



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**PUESTA A PUNTO DE LOS EQUIPOS UTILIZADOS EN EL PROCESO DE
BIOMANUFACTURA DE LA EMPRESA LIFEFACTORS DIVISIÓN INDUSTRIA
ZONA FRANCA**

**PUESTA A PUNTO DE LOS EQUIPOS
UTILIZADOS EN EL PROCESO DE
BIOMANUFACTURA DE LA EMPRESA
LIFEFACTORS DIVISIÓN INDUSTRIA ZONA
FRANCA**

Autor

Sebastián Londoño Vélez

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería, Departamento de Bioingeniería

Medellín, Colombia

2021



PUESTA A PUNTO DE LOS EQUIPOS UTILIZADOS EN EL PROCESO DE
BIOMANUFACTURA DE LA EMPRESA LIFEFACTORS DIVISIÓN
INDUSTRIA ZONA FRANCA

Sebastián Londoño Vélez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Bioingeniería

Asesor:

Luis Carlos Álvarez Vélez - Ingeniero Electrónico

Línea de Investigación:
Ingeniería Farmacéutica

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería, Departamento de Bioingeniería
Medellín, Colombia
2021

TABLA DE CONTENIDO

INDICE DE TABLAS.....	4
INDICE DE FIGURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. JUSTIFICACIÓN.....	6
4. MARCO TEÓRICO	7
4.1. Plantas biofarmacéuticas.....	7
4.2. Equipos de laboratorio en la industria farmacéutica.....	7
4.2.1. Sistemas de apoyo crítico	8
4.2.2. Sistemas de proceso.....	8
4.3. Validación, gestión de calidad y metrología para equipos	10
5. OBJETIVOS.....	10
5.1. Objetivo General	10
5.2. Objetivos Específicos.....	10
6. METODOLOGÍA.....	11
7. RECURSOS.....	12
8. CRONOGRAMA	12
9. RESULTADOS	14
9.1. Identificar y clasificar los equipos utilizados en cada una de las etapas del proceso de Biomanufactura.	14
9.2. Identificar las mejoras que se puedan realizar en los equipos que participan en cada una de las etapas del proceso.	19
9.3. Realizar los ajustes en los equipos según las especificaciones definidas.....	23
9.4. Verificar que el funcionamiento de cada uno de los equipos identificados esté en óptimas condiciones, teniendo en cuenta los requerimientos del proceso.....	26
10. CONCLUSIONES	29
11. BIBLIOGRAFÍA.....	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas de apoyo.	8
Tabla 2. Familias de los equipos presentes en una plana biofarmacéutica.	9
Tabla 3. Recursos destinados para el proyecto.	12
Tabla 4. Cronograma.	13

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Metodología a desarrollar en el proyecto.	12
Figura 2. Columnas de matriz de revisión del proceso [Realización propia].	15
Figura 3. Área de producción 1 (Formación de 2 fases acuosas y procesamiento de albumina) [Realización propia].	15
Figura 4. Área de producción 2 (Procesamiento de inmunoglobulina G [Realización propia]).....	16
Figura 5. Área de envasado [Realización propia].	16
Figura 6. Área de soluciones [Realización propia].	17
Figura 7. Área de acondicionamiento de materiales [Realización propia].	17
Figura 8. Área de muestreo y dispensado [Realización propia].	18
Figura 9. Área de pasteurización [Realización propia].	18
Figura 10. A) Desajuste para acople tri-clamp. B) Sistema de tubería adherido al tanque. Nota: resaltado con un círculo rojo se observa el desajuste del accesorio [Realización propia].....	19
Figura 11. Horno de despirogenización modificado. Nota: en el círculo rojo se muestra cómo se encuentra el equipo modificado [Realización propia].....	20
Figura 12. Horno de pasteurización modificado. Nota: en el círculo rojo se muestra la modificación que se realizó [Realización propia].	20
Figura 13. Áreas de dirección de operaciones [Realización propia].	21
Figura 14. Columnas de matriz de registro de actividades [Realización propia]. .	22
Figura 15. Contador de actividades [Realización propia].	22
Figura 16. Columnas de la matriz de necesidad de mangueras [Realización propia].	24
Figura 17. Imagen ilustrativa de la necesidad de las mangueras [Realización propia].	24
Figura 18. Chiller de calentamiento [Realización propia].	25
Figura 19. Horno de despirogenización [Realización propia].	25
Figura 20. Envasadora [Realización propia].	26
Figura 21. Bomba peristáltica de 45 L [Realización propia].....	27
Figura 22. Variador bomba peristáltica de 45 L [Realización propia].	27
Figura 23. Formato para alistamiento de equipos [Realización propia].	28

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la industria manufacturera se encuentra presente en diversos sectores, entre los cuales se encuentra el sector de productos químicos que representa del 20% al 40% de la manufactura a nivel mundial. La industria farmacéutica se encuentra comprendida en este sector y representa un 40% de las ganancias por industrias manufactureras a nivel mundial [1], [2]. En Colombia esta industria anualmente presenta un crecimiento de 5% en producción, con ganancias aproximadas de \$14.6 billones de pesos como lo indica la Revista Portafolio [3], [4]. Estas cifras indican un fuerte posicionamiento de la industria farmacéutica a nivel mundial y un continuo crecimiento de esta.

La industria farmacéutica está dividida en dos grandes sectores: producción de medicamentos biológicos y producción de medicamentos sintéticos, la principal diferencia entre estos dos sectores es la procedencia de las materias primas para el producto final. En Colombia las principales industrias farmacéuticas y laboratorios son: Sanofi, Abbot, Pfizer, Roche, Novartis, Tecnoquimicas, Bayer, GSK, J+J, MSD, Procaps, Abbvie, Baxter, Merck, Tecnofarma, Bristol Myers Squibb, Grunenthal, Astra Zeneca, La Santé, Biopas [4].

La producción de medicamentos biológicos en Colombia se encuentra poco desarrollada y es común que se presente un desabastecimiento de este tipo de medicamentos como la Inmunoglobulina G inyectable, el cual es un medicamento esencial para algunos tratamientos médicos [5]. Uno de los principales problemas que afronta el país en este momento son las pocas industrias que producen medicamentos biológicos, por lo cual estos deben ser importados aumentando costos para los pacientes dependientes o que se encuentren en tratamiento con medicamentos de este carácter [5]. Una solución presentada al gobierno nacional por parte de un grupo de empresarios que han conformado la empresa LifeFactors Zona Franca SAS, pretende solucionar este problema desarrollando por primera vez una planta para producir productos hemoderivados en el territorio nacional, siendo una emprendimiento muy viable para solucionar el problema que se presenta a nivel nacional con las industrias farmacéuticas de medicamentos biológicos, además esta empresa pretende ser uno de los principales proveedores de este medicamento para Latinoamérica [6].

LifeFactors ZF SAS es una empresa de Biotecnología dedicada a la fabricación y distribución de medicamentos biológicos tales como la Inmunoglobulina G y la Albumina, actualmente se encuentra en construcción la planta biofarmacéutica ubicada en Zona Franca en el municipio de Rionegro denominada como Planta A, la cual tiene una capacidad de producción de 50 litros de Inmunoglobulina por lote

con trabajo durante 5 días a la semana aproximadamente. Para la producción de este tipo de medicamentos se requiere un certificado por parte del Gobierno Nacional de Buenas prácticas de manufactura (BPM), el cual es indispensable para el inicio de producción de medicamentos biológicos. El certificado de BPM entrega un listado de requisitos que debe cumplir una empresa de este perfil, entre esto requisitos se encuentran el uso de equipos adecuados y necesarios para la producción del medicamento.

El objetivo del proyecto es realizar un acompañamiento para la puesta a punto de la Planta A, principalmente en los equipos utilizados durante el proceso de producción del medicamento. Para el funcionamiento óptimo de la Planta de Biomanufactura estos equipos deben cumplir requerimientos especiales, por esta razón se deben acondicionar de manera conjunta equipos y ubicación de estos en el área de trabajo, una vez se cumplan estas condiciones se deben realizar conexiones y ajustes para optimizar la línea de proceso y verificar si se necesitan accesorios y sistemas adicionales para que se cumpla con la normatividad y de esta manera comenzar el proceso para el certificado de BPM.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La empresa LifeFactors ZF SAS, se encuentra actualmente en proceso de construcción y de adecuación de la Planta A ubicada en la Zona Franca del municipio de Rionegro, esta planta requiere un certificado de Buenas prácticas de manufactura (BPM) para iniciar con el proceso de producción, por tal motivo se deben acondicionar las instalaciones cumpliendo con la normativa correspondiente a la industria farmacéutica.

Para la cumplir con la normativa se deben realizar adecuaciones estructurales, esto con el fin de garantizar áreas de trabajo que cumplan con un grado de asepsia muy controlado, donde se permita llevar a cabo una producción en perfectas condiciones, adicionalmente los sistemas de apoyo y equipos presentes en el proceso deben estar diseñados de tal manera que en conjunto con los diseños locativos entreguen áreas de trabajo en condiciones adecuadas para desarrollar productos biológicos y que estos no sean perjudiciales para el ser humano.

3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en el Colombia no se tiene ningún laboratorio farmacéutico que produzca medicamentos hemoderivados como Inmunoglobulina G y Albumina, por tal motivo el país se ve obligado a importar dichos medicamentos lo que conlleva sobrecostos y desabastecimientos. LifeFactors Zona Franca SAS con la

construcción de la primera planta de producción de Inmunoglobulina G y Albumina pretende solucionar el problema de desabastecimiento que se presenta actualmente en el país y entregar un suministro constante y ágil de estos medicamentos.

Este trabajo pretende ser parte fundamental en uno de los principales objetivos del proyecto LifeFactors Zona franca SAS, ya que para comenzar con lotes de producción que se puedan comercializar deben obtener un certificado de BPM por parte del INVIMA, para esto se deben realizar adecuaciones estructurales, contar con sistemas de apoyo crítico, equipos fundamentales y adecuados para el proceso de producción. Esta propuesta hace parte importante para la obtención del certificado de BPM. De esta manera el proyecto llamado LifeFactors Zona Franca SAS construirá las bases para la solución del desabastecimiento de medicamentos hemoderivados en Colombia.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Plantas biofarmacéuticas

Se denomina como una planta biofarmacéutica a las plantas de producción que enfocan su proceso de producción en medicamentos biológicos los cuales utilizan materias primas de carácter biológico, como el plasma sanguíneo [7]. Una planta biofarmacéutica requiere de características específicas para la fabricación de productos en óptimas condiciones, por lo cual se necesitan de instalaciones adecuadas que cuenten con condiciones controladas y validadas donde se incluyan aspectos tales como el flujo de personal en la planta, cambios de uniforme en cada una de las áreas de trabajo, flujo de materiales y producto final de manera organizada para evitar contaminación cruzada por factores externos al proceso [8].

La producción de medicamentos biológicos como la inmunoglobulina y la albumina requieren de áreas limpias de trabajo y equipos acondicionados para el trabajo con este tipo de sustancias. El método por el cual se obtienen estos dos productos se denomina **Método para la producción de formulaciones inyectables de productos proteicos hemoderivados y productos obtenidos utilizando dicho método**, el cual consiste en la separación o fraccionamiento de dos fases acuosas, polímero-sal, con el uso de fenol y ácido caprílico, obteniendo mayor concentración por medio de termo coagulación, cromatografía y nano filtración [9].

4.2. Equipos de laboratorio en la industria farmacéutica

Un parámetro muy importante en las plantas biofarmacéuticas son los tipos de equipos que se necesitan en esta industria, estos equipos deben cumplir con requerimientos determinados para intervención en el proceso. Otros equipos presentes en esta industria son utilizados para el control de calidad, validación de procesos, aseguramiento metrológico e investigación y desarrollo para nuevas tecnologías.

Los equipos necesario para un planta biofarmacéutica se pueden dividir en dos (2) grandes grupos: sistemas de apoyo crítico y sistemas de proceso [10].

4.2.1. Sistemas de apoyo crítico

Los sistemas de apoyo crítico son los encargados de entregar algún servicio que esté en contacto con el producto y pueda afectar la calidad del mismo, estos servicios pueden ser agua, aire comprimido y el tipo de ventilación en las diferentes áreas de trabajo [11]. Los sistemas utilizados en la industria biofarmacéutica comprenden tres sistemas principales como se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Sistemas de apoyo.

SISTEMA	DESCRIPCIÓN
Sistema de agua (WFI-Water for Injection, por sus siglas en inglés)	Este sistema entrega agua en condiciones adecuadas para adicionarse al producto final y que pueda ser inyectado en una persona.
Sistema de ventilación	Este sistema permite tener condiciones óptimas para el manejo de sustancias peligrosas, además puede controlar el tipo de flujo de aire en las áreas de trabajo
Sistema de aire comprimido	Este sistema permite la limpieza de insumos y equipos presentes en el proceso de producción, este aire comprimido debe tener una calidad óptima para el trabajo con medicamentos biológicos. Adicionalmente es utilizado en el proceso para realizar trasiegos y filtraciones.

4.2.2. Sistemas de proceso

Los sistemas de proceso son todos los equipos e insumos que están involucrados en el proceso de producción, en estos sistemas se tiene en cuenta también sistemas térmicos para diferentes etapas del proceso, en la Tabla 2 se muestran los equipos que hacen parte de los sistemas de proceso. En esta tabla solo se

mencionan las familias principales de los equipos y una corta descripción de uso de cada uno.

Tabla 2. Familias de los equipos presentes en una plana biofarmacéutica.

FAMILIA	DESCRIPCIÓN
Agitadores	Permiten la mezcla de diversas sustancias en un recipiente
Autoclaves	Permite realizar procesos a altas presiones y temperaturas
Balanzas y básculas digitales	Permiten medir la masa de diferentes objetos
Bombas	Permiten realizar la succión de diferentes líquidos a velocidades controladas
Cabinas y módulos	Permiten disponer de un control de ambiente de trabajo
Calor	Permiten tener un control de temperatura para procesos que lo requieran
Cámara electroforesis	Permite la separación de sustancias biológicas por tamaño y carga eléctrica
Centrífugas	Permiten la separación de fluidos por medio de rotaciones a velocidades controladas
Cromatógrafos	Permite la separación de una sustancia para la adquisición de componentes presentes en la sustancia
Equipos de filtración	Permiten la filtración de sustancias para retirar impurezas
Equipos de limpieza	Permiten procesos de limpieza automatizados para equipos de difícil acceso
Equipos de computo	Permiten la integración de sistemas mecánicos con sistemas electrónicos
Especiales	Permiten realizar procesos muy especializados, estos sistemas son construidos bajo necesidad
Envasado	Permiten el envasado de un producto, son hechas a medida según la necesidad
Fotómetro y espectrofotómetros	Permiten identificar características de una sustancia por medio las ondas de luz
Frío	Permiten tener un control de temperatura para procesos que lo requieran
Instrumentos de medición	Permiten la medición de variables conocidas (Temperatura, presión, densidad, etc.)
Hornos microondas	Permite realizar procesos con microondas
Manuales-Mecánicos	Permiten la medición de variables
Mobiliario farmacéutico	Accesorios de fácil limpieza

FAMILIA	DESCRIPCIÓN
Ópticos	Permiten la visualización de procesos
Patrones	Permiten la calibración de otros equipos
Precisión	Permiten la medición de variables con alta tasa de discriminación
Volumétricos	Permiten el almacenamiento de sustancias

4.3. Validación, gestión de calidad y metrología para equipos

Estos procedimientos en conjunto permiten verificar que los sistemas adquiridos para el proceso se encuentren operando de la mejor manera y que cumplan los requerimientos mínimos necesarios para el proceso de producción y que se les pueda llevar una trazabilidad durante su uso.

Validación: esta área es la encargada de documentar que un proceso, equipo, material o sistema cumple con las especificaciones y requerimientos para el cual fue diseñado.

Gestión de calidad: esta área se encarga de documentar todos los procesos que se llevan cabo durante la producción y de la validación realizada a los equipos.

Metrología: esta área se encarga de verificar que la medición de las magnitudes de los equipos tengan una trazabilidad, la cual pueda ser normalizada para poder utilizar los equipos en el proceso de producción [12].

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

- Identificar, clasificar y solucionar las falencias encontradas en los equipos utilizados en el proceso de Biomanufactura, apoyándose en la resolución 5402 del 2015 y la resolución 1106 del 2016 de buenas prácticas de manufactura.

5.2. Objetivos Específicos

- Identificar y clasificar los equipos utilizados en cada una de las etapas del proceso de Biomanufactura.
- Identificar las oportunidades de mejora presentes en los sistemas que participan en cada una de las etapas del proceso.

- Realizar los ajustes en los equipos según las especificaciones definidas.
- Verificar que el funcionamiento de cada uno de los equipos identificados esté en óptimas condiciones, teniendo en cuenta los requerimientos del proceso.

6. METODOLOGÍA

El proyecto se llevará a cabo en 4 fases principales: inicialmente se va a definir y clasificar los equipos/sistemas ya adquiridos, asociándolos a cada una de las etapas del proceso, de esta manera identificar la cantidad de activos que hacen falta para el proceso de producción; posteriormente se identificarán los requerimientos faltantes o posibles mejoras a cada uno de los equipos/sistemas para su puesta a punto; una vez identificados estos requerimientos faltantes se procederá a adquirir los accesorios o sistemas requeridos para cada uno de los equipos/sistemas del proceso; finalmente después de la puesta a punto de los activos involucrados en el proceso de producción, se realizara el seguimiento a la validación de estos equipos/sistemas, la cual es de vital importancia para la obtención del certificado de BPM. A continuación, se describe cada una de las etapas que se desarrollarán durante el proyecto.

Definir y clasificar: se realizará un estudio del proceso de producción y se identificarán los equipos ya adquiridos y se definirá que equipos o sistemas hacen falta para el proceso.

Identificar: en esta etapa se identificarán los equipos/sistemas que presentan problemas con sus requerimientos, que requieren de la adquisición de accesorios para su funcionamiento y los que no se han adquirido para el proceso de producción.

Ajustar: se realizará la puesta a punto de los equipos/sistemas identificados inicialmente, teniendo en cuenta aspectos tales como los requerimientos de usuario (URS), disponibilidad en el mercado, costos y accesorios; además se realizará una búsqueda de proveedores que permitan entregar la opción más viable y rentable para los activos que aún no se hayan adquirido.

Validar: se realizará la validación de los equipos/sistemas ajustados y de los sistemas adquiridos, esta validación incluye la gestión de calidad y el aseguramiento metrológico para los equipos/sistemas que interfieren en el proceso de producción.

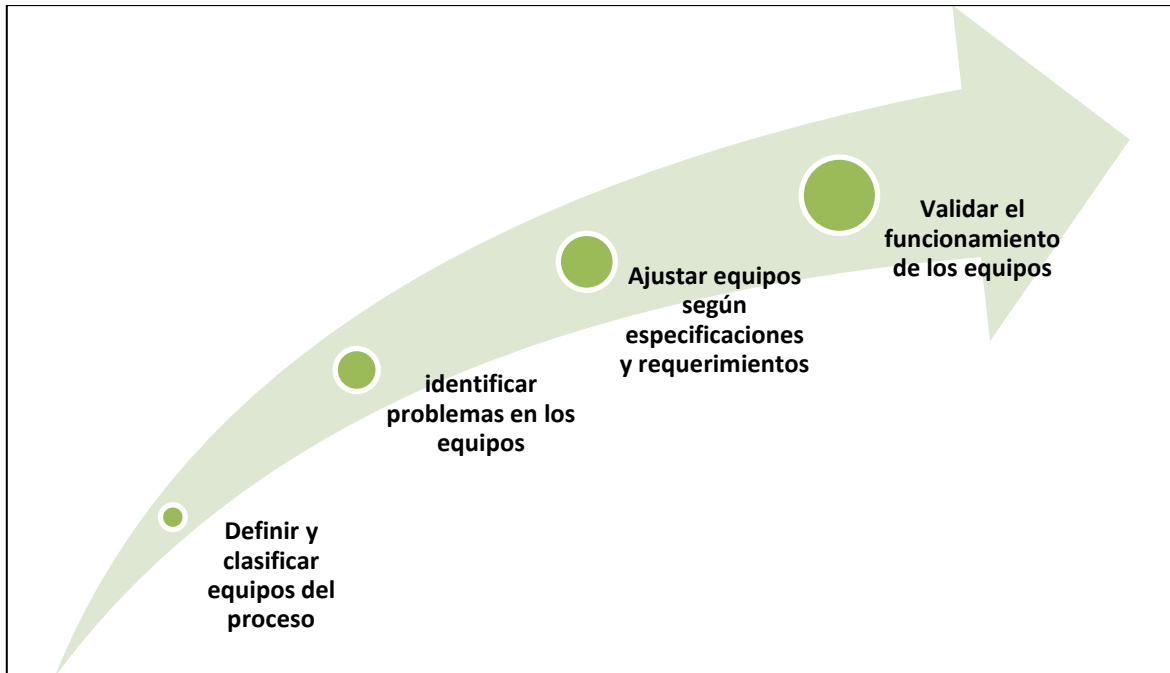


Figura 1. Metodología a desarrollar en el proyecto.

7. RECURSOS

Los recursos destinados para este proyecto se especifican de manera resumida en la Tabla 3. Cabe resaltar que para el proyecto solo se tiene en cuenta el recurso humano necesario para el desarrollo, ya que los recursos materiales pueden variar en el transcurso del tiempo.

Tabla 3. Recursos destinados para el proyecto.

NOMBRE	DESCRIPCION	VALOR HORA	VALOR MENSUAL	HORA/ SEMANA	TOTAL
Asesor interno	Asesoría por parte del asesor interno de la universidad	\$30.000	\$120.000	1	\$720.000
Asesor externo	Asesoría por parte de asesor externo en la empresa	\$30.000	\$240.000	2	\$1.440.000
Practicante	Practicante	\$5.486	\$877.803	40	\$5.266.818
Total		\$65.486	\$1.237.803	43	\$7.426.818

8. CRONOGRAMA

En la Tabla 4 se presenta el cronograma de actividades, este cronograma presenta actividades a desarrollar para cumplir con los objetivos planteados en el proyecto, se presentan organizados por semanas.

Tabla 4. Cronograma.

ACTIVIDAD	SEMANA																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Identificar y clasificar equipos del proceso	█	█	█	█	█	█	█															
Identificar problemas en los equipos y sistemas faltantes	█	█	█	█	█	█	█															
Identificar insumos necesarios para el ajuste de los equipos	█	█	█	█	█	█	█															
Adquirir insumos y sistemas faltantes								█	█	█	█	█	█	█	█							
Ajustar equipos según especificaciones																█	█	█	█			
Validar funcionamiento de los equipos en el proceso																				█	█	
Presentación																						█

9. RESULTADOS

9.1. Identificar y clasificar los equipos utilizados en cada una de las etapas del proceso de Biomanufactura.

Para el desarrollo de este objetivo se realizaron reuniones con el coordinador de Biomanufactura y su equipo de trabajo, de esta manera se realizó un desglose del proceso y se identificaron las etapas de este y los equipos/sistemas involucrados en cada una de ellas. Estas reuniones se llevaron a cabo en 4 sesiones de 8 horas cada una, de allí se obtuvo una matriz en donde se tomaron apuntes relevantes en la revisión del proceso. Este documento consta de 6 columnas las cuales se explican a continuación:

Columna 1: En esta columna se encuentra el área donde se realiza el proceso, allí se tiene en cuenta las áreas de bodega, pasillo de ingreso, producción 1 y 2, soluciones, muestreo y dispensado, envasado y exclusas de materiales.

Columna 2: En esta columna se describe la actividad que se realiza en el área asignada, dando una pequeña descripción de proceso asociado.

Columna 3: En esta columna se menciona los recursos (Equipos, implementos, accesorio, entre otro) con los cuales se lleva a cabo el proceso.

Columna 4: En esta columna se menciona si el recurso asociado a la actividad hace parte de la producción (PROD) o es un procedimiento asociado (PROC), además se evalúa la disponibilidad y la cantidad del recurso que se necesita.

Columna 5: En esta columna se registra los recursos asociados (Equipos, implementos, accesorio, entre otros) faltantes para el proceso. Cabe resaltar que esta columna es de mucha importancia, ya que de allí se determinaron los equipos o sistemas faltantes y también los requerimientos de cada uno de ellos.

Columna 6: Esta columna indica si el recurso faltante ya está en proceso de cotización o no.

ÁREA	ACTIVIDAD	RECURSO ASOCIADO	PER / DOC DISPONIBLE				REQUISITOS DEL RECURSO	COT
			PROD	PROC	SI	NO		
Bodega	Recepcionar el plasma de LF	Uniformes y EPP para de LF					Indumentario	Personas para
	Verificación por parte de LF	Uniformes y EPP para de ZF					Cava	
	Mantener congelado el plasma a -31°C	Cava x 5700 und de pl (30 l)						
		Canastas x 40 unidades de calidad, es estado de calidad de LF						
		Carro patinete para recepción y almacenamiento				x		
		Entregar a Producción el plasma para descongelamiento (FEFO)	Formato de orden de recepción				Revisar formato	Trabajador
		Cajas con unidades de calidad, es decir, lista el estado de calidad de las unidades internas						
		Listado de unidades contenidas por caja		CS				
Pasillo bodega - planta	Transportar el plasma hasta el MAL de ingreso de plasma a pasillo ISO 8	Carro patinete para mover las cajas hasta planta				x		x
		Plástico vinipel para proteger las cajas durante el transporte				x		
		Alcohol para aspersión del plástico y las cajas				x	Aspersor de alcohol Alcohol extra puro	

Figura 2. Columnas de matriz de revisión del proceso [Realización propia].

Adicionalmente se realizaron recorridos continuamente para identificar los espacios de cada área y los equipos que se ubican en estas, de esta manera se identificó la ubicación para el montaje del tren de producción. Las imágenes a continuación muestran la disposición determinada en cada una de las áreas, con sus equipos correspondientes. También de la mano del coordinador y los líderes de Biomanufactura, se realizaron recorridos para observar arreglos locativos necesarios con el fin optimizar la infraestructura de la planta.



Figura 3. Área de producción 1 (Formación de 2 fases acuosas y procesamiento de albúmina) [Realización propia].



Figura 4. Área de producción 2 (Procesamiento de inmunoglobulina G [Realización propia]).



Figura 5. Área de envasado [Realización propia].



Figura 6. Área de soluciones [Realización propia].



Figura 7. Área de acondicionamiento de materiales [Realización propia].



Figura 8. Área de muestreo y dispensado [Realización propia].



Figura 9. Área de pasteurización [Realización propia].

9.2. Identificar las mejoras que se puedan realizar en los equipos que participan en cada una de las etapas del proceso.

Se realizó la revisión de cada uno de los equipos que se encuentran en la planta y se verificó las funciones que estos realizan, para de esta manera identificar si debían ser repotenciados o rediseñados para cumplir con los requerimientos de cada una de las etapas del proceso. Una vez identificados estos equipos y sus mejoras se realizó la solicitud a cada uno de los proveedores para hacer los cambios pertinentes y de esta manera suplir la necesidad en el proceso de producción. Cabe resaltar que en la revisión realizada se identificaron equipos que necesitaban ser reemplazados por otros de mejor tecnología, otros que debían ser repotenciados agregándoles mecanismos nuevos, otros que fueron modificados por el proveedor ya que son equipos no comerciales producidos bajo pedido y otros que fueron adquiridos. En las Figuras a continuación se muestran varios de los equipos que tenían alguna necesidad.

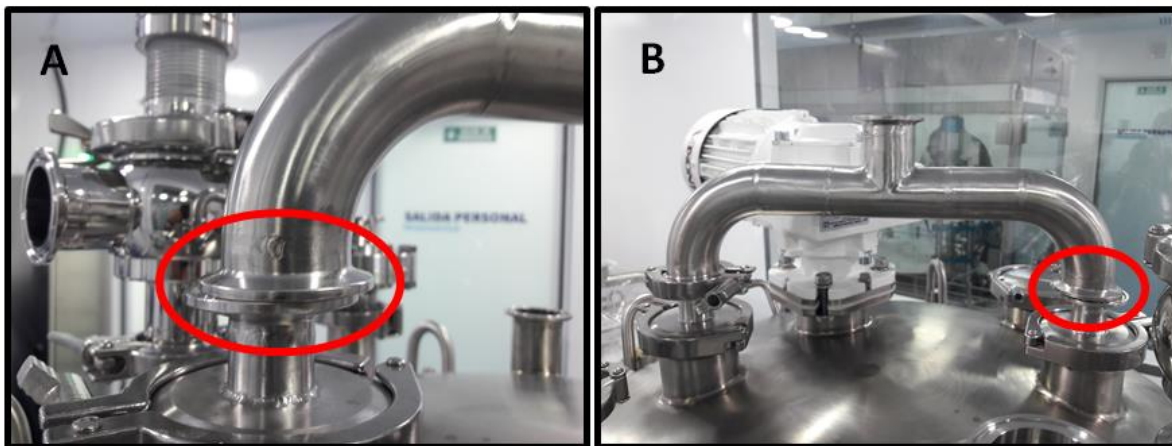


Figura 10. A) Desajuste para acople tri-clamp. B) Sistema de tubería adherido al tanque. Nota: resaltado con un círculo rojo se observa el desajuste del accesorio [Realización propia]



Figura 11. Horno de despirogenización modificado. Nota: en el círculo rojo se muestra cómo se encuentra el equipo modificado [Realización propia]



Figura 12. Horno de pasteurización modificado. Nota: en el círculo rojo se muestra la modificación que se realizó [Realización propia].

Para el desarrollo de esta tarea se implementó una metodología llamada **SCRUM**, la cual está basada en cumplir cortos objetivos o tareas que vayan sumando para lograr un objetivo mayor. Esta metodología fue propuesta por las directivas de la empresa y se trabajó en cada una de las áreas, allí se encuentra plasmado las diferentes áreas de trabajo de la dirección de operaciones, la cual es la dirección encargada del manejo de la planta incluyendo equipos, infraestructura, logística y cadena de suministro, como se observa en la Figura 13.



Figura 13. Áreas de dirección de operaciones [Realización propia].

Columna 1: En esta columna se enumera la actividad.

Columna 2: En esta columna se menciona el nombre de la actividad, de manera sencilla y sin explicación.

Columna 3: En esta columna se coloca la fecha en la cual se menciona la actividad.

Columna 4: En esta columna se menciona al responsable de ejecutar la actividad.

Columna 5: En esta columna se menciona de manera detallada la actividad a desarrollar o las observaciones que se tengan frente a estas.

Columna 6: En esta columna se tienen los niveles de ejecución, donde la celda de color rojo indica que la tarea no se ha empezado a desarrollar, si está marcado en la celda amarilla significa que la tarea ya se está desarrollando y si la celda está en color verde significa que la tarea ya está ejecutada.

Columna 7: En esta columna se indica la fecha para que la tarea se encuentre ejecutada en su totalidad.

Columna 8: En esta columna se indica que avances se han realizado para la ejecución de la tarea.

Columna 9: En esta columna se indica la fecha en la cual se realizó el avance de la tarea a ejecutar.

NRO	ACTIVIDAD	FECHA DE ACTIVIDAD	RESPONSABLES	DESCRIPCION/OBSERVACION
1	Cotizacion Twin 80	2020-11-06	Francisco Osorio	Materia prima faltante para el proceso
	Creacion Prototipo en SIESA	2020-11-06	Francisco Osorio	
	Cotizacion pasivacion	2020-11-04	Francisco Osorio	Materias primas para pasivacion de tanque
	Compra Sulfato	2020-11-04	Francisco Osorio	Materias primas para pasivacion de tanque
	Compra Jabon	2020-11-04	Francisco Osorio	Materias primas para pasivacion de tanque
1	Cotizacion	2020-11-06	Francisco Osorio	
	Creacion de protocolo en SIESA	2020-11-06	Francisco Osorio	

NIVEL DE EJECUCION			FECHA DE ENTREGA	AVANCES 1	
PENDIENTE	EN PROCESO	TERMINADO		AVANCE	FECHA DE AVANCE
	X		2020-11-13	Este pedido se realizara con Protecnicia	
	X		2020-11-13		
	X			El acido nitrico y el acido fosforico no estan a la concentracion minima requerida por MetalArangos, se solicita comprar con otro proveedor diferente	
	X			Se debe tramitar permisos con el municipio de Itagui	
	X			Se encontro que este jabon no venden en los almacenes de cadena	
X			2020-11-12		2020-11-06
X			2020-11-12		2020-11-06
X			2020-11-12	Se requiere para la serpiente del 9 al 13 de Noviembre	2020-11-04

Figura 14. Columnas de matriz de registro de actividades [Realización propia].

Adicionalmente en el documento se lleva el conteo de las tareas pendientes, en ejecución y terminadas, como se muestra en la Figura 15.

TOTAL ACTIVIDADES PENDIENTES	22	
TOTAL ACTIVIDADES EN PROCESO	8	
TOTAL ACTIVIDADES TERMINADAS	2	

Figura 15. Contador de actividades [Realización propia].

9.3. Realizar los ajustes en los equipos según las especificaciones definidas.

Se trabajó en la conexión de tanques y sistemas de apoyo para el proceso de producción, este proceso está dividido por áreas y se trabajaron las áreas de producción 1 y producción 2. Esta tarea consiste en identificar diámetros, longitudes y tipos de mangueras que se necesitan para la conexión, también se identifican si se requieren accesorios extras como acoples, reducciones o conexiones especiales con válvulas. Toda esta información se tiene consignada en una matriz.

Columna 1: Esta columna asocia un código interno para identificar los accesorios adquiridos.

Columna 2: Esta columna indica que tipo de accesorio es (Válvula, reducción o manguera)

Columna 3: En esta columna se indica que tipo de material es el accesorio.

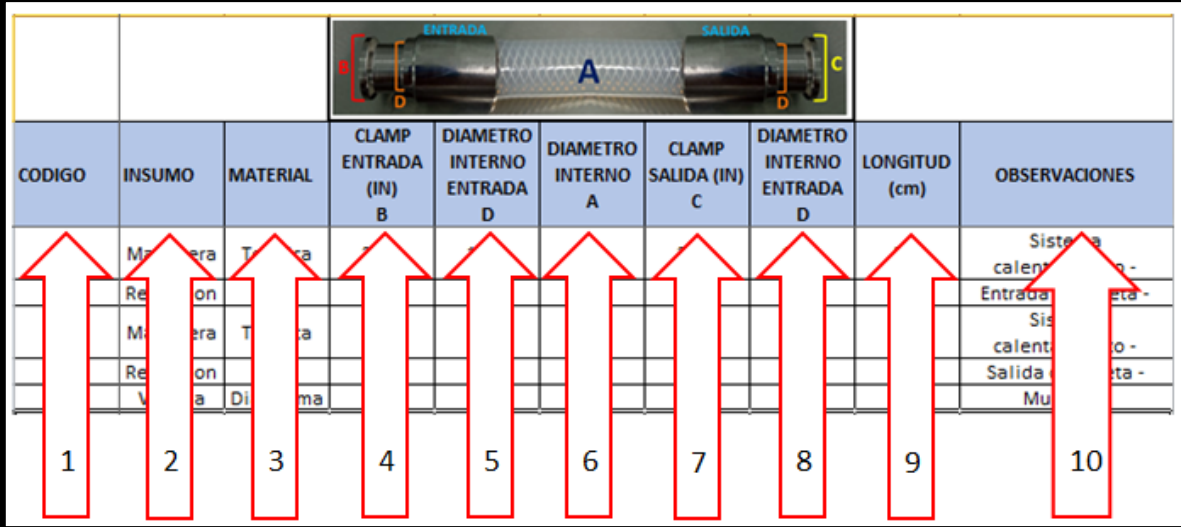
Columna 4 y 7: En esta columna se indica el diámetro de los extremos de los accesorios conocidos como conexión clamp. Cabe resaltar que pueden ser diferentes y la medida esta entregada en pulgadas.

Columna 5 y 8: En esta columna se indica el diámetro interno de la conexión clamp.

Columna 6: En esta columna se indica el diámetro interno del accesorio,

Columna 9: En esta columna se indica la longitud del accesorio.

Columna 10: En esta columna se indica el sistema al que está asociado o alguna información relevante para el montaje posteriormente.



CODIGO	INSUMO	MATERIAL	CLAMP ENTRADA (IN) B	DIAMETRO INTERNO ENTRADA D	DIAMETRO INTERNO A	CLAMP SALIDA (IN) C	DIAMETRO INTERNO ENTRADA D	LONGITUD (cm)	OBSERVACIONES
1	Manguera	Téxtil							Sistema calentamiento - Entrada -
2	Reconexión								Sistema calentamiento - Salida -
3	Manguera	Téxtil							Mu
4	Reconexión								
5	Válvula	Di							
6									
7									
8									
9									
10									

Figura 16. Columnas de la matriz de necesidad de mangueras [Realización propia].

Se utilizó una imagen, Figura 17, ilustrativa que permitió dar un mejor entendimiento del sistema de accesorios y mangueras que se necesitaban para tren de producción.

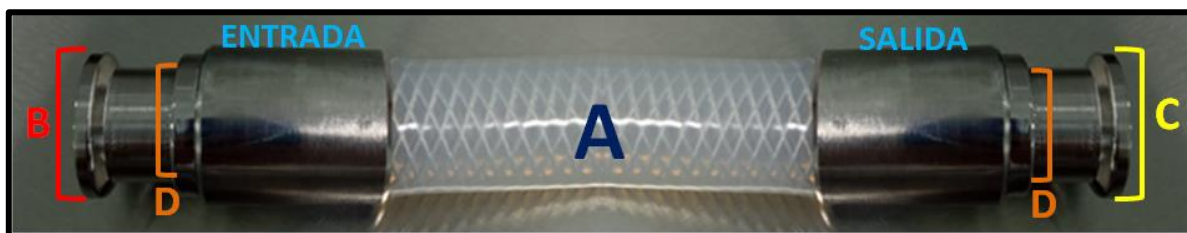


Figura 17. Imagen ilustrativa de la necesidad de las mangueras [Realización propia].

Adicionalmente se han adquirido sistemas como el CIP (Clean in Place) y el chiller de calentamiento, los cuales son equipos que se solicitaron bajo requerimientos del proceso. Otros equipos como el horno de despirogenización, la envasadora, la lavadora de viales se han ido modificando para ajustarse al proceso y que cumplan con los requerimientos.



Figura 18. Chiller de calentamiento [Realización propia].



Figura 19. Horno de despirogenización [Realización propia].



Figura 20. Envasadora [Realización propia].

9.4. Verificar que el funcionamiento de cada uno de los equipos identificados esté en óptimas condiciones, teniendo en cuenta los requerimientos del proceso.

Desde el área de calidad y aseguramiento se han realizado las correspondientes validaciones y calificaciones de los sistemas y equipos que se encuentran en la planta de producción y áreas anexas (Control de calidad y bodega). Para el proyecto se realizó de manera práctica y demostrativa la validación y calificación de la **Bomba peristáltica de 45 L**, a este equipo se le realizó un servicio técnico y posteriormente una verificación de caudal y funcionamiento mecánico.



Figura 21. Bomba peristáltica de 45 L [Realización propia].



Figura 22. Variador bomba peristáltica de 45 L [Realización propia].

También para la verificación de los equipos se llevó a cabo la construcción de un formato, el cual se debe llenar para cada uno de los equipos presentes en producción, con el fin de entregar un reporte de funcionamiento para evitar posibles fallas durante la realización de los lotes. El formato es dinámico y puede ser modificado según los requerimientos del profesional encargado de la verificación, además estas verificaciones serán anexadas al reporte de actividades de cada lote.

Este formato permite escoger el equipo y automáticamente muestra los parámetros que se deben medir, estos parámetros se van a medir desde los instrumentos del equipo y con ayuda de instrumentos externos; adicionalmente tiene una casilla donde se describe de manera corta y concisa como se realizó el procedimiento; y por último una casilla para observaciones, en esta se menciona cualquier problema presente en el equipo o alguna modificación realizada durante el alistamiento del equipo.

EQUIPO				Fecha	2021-03-06	LifeFactOrs	
AREA				Hora	13:08:18		
TIPO DE SISTEMA				Nombre			
PARAMETRO DE MEDICION	MEDICION ESPERADA	¿VERIFICACION CON INSTRUMENTO	N° CERTIFICADO DEL INSTRUMENTO	FECHA DE VENCIMIENTO DE LA CALIBRACION	MEDICION OBTENIDA	UNIDAD DE MEDIDA	DESCRIPCION DEL PROCESO DE VERIFICACION
#N/A			N.A.	N.A.		#N/A	
#N/A			N.A.	N.A.		#N/A	
#N/A			N.A.	N.A.		#N/A	
#N/A			N.A.	N.A.		#N/A	
#N/A			N.A.	N.A.		#N/A	
OBSERVACIONES							
X Profesional que realiza la verificación				X Profesional que recibe la verificación			

Figura 23. Formato para alistamiento de equipos [Realización propia].

10. CONCLUSIONES

- Las reuniones realizadas con el coordinador de Biomanufactura arrojaron resultados positivos en la identificación de equipos y sistemas de proceso, fundamentales para el desarrollo del proyecto, ya que se pudo clasificar de manera correcta las familias y equipos presentes en planta.
- A raíz de las reuniones realizadas se logró obtener un listado claro para la revisión de cada uno de los equipos y sistemas, lo que permitió identificar que falencias presentaban y si era necesaria una intervención, repotenciación o adquisición de estos. Lo que llevó a plantear estrategias para implementar acciones frente a la información encontrada.
- La identificación de falencias jugó un rol muy importante para los planes de acción a tomar, de esta manera se logró contactar a los proveedores para dar solución a los problemas encontrados y dar un paso más para culminar con la puesta a punto de la planta de producción.
- Todo el proceso de contacto con los proveedores fue determinante para el diseño del formato de alistamiento de equipos, ya que ellos entregaron información relevante para el óptimo funcionamiento de los equipos durante el proceso de producción. Adicionalmente siempre se buscó una mejora constante para la automatización del proceso, lo cual es un paso importante para el uso de equipos de última tecnología en la planta.
- Finalmente, el proyecto permitió explorar una rama de la Bioingeniería que se ha trabajado muy poco, como lo es la Ingeniería Farmacéutica y la cual genera un gran reto para el crecimiento del programa y abre nuevas puertas en otros campos poco explorados. Este proyecto me generó un reto importante en la formación como Bioingeniero, ya que me llevó a un nivel alto de exigencia de las capacidades adquiridas durante el proceso de formación profesional.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Murillo, «Los 10 Tipos de Manufactura Industrial Más Importantes», *Lifeder*, ago. 05, 2020. <https://www.lifeder.com/tipos-manufactura-industrial/> (accedido oct. 02, 2020).
- [2] A. AIMFA, «Top 10 compañías farmacéuticas 2018 a nivel mundial», *Agrupación de Investigación y Marketing Farmacéutico*, mar. 07, 2018. <https://www.aimfa.es/top-10-companias-farmaceuticas-2018-nivel-mundial/> (accedido oct. 04, 2020).
- [3] C. E. E. Tiempo, «Sector farmacéutico mueve más de \$14 billones», *Portafolio.co*. <https://www.portafolio.co/negocios/sector-farmaceutico-mueve-mas-de-14-billones-534762> (accedido oct. 04, 2020).
- [4] Dinero, «Las 20 empresas farmacéuticas más destacadas del mercado colombiano», *Las mayores empresas farmacéuticas de Colombia*. <http://www.dinero.com/empresas/articulo/las-mayores-empresas-farmaceuticas-de-colombia/245518> (accedido oct. 17, 2020).
- [5] «Informe actualizado sobre Disponibilidad de Inmunoglobulina Humana Normal (IgG), Solución inyectable - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos». <https://www.invima.gov.co/informe-actualizado-sobre-disponibilidad-de-inmunoglobulina-humana-normal-igg-solucion-inyectable> (accedido oct. 17, 2020).
- [6] «LifeFactors / Empresa de Biotecnología», may 29, 2020. <https://lifefactors.com.co/> (accedido oct. 17, 2020).
- [7] «Productos biofarmacéuticos - Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen». <https://www.martinchrist.de/es/aplicaciones/productos-biofarmaceuticos/> (accedido oct. 22, 2020).
- [8] R. L. Roberto, «REMODELACIÓN DE LA PLANTA FARMACÉUTICA», p. 42.
- [9] «WO2012136172A1.pdf». Accedido: oct. 17, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/24/71/d6/af7b3f1cd053d9/WO2012136172A1.pdf>.
- [10] «BRAM-COR - Líneas, Plantas, Equipos y Maquinaria Farmacéutica». <https://www.bram-cor.com/es/es-maquinaria-farmaceutica> (accedido oct. 17, 2020).
- [11] «artículo-Servicios-de-Apoyo-Crítico.pdf». Accedido: oct. 22, 2020. [En línea]. Disponible en: <http://intelligenza.cl/wp-content/uploads/2017/08/art%C3%ADculo-Servicios-de-Apoyo-Crt%C3%ADtico.pdf>.
- [12] «Definición de metrología — Definicion.de», *Definición.de*. <https://definicion.de/metrologia/> (accedido feb. 17, 2021).