsoft Office, Excel].

La suma del tiempo de ocupación en cada reactor determinará el tiempo de uso de equipos que será utilizado para la planeación de la producción, además de establecer una magnitud de recursos asociados al costo de manufactura.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

**G. Costo del Proceso:**

Este es un modelo matemático que considera el **tamaño de lote a fabricar**, el consumo de materiales (del mapeo del proceso), tiempo de uso de equipos (Diagrama Gantt) y el rendimiento del proceso, que afectados por los precios unitarios de compra o cuotas de uso de equipo, permite hacer una estimación del costo de manufactura. Para calcular el costo del proceso se utiliza una hoja de cálculo –Excel- y se genera un archivo que puede ser usado como simulador de escenarios, en el que se pueden identificar rápidamente los aspectos de mayor impacto en el costo y su respuesta al ser modificados.

**Costos Directos:** De acuerdo a la estrategia de integración de costos de la compañía, estos son los costos asociados a los consumos de materias primas, afectados por el precio unitario y el coeficiente de rendimiento de cada etapa del proceso.

**Costos Indirectos:** En estos se integran los gastos por uso de equipo en horas, afectado por el producto de la cuota unitaria que establece la compañía y en el cual se integran los gastos asociados a servicios de planta, operación, sueldos y salarios.

Como puede observarse en el diagrama 7, la hoja de costo se integra por tres secciones principales:

- Resumen de costo por etapa
- Detalle de costo directo (materiales)
- Detalle de costo Indirecto (Overheads o uso de equipo)

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de

NN

## Resumen de Costo

LOGO COMPAÑIA		SUMMARY COST SHEET		Chemical Structure	SCENARIO	CURRENT	Date:
		PIR			Code:	4-01	2013-08-03

							Exchange Rate	13.020 \$/USD
STEP 1	KRM to PIR1	Kg Input	MW (Step)	Output (Kg)	Molar Yield	Wt Yield	Notes:	
		340.0	108.1	312.8	91.2%	92.0%	CURRENT (LAST CAMPAIGN)	
STEP 2	PIR1 to PIR 2	600.0	109.1	882.0	86.6%	147.0%	CURRENT YIELDS	
STEP 3	PIR 2 to PIR	850.0	185.2	663.0	78.0%	78.0%	EtoAc Recovery	
			185.2		61.6%	105.5%		

TOTAL COST SUMMARY			
	RM (Total)	OH (Total)	TOTAL
STEP: KRM to PIR1: Cost [USD/kg FP]	82.86	29.19	112.05
STEP: KRM to PIR1: Cost Contribution (%)	47.14%	16.61%	63.75%
STEP: PIR1 to PIR 2: Cost [USD/kg FP]	30.47	12.16	42.63
STEP: PIR1 to PIR 2: Cost Contribution (%)	17.34%	6.92%	24.25%
STEP: PIR 2 to PIR: Cost [USD/kg FP]	2.94	18.14	21.08
STEP: PIR 2 to PIR: Cost Contribution (%)	1.68%	10.32%	11.99%
<b>Total Cost (USD/kg Final Product)</b>	<b>116.28</b>	<b>59.49</b>	<b>175.76</b>
<b>Total Cost Contribution (%)</b>	<b>48.82%</b>	<b>26.93%</b>	<b>75.75%</b>

## Detalle de costos directos

STEP 1 KRM to PIR1									
CODE	MATERIAL	Kg	Equivalentes w/w	Cost (\$/kg)	Cost USD/Kg	cc [STEP-WISE]	% DIRECT COST	% TOTAL COST	
A	KRM	340.0	1.000	722.6	55.5	1.087	45.2%	29.9%	
B	Sulfuric Acid 98%	654	1.922	19.0	1.5	2.089	2.3%	1.5%	
C	Sodium Nitrite	258	0.759	13.4	1.0	0.825	0.6%	0.4%	
D	Sodium Hydroxide @ 50%	768	2.260	3.9	0.3	2.457	0.6%	0.4%	
E	Process water	3114	9.160	0.0	0.0	9.957	0.0%	0.0%	
F	N-Butanol_Fresh	4942	14.536	22.3	1.7	15.800	20.3%	13.4%	
G	N-Butanol_Purified from PIR1	0	0	2.0	0.2	0	0.0%	0	
H	Ethyl Acetate	162	0.477	20.2	1.5	0.519	0.6%	0.4%	
	Scrubber - Process water	1514.0	1.781	0.0	0.0	4.840	0.0%	0.0%	
	Scrubber - Sodium Hypochlorite 13%	500.0	0.588	5.8	0.4	1.598	0.5%	0.4%	
	Scrubber - Sodium Hydroxide @ 50%	240.0	0.282	3.9	0.3	0.767	0.2%	0.1%	
	Cleaning - Methanol Fresh	874.0	1.028	5.6	0.4	2.794	0.9%	0.6%	
	Cleaning - Methanol Purified	0	0	5.2	0.4	0	0.0%	0	
	Packaging - Anti-static bag (183 x 102 cm)	16.0	0.019	16.1	1.2	0.051	0.0%	0.0%	
	Packaging - Plastic Belt	16.0	0.019	1.4	0.1	0.051	0.0%	0.0%	
Output STEP 1 Product (Kg)		312.8	0.92	1237.0	95.0	1.000	100%	54%	

## Detalle de costos indirectos

STEP 1 KRM to PIR1									
Equipment	Process Operation	MOC	Process Time (h)	Cleaning time (h)	Cost (\$/h)	Cost (USD/h)	Cost OH USD/Kg	%OH Cost STEP-WISE	% TOTAL COST
R1	DR-1 (Reaction, Sodium Nitrite sln.) / Plant D	SS	30	2	464.55	35.68	3.65	11%	2%
R2	DR-5 (Reaction, pH adjustment) / Plant D	GL	70	2	464.55	35.68	8.21	25%	5%
R3	DR-8 (Extraction) / Plant D	GL	30	2	464.55	35.68	3.65	11%	2%
R4	DR-27 (Extraction, Dehydration, Filtration) /Plant D	SS	40	2	464.55	35.68	4.79	14%	3%
R5	DR-28 (Extraction) /Plant D	SS	18	2	464.55	35.68	2.28	7%	1%
R6	DR-24 (Filtration, Crystallization) /Plant D	SS	34	2	464.55	35.68	4.11	12%	2%
T	DR-2 (Washes) / Plant D	SS	10	2	464.55	35.68	1.37	4%	1%
C1	DC-5 (Isolation)/Plant D	SS	10	2	683.42	52.49	2.01	6%	1%
S1	DS-1 (Drying)/Plant D	SS/GL	18	2	691.77	53.13	3.40	10%	2%
<b>RAW MATERIAL COST (STEP WISE)</b>			<b>95.0</b>		<b>128.5 USD/Kg STEP 1 PRODUCT</b>				
<b>OVERHEAD COST (STEP WISE)</b>			<b>33.47</b>						
			<b>29.19</b>		<b>USD /kg PT</b>				

Diagrama 7. Hoja de Resumen de Costo (Software: Microsoft Office, Excel).

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

## **H. Descripción Detallada del Proceso (Detailed Process Description o DPD):**

Documento que describe el proceso de fabricación de cada producto (intermedios y/o terminado) para obtener un Ingrediente Activo Farmacéutico y se encuentra incluido en el DMF proporcionado a las agencias regulatorias. Los elementos que componen esta información son los siguientes:

- Esquema sintético resumido
- Descripción breve del proceso
- Equipo utilizado -reactor(es), filtro, secador, molino, etc-
- Lista de materias primas usadas en el proceso
- Solventes utilizados
- El flujo del proceso de acuerdo a las operaciones realizadas en concordancia con los procedimientos de manufactura vigentes.
- Análisis de control en proceso
- Material de empaque
- Rendimiento molar y/o peso.

En la compañía estos documentos deben ser proporcionados por el departamento responsable de los asuntos regulatorios, deben encontrarse vigentes y al mismo tiempo se deben integrar las versiones para cada mercado (aun cuando la política es homologarlas).

## **I. Espacio de Diseño:**

Es el resumen tecnológico que incluye el análisis de la interacción de parámetros y variables de un proceso y por lo tanto puede proveer flexibilidad en el diseño éste. Se incluye conocimiento interno principalmente (obtenido de la experiencia durante el desarrollo y manufactura) y conocimiento externo (patentes, artículos, otros).

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

- **Tendencia de Proceso:** Resultados analíticos de control en proceso, materias primas, producto intermedio y producto terminado, base de datos de parámetros de proceso, rendimientos por cada etapa del proceso, monitoreo adicional de parámetros específicos. En este punto se conoce el índice de desempeño natural del proceso, lo que ayuda a identificar fortalezas y debilidades de éste, cuando son comparados los atributos de calidad respecto a las especificaciones o valores de referencia específicos y servirán de comparación al medir el desempeño de las modificaciones a lo largo del proyecto.
- **Resumen de Desviaciones, No conformidades, Quejas y otras fallas.** Este documento aporta información sobre el comportamiento de un proceso en un horizonte de tiempo (lotes, días, semanas, etc.). Es posible identificar variaciones fortuitas de los parámetros establecidos y su impacto en la calidad del producto, o bien permite identificar problemas sobre la capacidad del proceso. Se plantea un análisis de las causas atribuidas y la efectividad de las acciones correctivas y preventivas para confirmar o descartar la causa raíz.
- **Reportes de Desarrollo o Transferencia de Tecnología:** Documentos que resumen el conocimiento adquirido del proceso y cuentan con una sección de discusión de cada parte del proceso y sus rangos de operación. En estos documentos se pueden identificar generalmente las etapas más *sensibles* del proceso y se pueden interpretar las más *robustas*, esta información es muy importante aunque no siempre se cuenta con ella. En estos documentos se incluye el resultado del análisis hecho en sesiones de discusión con el personal técnico científico (Investigación y Desarrollo, Ingeniería de Procesos y Producción) sobre los objetivos del proyecto de optimización.

**La caracterización del proceso permite tener disponible la información técnica más importante de éste, por lo tanto su asimilación será mucho más sencilla, permitirá puntualizar los cambios y su impacto, el efecto que tendrán en el proyecto de mejora y elegir la mejor estrategia para conseguir dicha mejora.**

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

## **DIAGNÓSTICO DEL PROCESO**

Con la información de la caracterización del proceso se deberá realizar un análisis en el que se resume la situación actual de éste y se identifican oportunidades de mejora, donde el uso de indicadores ayudará a comprender el estado actual y las mejoras para reducir las brechas. Para llevar a cabo el diagnóstico del proceso es preferible llevar el siguiente orden:

- 1.- Diagnóstico de Productividad
- 2.- Identificación de Mejoras
- 3.- Clasificación de Cambios

A continuación se describen los elementos anteriores

**1.- Diagnóstico de Productividad.** Los elementos de evaluación son los siguientes:

- Índice de Fallas (reproceso o fallas en proceso)
  - Cumplimiento de Especificaciones (Número de Lotes Aprobados / Número de Lotes No Conformes)
  - Fallas de rendimiento -Análisis de frecuencias-.
  - Incidentes o accidentes.
  
- Balance del proceso
  - Identificación de cuellos de botella (volumen y tiempo)
  - Cálculo del Índice de Sincronía de Volúmenes
  - Cálculo del Índice de Sincronía de Tiempo
  - Máximo tamaño de lote
  - Velocidad de Generación de Producto (Throughput)

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

- Resumen de contribución al costo
  - Costo Directo [\$/kg PT]
  - Costo Indirecto [\$/Kg PT]
  - Materiales de mayor impacto al costo directo.
  - Operaciones de mayor impacto en consumo de tiempos y que impactan al costo Indirecto.

El índice de fallas es un indicador de la eficiencia del proceso en las condiciones actuales y permite priorizar las líneas de investigación al definir los alcances del proyecto de optimización, además de respaldar la importancia de un cambio y los recursos necesarios para aprobarse. Un análisis técnico con base en la caracterización de proceso permitirá formular las hipótesis que deben trabajarse en el laboratorio para corregir la incidencia de fallas. En este sentido, es posible comparar los parámetros de un grupo de los mejores lotes (Bench Mark) contra un grupo de los lotes fuera de especificaciones para identificar las variables a controlar y sirven de guía para establecer posibles factores de un diseño de experimentos que permitirá mejorarlo.

El resumen de contribución al costo y la identificación de materiales/operaciones de mayor impacto, deben ser analizados en conjunto por los departamentos de Logística y Producción. El primero establecerá una cartera de proveedores elegibles (DMF aprobados, certificados en GMP, acuerdos de calidad, etc.) y el segundo puede aportar técnicas que reduzcan de manera importante el consumo de recursos de operación.

Sin embargo, uno de los puntos de mayor relevancia para el propósito de este manual es el Balanceo del Proceso, comenzando por el balance de Operaciones, el cual se describe a continuación.

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

**Balanceo de Operaciones:**

Básicamente es un archivo donde se describen secuencialmente las operaciones del proceso y los parámetros de cada una de estas -como cantidades y tiempos-. Las operaciones se esquematizan de manera que reflejan el flujo de operaciones y el balance de materia. Esta herramienta permite visualizar de manera integral la ocupación de equipo (tiempo y volumen) a lo largo del proceso. Al ser una hoja de cálculo de Excel permite simular los escenarios para alcanzar un mejor desempeño basado en algunas premisas fundamentales (Incrementar el índice de Sincronía de tiempo aumentando la velocidad de carga –disminuir cuellos de botella- o bien Incrementar el Índice de sincronía por ocupación de equipos –reducir cuellos de botella de volumen-. Esquemáticamente se muestra un ejemplo:

Reactor 1 (10)					Reactor 2					Reactor 3				
Descripción	IN	OUT	Vol Eq	Tiempo Acum (h)	Descripción	IN	OUT	Vol Eq	Tiempo Acum (h)	Descripción	IN	OUT	Vol Eq	Tiempo Acum (h)
Operación1	2	0	2	10										
Operación 2	1	0	3	25										
					Operación 3A	0	1	2	15	Operación 3B	1	0	1	8
					Operación 4	3	0	5	19					12
										Operación 5	5	1	6	18
										Operación 6	0	0	6	30

Incremento de la sincronía de volumen: Ocupación óptima de un equipo, puesto que si operaciones con alto y bajo volumen son desarrolladas en el mismo equipo ó en equipos similares, en algún punto del proceso se considera que estará subutilizada.

Incremento de la sincronía de tiempo: Al seleccionar un tren de equipos de proceso y las operaciones que se realizan en cada uno de estos, de existir un tiempo de ocupación muy diferente entre dos o más equipos, la producción estará subordinada a la ocupación del más largo lo que se vuelve ineficiente. Por ello, la sincronía para efectos de optimización siempre ha de considerar la disminución de tiempos y volúmenes, aunque pueden identificarse

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

oportunidades de utilizar equipos auxiliares –como tanques- que permitan desarrollar una logística más favorable al ciclo de tiempos.

Al trabajarse en correlación los dos conceptos anteriores y con el conocimiento del proceso, es posible simular el impacto de ajustes integrales (tiempos y volúmenes) que de evaluarse individualmente resultaría muy extenso, por lo que en tiempo real, cada ejercicio ayuda a identificar y medir el impacto de los posibles cambios y de esta manera priorizarlos en un diseño de experimentos y en el análisis de riesgo.

A partir de esto y en base al conocimiento del proceso, puede visualizarse un reacomodo de operaciones; por ejemplo, se tiene identificado el cuello de tiempo o volumen, sin embargo las características de las mezclas de reacción son tales (viscosidad, densidad y estabilidad) que esta puede ser transferida al siguiente reactor (con menor ocupación de tiempo y capacidad subutilizada), de manera que el proceso se va balanceando y agrupando operaciones. Hasta este punto se hace lo posible para balancear el proceso sin cambios significativos, sin embargo existirán operaciones importantes (cuellos) que serán seleccionados para un estudio más profundo. Ejemplos de cuellos son las reducciones de volumen de solvente, tiempos de reacción, modificación de una destilación, que favorecen en gran medida la capacidad de producción. En el siguiente esquema se muestra un ejemplo de balanceo.



---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

Durante el diagnóstico y en base a la caracterización del proceso es posible identificar las mejoras.

- Disminuir cuellos de volumen, puede observarse que el volumen máximo ocurre en la operación de carga D antes de la etapa de extracciones, por lo que la reducción de solventes es el elemento clave para abatirlo; experimentalmente se demuestra que el proceso soporta una variación aun en la etapa más crítica -la reacción-.
  
- En R1 se observa que existe una etapa de destilación previa a la etapa de filtración (R2) y extracción posteriormente. En este caso la destilación típicamente opera como un método de concentración para precipitar sales, las cuales son polares y típicamente se disolverán en medios acuosos, por lo que la permanencia de esta etapa es cuestionable y se propone eliminarla, al no realizar la destilación mejora el uso de equipo.
  
- La etapa de extracciones, originalmente repartida en 4 Vol. + 1 Vol. en principio puede ser dividida en dos etapas de 2.5 Vol., con lo cual se mantiene la capacidad de remoción de impurezas, sin embargo incluso podría explorarse experimentalmente una disminución de solventes.
  
- La segunda destilación (Anhidración) originalmente se desarrolla para mantener condiciones anhidras previo a una precipitación ácida, y puede ser realizada en una etapa previa, teniendo dos puntos favorables: 1) desplaza operaciones al equipo R2 de menor tiempo de uso (disminuyendo el R3); 2) saturando el medio mediante la eliminación de agua y previniendo cualquier riesgo de presencia de sales además de que al ser filtrado retendrá cualquier remanente de materiales sólidos a veces presentes en los reactivos (partículas extrañas) obteniendo un producto libre de contaminación física. Al desplazar operaciones a otras unidades de proceso también se obtiene el abatimiento del cuello de botella de tiempo.



Vo. Bo.

Código: **MXX-NNNN-AA**

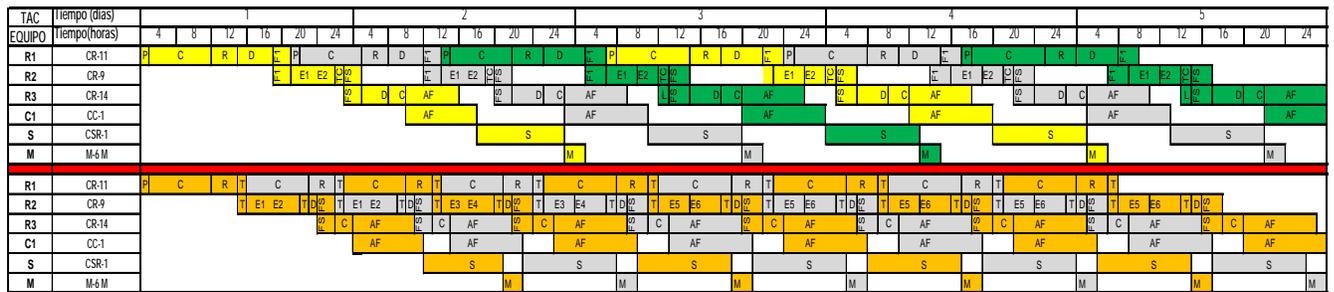
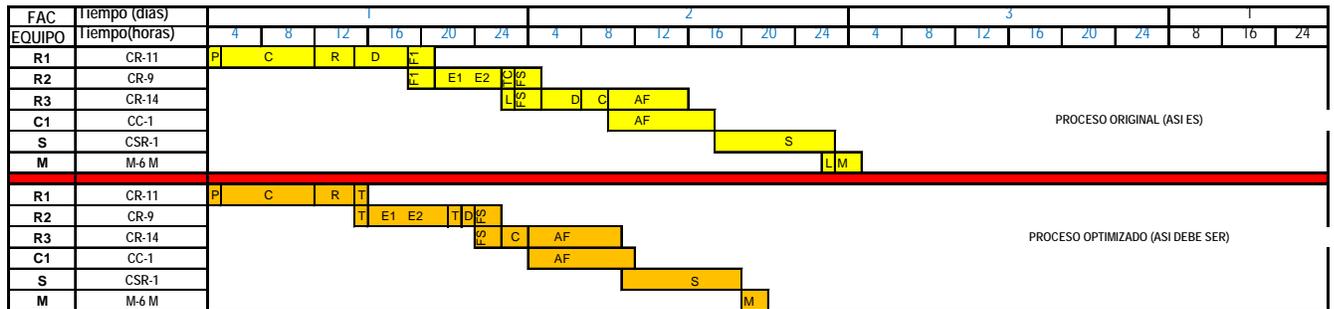
Revisión:

Área: **Ingeniería de Procesos**

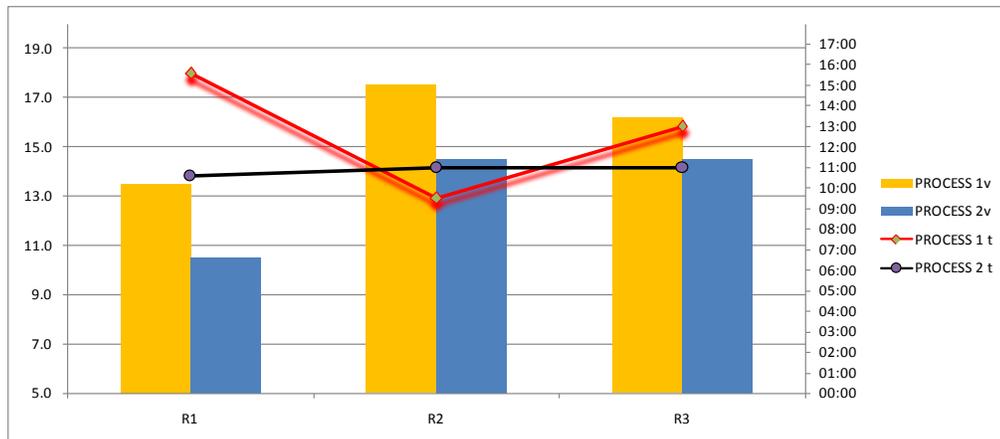
Página: **N de**

**NN**

Al comparar el nuevo máximo tamaño de lote con estos valores se observa un incremento de 21% en los mismos equipos, sin embargo un incremento de 71% de la velocidad de producción respecto al proceso anterior.



Gráficamente el balance se observa (izquierdo: Vol. equivalentes, derecha: Tiempo)



---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

Puede observarse la modificación en los índices de sincronía, especialmente el índice de volumen, aunque éste parece no cambiar puede aun mejorarse, recordar que se utiliza una batería de tres reactores de 2000 Gal., para R1 bien podría utilizarse un equipo de menor capacidad por ejemplo de 1500 Gal., con lo cual lo llevará a una eficiencia de ocupación (Índice de Sincronía) del 97% permitiendo utilizar el reactor de 2000 Gal. en otro proceso, esta y otras modificaciones son reintroducidas en el modelo obteniendo el denominado *retrofit* que conducirá a una versión optimizada del proceso.

En este ejemplo se muestra lo que podría ser un escenario de optimización, que combinado con el espacio de diseño puede proponerse para demostración al menos en nivel laboratorio.

## **2.- Identificación de mejoras:**

Cada una de las mejoras puede ser clasificada como elegible de acuerdo al impacto en el objetivo principal de optimización y finalmente se reflejará en la productividad por la disminución de costos, ya sea por su contribución en tiempo o uso eficiente de la capacidad de los equipos. A continuación algunos ejemplos y su efecto típico:

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de

NN

Tabla 5. Ejemplos de modificación y su impacto en la productividad

Algunos ejemplos de Mejora que impactan positivamente la productividad de acuerdo al efecto son:	Reduce el ciclo de Tiempo	Maximiza el tamaño de lote	Principalmente Reduce el costo
Ruptura de cuellos de botella (Tiempo y Volumen)			Directo Indirecto
Redistribución de operaciones			Indirecto
Contracción de operaciones			Indirecto
Disminución de reactivos y solventes en exceso			Directo
Recuperación de materiales como solventes o reactivos			Directo
Reducción de análisis rutinarios			Indirecto
Alternativas de mejor costo en Materiales y Reactivos			Directo
Modificación de parámetros de las operaciones (Reacciones, extracciones, destilaciones, cristalización)			Directo Indirecto
Incremento del rendimiento químico (ejemplo, inhibir degradación) ó físico (saturación en la cristalización)			Directo Indirecto
Mejorar algún atributo(s) de calidad evitando reproceso			Directo Indirecto
Reducir tiempo de proceso, destilaciones, filtración.			Indirecto
Reducir volúmenes de trabajo			Directo
Alternativas de uso de equipos (tipo de secador, filtro, reactor)			Indirecto
Uso de materiales alternos (reactivos o solventes)			Directo

(Fuente: Propia)

### 3.- Clasificación de cambios

La clasificación preliminar de cambios se realiza bajo los criterios básicos de acuerdo a los procedimientos internos de control de cambios, los cuales están alineados a las guías internacionales de organismos regulatorios como la FDA; típicamente se clasifican en: Menores, Moderados y Mayores, de acuerdo a la etapa en la que se desean aplicar y el riesgo asociado. En todos los casos las modificaciones deben contar con un soporte científico.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

## DEFINICIÓN DEL ALCANCE O CLASIFICACIÓN DE LA OPTIMIZACIÓN(ES)

En base en las restricciones regulatorias (DMF, DPD, Guías de Cambios) los cambios se clasifican y pueden agruparse en los siguientes proyectos:

- Optimización Fase 1: Todos los cambios que caen dentro de esta fase están en el rango de operación establecidos en el DPD (de existir), o son cambios que solo requieren modificaciones menores a moderadas y estos pueden ser notificados a las agencias regulatorias sin una restricción de comercialización.
- Optimización Fase 2: No se modifica la ruta de síntesis, sin embargo los cambios pueden ser considerados moderados a mayores y requieren pre-aprobación regulatoria por lo que restringen la venta del producto hasta su aprobación definitiva.
- Optimización Fase 3: Diversos ajustes mayores son necesarios, que van desde la modificación de propiedades físicas del producto (ejemplo: forma cristalina más estable), modificación de materiales y/o reactivos alternos diferentes a los actuales, hasta el uso de una ruta sintética diferente. Estos cambios requieren el nivel más alto de desarrollo tecnológico y documental, normalmente son considerados un nuevo proceso del que se prepara su propio DMF o bien se declara como un proceso alterno.

En la práctica, el alcance del cambio o modificación puede ser determinado en base a los objetivos específicos o retos principales. Es decir, la fase o conjunto de cambios que se desean abordar en el proyecto se determinan en base a los recursos requeridos respecto a los disponibles para alcanzar la optimización. El alcance de los objetivos específicos de cada proyecto de mejora del proceso (mejorar la Seguridad, Calidad o la Rentabilidad), la magnitud del beneficio proyectado (con el soporte adecuado) y una correcta gestión a la alta gerencia de la compañía facilitarán la asignación de recursos para el lanzamiento de los proyectos de optimización. Además se debe de considerar el

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

mercado hacia el que se dirige y la ventana de tiempo de la que se dispone (para lograr la calificación en planta, actualización de DMF o bien sea determinante para la continuidad del negocio),

Es frecuente que durante la experimentación se identifiquen mejoras importantes que hagan elegible un cambio Fase superior en base a los beneficios proyectados. Herramientas como el diagrama de Pareto, FODA, etc, permitirán identificar las modificaciones clave que aporten el mayor beneficio para la optimización, en base a esto la priorización resultará más efectiva en un menor plazo.

## **DISEÑO DE EXPERIMENTOS**

Una vez que se han identificado los puntos clave para mejorar un proceso, su clasificación preliminar y la información disponible acerca de su viabilidad, es necesario establecer un diseño de experimentos que validará o descartará las hipótesis.

La integración de cambios adecuados en las variables de un proceso de producción de APIs conducen a un resultado óptimo, sin embargo el mayor reto es definir los parámetros óptimos en las etapas clave.

En primera instancia al analizar incluso una sola operación del proceso es posible determinar un gran número de variables, sin embargo como se mencionó en otro apartado de este documento probar todas estas es costoso. Por ello, es posible optimizar un proceso mediante un Diseño de Experimentos (DoE) como es la metodología de superficie de respuesta.

Para establecer el número de experimentos del sistema a desarrollar se establecen los factores a trabajar (variables de entrada y las respuestas) mediante un modelo del cálculo de un diseño factorial  $N^k$  (N-Factores y K-valores de los factores), posteriormente se seleccionan los experimentos a realizar, posteriormente se realiza la ejecución de los experimentos y la interpretación de la información.

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

Como ejemplo se muestran los resultados de la optimización de la síntesis de un producto A.

A continuación se muestran los resultados de la optimización de la síntesis de un producto A, en el que las variables del proceso son: Temperatura y concentración de dos reactivos. Las variables respuesta serán la reducción en el rendimiento y la formación de impurezas. Primero a partir de los valores actuales de los factores del proceso se establecen otros valores, generalmente se fija el valor actual como punto central y se establece un valor mayor y otro menor. Estas cantidades se establecen en base a la experiencia o bien en base a información consultada en artículos o patentes. A continuación se listan las variables a evaluar –factor- y su respuesta en las variables de salida -rendimiento y formación de impurezas-.

Tabla 6. Variables de entrada y variables de salida

Factor	Proceso	Selección de variables de proceso		
	Actual			
Temperatura	20°C	5°C	20°C	35°C
Agua	6 Vol	4 Vol	5 Vol	6 Vol
NaOH	2.0 Mol Eq	1.7	2.0	2.3
Tiempo Op	20 h	20 h	20 h	20 h

Variables de Salida	Medida
Contenido de IMP-I	% Área HPLC
Rendimiento	% Molar y % Peso
Pureza cromatográfica	% Área HPLC

Al definir las variables del proceso se deben de descartar aquellas que no afectan significativamente a las variables de salida. Para este ejemplo se descarta la variabilidad del tiempo de operación ya que se ha explorado agilizar operaciones en lotes reales en producción sin embargo esta no ha dado resultados positivos por lo que se fija la variable tiempo (20h).

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

Una vez definidas las variables de proceso, sus rangos y niveles experimentales se calcula el número de experimentos a realizar, a partir de un cálculo factorial. En este caso el número de experimentos es  $3^3=27$ , este número de experimentos considera todas las combinaciones posibles entre los valores de las variables de proceso. Generalmente para dar mayor certidumbre al DoE se llevan a cabo repeticiones del experimento solo con los puntos centrales, lo que implica que el número mínimo de experimentos sería de 30, considerando tres repeticiones del experimento con los puntos centrales. Además de estas tres repeticiones es necesario que cada experimento se lleve a cabo por lo menos tres veces para dar certidumbre a los resultados, lo que incrementa el número de experimentos a 90. En la siguiente tabla se muestran las todas las combinaciones de las variables de proceso que establecerán las condiciones de los experimentos. Como se observa el tiempo es constante en todos los experimentos.

Variable	Matriz Experimental OFAT																										
Temperatura	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35
Vol Agua	4	4	4	5	5	5	6	6	6	4	4	4	5	5	5	6	6	6	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Mol Eq NaOH	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Tiempo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Aplicando el principio de Bloqueo discutido por sus ventajas en una sección previa de este documento, el número de experimentos puede reducirse en base a la experiencia y a los antecedentes del proceso, es decir de las 27 combinaciones antes mostradas se pueden elegir solo algunas combinaciones. Por experiencia en este caso se decide reducir el número de experimentos a desarrollar a extremos y valor central por triplicado, ya que es la referencia con la respuesta conocida –la degradación y rendimiento real del proceso actual- Lo anterior da un total de 11 experimentos.

Experimento	Matriz Experimental DoE																										
Experimento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Temperatura	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35	5	20	35
Vol Agua	4	4	4	5	5	5	6	6	6	4	4	4	5	5	5	6	6	6	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Mol Eq NaOH	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	2	2	2	2	2	2	2	2	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
Tiempo fijo	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

En la siguiente tabla se listan solo las combinaciones elegidas.

Tabla 7. Selección de experimentos

Experiencia	Cantidad de NaOH [mol eq.]	Temperatura [°C]	Volumen de agua [Vol]
1	1.7	5	4
2	2.3	5	4
3	1.7	5	6
4	2.3	5	6
5	1.7	35	4
6	2.3	35	4
7	1.7	35	6
8	2.3	35	6
9	2.0	20	5
10	2.0	20	5
11	2.0	20	5

Los resultados de los 11 experimentos y sus repeticiones se muestran a continuación:

Tabla 8. Espacio de Diseño enfocado en la reacción de Hidrólisis, API60.

Experimento	Etapa	Condiciones	IMP-I % Area	API60 Area	% Pureza	Rendimiento (%) Peso/Peso)	Rendimiento (%) Molar)
<b>T = 5°C</b>							
T-382-60A	Hidrólisis 20 Horas	1.7 mol eq NaOH, 4 vol	1.75	96.15		100.25	90.18
T-382-60B	Hidrólisis 20 Horas	2.3 mol eq NaOH, 4 vol	1.64	95.75		93.75	84.34
T-382-60C	Hidrólisis 20 Horas	1.7 mol eq NaOH, 6 vol	2.02	96.31		100.25	90.18
T-382-60D	Hidrólisis 20 Horas	2.3 mol eq NaOH, 6 vol	1.85	96.21		103.6	93.20
<b>T = 20°C</b>							
T-382-65A	Hidrólisis 20 Horas	2.0 mol eq NaOH, 5 vol	11.57	86.33		65.13	58.59
T-382-65B	Hidrólisis 20 Horas	2.0 mol eq NaOH, 5 vol	11.38	86.04		66.05	59.42
T-382-65C	Hidrólisis 20 Horas	2.0 mol eq NaOH, 5 vol	11.05	86.55		69.50	62.52
<b>T = 35°C</b>							
T-382-62A	Hidrólisis 20 Horas	1.7 mol eq NaOH, 4 vol	31.68	65.87		49.43	44.46
T-382-62B	Hidrólisis 20 Horas	2.3 mol eq NaOH, 4 vol	28.82	67.70		47.70	42.91
T-382-62C	Hidrólisis 20 Horas	1.7 mol eq NaOH, 6 vol	36.45	61.66		45.15	40.62
T-382-62D	Hidrólisis 20 Horas	2.3 mol eq NaOH, 6 vol	36.22	61.20		44.80	40.30

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de

NN

En base a los resultados de la

**Tabla 8**, es posible inferir que la variable de temperatura es la de mayor influencia en la formación de la impureza, gráficamente se observa en la Fig. 16 y Fig. 17.

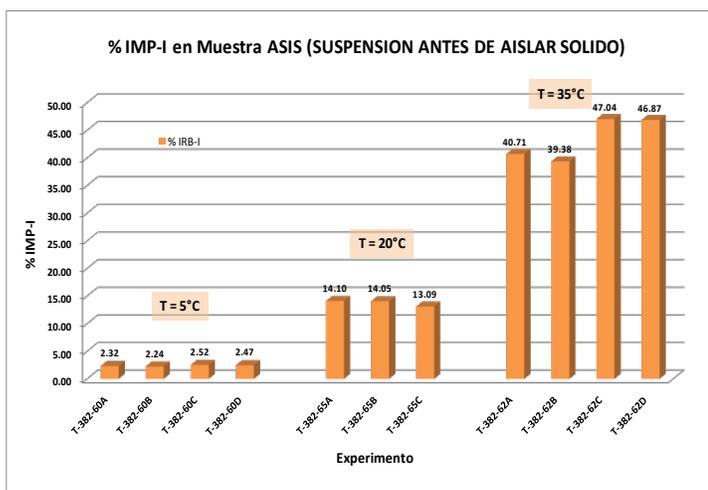


Fig. 16. %IMP-I antes de aislar. API60 Crudo

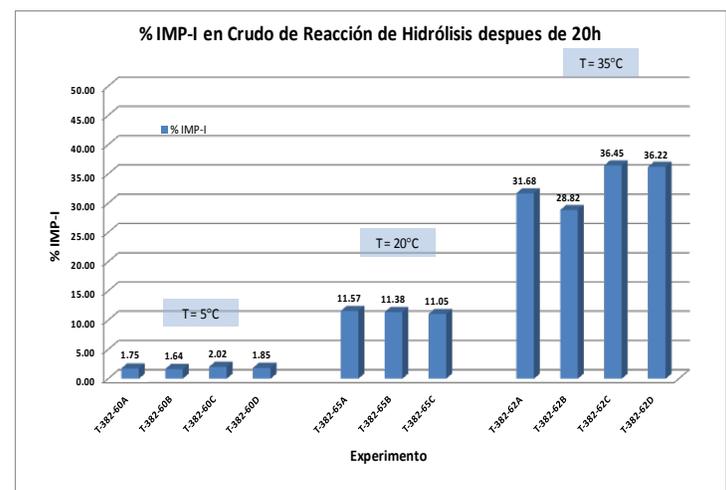


Fig. 17. %IMP-I producto aislado. API60 Crudo

Al observar las figuras (Fig. 16 y Fig. 17) se identifica que una parte de la impureza formada (20%) puede ser removida en el aislamiento, típicamente se mide un 7-9% de impureza en el producto obtenido en la etapa API60 Crudo. A partir de los resultados del diseño de experimentos y después de llevar a cabo el proceso a nivel industrial es posible concluir que los resultados obtenidos en el proceso son muy aproximados a los obtenidos con los valores centrales (una diferencia cercana al 3% por HPLC).

Existe una respuesta adicional que fue medida ya que es relevante para la operación, a partir de los resultados del DoE se infiere que al disminuir la temperatura y variando la cantidad de agua presente, la viscosidad se incrementa retardando con ello las operaciones de filtraciones y transferencias (visible a nivel laboratorio).

Vo. Bo.

Código: MXX-NNNN-AA

Área: Ingeniería de Procesos

Revisión:

Página: N de NN

La siguiente curva de nivel o de contorno, permite inferir el porcentaje de rendimiento cuando se modifica el valor de la temperatura y/o el valor de la cantidad de hidróxido de sodio, por ejemplo para un valor de 6.5 °C y 1.8 mol de NaOH se tendrá un rendimiento cercano al 85%, esto con un nivel de significancia del 95% -es decir se afirma con una certeza del 95% que el rendimiento será cercano al 85%-..

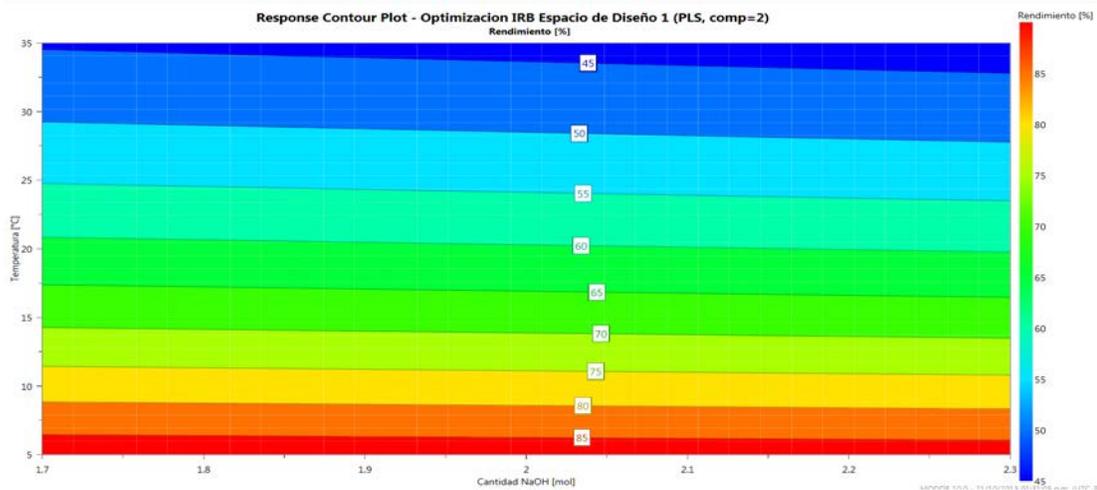


Fig. 18. Curva de nivel (Software: MODDE 10.0)

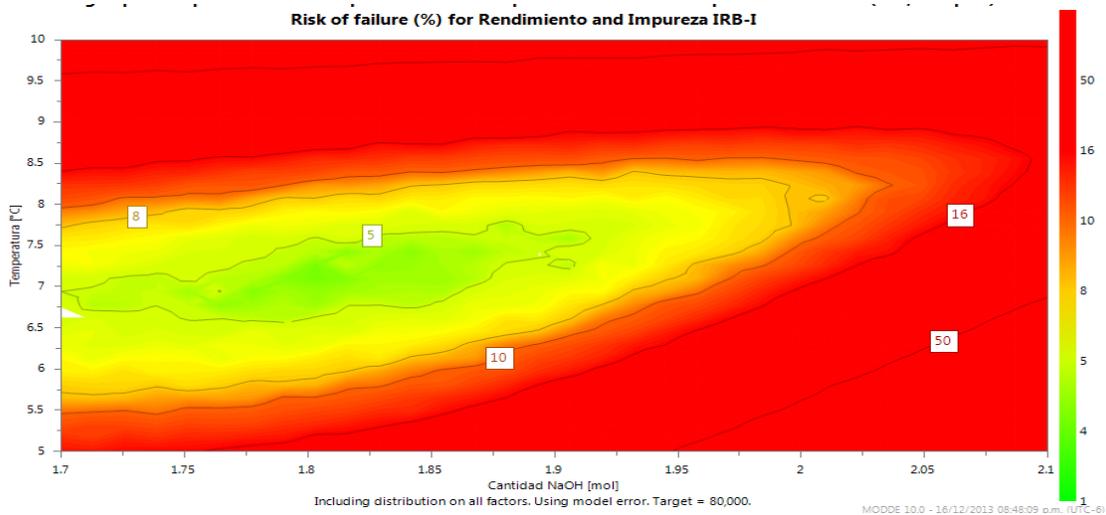


Fig. 19. Superficie, integración de variables (Software: MODDE 10.0)

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

En la figura anterior se muestra el espacio de diseño considerando los resultados obtenidos, los límites definidos y la interacción de todos los valores de respuesta. A partir de esto se concluye que el desempeño óptimo se (Rendimiento y contenido de IMP-I) corresponde a la zona verde, una temperatura alrededor de 7°C y una cantidad de NaOH entre 1.7 a 1.9 mol equivalentes para una cantidad estándar de agua.

La implementación de un DoE para la reacción anterior, dio como resultado la optimización de la reacción sin necesidad de realizar más experimentos ya que por tradición si el cliente solicitaba modificar el valor de alguna propiedad del API, esto se llevaba por prueba y error a partir de la experiencia. El análisis de las superficies de nivel y curvas de nivel han permitido modificar los procesos cuando los clientes lo han solicitado, obteniendo un ahorro en recursos y energía.

Finalmente toda la información que se va generando contribuye a la generación del Espacio de Diseño, en esta se identifican los rangos de tolerancia que un proceso puede presentar sin observar un impacto en los atributos críticos. Este no solo representa la ventaja de conocer mejor un proceso sino que además cumple con la normatividad vigente, lo que permitirá una gran flexibilidad para los fabricantes.

Por ejemplo los cambios que se apliquen en parámetros críticos que se ejecuten dentro del Espacio de Diseño son manejados por el sistema de calidad interno de la compañía, y solo cambios fuera de lo establecido en este documento necesitarán una notificación regulatoria, cambios en parámetros no críticos serán manejados internamente por el sistema de calidad de la compañía. **Con esto se disminuye el tiempo en el que un proceso nuevo pasa de la fase conceptual a la comercial y permite además modificar los procesos comerciales hacia un mejor desempeño mucho más rápido.**

Cualquiera que sea la fuente de los cambios, se establece como principio fundamental la equivalencia del producto, o bien complementado con un adecuado enfoque basado en el riesgo antes de ser puesto en marcha.

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

## ASIGNACIÓN DE PRIORIDADES:

Actualmente la compañía maneja un portafolio de más de 60 productos y 10 más en incubación, por ello es importante establecer criterios para priorizar los proyectos que se han de optimizar. Los puntos principales que se proponen para calificar un proceso en la compañía Signa S.A. de C.V. desde el punto de vista integral de diseño y las implicaciones regulatorias serán:

- **Volumen de producción:** No necesariamente el producto de mayor volumen de producción significa el mayor generador de ingresos, sino que el mejorar el proceso que consume más recursos liberará estos últimos a favor de ser aprovechados por otros productos más competitivos sin desatender las necesidades que cubren los primeros mencionados.
- **Costo actual vs precio en el mercado:** Normalmente esto determinará la permanencia de un producto en el portafolio, sin embargo cuando se pondera con el punto anterior se logra establecer una adecuada prioridad para dirigir los recursos del grupo de optimización.
- **Estado que guarda la tecnología en el ciclo de vida:** Un proceso en fase Desarrollo Temprano (ED) consta de pocas probabilidades de modificación del DMF (cuando este ya ha entrado en sometimiento), es decir no es susceptible de modificaciones Mayores ya que podrían incurrir en falta grave al no ser soportable una diferencia en la manufactura del producto usado inicialmente (por ejemplo, en pruebas clínicas) y que no se encuentre cubierta con el espacio de diseño declarado, sin embargo esto no inhibe la necesidad de identificación de mejoras a través de un diseño de experimentos (DoE) y que puedan ser integradas progresivamente con una estrategia adecuada.
- **Incidencia de Fallas:** El DoE es la herramienta clave para la identificar puntos críticos y su control. La ponderación de los puntos anteriores no es suficiente para priorizar un proyecto de optimización (es de bajo volumen, costeable aun con las fallas y de ventana limitada de cambios mayores), el obtener un proceso más eficiente puede determinar la continuidad del

---

**Vo. Bo.****Código: MXX-NNNN-AA****Área: Ingeniería de Procesos****Revisión:****Página: N de NN**

---

negocio para un producto, si bien se coloca al final desde el punto de vista de productividad, las premisas principales en orden de importancia siempre deberán ser: Seguridad, Calidad y Rentabilidad. Por lo que un proceso fuera de control trae consigo un riesgo importante que deberá ser subsanado inmediatamente.

-

En base a la información que se integra en este manual, la metodología no solo es aplicable a procesos existentes, las herramientas de diagnóstico y balanceo son aplicables para simular el desempeño de procesos en fase de desarrollo, proporcionando una guía de eficiencia para orientar los esfuerzos a favor de obtener un mejor diseño desde una etapa temprana. Es decir, la metodología es propuesta para ser integrada cuanto antes a los desarrollos de tecnología, puesto que es aquí donde aportará el mayor beneficio para el futuro de la compañía.

## **RESULTADOS**

A la fecha se ha integrado la información de 20 productos comerciales, y se ha logrado el análisis integral de cada uno de sus procesos; a partir de esto se desarrollaron siete proyectos de optimización aplicando la metodología para procesos existentes en el periodo de Enero 2013 a la fecha, obteniendo el 100% de éxito al lograr un proceso optimizado listo para ser escalado, 4 de estos ya fueron calificados en escala comercial obteniendo mejoras importantes en seguridad, calidad y rentabilidad. En todos los casos se reconoció un ahorro de tiempo y recursos. Además, en algunos de estos procesos se ha logrado el abatimiento de la generación de efluentes peligrosos y su riesgo asociado (cuando se ha modificado la relación másica de un reactivo en exceso se inhibió la generación de un gas tóxico). También se ha logrado una gran consistencia en Calidad para un producto históricamente sensible (de 20% a 0% la incidencia de fallas en estabilidad por degradación en un producto, al identificar la causa y modificar el control sobre la adición de un ácido durante una precipitación en condiciones anhidras). Otro resultado ha sido el incremento de la capacidad de producción de hasta 3 veces (abatiendo cuellos de botella por balanceo de operaciones y modificando etapas de extracción de sales por saturación y aislamiento; u otro caso al integrar tres etapas de proceso en una misma, posibilidad que fue identificada al retar el sistema de purga de impurezas mediante un diseño de experimentos), en todos los casos una reducción de costo de hasta del 80%.

PROCESO	ETAPA	RESULTADOS	
		INCREMENTO DEL THROUGHPUT	REDUCCION DE COSTO AL
API-ATX	P80	60%	95%
	PFA	100%	
API_DUX	D60	110%	85%   70%
	DFA	N/A	
API-MEX	TELESCOPE	70%	20%
API_CLO	G35	40%	65%   54%
	GFA	10%	54%   45%
API_PIX	PIR1	160%	86%

En general los beneficios que ha generado el presente manual cuando es aplicado son:

1. Un documento por producto que incluye aspectos técnicos y económicos
2. Información sobre el proceso de producción de cada producto para identificar, de forma rápida y sencilla, cuellos de botella y planificar tareas para eliminarlos.
3. Uso más eficiente del tren de equipos de proceso, lo que ha disminuido la subutilización y ha liberado equipos para otros procesos.
4. Una gran reducción en el tiempo de respuesta para visualizar el impacto de una variación respecto a los planes de campaña.
5. Clarificación de prioridades, metas y dirección más clara para el lanzamiento de proyectos de optimización.
6. El uso más eficiente de los recursos, al disminuir el tiempo de operación y maximizar la ocupación de equipos, se obtiene un mayor número de producto incluso con menor uso de equipos de planta, si bien el consumo energético (como los servicios) no ha sido discutido fuera de la condición obligatoria de la seguridad, es importante mencionar que el criterio de preferir operaciones que requieren menos energía como la modificación de parámetros o eliminación de operaciones innecesarias, la sustitución (ejemplo: cambiar una destilación de presión atmosférica por una a vacío) y la mejora del rendimiento impactan positivamente a este respecto.

## **CONCLUSIONES**

Al haber cubierto el objetivo de este trabajo desarrollado para la optimización de procesos en una planta farmoquímica se puede concluir lo siguiente:

- El establecer un orden en la información que caracteriza a un proceso es el factor clave para la asimilación del mismo, considerando que el primer paso para mejorar es el conocer y medir, este trabajo satisface los objetivos iniciales de enriquecer el sistema interno de gestión de conocimiento para activar la innovación y el desarrollo, requerido para la mejora de los procesos de manufactura.
- Con la caracterización establecida sobre bases estandarizadas y documentadas (cumplimiento de GMPs) se tiene resumida la información más completa respecto a las hojas técnicas elaboradas anteriormente, además en estas no se consideraba un esquema global del proceso, el ciclo de tiempos detallado, el balance másico, el diagnóstico de productividad, pero sobre todo la herramienta de simulación simple que combina los aspectos más importantes para analizar uno de los fines clave de la compañía, su productividad.
- El manual le permitirá puntualizar los cambios y su impacto, el efecto que tendrán en el proyecto de mejora y elegir la mejor estrategia para conseguir dicha mejora.
- No solo reduce el tiempo en el que la información más útil de una tecnología es reunida, sino además la reducción del tiempo que se invertía para su acceso en todos los departamentos; sin mencionar que actores clave en la dirección de la compañía pueden analizarla y tomar decisiones más rápidas y con información fidedigna.
- Se obtiene una contribución a la administración de tecnologías del departamento de Ingeniería de Procesos, cada vez que se diagnostica un proceso se tiene registrada la información utilizada para esto, con lo que puede mantenerse un registro histórico de cada tecnología en periodos de tiempo determinados.

- Para implementar eficientemente el manual de optimización de procesos es necesario un compromiso por parte de la alta gerencia, priorizando de los procesos alineándolos a las estrategias comerciales, la asignación de recursos, participantes, facultades y responsabilidades del grupo de trabajo, así como el foro de discusión y toma de decisiones.
- La dirección técnica en conjunto con la dirección de producción deberá fungir como puntas de lanza en los proyectos de optimización, estas concentran la información clave para la evaluación de la productividad y experiencia para el desarrollo de la optimización.
- La metodología que se plasma en el presente trabajo cumple con el objetivo planteado al ofrecer un panorama actualizado de las restricciones principales para el control de cambios en el entorno de manufactura de APIs, como lo son las regulatorias y GMPs, restricciones de los equipos principales de proceso así como proporcionar las herramientas de asimilación tecnológica para la transferencia de tecnología. Esto permite identificar con un alto grado de certeza las líneas de investigación que deben priorizarse en el desarrollo del espacio de diseño que permita la flexibilidad necesaria para la manufactura en cumplimiento de la Guía Q11, con esto no solo se obtendrá un resultado optimizado del proceso sino además se optimiza el tiempo y recursos necesarios del departamento para conseguirlo.
- El manual y las herramientas de optimización son aplicables a todos los procesos del portafolio de productos de la compañía, ya sean nuevos ó existentes y aportan una alternativa de análisis para la innovación de rutas de proceso patentables.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] DOMÍNGUEZ Gil Alfonso. Catedrático de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, España Revista, "Estar bien", edición digital 8, octubre de 2008, n° 71.
- [2] FDA (Food and Drug Administration) [página de internet]. USA 2007-2013 [Consulta Mayo 2012 – Noviembre 2013]. Disponible en <http://www.fda.gov/>
- [3] Park Linda. The Generic Pharmaceutical Industry, Adapted from an original submission by Linda Park (Pharm. D., M.S., Post-Doctoral Fellow, Rutgers Pharmaceutical Industry Fellowship/ Kenilworth, NJ) <http://regulatory.usc.edu/Articles/GenericPharmaceuticalIndustry.pdf>
- [4] ENCYCLOPEDIA OF OCCUPATIONAL AND HEALTH AND SAFETY, 4ta ed (Volumen III) Zuiza: ILO Publications, Editado por Jean Mager, Stellman, Keith Tait. Capítulo 79. Industria Química / Industria Farmacéutica. Ebook Disponible en <http://books.google.com.mx>
- [5] CGPA (Canadian Generic Pharmaceutical Association), [página de internet] CAN 2013 [Consulta Diciembre 2013] Drug Development Process/Curso en línea, disponible en <http://www.canadiangenerics.ca/en/advocacy/docs/DDBookletWebEng.pdf>.
- [6] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed.* (the "Gold Book"). Compilado por A.D. McNaught y A. Wilkinson, Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK 1997. (disponible en: <http://goldbook.iupac.org>)
- [7] Levenspiel Octave. Ingeniería de las reacciones Químicas. 3ª ed. México: Ed. Ediciones Repla S. A.; 2008.
- [8] Robert E. Treybal. Operaciones de Transferencia de Masa. 2da ed. México: Ed. Mc Graw Hill; 2007.
- [9] Francis X. Mc Conville. The Pilot Plant Real Book (Handbook), 1a ed. USA: Ed. FXM Engineering and Design Worcester Massachusetts; 2002.
- [10] L. McCabe Warren, et.al. Operaciones Unitarias en Ingeniería Química, 4ta ed. USA: Mc Graw Hill; 1991.
- [11] Marcilla Gomis A. Introducción a las operaciones de Separación Contacto Continuo. Publicaciones Docentes Universidad de Alicante. Tema 6, Secado I.
- [12] FITZPATRICK, Technical equipment manual, [página de internet]. USA 2012-2013 [Consulta Mayo 2012 – Noviembre 2013]. Disponible en <http://www.fitzpatrick.com/>
- [13] Krajewsky, Lee; Ritzman, Larry; Malhotra, Manoj. Administración de Operaciones, 8va ed. México: Pearson Educación; 2008.
- [14] ICH/ETH Zurich (INTITUTE FOR CHEMICAL AND BIOENGINEERING, Universidad Politécnica) [página de internet] ZUIZA 2013-2014 [Consultada en Diciembre 2013-Enero 2014] Disponible en <http://www.sust-chem.ethz.ch/education/downloads>

[15] ICH (International Conference on Harmonization). [Página de Internet] Global 2013 [Consulta Mayo 2012-Enero 2014] disponible en <http://www.ich.org/>

[16] FUNDIBEQ (Fundación Iberoamericana para la Gestión de la Calidad) [Página de internet] Iberoamérica 2013 [Consulta Diciembre 2013] disponible en <http://www.fundibeq.org/>