



**Simulación y evaluación tecno-económica de la producción de Ácido Clavulánico en
Colombia**

Santiago Bedoya Betancur

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Ingeniería

Asesores

Rolando Barrera Zapata, Doctor (PhD)

Alba Nelly Ardila Arias, Doctor (PhD)

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Maestría en Ingeniería

Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	Bedoya Betancur [1]
Referencia	[1] S. Bedoya Betancur, “Simulación y evaluación tecno-económica de la producción de Ácido Clavulánico en Colombia”, Tesis de maestría, Maestría en Ingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2022.
Estilo IEEE (2020)	



Maestría en Ingeniería, Línea de Énfasis – Energética.
 Grupo de Investigación Agroindustria & Ingeniería (CERES).



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Jesús Francisco Vargas Bonilla.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

SIMULACIÓN Y EVALUACIÓN TECNO-ECONÓMICA DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO CLAVULÁNICO EN COLOMBIA

AUTOR

Santiago Bedoya Betancur

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Asesor: Rolando Barrera Zapata, **PhD.**

Universidad de Antioquia, UdeA

Co-asesor: Alba Nelly Ardila Arias, **PhD.**

Politécnico Colombiano Jaime Isaza Cadavid

Universidad de Antioquia

Facultad de Ingeniería

Maestría en Ingeniería

Colombia – Medellín

2021

Nota de aceptación

Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Medellín, 2021



AGRADECIMIENTOS

A Dios.

Por guiar mis pasos en este proceso académico y por enseñarme a valorar las pequeñas cosas y el más mínimo instante.

A mis padres y hermana.

Por el apoyo en cualquier decisión de mi vida. Por inculcarme grandes valores como el respeto, la humildad y la perseverancia. Por guiarme por los mejores caminos y sobre todo, por el respaldo que me ofrecen para seguir formándome como profesional y persona.

A mis familiares.

Agradecimientos a mis primos, a mi tía Olga Lucía y a la familia Foronda Betancur quienes han sido pieza fundamental y apoyo en distintos proyectos de mi vida.

A mis profesores.

Al profesor Rolando Barrera, por apostar su confianza en mí para el desarrollo del proyecto. Por sus ayudas y consejos prácticos para aplicar en la vida profesional y personal. Al grupo CERES Agroindustria e Ingeniería quien permitió parte del financiamiento de la maestría.

A la profesora Alba Nelly, quien me regaló los primeros “pinos” para comenzar esta vida profesional y aún lo sigue haciendo.

ABREVIATURAS

AC Ácido Clavulánico

APEA Aspen Process Economic Analyzer

ARG Arginina

CAPE Computational Aided Process Engineering

CK Clavulanato de potasio

EHK 2-etilhexanoato de potasio

ELECNRTL Modelo termodinámico (Electrolytes No Random Two Liquids)

e.a Efectivo anual

GAP Gliceraldehído 3-fosfato

MOPS (3-(N-Morfolino) -ácido propanosulfónico)

MIC Metil isobutíl Cetona

PBS Plan de Beneficios de Salud

PITZER Modelo termodinámico (Ecuaciones de Pitzer)

RSTOIC Modelo de Reactor Estequiométrico

R B/C Relación Beneficio Costo

ScI *Streptomyces clavuligerus*

TEA Análisis Técnico-económico

TIR Tasa Interna de Retorno

UNIFAC Modelo termodinámico (Uniquac Functional group Activity Coefficient)

UNIQUAC Modelo termodinámico (Universal Quasi Chemical)

VPN Valor Presente Neto

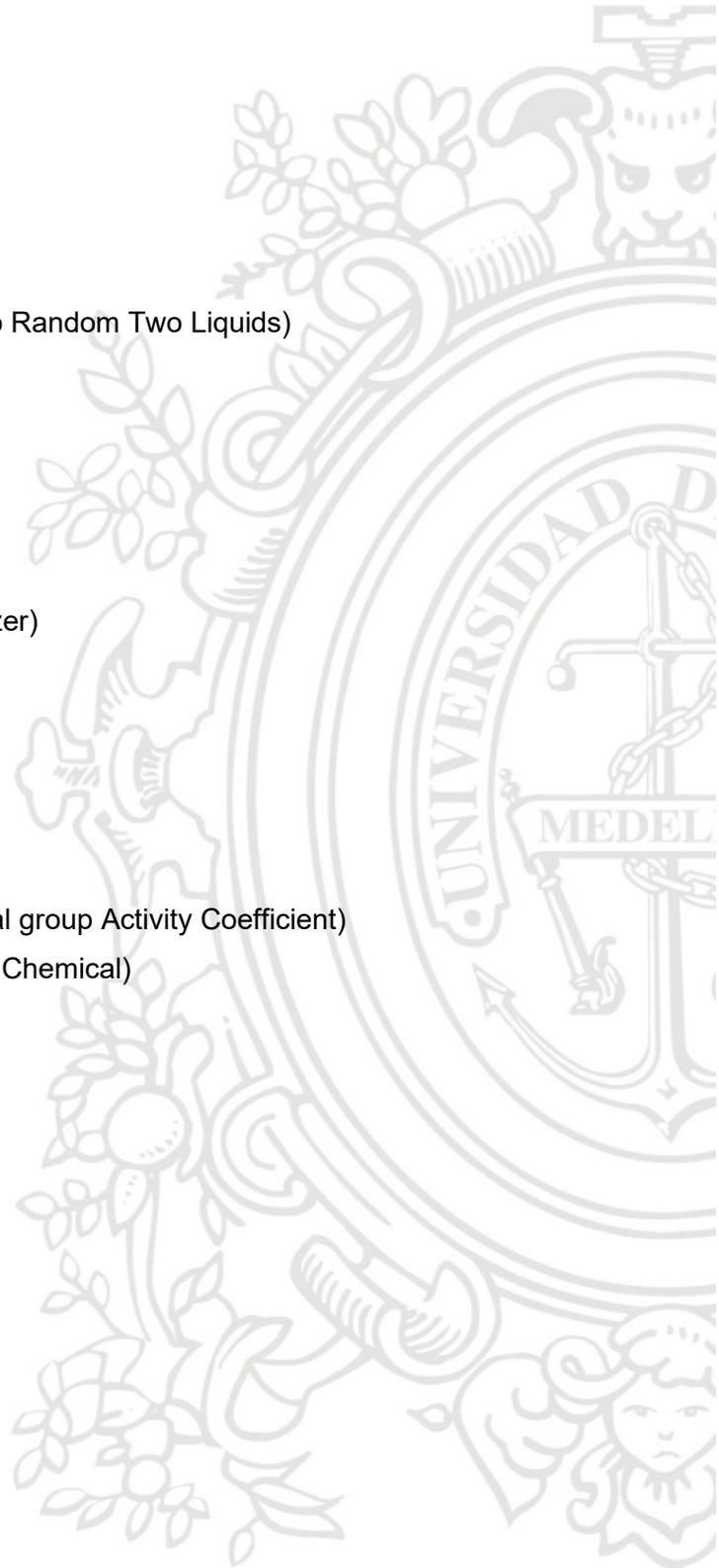
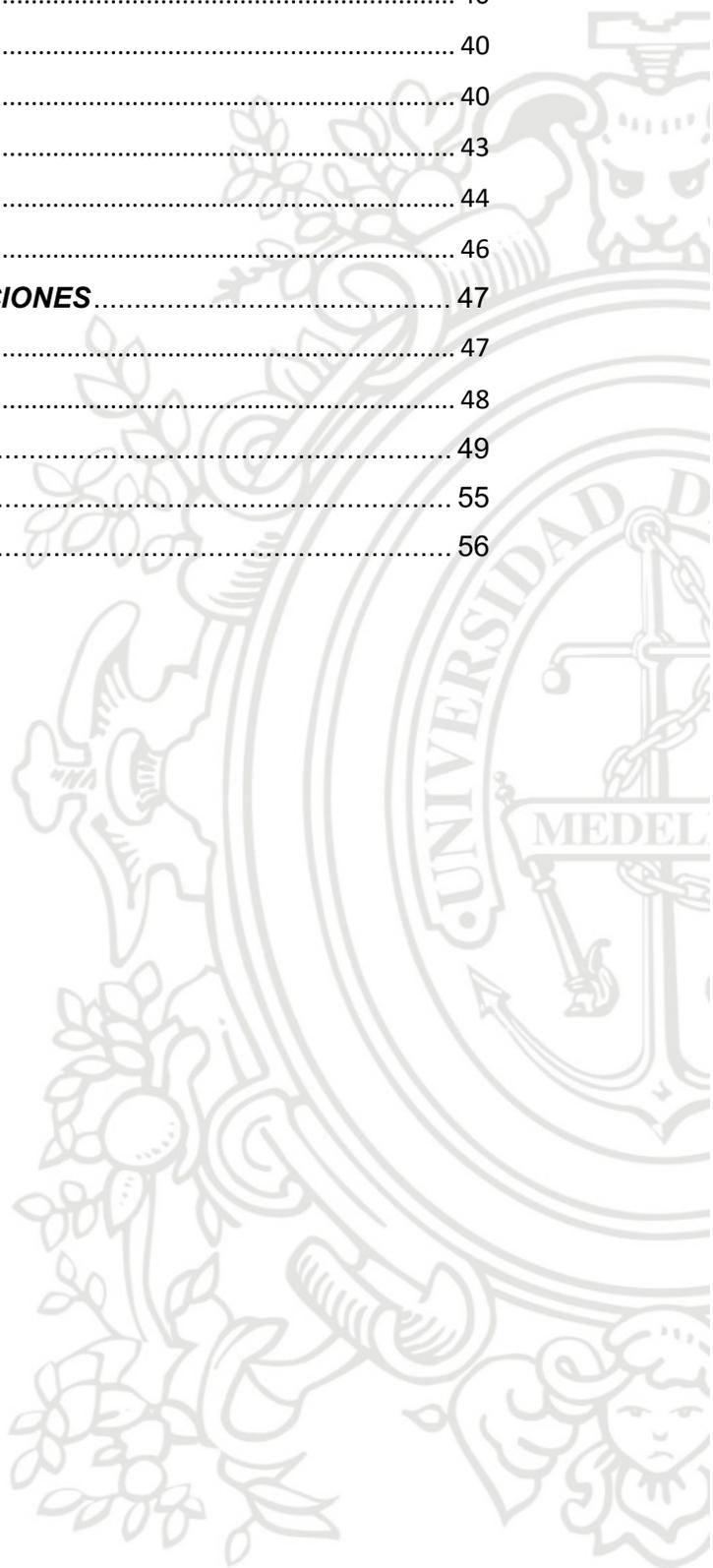


TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	9
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	11
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.2 ESTADO DEL ARTE	14
1.3 OBJETIVOS	18
1.3.1 General.....	18
1.3.2 Específicos.....	18
CAPÍTULO 2: SIMULACIÓN DEL PROCESO	19
2.1 DIAGRAMA DE PROCESO	19
2.1.1 Etapa de pretratamiento	20
2.1.2 Etapa para la producción de AC.....	20
2.1.3 Etapa de postratamiento o extracción del AC.....	21
2.2 CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA SIMULACIÓN.....	21
2.2.1 Selección del modelo de reactor en Aspen plus	30
2.2.2 Análisis de sensibilidad en el modelo de reactor para la producción de AC	32
2.2.3 Simulación de la biomasa (ScI)	32
2.2.4 Selección del método termodinámico	32
2.3. RESULTADOS DE LA SIMULACIÓN Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	33
2.3.1. Efecto de la cantidad de oxígeno.....	33
2.3.2. Efecto de la cantidad de amonio.....	34
2.3.3 Efecto de la conversión de biomasa	34
2.3.4 Simulación de la biomasa.....	36
2.3.5 Conclusión del capítulo.....	36
CAPÍTULO 3: ANÁLISIS TÉCNICO-ECONÓMICO (TEA)	37
3.1 CONSIDERACIONES GENERALES	37
3.1.1 Costos de mano de obra	38
3.1.2 Costos del terreno.....	38
3.1.3 Costos de equipos	39
3.1.4 Costos de materia prima	39
3.1.5 Costos de utilidades.....	39

3.1.6 Costos para el control de calidad (análisis fisicoquímicos).....	39
3.1.7 Precio de venta del CK.....	40
3.1.8 Análisis de sensibilidad para el TEA.....	40
3.2 RESULTADOS TEA.....	40
3.2.1 Análisis Técnico-Económico.....	43
3.2.2 Análisis de sensibilidad del TEA.....	44
3.2.3 Conclusión del capítulo.....	46
CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	47
4.1 CONCLUSIONES.....	47
4.2 RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS.....	49
ANEXO 1.....	55
ANEXO 2.....	56



RESUMEN

El Ácido Clavulánico (AC) es un metabolito ampliamente utilizado con distintas combinaciones de antibióticos para contrarrestar diferentes enfermedades infecciosas. Este metabolito no se produce en Colombia a pesar de tener una gran demanda a nivel nacional, aparentemente debido a sus altos costos de producción. Con el objetivo de evaluar técnica y económicamente la eventual implementación de una planta de producción de AC en Colombia, en esta investigación se realizó una revisión detallada del estado del arte sobre la producción de este metabolito y, con ayuda del software Aspen plus, se implementó un modelo para simular el proceso bajo las condiciones en que se reportan los mayores rendimientos. Posteriormente, utilizando los resultados de las simulaciones y consideraciones económicas propias del contexto nacional, se realizó el análisis técnico-económico (TEA).

Para la simulación del proceso, se utilizó información disponible en la literatura como punto de partida para plantear los balances de materia y el esquema del proceso (flujos y equipos u operaciones unitarias), donde se contemplan tres etapas definidas como pretratamiento, producción y postratamiento. Con ayuda del software Aspen plus se exploraron diferentes estrategias de simulación, utilizando finalmente modelos estequiométricos para el reactor (reactor RSTOIC de Aspen plus), definición de sustancias no disponibles en las bases de datos a través de su estructura molecular, el modelo termodinámico UNIFAC para la estimación de propiedades y herramientas de análisis disponibles en el software, como análisis de sensibilidad, para explorar el efecto de variables específicas (como flujo de reactivos) sobre el rendimiento global hacia AC. A partir de ello, el modelo permitió simular la obtención de 4.14 g de AC/batch (valor acorde con la literatura) utilizando las siguientes condiciones: temperatura de 28 °C, flujo de oxígeno de 0.018 kg/h, flujo de amonio de 0.0073 kg/h, flujo de glicerol de 0.6751 kg/h, volumen de reactor de 5 L y representación de la biomasa (*Streptomyces clavuligerus* o *Scf*) con base en su estructura molecular.

Para el análisis TEA, además de las condiciones de proceso definidas para la simulación y con base en la cantidad de AC obtenida, se fijaron consideraciones acordes al contexto colombiano para los costos de equipos, mano de obra, terreno, materia prima, utilidades (energéticas y de agua) y el precio de venta del AC, para calcular indicadores como el Valor

Presente Neto (VPN), la Tasa Interna de Retorno (TIR) y la Relación Beneficio Costo (R B/C). Como resultado se obtuvo que el proyecto no es rentable financieramente, con VPN de -\$ 3,490 millones de pesos, TIR altamente negativo y relación B/C de -9.72, ya que sobre el escenario analizado los costos de producción superan la rentabilidad del proceso. No obstante, el modelo y la estrategia de simulación implementadas pueden ser utilizados como base para el análisis de otros escenarios de producción que eventualmente puedan resultar atractivos desde el punto de vista de la economía nacional.

Esta investigación exploratoria se distribuye en 4 capítulos. En el primero se contextualiza con la introducción, el estado del arte y los objetivos propuestos para la misma. En el segundo capítulo se detalla la metodología y estrategia de simulación, incluyendo la selección del modelo de reactor, la descripción de las corrientes y equipos del proceso, el modelo termodinámico utilizado, los resultados y la validación del modelo, entre otros. En el tercer capítulo se expone la metodología y suposiciones para el desarrollo del análisis tecno – económico, la estimación de indicadores de rentabilidad como VPN, TIR y relación B/C, y se exponen diferentes escenarios de producción y comercialización de AC que pudieran resultar acordes a la economía nacional. Por último, en el cuarto capítulo se resumen las conclusiones del proyecto y se plantea recomendaciones para trabajos que eventualmente puedan dar continuidad o complementar los obtenidos en esta investigación.

Los resultados de esta investigación se han presentado parcialmente en eventos de divulgación científica con evaluación y retroalimentación de pares académicos, como el Congreso Internacional de Desarrollo Sustentable y Energías Renovables CIDSER 2020 (México) bajo el nombre de “Evaluación tecno – económica preliminar para la producción de Ácido Clavulánico” el cual fue publicado en las memorias del evento (RINDERESU, ISSN 2448-5527) y en el IV Encuentro Regional de Semilleros y Grupos de Investigación de la Costa Atlántica, 2020 (<https://revistas.curnvirtual.edu.co>). Adicionalmente se está elaborando un manuscrito para someter a consideración de revista indexada con los detalles de la simulación y validación del modelo, pues de acuerdo a la revisión del estado del arte, resultan ser inéditos (y útiles) para el estudio de procesos de producción de este metabolito y otros similares.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los antibióticos se producen a través de microorganismos por lo que se obtienen cantidades bajas. Esto se debe a que los microorganismos que se usan en los laboratorios requieren de estrictas condiciones experimentales y nutricionales que permitan el crecimiento celular y la síntesis de compuestos de interés [1]. Por otro lado, a la baja cantidad que se obtiene de los antibióticos se suma la problemática de la resistencia de las bacterias a estos medicamentos. Esta resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta de estos fármacos lo que las hace difíciles de tratar [2]. Aunque la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural, el consumo en exceso de antibióticos genéricos acelera este proceso, lo que genera incrementos en los costos médicos para el tratamiento de infecciones, prolongación de estancias hospitalarias y aumento en la mortalidad [3]. Dentro de los antibióticos que se usan a nivel mundial se destacan los antibióticos β -lactámicos por su amplio uso como agentes antibacterianos como el sulbactam, tazobactam y el Ácido Clavulánico (AC) [4].

El AC es un compuesto que se produce por el microorganismo *Streptomyces Clavuligerus* (ScI) y se sintetiza a partir del aminoácido arginina (ARG) y el monosacárido gliceraldehído 3-fosfato (GAP) [5]. En su forma activa el AC se usa como Clavulanato de potasio (CK) (Figura 1) [6] y su presentación para la venta parte de distintas combinaciones en cuanto a su formulación antibiótica como por ejemplo la Amoxicilina - clavulanato y la Ticarcilina - clavulanato [7]. La Amoxicilina – clavulanato se usa en el tratamiento de infecciones respiratorias como faringitis, bronquitis, neumonía y enfermedades entéricas y de transmisión sexual [8], [9].

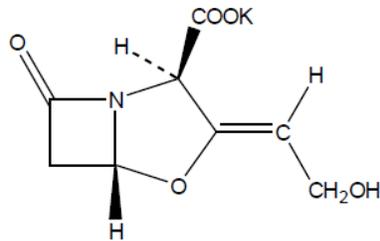


Figura 1. Clavulanato de potasio.

En términos generales, el AC se produce en reactores de 3 a 5 L con un volumen de operación del 70 %, con agitación continua entre 250 – 800 rpm, una cantidad de oxígeno entre 0.5 - 1.0 vvm, temperaturas entre 20 – 30 °C y pH aproximadamente entre 6.0 - 7.0 [10], [11]. Adicionalmente, algunos estudios comprueban la relación entre el rendimiento de AC y las condiciones de proceso de cultivo de *Scf* las cuales incluyen factores de temperatura, velocidad de agitación, medio de crecimiento y modo de operación del biorreactor [12].

En cuanto a la comercialización del AC en el contexto del mercado Colombiano se considera amplio dada la cantidad de ingresos de fármacos genéricos provenientes de distintas importadoras como GSK, Sanoz, BCN Medical, Laboratorios IPCA, entre otros [13]. Sin embargo, a pesar de ser la Amoxicilina - AC ampliamente comercial sólo se medica bajo prescripción médica [14]. En relación al valor de venta en Colombia de la Amoxicilina – AC este oscila entre 4000 y 6000 COP/und mientras que el valor de la Amoxicilina está entre 220 COP/und y 300 COP/und ambos medicamentos cubiertos por el Plan de Beneficios de Salud (PBS) [15], [16]. En consecuencia, se observa que el medicamento que contiene el AC es más costoso que aquel medicamento que no lo contiene por lo que este metabolito se considera un producto farmacéutico con alto valor comercial [17], [18].

Con respecto a la importación del AC se resaltan dos aspectos importantes, el primero hacia la restricción del transporte aéreo de este tipo de sustancias lo cual se refleja en un tiempo prolongado para su importación y el segundo, el desconocimiento de información de sistemas de producción que permitan la obtención de AC en Colombia [19]. Por lo anterior y además por su amplio uso y una tendencia a una alta demanda en Colombia nace la necesidad de proponer un sistema de producción para la obtención de este metabolito. Para ello, el sistema de producción de AC se plantea a partir de datos de condiciones de proceso que se reportan en la literatura seguido de un análisis tecno – económico [20]. La finalidad

del TEA (de sus siglas en inglés Techno – Economic Analysis) es estudiar la factibilidad y viabilidad de un proceso mediante el cálculo de indicadores de rentabilidad [21] como el Valor Presente Neto (VPN), la Tasa Interna de Retorno (TIR) y la Relación Beneficio – Costo (R B/C) [22], [23]. Estos indicadores de rentabilidad se basan en parámetros técnicos y de costos hacia unidades de operación, servicios energéticos, mano de obra, terreno, entre otros [24]–[26].

El desarrollo de un TEA se puede apoyar en herramientas CAPE (de sus siglas en inglés Computational Aided Process Engineering) las cuales permiten integrar diversos cálculos que se asocian al diseño conceptual de un proceso como por ejemplo los balances de masa y energía, la estimación de propiedades físicas y termodinámicas, dimensionamiento de equipos, costeo de unidades de operación, entre otros [27]. Además, estas herramientas informáticas permiten reducir los costos de investigación, los impactos negativos en el medio ambiente (por la generación de residuos) producto de la ejecución de experimentos de laboratorio y el riesgo de accidentes [28].

Una de las herramientas informáticas para ingeniería de procesos es el software especializado Aspen plus [29] el cual es un sistema avanzado para ingeniería de procesos útil para el modelado, optimización y monitoreo de sectores productivos como polímeros, farmacéuticos, petroleros, entre otros. También cuenta con una amplia biblioteca de modelos para equipos de procesamiento de sólidos, líquidos y gases, el estudio de variables de procesos a través de análisis de sensibilidad, la aplicación de sistemas de reacciones, el análisis de costos de proceso, etc [30]. Para el desarrollo de esta investigación se usa el software Aspen plus con licencia de la Universidad de Antioquia.

Lo que respecta a la simulación del proceso de AC esta se fundamenta en datos experimentales y de la literatura entre los que se señalan la concentración del medio, concentración de soluciones trazas y una producción promedio de AC de 5.0 g en un volumen de reactor de 5 L para un tiempo de 144 h (Anexo 1) [31], [33], [34]. El cálculo del TEA se desarrolla con base en los resultados de la simulación los cuales contemplan la cantidad de AC en (g), consumos energéticos y de agua, volúmenes de los equipos, costos de mano de obra, reactivos y terreno, todos ellos bajo el contexto colombiano. Adicionalmente, los resultados del TEA generan información como un punto de partida hacia estudios de factibilidad y viabilidad de sistemas de producción de AC ya que hasta la

fecha no se cuenta con este tipo de estudios en Colombia. Así, los resultados de la ejecución del proyecto de investigación van a generar el primer sistema de producción de AC que se simula mediante Aspen plus y un aporte hacia las distintas investigaciones de este metabolito.

1.2 ESTADO DEL ARTE

En los estudios sobre la producción hacia el AC se destacan tres ítems: los problemas de combinación y selección de diversas concentraciones de materias primas; las condiciones de operación del reactor que contemplan el tiempo de agitación, la temperatura, el pH y el tipo de cepa; y las etapas de pretratamiento y extracción o purificación del AC.

Para la selección adecuada de las materias primas hacia la obtención de AC se reportan varias fuentes de alimento dependiendo de las condiciones del proceso y del tipo de cepa, la cual para esta investigación se definió la cepa nativa (*ScI*). La Tabla 1 resume las sustancias químicas que, según la literatura, se emplean más comúnmente.

Tabla 1. Fuentes de alimento para la síntesis de AC y obtención de biomasa.

FUENTE	NUTRIENTES	REFERENCIAS
Carbono	Glicerol (aceite de palma y oliva), glucosa, almidón.	[11], [35]–[39]
Nitrógeno	Ornitina, prolina, ácido glutámico, proteína aislada de soya, harina de soya, peptona, sulfato de amonio, glutamato monosódico, asparagina.	[11], [37], [40], [41]
Oxígeno	Oxígeno, aire.	[12], [41], [42]
Elementos traza	Cloruro de sodio, sulfato de magnesio, sulfato de manganeso, cloruro de manganeso, carbonato de calcio, sulfato de cobre, cloruro de zinc.	[38]–[41]
Soluciones buffer y antiespumantes	Siliconado (Antifoam A), solución buffer (MOPS)	[11], [12], [35], [40]
Reguladores de pH	Hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.	[11], [12], [40]

De la Tabla 1 se infiere que a partir del uso de diferentes nutrientes se obtienen distintos rendimientos hacia el AC. Además, no se encuentra una uniformidad en la literatura hacia

las condiciones de operación en el reactor, la selección y concentraciones de reactivos y el volumen de producción; por lo que se hace necesario realizar una extrapolación en los volúmenes de reactor y la cantidad de AC en (g) para tener unas condiciones de operación similares que permitan ser comparables entre las investigaciones e inferir posteriormente unas mejores condiciones de operación (Tabla 2).

Tabla 2. Gramos de AC producidos bajo diferentes condiciones de proceso.

NUTRIENTES	VOLUMEN DE REACTOR (L)	AGITACIÓN (rpm)	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO DE OPERACIÓN (h)	AC (g)	REFERENCIAS
Almidón (10 g/L), L-asparagina (2 g/L)	5	800	28	80	0.6	[34]
Glicerol (20 g/L), harina de soja (15 g/L)	5	400	28	144	5	[33]
Glicerol (20 g/L), peptona (10 g/L)	5	500	28	130	1.4	[43]
Glicerol (15 g/L), proteína de soja (10 g/L)	5	800	28	70	3.1	[42]
Glicerol (15 g/L), proteína de soja (15.5 g/L)	5	250	28	72	3.2	[38]
Glicerol (15 g/L), peptona (10 g/L)	5	250	20	250	4.6	[44]
Glicerol (10 g/L), harina de soja (11 g/L)	5	800	28	90	5	[34]
Glicerol (15g/L), proteína de soja (20 g/L)	5	250	27	84	2.2	[39]
Glicerol (20 g/L), peptona (10 g/L)	5	200	28	70	1.6	[45]
Glicerol (15g/L), proteína de soja (10 g/L)	5	800	28	153	2.4	[11]

De la Tabla 2, las condiciones de operación en el reactor que comúnmente se reportan son una temperatura de 28 °C, una agitación de 800 rpm y como fuente de carbono el glicerol. Adicionalmente, los mayores rendimientos hacia el AC son de alrededor de 5 g en tiempos de 90 y 144 h por lo que las condiciones que se reportan hacia el reactor se toman como

base para la simulación del proceso. También, se destaca que el empleo de glicerol, inclusive bajo diferentes condiciones de operación en el reactor, muestra tener amplias variaciones y mayores rendimientos que el almidón. Adicionalmente, en las investigaciones se precisa poco hacia la cinética del proceso y las reacciones bioquímicas que toman parte, lo que dificulta la simulación del proceso de AC y la comparación de los resultados con los de la literatura. Esto conlleva que para realizar una simulación adecuada del proceso sea necesario hacer diversas suposiciones o consideraciones, ya que hasta el momento no se cuenta con un esquema de proceso estándar para la obtención de AC [46]. Por otra parte, no se incluyen estudios que contemplen el efecto de la glucosa, debido a la incapacidad del *Sci* para su consumo [36], [46]

Con respecto a la etapa de pretratamiento (la cual contempla el almacenamiento y la reactivación y crecimiento celular), se sugieren intervalos de temperatura entre -80 °C a -70 °C y 25 °C a 28 °C, respectivamente. Además, de velocidades de agitación entre 200 rpm y 250 rpm para la homogenización en los sistemas del proceso, con adición de nutrientes como glicerol, peptona, extracto de malta y sales de hierro, magnesio y zinc [38], [42], [47].

Para la etapa de extracción y purificación del AC se emplean diferentes técnicas las cuales se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Técnicas de extracción hacia el AC.

TÉCNICA DE EXTRACCIÓN	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
Líquido - Líquido	✚ Problemas para ser llevado a escala industrial.	[48], [49]
	✚ Carácter nocivo para el ambiente y las personas por el uso de sustancias amínicas.	
	✚ Costos elevados para la formación de dos fases.	
	✚ Pocos estudios hacia la explicación de los mecanismos de separación del AC.	
Adsorción en columna empacada	✚ Bajos rendimientos hacia la concentración. ✚ Fácil contaminación del metabolito.	[50]

TÉCNICA DE EXTRACCIÓN	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
	<ul style="list-style-type: none"> Genera etapas extras en el proceso lo que se traduce en un aumento en los costos de operación. 	
Sistemas micelares	<ul style="list-style-type: none"> Son pocas las investigaciones hacia esta técnica por lo que solo se tienen datos preliminares. 	[51]
Físicas	<ul style="list-style-type: none"> No alteran las propiedades químicas de las sustancias. Son menos contaminantes hacia el ambiente en comparación con procesos químicos. Son métodos simples y prácticos. Los rendimientos pueden llegar a ser bajos. No obstante, se reportan porcentajes de extracción hacia el AC mayores al 70% en comparación con los sistemas de adsorción. 	[41], [52], [53]

De la literatura que se presenta en la Tabla 3 se extrae que las técnicas de extracción Líquido – Líquido y de adsorción en columnas empacadas generan contaminación y bajos rendimientos hacia el AC. Además, estas técnicas incluyendo los sistemas micelares, reportan pocos estudios experimentales y procesos de extracción de AC en soluciones simuladas, es decir, en contacto con dos o tres reactivos para determinar sus rendimientos; lo cual para efectos del proceso se consideran como datos preliminares pues hacia la síntesis de AC se señalan más de 10 reactivos. En consecuencia, los rendimientos de extracción hacia el AC pueden cambiar debido a la interacción de más sustancias en el sistema.

Por el contrario, se destacan técnicas más simples y prácticas como filtración, centrifugación y precipitación para incrementar los rendimientos hacia el AC. Entre las sustancias químicas que se emplean se encuentran el 2 - Etil hexanoato de potasio (EHK) como agente precipitante y la Metil Isobutil Cetona (MIC) como solvente para la insolubilización del AC. Se debe agregar que para esta etapa aún no se cuenta con suficientes estudios reportados que permitan generar un esquema del proceso de extracción de AC, razón por la cual en esta investigación se propone tentativamente el uso de solventes.

En cuanto a las investigaciones para la simulación de procesos mediante Aspen plus y posterior TEA, la mayor parte de ellos se enfocan en temas de petróleo [54], [55], producción de biometano, metanol, gasificación [56]–[59], aprovechamiento de desechos animales y vegetales para la producción de compuestos [21], [60], producción de hidrógeno y dimetil éter [61], [62], entre otros. Lo que se refiere a los estudios para la simulación de un proceso de producción de AC mediante Aspen plus y su posterior TEA, no se encuentran en la literatura, por lo que el desarrollo de este proyecto genera los primeros resultados hacia el proceso de AC mediante el uso de herramientas CAPE y su análisis de viabilidad a través de un TEA.

Con miras a evaluar la pertinencia de una planta de procesamiento a una escala de producción mayor a la de laboratorio en Colombia, es importante tener en cuenta la mayor cantidad de resultados experimentales reportados en la literatura hacia la obtención de AC que se puedan extrapolar o que permitan inferir unas mejores condiciones de operación para el proceso. Además de un posterior TEA que permita generar una visión global de los posibles costos de producción teniendo en cuenta el consumo de reactivos, mano de obra, área requerida, tiempo de producción, entre otras consideraciones.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 General

- ✓ Evaluar tecno - económicamente la producción de AC en Colombia mediante simulación con Aspen plus.

1.3.2 Específicos

- ✓ Determinar las mejores condiciones de proceso y de equipos para la síntesis de AC en las diferentes etapas de pretratamiento, producción y postratamiento mediante simulación con Aspen plus.

- ✓ Validar el modelo de producción mediante la comparación de los resultados hacia la cantidad de AC en (g) que se obtienen a través de simulación y los que se reportan en la literatura.
- ✓ Plantear diferentes escenarios tecno - económicos a partir de las variables que mayor impacten el modelo de producción de AC.

CAPÍTULO 2: SIMULACIÓN DEL PROCESO

En este capítulo se detallan las estrategias o aspectos metodológicos para la simulación del proceso de producción de AC mediante Aspen plus. Para comenzar se ilustra un diagrama de proceso que describe las etapas del sistema de producción. Seguidamente, con base en el diagrama de proceso se implementa un modelo de producción de AC a través de Aspen plus. Luego se muestran los requerimientos nutricionales (materias primas, concentraciones, flujos) y condiciones de proceso en distintas unidades de operación (temperatura, presión, pH, agitación, etc). Posteriormente, se selecciona el modelo de reactor y el modelo termodinámico, la simulación hacia la biomasa y análisis de sensibilidad sobre la estequiometría de la reacción.

2.1 DIAGRAMA DE PROCESO

La simulación del proceso para la obtención de AC se propone a partir del diagrama de flujo conceptual (Figura 2). El cual se basa en las condiciones del sistema que comúnmente se reportan en la literatura hacia los mayores rendimientos de AC y los estudios hacia el uso de solventes para la precipitación y extracción del metabolito [41], [52], [53]. El proceso se divide en tres etapas (1) pretratamiento (preparación del inóculo), (2) producción y (3) postratamiento (extracción y purificación).

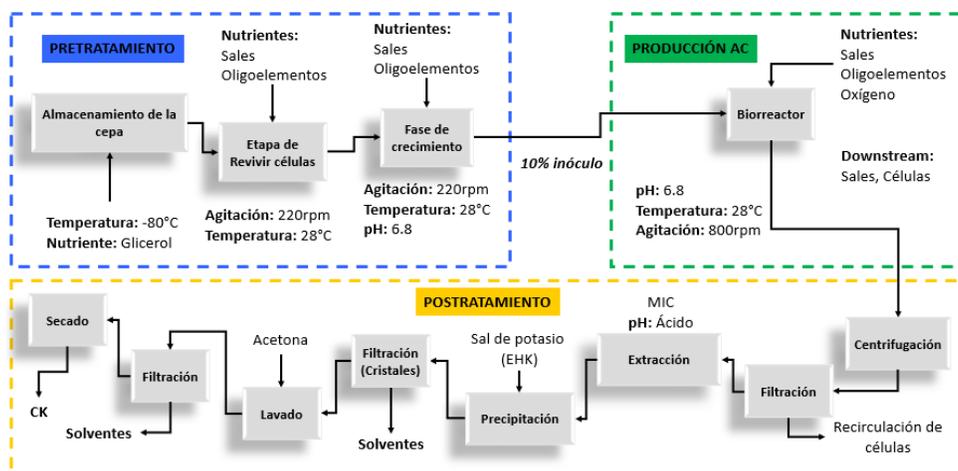


Figura 2. Diagrama de proceso para la producción de AC.

Cada una de las etapas que ilustra la Figura 2 incluyen subetapas (operaciones unitarias o equipos) las cuales se describen en los apartados 2.1.1 a 2.1.3.

2.1.1 Etapa de pretratamiento

La etapa de pretratamiento consta de tres unidades de operación. La primera para el almacenamiento de la cepa (*ScI*) a una temperatura de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con glicerol [10], [33], [47], [63]. La segunda para la activación celular mediante el uso de sales y oligoelementos a una temperatura de $28\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 220 rpm. La tercera para el crecimiento celular a través del uso de sales y oligoelementos a una temperatura de $28\text{ }^{\circ}\text{C}$, 220 rpm y pH 6.8. Las unidades dos y tres difieren en las concentraciones de los nutrientes que ingresan a los sistemas las cuales se detallan en la Tabla 4. Por último, la corriente que sale de la fase de crecimiento celular y entra hacia el reactor según la literatura se establece como el 10 % de inóculo [12], [47].

2.1.2 Etapa para la producción de AC

En la etapa de producción de AC se obtiene el metabolito de interés mediante el uso de la cepa nativa (*ScI*) a una temperatura de $28\text{ }^{\circ}\text{C}$, una agitación de 800 rpm y como flujo de oxígeno 1 mL/min (O_2) o 1 vvm de aire siendo estos valores los que mayor se reportan en la literatura [42], [43], [58]. Adicionalmente, se utilizan materias primas como sales, glicerol, sulfato de amonio, antiespumantes [37], soluciones buffer y reactivos químicos como NaOH y HCl para el control de pH.

2.1.3 Etapa de postratamiento o extracción del AC

Una vez se obtiene el AC en el reactor la corriente de salida transporta el metabolito y subproductos hacia el proceso de centrifugación. En la unidad de centrifugación se separa el sobrenadante (que contiene el AC) de las células (*Sc*). El sobrenadante pasa al sistema de extracción mientras que las células se recirculan hacia el reactor donde nuevamente son utilizadas para la producción de AC a las mismas condiciones [11].

El siguiente paso consiste en la insolubilización del AC por medio del uso de MIC en medio ácido con ácido sulfúrico. Posteriormente, el AC pasa a un proceso de precipitación mediante la adición de EHK para generar la sal de CK (una reacción uno a uno) a pH 2 [64]. La solución y la sal se filtran para separar el CK de los solventes. Luego, la sal de CK se lava con acetona para retirar ácidos grasos e impurezas [41], [52]. Posteriormente, se realiza un proceso de filtración para separar la sal de CK de la acetona, ácidos grasos e impurezas. Por último, el compuesto o cristales de CK se secan.

2.2 CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA SIMULACIÓN

A partir del proceso que se ilustra en la Figura 2 se presenta un modelo para la obtención de AC mediante el software Aspen plus (Figura 3). Por otra parte, para el modelo propuesto las Tablas 4 y 5 describen las consideraciones hacia las corrientes y unidades de operación, además de otras suposiciones que se detallan a continuación:

1. En Aspen plus los modelos de los filtros se asumen como separadores de sólidos y la clasificación de acuerdo al tamaño de partícula.
2. El equipo de centrifugación (C-101) se toma como un modelo de separador de sólidos con características de clasificación por tamaño de partícula en el software.
3. Aproximadamente por cada 20 g de glicerol se obtiene 1 g de AC. Esta relación se usó para evaluar la conversión de los reactivos a productos en la estequiometría de la reacción a través de la simulación [33], [34].
4. Las sustancias que entran hacia cada uno de los equipos se consideran líquidas y de tipo convencionales en la simulación exceptuando el microorganismo.

5. Para la simulación de la biomasa se considera un sólido no convencional con una distribución de tamaño de partícula de 0.5 μm . También, con base en la fórmula química del *Scf* ($\text{CH}_{1.66}\text{N}_{0.2}\text{O}_{0.27}$) se estiman los análisis último y próximo [65].
6. Los equipos del esquema del proceso de simulación se consideran de caja negra puesto que no se definen datos de dimensionamiento o parámetros termodinámicos, caso específico de los intercambiadores de calor donde solo se detalla la el valor del cambio de temperatura.
7. Para la simulación del proceso no se considera necesario incluir sustancias que no afectan los resultados del modelo propuesto por ejemplo el MOPS y los antiespumantes, sin embargo, si se toman en cuenta para el desarrollo del TEA. También, se asume que algunas moléculas que se emplean en la simulación se sustituyen por moléculas aproximadas (con naturaleza química similar) (Tabla 6).

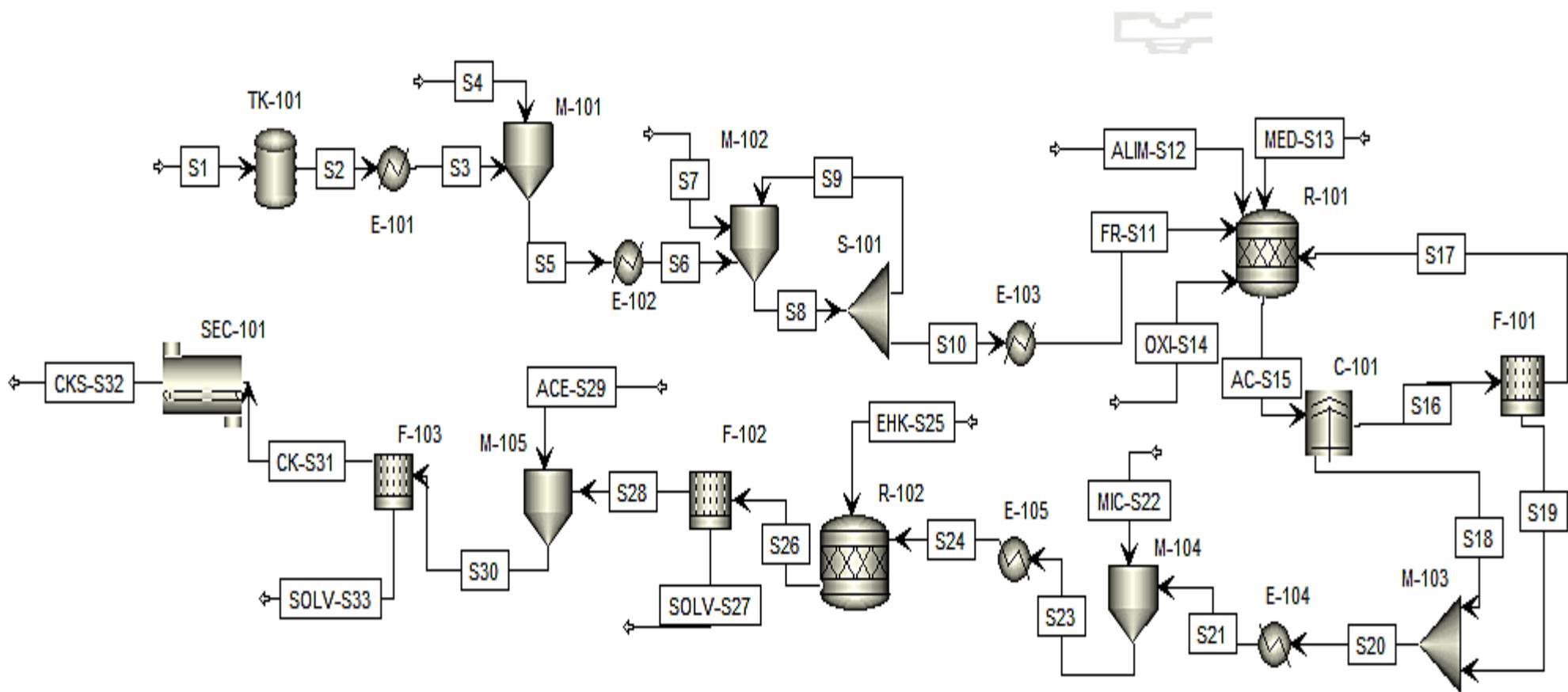


Figura 3. Diagrama de proceso en Aspen plus para el proceso de producción de AC.

Tabla 4. Descripción de las corrientes del proceso de AC según la Figura 3.

CORRIENTES	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
S1	Concentración de células 8 g/L y glicerol ($C_3H_8O_3$) de 20 % a una temperatura de $-80\text{ }^\circ\text{C}$. Flujo de entrada 40.126 g/h.	[33], [38], [45]
S2	Corriente de Glicerol y <i>Scl</i> a 1 atm y $-80\text{ }^\circ\text{C}$.	-
S3	Corriente de Glicerol y <i>Scl</i> a $28\text{ }^\circ\text{C}$.	[33]
S4	Nutrientes para el mezclador (M-101): $C_3H_8O_3$ 15 g/L, extracto de malta 10 g/L, peptona 10 g/L, extracto de levadura 1 g/L, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.75 g/L, K_2HPO_4 2.5 g/L, MOPS 21 g/L y solución de sales (1 mL/L): $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 1 g/L, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 g/L y $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 g/L. Flujo de entrada 316.25 g/h.	[11]
S5	Mezcla de S3 y S4.	-
S6	Temperatura de $28\text{ }^\circ\text{C}$ para el crecimiento celular.	[43], [45]
S7	Nutrientes para el mezclador (M-102): $C_3H_8O_3$ 15 g/L proteína de soja 90NB 10 g/L, extracto de levadura 1 g/L, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.75 g/L, K_2HPO_4 0.8 g/L, MOPS 21 g/L y solución de sales (1mL/L): $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ 1 g/L, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 g/L y $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 g/L. Flujo de entrada 257.75 g/h.	[11]
S8	Mezcla de S6, S7 y recirculación de S9.	-

CORRIENTES	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
S9	90 % de células se recirculan al mezclador (M-102).	[47]
S10	10 % del inóculo ingresa al biorreactor a una temperatura de 28 °C.	[47]
FR-S11	Inóculo que ingresa al reactor a una temperatura de 28 °C.	-
ALM-S12	Alimento: Glicerol 120 g/L, (NH ₄) ₂ SO ₄ , 2 g/L, K ₂ HPO ₄ 2 g/L. Un pH de 6.8 que se controla con HCl 4M y NaOH 2M. Adición de solución antiespumante 0.1 mL/L y solución buffer (MOPS) 21 g/L. Flujo de entrada 725 g/h.	[8], [31], [32], [43], [52], [69], [84]
MED-S13	Medio: Glicerol 9.3 g/L, (NH ₄) ₂ SO ₄ 1.26 g/L, K ₂ HPO ₄ 0.8 g/L, C ₅ H ₈ NNaO ₄ 9.8 g/L, MgSO ₄ .7H ₂ O 0.72 g/L, FeSO ₄ .7H ₂ O 0.18 g/L. Solución de sales (1 mL/L) compuesta por MnCl ₂ .4H ₂ O, 1 g/L FeSO ₄ .7H ₂ O y 1 g/L ZnSO ₄ .7H ₂ O. Flujo de entrada 125.30 g/h.	[11], [31], [32]
OXI-S14	Flujo de oxígeno 1 vvm. Flujo de entrada 7.145 g/h.	[33]
AC-S15	Producto AC y subproductos generados en la reacción.	-
S16	Células que se separan en el proceso de centrifugación. Se asume una retención en el filtro del 95 % de células.	[11]
S17	Células que se recirculan al reactor.	[11]

CORRIENTES	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
S18	Sobrenadante, subproductos, 5 % de células y AC.	-
S19	Trazas de sobrenadante provenientes de la centrifugación.	-
S20	Mezcla de las corrientes S18 y S19.	-
S21	Corriente con cambio de temperatura a 15°C.	[41], [52], [53]
MIC-S22	Adición de MIC para insolubilización del AC. Ajuste de pH a 6.2 con ácido sulfúrico. Flujo de entrada 1015.7 g/h.	[41]
S23	AC insolubilizado y MIC.	-
S24	Se mantiene la temperatura a 15 °C para la precipitación de AC.	[41], [52], [53]
EHK-S25	Solución de EHK 0.3 M, 1 gota durante 2 minutos. Flujo de entrada 2.188 g/h.	[41], [52], [53]
S26	Producto de CK precipitado (sal).	-
SOLV-S27	Purga de MIC y 95 % agua.	[52], [64]
S28	Cristales de CK. Por cada 1 g de AC se produce 1.19 g.	[41], [52], [67]
ACE-S29	10 L de acetona son utilizados para lavar 16.2 g de AC. Flujo de entrada 476.58 g/h.	[41]
S30	Cristales de CK sin impurezas.	-
CK-S31	Cristales de CK filtrados.	-
CKS-S32	Cristales de CK secos.	-
SOLV-S33	Purga de acetona y agua.	[52], [64]

Tabla 5. Descripción de los equipos según la Figura 3.

NOMBRE DEL EQUIPO	MODELO ASPEN PLUS	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
C-101	Cfuge	Centrifuga los sólidos del proceso. Se considera un tiempo de 10 min por cada 11,180 g que entran al sistema.	[11], [64]
E-101	Heater	Ajusta la temperatura para la fase de reactivación celular a 28 °C y 1 atm.	[33]
E-102	Heater	Mantiene la temperatura constante a 28 °C para el crecimiento celular en el mezclador.	[43], [45]
E-103	Heater	Mantiene la temperatura a 28 °C.	[33], [47]
E-104	Heater	Disminuye la temperatura para la extracción de AC a 15 °C.	[64]
E-105	Heater	Mantiene la temperatura a 15 °C para la precipitación en el R-102 del AC a CK.	-
F-101	Ssplit	Recircula las células al reactor R-101. Se asume una retención en el filtro del 95 % de células.	[11]
F-102	Ssplit	Separa la sal de CK, los solventes y ácidos utilizados. Se asume una retención en el filtro del 95 %.	[11]
F-103	Ssplit	Separa la sal de CK, la MIC y acetona. Se asume una retención en el filtro del 95 %.	[11]
M-101	Hopper	Mezcla las diferentes sustancias para la reactivación celular a 28 °C, 220 rpm y 1 atm. Tiempo de operación de 36 h.	[35]–[37]
M-102	Hopper	Fase exponencial para el crecimiento del microorganismo. Una	[35]–[37], [68]

NOMBRE DEL EQUIPO	MODELO ASPEN PLUS	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
		temperatura de 28 °C y 1 atm. Tiempo de operación de 36 h.	
M-103	Mixer	Mezcla las corrientes S18 y S19. Se considera una temperatura de 28 °C y 1 atm. La temperatura se considera igual a la corriente de salida del reactor.	-
M-104	Hopper	Se insolubiliza el AC mediante MIC a una temperatura de 15 °C, pH 6.2 y 1 h de agitación a 250 rpm.	[41], [64]
M-105	Hopper	Mezcla la acetona y la solución que contiene los cristales de CK para retirar impurezas como ácidos grasos y trazas de sales.	[52]
R-101	Rstoic	Se obtiene el AC y se asume un volumen de reactor de 5 L (el cual se usa como base para el cálculo de los balances de materia y su posterior estimación de flujos en las corrientes de entrada), una agitación de 800 rpm en un tiempo de operación de 144 h, una temperatura de 28 °C, 1 atm y pH 6.8.	[6], [11], [31]–[33]
R-102	Rstoic	Se da la precipitación de CK con el solvente EHK, con una agitación de 250rpm durante 1.5 h. Se considera la estequiometría de la reacción uno a uno de AC (Ácido Clavulánico) a CK (Clavulanato de potasio) con una temperatura de 28 °C y un volumen de 5 L.	[52], [64], [67]

NOMBRE DEL EQUIPO	MODELO ASPEN PLUS	OBSERVACIONES	REFERENCIAS
S-101	Fsplit	Separa el 10 % del inóculo (<i>ScI</i>) el cual se lleva al biorreactor. El 90 % se retorna al mezclador M-102.	[47]
SEC-101	Dryer	Seca los de cristales por 24 horas a temperatura ambiente. Se asume que los cristales de CK contienen una humedad menor al 0.5 %. Se considera una presión al vacío en el sistema.	[52], [64]
TK-101	Tank	Almacena y conserva la cepa con glicerol a una temperatura de -80 °C y 1 atm.	[33]

Tabla 6. Moléculas para la obtención de AC usando Aspen plus.

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPONENTE	ALIAS
L-ARG-01	L-ARGININE	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂
GLYCE-01	GLYCEROL	C ₃ H ₈ O ₃
AMMON-01	AMMONIUM-SULFATE	(NH ₄) ₂ SO ₄
OXYGE-01	OXYGEN	O ₂
WATER	WATER	H ₂ O
SULFU-01	SULFURIC-ACID	H ₂ SO ₄
CARBO-01	CARBON-DIOXIDE	CO ₂
C8H9NO5		ACLAVUL
H3PO4	ORTHOPHOSPHORIC-ACID	H ₃ PO ₄
MNCL2-01	MNCL2*4H2O	MNCL ₂ *4W
FESO4	FERROUS-SULFATE	FeSO ₄
ZNSO4	ZINC-SULFATE	ZnSO ₄
NAOH	SODIUM-HYDROXIDE	NaOH
HCL	HYDROGEN-CHLORIDE	HCl
MONOS-01	MONOSODIUM-GLUTAMATE	C ₅ H ₉ NO ₄

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPONENTE	ALIAS
MGSO4-01	MGSO4*H2O	MgSO ₄ *W
POTAS-01	POTASSIUM-OCTANOATE	C ₈ H ₁₅ KO ₂
ACETO-01	ACETONE	C ₃ H ₆ O
MIC	METHYL-ISOBUTYL-KETONE	C ₆ H ₁₂ O ₂
BIOMASA	SCL	-

Para algunas moléculas que se presentan en la Tabla 6 como por ejemplo el AC, ácido sulfúrico, glutamato, entre otros, se definieron sus estructuras para su posterior estimación de propiedades de mezclas a través métodos termodinámicos. A modo de ejemplo, la Figura 4 ilustra los grupos funcionales, número de ocurrencias de átomos y estructura para el AC [68].

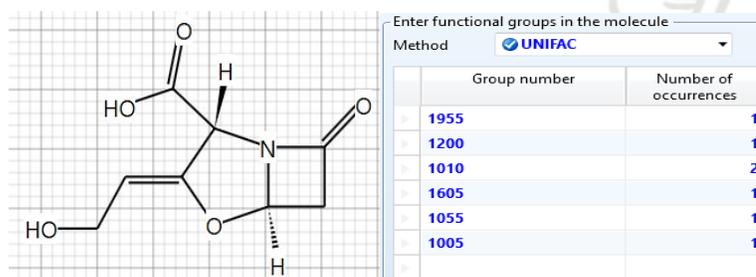


Figura 4. Compuesto AC y número de átomos y ocurrencias en la molécula usando el método UNIFAC.

2.2.1 Selección del modelo de reactor en Aspen plus

Ante la limitación de información experimental que permita validar e incluir datos cinéticos y de reacción se sugiere un modelo macroscópico (Figura 5). El modelo de reactor que se propuso en esta investigación es el RSTOIC ya que considera la estequiometría de la reacción.



Figura 5. Modelo macroscópico. FCE: Fuente de carbono y energía, FN: Fuente de nitrógeno.

2.2.2 Análisis de sensibilidad en el modelo de reactor para la producción de AC

Para encontrar las mejores condiciones en cuanto a los flujos y la conversión para la obtención de AC mediante simulación y siguiendo la estequiometría de la *Reacción 7* se realizó un análisis de sensibilidad. Para ello se definieron diferentes intervalos tomando como valores máximos aquellos que comúnmente se reportan en la literatura:

- Cantidad de oxígeno: 0.000 – 0.086 (kg/h) [33].
- Cantidad de amonio: 0.000 – 0.020 (kg/h) [31], [33], [34].
- Conversión para la *Reacción 7* en serie: 0.00 – 0.05 [33], [34].

2.2.3 Simulación de la biomasa (*ScI*)

Para la simulación de la biomasa se definieron las entalpías y las densidades, el análisis último (mediante el cálculo de los balances elementales), próximo y de azufre (este se considera cero ya que el *ScI* no contiene este elemento en su estructura química). Acerca de los atributos para el análisis proximal la humedad se estimó como el 73 % correspondiente a la cantidad de agua presente en una célula y el restante se supuso como material volátil (27 %) [69], [70]. Las cenizas consideraron el 0 % ya que el microorganismo no contiene sustancias inorgánicas.

2.2.4 Selección del método termodinámico

De acuerdo con las recomendaciones en la literatura se siguió el Árbol de Carlson (Figura 6) [71], [72]. Además, se exploraron varios modelos termodinámicos en Aspen plus (UNIFAC, UNIQUAC, ELECNRTL y PITZER) hacia distintos modelos de reactor con diferentes reacciones y se encontró que el mejor modelo termodinámico es el UNIFAC. Este método resultó ser apropiado para la simulación del proceso pues los resultados son consistentes con propiedades de mezclas y sustancias puras lo cual posibilita el uso posterior de la simulación del proceso. Adicionalmente, el método UNIFAC es útil para realizar cálculos de propiedades de mezclas cuando se carece de datos experimentales y de estudios preliminares hacia un proceso en específico [73].

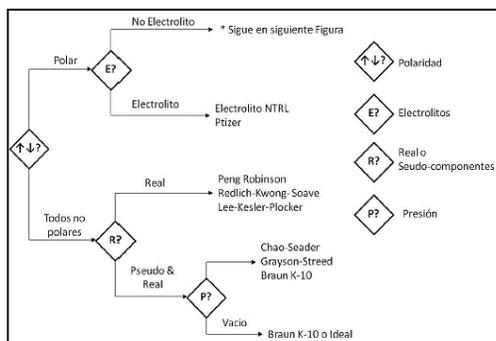


Figura 6. Árbol de Carlson para la selección del método termodinámico.

En el apartado 2.3 se muestran los resultados y la conclusión parcial hacia la simulación del proceso de producción de AC mediante Aspen plus. En los resultados se presentan las condiciones utilizadas en el modelo de reactor (RSTOIC) con base en las variables que se detectaron que pueden afectar la estequiometría de la reacción y los resultados hacia los porcentajes elementales del *ScI* que fueron usados en la simulación del microorganismo para estimar el análisis último.

2.3. RESULTADOS DE LA SIMULACIÓN Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

2.3.1. Efecto de la cantidad de oxígeno

La Figura 7 ilustra la cantidad de AC (g) en función de la cantidad de oxígeno. De allí se obtuvo que para un flujo de oxígeno de 0.018 kg/h el valor máximo de AC es de 7.08 g. Como puede observarse en la gráfica hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de oxígeno suministrado y la cantidad de AC producido. No obstante, la cantidad de AC en (g) obtenido para un volumen de 5 L se encuentra fuera de los rangos que se reportan en la literatura por lo que en este caso se selecciona el valor de 0.013 kg/h para una obtención de AC de 5 g, según la figura.

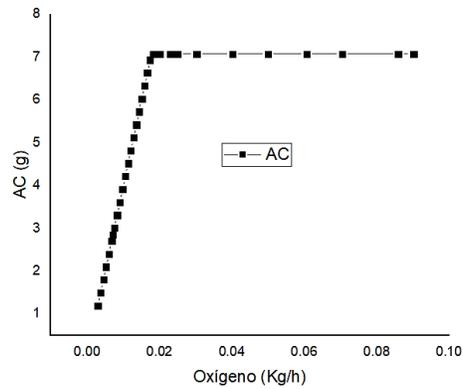


Figura 7. Efecto del flujo de oxígeno para la cantidad de AC.

2.3.2. Efecto de la cantidad de amonio

La Figura 8 muestra la cantidad de AC en función del flujo de sulfato de amonio. De la figura se obtuvo que la máxima cantidad en kg/h de sulfato de amonio es de 0.0073 para una producción de 2.85 g de AC. La gráfica muestra que hay una relación directamente proporcional entre la cantidad de amonio y la cantidad de AC producido. Sin embargo, cuando se tiene un flujo de amonio de 0.0073 kg/h se observa una pequeña disminución en la cantidad del metabolito y luego con una tendencia a permanecer constante; hasta este punto la reacción se encuentra limitada por el sulfato de amonio.

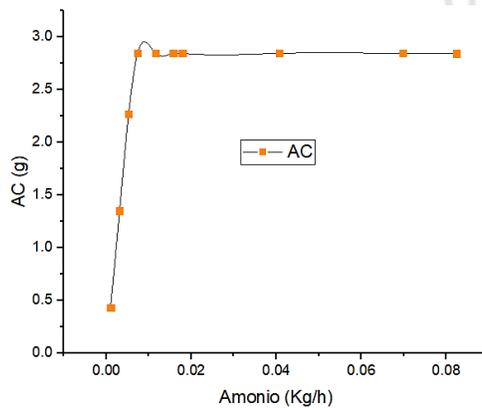


Figura 8. Efecto del flujo de amonio para la cantidad de AC.

2.3.3 Efecto de la conversión.

La Figura 9 muestra el efecto de la conversión para la *Reacción 7* con base en la estequiometría de la reacción. Los resultados muestran que para conversiones de 0.0013

y 0.004 se obtiene una cantidad en (g) de AC de 8.53 g y 10.17 g. Sin embargo, estos resultados no son comparables con lo que se detalla en la literatura pues para reactores de 5 L se reportan cantidades de AC en (g) del orden de 5 g. Por tal motivo, se toma como los valores de 0.001 y 0.002 para una producción de AC bajo simulación de 4.8 g y 5.0 g los cuales son coherentes con lo que se reporta en la literatura.

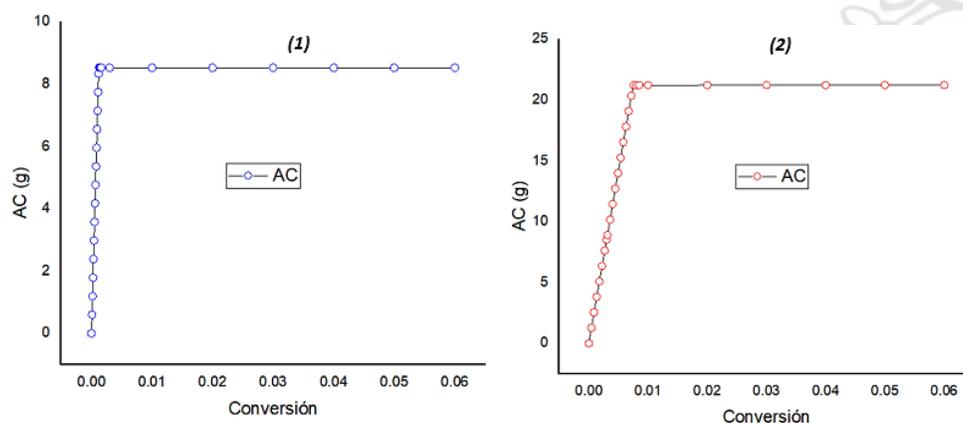


Figura 9. Efecto de la conversión sobre la cantidad de AC(g) para la Reacción 7 (1 y 2).

De acuerdo a los análisis de sensibilidad se definieron las mejores condiciones (Tabla 7) de simulación hacia el modelo de reactor. De los resultados de la simulación se obtuvo una producción de 4.14 g para un tiempo de reacción en el reactor de 144 h.

Tabla 7. Valores para la producción de AC de acuerdo al análisis de sensibilidad.

PARÁMETRO	VALORES	UNIDADES
Temperatura	28	°C
Flujo de oxígeno	0.018	kg/h
Flujo de amonio	0.0073	kg/h
Flujo de glicerol	0.6751	kg/h
Conversión reacción (1)	0.001	-
Conversión reacción (2)	0.002	-

La cantidad de AC que se obtuvo mediante simulación es uno de los parámetros fundamentales para la evaluación tecno – económica. Además, la cantidad que se halló bajo el modelo de simulación y la estequiometría de la reacción que se proponen se encuentra dentro de los rangos que se detallan en la literatura, con una estimación del porcentaje de error del 18 %, tomando como base la mayor cantidad de AC de la Tabla 2

para volúmenes de reactor de 5 L. Este porcentaje puede ser debido a la ausencia de información en cuanto a un modelo de reacción detallado (reacciones definidas, parámetros cinéticos, etc). Lo anterior no permite implementar el uso de otros modelos de reactor que faciliten el cálculo del volumen del reactor en función de parámetros como tiempos de residencia, velocidad de reacción, orden de la reacción, entre otros. Si bien el modelo estequiométrico usado en este estudio no contempla dichas consideraciones, vale la pena recalcar que, para efectos de la estimación global de los costos del proceso, la inclusión o no de la cinética no les afectan directamente, pues estos se asumen con base en el volumen del reactor y el rendimiento o producción a la salida del mismo.

2.3.4 Simulación de la biomasa

Lo que respecta a los resultados de la simulación del microorganismo el porcentaje elemental de la biomasa se muestra en la Tabla 8. Con base en estos porcentajes se realizó el cálculo hacia el análisis último para simular la biomasa en el proceso de producción de AC.

Tabla 8. Porcentaje elemental de la biomasa $CH_{1.66}N_{0.2}O_{0.27}$.

	ELEMENTOS			
	C	H	O	N
COEFICIENTE	1	1.66	0.27	0.2
MOLES TOTALES			0.47	
MOLES	4.81	7.99	1.30	0.96
%	57.75	7.99	20.79	13.47

2.3.5 Conclusión del capítulo

A pesar de ser el software especializado Aspen plus una herramienta informática robusta puede llegar a ser limitado ante la ausencia de información experimental como por ejemplo la cinética del proceso, la estequiometría de la reacción en cuanto a sus reactivos y posibles subproductos que aún no son completamente elucidados. Sin embargo, a través de diferentes consideraciones que sean lo suficientemente razonables el software permite generar datos preliminares del proceso de producción de AC que se asemejen a la realidad y que pueden ser base para futuras investigaciones en relación a los costos de producción.

CAPÍTULO 3: ANÁLISIS TÉCNICO-ECONÓMICO (TEA)

En este capítulo se presenta la metodología y consideraciones para el desarrollo del TEA con base en distintos costos operacionales hacia el sistema de producción que se simuló en Aspen plus. Entre los costos que se asocian al proceso de obtención de AC se encuentran: mano de obra, terreno, equipos, materia prima, energía y precio de venta del AC, todos ellos para el contexto nacional. También, se plantearon distintos escenarios que permiten analizar los costos de operación con base en parámetros de rentabilidad como el VPN y la TIR.

3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Para el modelo de simulación se propuso un volumen de reactor de 5 L para una cantidad de 4.14 g de CK en un periodo de 10 días, con una proyección anual de 149 g suponiendo las ventas netas de esta proyección como la totalidad de los ingresos. Además, como metodología hacia el desarrollo del TEA para la producción de CK se definieron las siguientes variables: materia prima, servicios de utilidades (que se representan en su totalidad en energía eléctrica y consumo de agua), mano de obra, terreno, control de calidad hacia parámetros fisicoquímicos del metabolito, precio de venta del CK y equipos (Anexo 2.1 – 2.7). Con base en estas variables y consideraciones generales se realizó una evaluación financiera de la viabilidad económica del proceso la cual se resumió en la estimación de parámetros de rentabilidad como el VPN, TIR y R B/C.

Dentro de las consideraciones generales bajo el esquema de simulación de la producción del CK se estableció un promedio de la tasa de cambio de dólar a pesos colombianos (COP) entre los periodos Enero a Octubre del 2021 con un valor de \$ 3,705 pesos [74], una inversión de más de \$ 651 millones de pesos para los gastos operacionales durante los primeros 8 años que comprende la vida útil del proyecto. Un comportamiento financiero típico a nivel nacional donde se proyectaron los parámetros de manera anual. Una depreciación anual de equipos de más de \$ 6 millones de pesos y un valor de salvamento del proyecto que se asumió como el 40 % de la inversión inicial [75], es decir de

aproximadamente \$ 263 millones (COP). Además, de otras suposiciones que incluyeron un incremento anual en los costos de 4.80% (de acuerdo con los últimos cinco años de inflación que se registra en Colombia), una tasa de oportunidad del 9% (según el Departamento Nacional de Planeación), un préstamo del 50 % de la inversión inicial [76] y una tasa de interés del 12 % (e.a) para una proyección de 8 años que comprenda la vida útil del proyecto. También, se utilizó para el análisis un índice de precios al consumidor (IPC) de 4.3 % [77] e impuestos a la renta del 32 % [78].

3.1.1 Costos de mano de obra

Se consideró que cada tarea que se requiera en el proceso se ejecuta por diferente personal de manera que la mano de obra se distribuyó así: personal para el control de calidad, administrador, operador del sistema de producción de AC y coordinador para un total de máximo 4 personas por turno. Además, se definió que el tipo de contrato es a término indefinido con experiencia menor a 1 año para Técnicos, Tecnólogos y Profesionales. Para estimar el costo de mano de obra se usó como referencia la Escala de Mínimos de Remuneración del 2021 [79].

3.1.2 Costos del terreno

Para la estimación del área total del terreno se contabilizó el volumen de los equipos mediante la evaluación del tamaño de equipo, suponiendo que todos los tanques o recipientes son de forma cilíndrica. Se consideraron áreas adicionales para el desplazamiento del personal y un laboratorio auxiliar (para el control de calidad con base en equipos e instrumentos de laboratorio tales como UV-Vis, balanza de humedad, cromatógrafo, vidriería en general para análisis volumétricos). Además de una zona de emergencia para el lavado de ojos y ducha, guarda ropas, zona de baños y una oficina para equipo de cómputo y papelería. Así, el área del terreno se calculó de acuerdo a la suma total de los espacios que requiere cada uno de los equipos, instrumentos de laboratorio y zonas comunes. Para su valor, se consideró un costo promedio del (m^2) de alrededor de \$ 4 millones (COP).

3.1.3 Costos de equipos

Para la estimación de los costos de equipos se usaron las herramientas Economics Active, mapping y sizing de Aspen plus. Estas herramientas permitieron acceder a varias características (o especificaciones técnicas) de los equipos que se simularon y posteriormente posibilitaron el cálculo del precio de equipos de acuerdo a la base de datos que suministra el software. No obstante, se realizó un escalado hacia cada uno de los volúmenes y precios que reporta Aspen plus de tal manera que la selección de los costos de equipos mantuviese un rango similar o del mismo orden a lo que se reporta con algunos proveedores como Deltalab.SMT, Generatoris S.A, Alibaba, Equisol y diversos sitios Web.

3.1.4 Costos de materia prima

Ante la ausencia de información y el volumen que supone en esta investigación se tomó como base de referencia los costos a escala de laboratorio hacia las materias primas de acuerdo a los precios de venta de casas comerciales como Sigma – Aldrich, Supelco, ATCC, Millipore y productores minoritarios. Las materias primas se seleccionaron con una pureza mayor o igual al 99% de tal manera que se asegurara la mayor pureza del CK. Además, al ser un proceso biotecnológico requiere de sustancias químicas que no generen contaminación en el proceso.

3.1.5 Costos de utilidades

Los costos de utilidades se asumieron en su totalidad en consumo de agua (para los intercambiadores de calor y el secador) y eléctricos (Figura 3). Lo que se refiere al consumo de agua se cuantificó los (kg) que se suministraron a cada equipo en la simulación. Por su parte, los costos eléctricos se obtuvieron a partir de los resultados de Kwh que se obtuvieron en la simulación hacia cada unidad de operación y que se detallaron en la opción Utilities de Aspen plus. Como valores de referencia se tomó el costo eléctrico en (Kwh) y el consumo de agua en (m^3) de \$ 671.65 COP y \$ 3,766 COP respectivamente [80], [81].

3.1.6 Costos para el control de calidad (análisis fisicoquímicos)

Para la caracterización y control de calidad del CK los costos de inversión se precisaron en diversos equipos e instrumentos de laboratorio, de cómputo y muebles, que incluyen equipo

UV-Vis (para la determinación del componente activo del CK), balanza de humedad (determinación del contenido de humedad), equipo de cromatografía líquida y análisis volumétricos (para pruebas básicas de medicamentos según la Farmacopea).

3.1.7 Precio de venta del CK

Ante la falta de información hacia la estimación de un precio de venta del principio activo (CK) este se asume en \$ 5,700 pesos por cada unidad de 0.125 g ya que en el mercado nacional se distribuye en combinación con otros antibióticos a modo de ejemplo Amoxicilina – AC [15], [16].

3.1.8 Análisis de sensibilidad para el TEA

El análisis de sensibilidad hacia el TEA parte del escenario preliminar que se propuso hacia la producción de CK a través de simulación y su posterior cálculo de parámetros de rentabilidad (VPN y TIR). A partir del primer escenario se generaron otros más los cuales evalúan las variables que son más representativas y que impactan de manera positiva o negativa los resultados del TEA, donde se consideraron aspectos como la disminución en el costo de equipos, la reducción del personal, el alquiler del terreno y reducción en el costo de materia primera.

En apartado 3.2 se muestran los resultados y las conclusiones hacia TEA con base en la cantidad de AC en (g) obtenido mediante simulación y la estimación de indicadores de rentabilidad como VPN, TIR y R B/C como escenario preliminar. Además de los posibles escenarios que pueden generar un mejor contexto en el ámbito nacional.

3.2 RESULTADOS TEA

La Figura 10 muestra la distribución de 48 m² correspondiente al área total que ocupan los equipos e instrumentos de laboratorio. De esta manera el costo de adquisición del terreno se fijó en más de \$ 197 millones (COP).

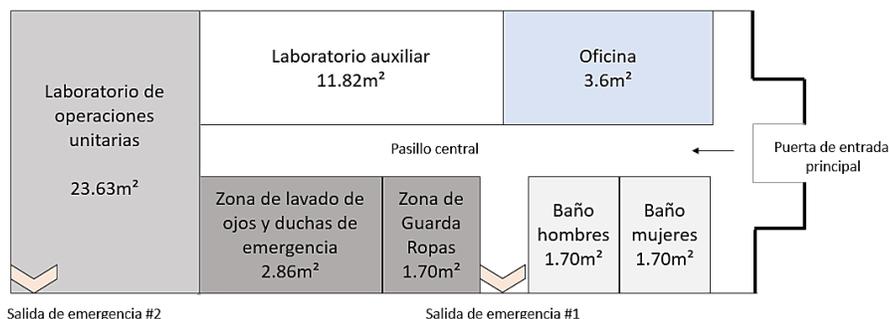


Figura 10. Distribución de las áreas en la planta piloto.

Para los requerimientos de materia prima, energía y mano de obra la Tabla 9 resume los valores en términos anuales.

Tabla 9. Costos para la producción de 149.0 g/año de CK.

	COSTOS (COP)
<u>MATERIA PRIMA</u>	
Nutrientes	\$ 46'914,462.14
Solventes	\$ 33'089,574.48
Sales	\$ 7'126,723.72
Células (ScI)	\$ 50'144,213.17
Control de pH y espuma	\$ 103'126,694.03
<u>UTILIDADES</u>	
Electricidad	\$ 13'203,039.09
<u>LABOR</u>	
Mano de obra	\$ 133'664,400.00
COSTO TOTAL	\$ 387'268,921.05

Los costos de equipos del proceso y del control de calidad se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 10. Costos de equipos.

COSTOS DE EQUIPOS DE OPERACIÓN		
EQUIPO/INSTRUMENTOS	CANTIDAD	COSTO (COP)
Tanque de almacenamiento	1	\$ 2'593,500.00
Intercambiador de calor	5	\$ 648,375.00
Mezclador	5	\$ 3'519,750.00
Separador	1	\$ 485,355.00
Reactor	2	\$ 7'410,000.00
Centrífuga	1	\$ 3'660,540.00

COSTOS DE EQUIPOS DE OPERACIÓN			
EQUIPO/INSTRUMENTOS	CANTIDAD		COSTO (COP)
Filtro	3	\$	6'335,550.10
Secador	1	\$	1'556,100.00
COSTOS CONTROL DE CALIDAD			
HPLC (Cromatógrafo)	1	\$	26'676,000.00
UV-vis (Espectrofotómetro)	1	\$	8'962,395.00
pH-Metro (Multiparámetro)	1	\$	555,750.00
Balanza de Humedad	1	\$	1'367,145.00
Vidriería (Bureta, Erlenmeyer, Beaker)	9	\$	315,538.68
COSTO TOTAL		\$	66'085,998.05

De acuerdo con las Tablas 9 y 10 se estimaron los ingresos por venta y los costos totales del proyecto los cuales se muestran en la Tabla 11 para el último periodo (año 8).

Tabla 11. Costos y rentas estimadas para el proceso.

	ÚTIMO PERIODO (AÑO 8)
Ingresos por venta	\$ 9'517,805
Costos de operación	\$ 659'672,825
Intereses	\$ 7'021,660
Amortización	\$ 58'513,834

En la Tabla 12 se muestra la rentabilidad del proceso de producción de AC.

Tabla 12. Rentabilidad del proceso de producción de CK.

PREFACTIBILIDAD	
Inversión Inicial	\$ 651'113,456
Depreciación	\$ 6'608,998
Valor de Salvamento	\$ 263'844,535
VPN	-\$ 3,490'819,951
TIR	No converge
R B/C	-9.72

3.2.1 Análisis Técnico-Económico

De acuerdo al VPN el proyecto se acepta si y solo si este parámetro es mayor que cero. Según la Tabla 12 al sumar los flujos netos de los periodos y la inversión inicial se obtuvo un VPN altamente negativo (alrededor de -\$ 3,490 millones de pesos). Inclusive para el año 8 sigue siendo negativo (aproximadamente de -\$ 324 millones de pesos), hasta ese periodo aún no se recupera la inversión lo que indica que no se obtienen beneficios o que estos no alcanzan a cubrir las expectativas del proyecto (Anexo 2.8 - 2.9).

En cuanto a la TIR esta resulta no converger en ningún valor por lo que posiblemente es necesario aumentar los periodos o considerar otras alternativas que puedan generar mejores resultados puesto que hasta el periodo 8 aún no se llega al punto de equilibrio de la inversión. Lo que se refiere a la R B/C se observa que es menor a 1 (con un valor negativo) lo que indica que los costos son mayores a los beneficios. En consecuencia, de acuerdo con los datos de la simulación y el TEA los ingresos no alcanzan a cubrir los egresos del proyecto y se generan pérdidas. Además, se detectaron que la no viabilidad del proyecto se debe a cuatro factores la baja cantidad de AC que se obtiene mediante la simulación, el tiempo (10 días) que conlleva la producción de 4.14 g del metabolito, el precio de venta que se plantea hacia el CK y los costos de adquisición de la materia prima.

Por otra parte, se dedujo que los costos que tienen mayor influencia en el proyecto (o que son más representativos) son el terreno y la materia prima. Siendo aproximadamente el 67 % de la totalidad del proyecto (30 % correspondiente al terreno y 37 % a la materia prima). El porcentaje restante del proyecto corresponde a equipos en general (10 %) (del cual el 60 % se asocia al control de calidad y el 40 % a los del proceso de AC), electricidad (2 %) y mano de obra (21 %). El precio de adquisición de las materias primas se debió principalmente a los costos asociados al glicerol, la acetona, MOPS y la cepa nativa (*Sc/ ATCC 27064*).

También se pueden plantear diversos escenarios a partir del TEA preliminar que representen un mejor escenario hacia la viabilidad del proyecto. Por ejemplo, un cambio en la tecnología (proceso simulado) que permita obtener mayores rendimientos y/o menores costos operacionales que puedan generar un escenario de inversión diferente. En el modelo actual no se incluyó la recuperación y/o reutilización de solventes que también pueden

mejorar la economía del proceso. Adicionalmente, si se asumen múltiples tareas a cada empleado o cambiando el modelo de contratación por horas puede disminuirse significativamente el costo de mano de obra. Así mismo, una disminución significativa en los costos estimados para el terreno si se considera otra ubicación geográfica o si se replantea el modelo de adquisición (como renta o alquiler, por ejemplo) o realizar los análisis fisicoquímicos con terceros lo cual evita la compra de los equipos para el control de calidad. En este sentido, de acuerdo a las diferentes consideraciones que se señalaron se generan diferentes escenarios. Algunos de estos escenarios se estudiaron a través de un análisis de sensibilidad.

3.2.2 Análisis de sensibilidad del TEA

Con base en los resultados del TEA preliminar se propuso evaluar algunos escenarios bajo las variables que se mencionaron anteriormente. Los datos de VPN y Ganancias se aproximan a valores de millones de pesos (Tabla 13).

Tabla 13. Escenarios para el cálculo de VPN y TIR.

NÚMERO	ESCENARIO	VPN (millones de pesos)	TIR (%)	GANANCIAS (millones de pesos)	REFERENTE CONCEPTUAL
0	Sin modificaciones	-\$ 3,636	-	0	-
1	Aumento en el precio de venta con un margen de utilidad del 20 % mediante el modelo de proceso de fijación de precios basados en valor.	\$ 1,620	62.60	\$ 1,620	[82]–[84]
2	Reducción en un 34 % en los costos de materias primas comprando al mayoreo según los promedios hacia diferentes reactivos de la compañía Merck.	-\$ 2,865	-	\$ 771	[85]–[87]

NÚMERO	ESCENARIO	VPN (millones de pesos)	TIR (%)	GANANCIAS (millones de pesos)	REFERENTE CONCEPTUAL
3	Alquiler del terreno en contrapropuesta a la compra del mismo. Se estima un promedio de 1.3 millones de pesos para un área de 60 m ² .	-\$ 3,521	-	\$ 115	[88]
4	Múltiples tareas a cada empleador como por ejemplo un operario para realizar actividades administrativas y de coordinación o logística del sistema de producción.	-\$ 3,101	-	\$ 535	-
5	Ensayos fisicoquímicos con contratación a terceros para el control de calidad hacia el metabolito.	-\$ 3,531	-	\$ 105	[89]-[92]
6	Tomando en cuenta todas las consideraciones de los escenarios 2 - 6.	-\$ 2,428	-	\$ 1,208	-

De la Tabla 13 se infiere que de los seis escenarios que se propusieron solo uno de ellos genera un VPN y una TIR positiva (escenario 1). Empleando un modelo de proceso de fijación de precios basados en valor, el precio de venta de AC es de alrededor de 22 millones de pesos por cada 4.14 g/batch con base en el esquema de proceso y los costos de operación que se proponen hacia esta investigación. No obstante, comercializadoras como Syntofarma realizó importaciones hacia Colombia en el presente año (2021) de 75 kg de AC a un precio de 191 USD/kg equivalente a 707,655 COP/kg (con una tasa de cambio de dólar a 3,705) [93]. También, se estima que en el mercado nacional su valor de adquisición a través de importación se encuentra en un rango de 35 a 191 USD por kg (129,675 COP - 703,932 COP) y a nivel internacional se estima en 31 USD/kg (114,855

COP/kg) [94], [95] lo cual indica que sigue siendo más favorable la importación de este tipo de medicamento que su producción a nivel nacional.

Por otra parte, se deduce que los escenarios 2 – 6 mostraron valores de VPN altamente negativos y con una TIR sin converger a ningún valor lo que se traduce en pérdidas económicas y sin ningún punto de equilibrio para recuperar la inversión. Adicionalmente, el escenario 2 (correspondiente a una reducción del 34 % en costos de materia prima) generó una ganancia de hasta 771 millones de pesos que se observó en una reducción del VPN de -\$ 3,636 a -\$ 2,865 (millones de pesos).

Del escenario 3 se observó un beneficio de hasta 115 millones de pesos con respecto al escenario cero. Los escenarios 4 y 5 generaron ganancias de más de 535 y 105 millones de pesos respectivamente. Adicionalmente, el escenario 6 reúne todas las consideraciones u observaciones de los escenarios 2 – 6 el cual presenta unas ganancias de aproximadamente 1,208 millones de pesos. Sin embargo, los indicadores de rentabilidad VPN y TIR siguen indicando del proyecto.

3.2.3 Conclusión del capítulo

De acuerdo con los distintos escenarios que se plantearon en el proyecto hacia el sistema de producción de CK mediante simulación este sigue mostrando que no es viable financieramente incluso bajo mejores consideraciones que permitan una reducción en los costos operacionales. Adicionalmente, a pesar que el terreno y la materia prima representan los costos más altos del proyecto, la baja producción y el tiempo que toma la obtención del metabolito (10 días por lote) también influyen a que el proceso sea poco rentable. Por otro lado, es importante tener en cuenta que en este proyecto no se realizó un estudio de mercado detallado, por lo que sería uno de los puntos claves para fijar el precio de venta y eventualmente entrar en la competencia frente a los precios de importación.

CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

La información que se tiene del proceso con base en las investigaciones reportadas en la literatura es limitada a escala de laboratorio y eso dificulta enfocarlo a una producción piloto o industrial ya que las condiciones de proceso que se reportan tienen una amplia variabilidad por lo que la simulación hacia el proceso de producción de AC puede llegar a ser compleja. Esto debido a que no se tienen condiciones estándar que permitan ser reproducibles. Aun así, se pueden tomar algunos parámetros de la literatura para llevar a cabo la propuesta de algún modelo que para efectos de esta investigación se logró determinar las mejores condiciones de simulación del proceso que permitieron la obtención de 4.14 g de AC/batch bajo las siguientes condiciones en el modelo de reactor: temperatura de 28 °C, flujo de oxígeno de 0.018 kg/h, flujo de amonio de 0.0073 kg/h, flujo de glicerol de 0.6751 kg/h, volumen de reactor de 5 L y representación de la biomasa (*Streptomyces clavuligerus* o *ScI*) con base en su estructura molecular.

Para hacer una TEA con la información que se encuentra disponible en la literatura es un reto ya que no se tiene un antecedente puntual que permita sentar bases sobre muchos de los supuestos que se hacen tanto para la esquematización del modelo como para la simulación en el software Aspen plus, siendo a pesar de ello un buen modelo (como se evidencia en esta investigación) y siendo una de las mejores herramientas informáticas para la simulación de procesos. Se considera que las suposiciones que se realizan sobre el modelo son válidas porque permiten identificar una magnitud en los precios que resulta razonable con la realidad, permitiendo inferir que es demasiado costoso producir el CK en Colombia, la cual puede ser una de las razones que no se produce a nivel nacional, sino que se importa.

En general, del estudio se concluye que dentro de los parámetros o suposiciones que se realizan hacia el modelo y para las consideraciones que se toman en relación a la

simulación, resulta inviable económicamente una planta de producción de CK en Colombia. Por lo que se hace necesario contemplar apoyos de financiación estatal, gubernamental o convenios internacionales para generar una idea de negocio y que evite incurrir en préstamos que contribuyen a los altos costos operacionales.

4.2 RECOMENDACIONES

Es importante contar con estudios cinéticos que permitan llevar a cabo la simulación detallada de equipos específicos de los que se simulan en el software aunque posiblemente no influyan en los costos del proceso o del TEA, estos permitirán el uso de otros modelos de reactor para generar así una mayor aproximación de lo que se detalla en la literatura y evaluar otros parámetros de operación que originen una mayor producción del metabolito (que es lo que se busca en las investigaciones) o menores costos de operación ya que con la información que se tiene actualmente es complejo.

Sería muy valioso para contemplar la investigación realizada en la presente investigación, estudiar específicamente la cinética de reacción hacia el AC para generar modelos de reacción que proporcionen una aproximación a la estequiometría y el mecanismo de reacción. Además, se conoce que las cepas modificadas generan mayores rendimientos hacia la obtención del metabolito en comparación con la cepa nativa por lo que se recomienda ahondar en este tipo de estudios (ya sean genéticos) antes de estructurar o en miras de desarrollar una planta de producción.

Adicionalmente, se sugiere un estudio de mercado detallado hacia la comercialización de este tipo de medicamentos, ya que podría ayudar a tener otras consideraciones que tal vez terminen afectando significativamente los resultados del TEA. Además de generar estrategias de intercambio científico con países como la India, donde se produce este metabolito y exporta hacia Colombia. Esta estrategia permitiría generar conocimiento científico y tecnológico con respecto al sistema de producción de este metabolito cerrando la barrera de información Know How.

REFERENCIAS

- [1] N. Fariña, "Bacterial resistance. A global public health problem with difficult solution," *Memorias del Inst. Investig. en Ciencias la Salud*, vol. 14, no. 1, pp. 4–7, May 2016.
- [2] B. Edna Carvajal, G. Egberto Rueda, R. Martín Talavera, C. María Torres, V. Diana López, and M. C. R. Vásquez, "Resistance to beta-lactam antibiotics and quinolones in *Escherichia coli* isolated from broilers," *Rev. Investig. Vet. del Peru*, vol. 32, no. 2, pp. 1–13, 2021.
- [3] M. Á. Serra Valdés, "La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana," *Rev. Habanera Ciencias Médicas*, vol. 16, no. 3, pp. 402–419, 2017.
- [4] R. Rodríguez *et al.*, "Chapter 36 - Enzymes in the Pharmaceutical Industry for β -Lactam Antibiotic Production," in *Enzymes in Food Biotechnology*, M. Kuddus, Ed. Academic Press, 2019, pp. 627–643.
- [5] J. Alós, "Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global," *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, vol. 33, no. 10, pp. 692–699, Dec. 2015.
- [6] P. S. Saudagar, S. A. Survase, and R. S. Singhal, "Clavulanic acid: A review," *Biotechnol. Adv.*, vol. 26, no. 4, pp. 335–351, 2008.
- [7] C. Tooke *et al.*, " β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century," *J. Mol. Biol.*, vol. 431, no. 18, pp. 3472–3500, 2019.
- [8] H. L. Ser *et al.*, "Fermentation conditions that affect clavulanic acid production in *Streptomyces clavuligerus*: A systematic review," *Front. Microbiol.*, vol. 7, no. APR, 2016.
- [9] A. V. Monica, C. R. Angeles, D. H. Yerania, G. S. Martha, and L. R. Bertha, "Estudio de prefactibilidad para la instalación de una planta productora de Clavulanato de potasio," 2004.
- [10] S. C. S. Lavarda, C. O. Hokka, and M. L. G. C. Araujo, "Clavulanic acid production processes in a tower bioreactor with immobilised cells," *Biochem. Eng. J.*, vol. 39, no. 1, pp. 131–136, 2008.
- [11] Á. Baptista-Neto, J. C. Teodoro, L. C. M. Cassiano Filho, A. C. Badino, and C. O. Hokka, "Comparisons between continuous and batch processing to produce clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus*," *Brazilian Arch. Biol. Technol.*, vol. 48, no. SPEC. ISS., pp. 97–104, 2005.
- [12] D. Gómez-Ríos *et al.*, "A genome-scale insight into the effect of shear stress during the fed-batch production of clavulanic acid by *streptomyces clavuligerus*," *Microorganisms*, vol. 8, no. 9, pp. 1–19, 2020.
- [13] J. García, "Mejoramiento de la producción de ácido clavulánico mediante el cultivo de *Streptomyces clavuligerus* en fermentación extractiva, usando biorreactores operados en lote alimentado.," *Univ. Nusant. PGRI Kediri*, vol. 01, pp. 1–7, 2017.
- [14] "La Salud en Colombia: más cobertura pero menos acceso," in *Documento de trabajo sobre economía regional, Banco de la República.*, 2014, pp. 1–45.
- [15] "Ministerio de Salud. Pospópuli," 2016. [Online]. Available: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/paginas/home.aspx> (accessed 1.1.19).
- [16] C. Fernandez de Soto, "Avances plan de negocios del sector farmacéutico," 2019. [Online]. Available: http://www.andi.com.co/Uploads/4_Camilo_Fernandez_de_Soto.pdf.
- [17] "Business Insights Ltd, 2011. The Antibacterials Market Outlook to 2016.," 2016.
- [18] "Organización Panamericana de la Salud," 2017.
- [19] J. Moreno, "Allianz Group. Entrevista vía telefónica.," 2021.
- [20] O. Pino-García, U. J. Jauregui-Haza, and I. Quinones-García, "La planta piloto y el

- escalado de procesos de obtención de principios activos para medicamentos por síntesis química,” *Acta Farm. Bonaer.*, vol. 16, no. 1, pp. 7–22, 1997.
- [21] D. Gómez-Ríos, R. Barrera-Zapata, and R. Ríos-Esteva, “Comparison of process technologies for chitosan production from shrimp shell waste: A techno-economic approach using Aspen Plus®,” *Food Bioprod. Process.*, vol. 103, pp. 49–57, 2017.
- [22] H. Shimizu, “Metabolic engineering - Integrating methodologies of molecular breeding and bioprocess systems engineering,” *J. Biosci. Bioeng.*, vol. 94, no. 6, pp. 563–573, 2002.
- [23] E. Morín and L. Alvarado, “Boletín Número V. Indicadores de Rentabilidad,” 2017.
- [24] O. Alshekhli, D. C. Y. Foo, C. L. Hii, and C. L. Law, “Process simulation and debottlenecking for an industrial cocoa manufacturing process,” *Food Bioprod. Process.*, vol. 89, no. 4, pp. 528–536, 2011.
- [25] K. Cogollo-Herrera, H. Bonfante-Álvarez, G. De Ávila-Montiel, A. H. Barros, and Á. D. González-Delgado, “Techno-economic sensitivity analysis of large scale chitosan production process from shrimp shell wastes,” *Chem. Eng. Trans.*, vol. 70, pp. 2179–2184, 2018.
- [26] J. P. Ceballos, “RETOS DE LA VALUACIÓN ANTE LA GLOBALIZACIÓN DE LOS MERCADOS,” Tijuana, 2018.
- [27] R. Zapata Barrera and Y. Agudelo, “Simulación y validación de modelos de destilación por lotes usando Aspen Batch Modeler: recuperación de epóxido de limoneno,” *Ing. y Desarro.*, vol. 34, n.º1, no. Enero, p. 21, 2016.
- [28] Y. Zhang *et al.*, “Experiments and simulation of varying parameters in cryogenic flue gas desulfurization process based on Aspen plus,” *Sep. Purif. Technol.*, vol. 259, no. November 2020, p. 118223, 2021.
- [29] “Aspen Process Economic Analyzer V7.0 User Guide,” *Aspen Technology Industry*, 8AD. [Online]. Available: <https://processecology.com/articles/economic-evaluation-using-aspen-hysys>.
- [30] A. A. Gil Montenegro, J. S. Arocha Morales, L. C. Rojas Pérez, and P. C. Narváez Rincón, “Process simulation for xylitol production from brewer’s spent grain in a Colombian biorefinery. Part 1: Xylose production from arabinosylans extracted by the alkaline pretreatment of BSG,” *Ing. e Investig.*, vol. 39, no. 1, pp. 15–23, 2019.
- [31] S. Vásquez and D. Gomez, “Evaluación del proceso de producción de ácido clavulánico: un enfoque integrado de simulación y biología de sistemas,” Rionegro, 2021.
- [32] H. Ramirez-Malule *et al.*, “TCA cycle and its relationship with clavulanic acid production: A further interpretation by using a reduced genome-scale metabolic model of *Streptomyces clavuligerus*,” *Bioengineering*, vol. 8, no. 8, 2021.
- [33] C. P. Henao, N. A. Grimaldos, and J. C. Diaz, “Producción de ácido clavulánico por fermentación de *Streptomyces clavuligerus*: Evaluación de diferentes medios de cultivo y modelado matemático,” *DYNA*, vol. 79, no. 175, pp. 158–165, 2012.
- [34] C. Bellão, T. Antonio, M. L. G. C. Araujo, and A. C. Badino, “Production of clavulanic acid and cephamycin c by *streptomyces clavuligerus* under different fed-batch conditions,” *Brazilian J. Chem. Eng.*, vol. 30, no. 2, pp. 257–266, 2013.
- [35] C. L. L. Costa and A. C. Badino, “Overproduction of clavulanic acid by extractive fermentation,” *Electron. J. Biotechnol.*, vol. 18, no. 3, pp. 154–160, 2015.
- [36] R. Pérez-Redondo, I. Santamarta, R. Bovenberg, J. F. Martín, and P. Liras, “The enigmatic lack of glucose utilization in *Streptomyces clavuligerus* is due to inefficient expression of the glucose permease gene,” *Microbiology*, vol. 156, no. 5, pp. 1527–1537, 2010.
- [37] J. C. Teodoro, A. Baptista-Neto, M. L. G. C. Araujo, C. O. Hokka, and A. C. Badino, “Influence of glycerol and ornithine feeding on clavulanic acid production by

- streptomyces clavuligerus," *Brazilian J. Chem. Eng.*, vol. 27, no. 4, pp. 499–506, 2010.
- [38] L. C. G. Domingues, J. C. Teodoro, C. O. Hokka, A. C. Badino, and M. L. G. C. Araujo, "Optimisation of the glycerol-to-ornithine molar ratio in the feed medium for the continuous production of clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus*," *Biochem. Eng. J.*, vol. 53, no. 1, pp. 7–11, 2010.
- [39] K. C. da S. Rodrigues, A. T. de Souza, A. C. Badino, D. B. Pedrolli, and M. O. Cerri, "Screening of medium constituents for clavulanic acid production by *Streptomyces clavuligerus*," *Brazilian J. Microbiol.*, vol. 49, no. 4, pp. 832–839, 2018.
- [40] J. Y. García, "Mejoramiento de la producción de ácido clavulánico mediante el cultivo de *Streptomyces clavuligerus* en fermentación extractiva, usando biorreactores operados en lote alimentado," Universidad de Antioquia, 2020.
- [41] C. Martin, T. Thomas, and R. Christopher, "Purified Clavulanic Acid and Salts thereof," 6051703-US006051703A, 2000.
- [42] J. C. Rosa, A. B. Neto, C. O. Hokka, and A. C. Badino, "Influence of dissolved oxygen and shear conditions on clavulanic acid production by *Streptomyces clavuligerus*," *Bioprocess Biosyst. Eng.*, vol. 27, no. 2, pp. 99–104, 2005.
- [43] K. C. Chen, Y. H. Lin, C. M. Tsai, C. H. Hsieh, and J. Y. Houg, "Optimization of glycerol feeding for clavulanic acid production by *streptomyces clavuligerus* with glycerol feeding," *Biotechnol. Lett.*, vol. 24, no. 6, pp. 455–458, 2002.
- [44] C. L. L. Costa and A. C. Badino, "Production of clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus* in batch cultures without and with glycerol pulses under different temperature conditions," *Biochem. Eng. J.*, vol. 69, pp. 1–7, 2012.
- [45] K. C. Chen, Y. H. Lin, J. Y. Wu, and S. C. J. Hwang, "Enhancement of clavulanic acid production in *Streptomyces clavuligerus* with ornithine feeding," *Enzyme Microb. Technol.*, vol. 32, no. 1, pp. 152–156, 2003.
- [46] L. Pinilla, L. F. Toro, C. Avignone-Rossa, M. Peñuela, and R. Ríos-Estapa, "*Streptomyces clavuligerus* strain selection for clavulanic acid biosynthesis: A study based on culture composition effects and statistical analysis," *DYNA*, vol. 85, no. 205, pp. 111–118, 2018.
- [47] J. A. Roubos, P. Krabben, W. T. A. M. De Laat, R. Babuška, and J. J. Heijnen, "Clavulanic acid degradation in *Streptomyces clavuligerus* fed-batch cultivations," *Biotechnol. Prog.*, vol. 18, no. 3, pp. 451–457, 2002.
- [48] P. Panas, C. Lopes, M. O. Cerri, S. P. M. Ventura, V. C. Santos-Ebinuma, and J. F. B. Pereira, "Purification of clavulanic acid produced by *Streptomyces clavuligerus* via submerged fermentation using polyethylene glycol/cholinium chloride aqueous two-phase systems," *Fluid Phase Equilib.*, vol. 450, pp. 42–50, 2017.
- [49] C. S. Da Silva, M. F. Cuel, V. O. Barreto, W. H. Kwong, C. O. Hokka, and M. Barboza, "Separation of clavulanic acid from fermented broth of amino acids by an aqueous two-phase system and ion-exchange adsorption," *N. Biotechnol.*, vol. 29, no. 3, pp. 428–431, 2012.
- [50] M. B. S. Forte, C. Taviot-Guého, F. Leroux, M. I. Rodrigues, and F. Maugeri Filho, "Clavulanic acid separation on fixed bed columns of layered double hydroxides: Optimization of operating parameters using breakthrough curves," *Process Biochem.*, vol. 51, no. 4, pp. 509–516, 2016.
- [51] R. B. Haga, V. C. Santos-Ebinuma, M. De Siqueira Cardoso Silva, A. Pessoa, and C. O. Rangel-Yagui, "Clavulanic acid partitioning in charged aqueous two-phase micellar systems," *Sep. Purif. Technol.*, vol. 103, pp. 273–278, 2013.
- [52] Joaquim P. Cardoso, "Process for the isolation of pharmaceutically acceptable alkali metal salt of Clavulanic Acid," 6417352 B1-US006417352B1, 2002.
- [53] V. C. Otero; M, Moreno; M, Lopez; A, Collados de la vieja; A, "Process for the

- production of Clavulanic Acid and/or salts thereof.” .
- [54] F. G. Albrecht and T. Van Nguyen, “Prospects of electrofuels to defossilize transportation in Denmark – A techno-economic and ecological analysis,” *Energy*, vol. 192, no. 2020, p. 116511, 2020.
- [55] X. Gu, L. Yu, N. Pang, J. S. Martinez-Fernandez, X. Fu, and S. Chen, “Comparative techno-economic analysis of algal biofuel production via hydrothermal liquefaction: One stage versus two stages,” *Appl. Energy*, vol. 259, no. November 2019, p. 114115, 2020.
- [56] I. Ghiat, A. Alnouss, G. Mckay, and T. Al-ansari, “Biomass-based integrated gasification combined cycle with post-combustion CO₂ recovery by potassium carbonate: Techno-economic and environmental analysis,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 135, p. 106758, 2020.
- [57] S. Michailos, M. Walker, A. Moody, D. Poggio, and M. Pourkashanian, “Biomethane production using an integrated anaerobic digestion, gasification and CO₂ biomethanation process in a real waste water treatment plant: A techno-economic assessment,” *Energy Convers. Manag.*, vol. 209, no. December 2019, p. 112663, 2020.
- [58] R. Gao, C. Zhang, G. Kwak, Y. Lee, and S. Chang, “Techno-economic evaluation of methanol production using by-product gases from iron and steel works,” *Energy Convers. Manag.*, vol. 213, no. December 2019, p. 112819, 2020.
- [59] A. T. Sarmiento, M. Figueredo, M. Cobo, and L. Proa, “Techno-economic evaluation of indirect carbonation for CO₂ emissions capture in cement industry: A system dynamics approach,” vol. 263, 2020.
- [60] A. Alnouss, P. Parthasarathy, M. Shahbaz, T. Al-ansari, H. Mackey, and G. Mckay, “Techno-economic and sensitivity analysis of coconut coir pith-biomass gasification using ASPEN PLUS,” *Appl. Energy*, vol. 261, no. July 2019, p. 114350, 2020.
- [61] V. Stenberg, V. Spallina, and T. Mattisson, “Techno-economic analysis of H₂ production processes using fluidized bed heat exchangers with steam reforming e Part 1: Oxygen carrier aided combustion,” vol. 5, 2019.
- [62] C. Mevawala, Y. Jiang, and D. Bhattacharyya, “Techno-economic optimization of shale gas to dimethyl ether production processes via direct and indirect synthesis routes,” *Appl. Energy*, vol. 238, no. January, pp. 119–134, 2019.
- [63] D. Gómez-Ríos, H. Ramírez-Malule, P. Neubauer, S. Junne, and R. Ríos-Estapa, “Data of clavulanic acid and clavulanate-imidazole stability at low temperatures,” *Data Br.*, vol. 23, 2019.
- [64] D. B. Hirata *et al.*, “Precipitation of clavulanic acid from fermentation broth with potassium 2-ethyl hexanoate salt,” *Sep. Purif. Technol.*, vol. 66, no. 3, pp. 598–605, 2009.
- [65] K. chater, “Morphological and physiological differentiation in *Streptomyces*,” *Microbial.*, R. In Losick., Ed. 1986, pp. 89–115.
- [66] Y. H. Wang, B. Yang, J. Ren, M. L. Dong, D. Liang, and A. L. Xu, “Optimization of medium composition for the production of clavulanic acid by *Streptomyces clavuligerus*,” *Process Biochem.*, vol. 40, no. 3–4, pp. 1161–1166, 2005.
- [67] M. C. Montejo Rubio, “Estudio de estabilidad al estado sólido del Clavulanato Potásico Y su combinación con amoxiciliana trihidrato,” 2003.
- [68] I. Aspen Technology, “Aspen Physical Property System. Physical Property Data 11 . 1,” USA, (1) (617) 949-1724, 2001.
- [69] Ana, M. Fuentes, C. Carlos, and F. Amábile-Cuevas, “El agua en bioquímica y fisiología,” Distrito Federal, 2013.
- [70] S. Gómez-Cerón, D. Galindo-Betancur, and H. Ramírez-Malule, “Data set of in silico simulation for the production of clavulanic acid and cephamycin C by *Streptomyces*

- clavuligerus using a genome scale metabolic model,” *Data Br.*, vol. 24, p. 103992, 2019.
- [71] D. Alexandre, B. Costin, and K. Anton, *Integrated Design and Simulation o Chemical Processes (Volume 13). Computer Aided Chemical Engineering*, 2nd ed. Sandy, Utah: 18th September 2014, 2014.
- [72] I. Aspen Technology, “Aspentech. Aspen Physical Property,” Burlington, MA, (888)996-7100, 2013.
- [73] E. J. Henley and J. . Seader, *Operaciones de Separación por Etapas de Equilibrio en Ingeniería Química*. España, 1988.
- [74] C. C. SAS, “Precio del Dólar en Colombia en el año 2021,” 2021/10/29, 2021. [Online]. Available: https://www.capitalcolombia.com/index.php?sec=trm_precio_dolar_en_colombia&pag=ano&consulta=2021. [Accessed: 29-Oct-2021].
- [75] C. Redondo and A. Baez, “Análisis financiero para la obtención de un crédito constructor,” *Fac. ciencias económicas, Adm. y Contab.*, p. 33, 2015.
- [76] “Introducción a la gestión de proyectos,” © 2021 Coursera Inc., 2020. [Online]. Available: <https://www.coursera.org/programs/c3e7f279-7a8f-44f8-8f82-8156e9cce84e/browse?=&query=gestion+de+proyectos>. [Accessed: 11-Mar-2021].
- [77] D. Expansión, “IPC de Colombia,” 2021/10/08, 2021. [Online]. Available: <https://datosmacro.expansion.com/ipc-paises/colombia>. [Accessed: 29-Oct-2021].
- [78] C. Salazar Sierra, “La tarifa del impuesto de renta a empresas en Colombia es de las más altas de la Ocede,” 2021/13/04, 2021. [Online]. Available: <https://www.larepublica.co/economia/la-tarifa-del-impuesto-de-renta-a-empresas-en-colombia-es-de-las-mas-altas-de-la-ocde-3152287>. [Accessed: 29-Oct-2021].
- [79] N. A. Gómez Arenas, “Informe de Empleabilidad de los Egresados del Tecnológico de Antioquia Institución Universitaria, Seguimiento Momento Cero – M0 y Momento Uno – M1,” Medellín, 2021.
- [80] EPM, “Dirección comercial aguas y saneamiento, Tarifas para servicios de acueducto y aguas residuales.,” 2020. [Online]. Available: https://www.epm.com.co/site/Portals/2/Tarifas_Aguas/2020/11_Tarifas_Aguas_Fact_NOV_2020.pdf?ver=2020-11-04-152605-953.
- [81] EPM, “Tarifas y costo de energía eléctrica - mercado regulado.,” 2020. [Online]. Available: https://www.epm.com.co/site/Portals/2/Tarifas_Aguas/2020/11_Tarifas_Aguas_Fact_NOV_2020.pdf?ver=2020-11-04-152605-953.
- [82] Fundación Pública Andaluza, “Estrategias para la fijación del precio: nuevos precios para nuevos mercados,” 2019.
- [83] J. Emprendedores, “Cómo determinar el precio de su servicio o producto,” 2019.
- [84] P. P. G. Garzón, D. F. H. Losada, and L. G. D. Monroy, “Metodología para la fijación de precios mediante la utilización de la elasticidad precio-demanda. Caso tipo: repuestos del sector automotor,” *Apunt. Del Cenes*, vol. 31, no. 54, p. 9, 2013.
- [85] M. KGaA, “SIGMA-ALDRICH, MERCK,” 31/10/2021, 2021. [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>. [Accessed: 31-Oct-2021].
- [86] O. Gómez, “Los costos y procesos de producción, opción estratégica de productividad y competitividad en la industria de confecciones infantiles de Bucaramanga,” 2017.
- [87] B. ERP, “10 maneras de reducir costos de fabricación,” 2021. [Online]. Available: <https://blog.bind.com.mx/reducir-costos-de-fabricacion>. [Accessed: 31-Oct-2021].
- [88] M. Cuadrado, “Metro cuadrado,” 2021. [Online]. Available: <https://www.metrocuadrado.com/apartamento/arriendo/medellin/?search=form>. [Accessed: 31-Oct-2021].
- [89] U. N. de Medellín, “Listado de precios laboratorio de análisis químico y

- bromatológico,” vol. 57, no. 63. pp. 57–60, 2014.
- [90] R. N. 1849, “Laboratorios de la Universidad Pedagógica y Tecnológica De Colombia de la Sede Central,” vol. 1849, no. 1849. pp. 1–68, 2021.
- [91] E. Arbeláez, “LISTADO DE PRECIOS PARA ENSAYOS EN ANÁLISIS INSTRUMENTAL Y LA CALIBRACIÓN DE PEQUEÑOS VOLÚMENES,” Medellín, 2017.
- [92] P. Córdoba, “Control de Calidad fisicoquímico de tabletas de Amoxicilina 500 mg + Ácido Clavulánico 125 mg según USP 34, realizado en el laboratorio de control de calidad Hypata S.A,” Perú, 2017.
- [93] Pharmacompass, “Clavulanic Acid,” 2016, 2021. [Online]. Available: <https://www.pharmacompass.com/detailed-india-export-price-data-api/clavulanic-acid>. [Accessed: 12-Oct-2021].
- [94] Syntofarma, “Laboratorio Farmacéutico Colombiano,” 2021. [Online]. Available: <https://www.syntofarma.com/>. [Accessed: 12-Oct-2021].
- [95] A. Group, “Soluciones Integrales Farmacéuticas,” 2021. [Online]. Available: <https://allianzgroupil.com/>. [Accessed: 12-Oct-2021].



ANEXO 1

Anexo 1.1

Datos experimentales del Grupo de Bioprocesos de la Universidad de Antioquia para un reactor con volumen de operación de 5L. **Composición de medio (Batch):** Glicerol (9.3 g/L), K_2HPO_4 (0.8 g/L), $(NH_4)_2SO_4$ (1.26 g/L), glutamato monosódico (9.8 g/L), $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.18 g/L), $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (0.72 g/L) y solución de trazas (1.44 mL). **Composición de alimento:** Glicerol (120.0 g/L), K_2HPO_4 (2.0 g/L) y $(NH_4)_2SO_4$ (8.0 g/L). **Solución de trazas (1.44 mL).** Respecto a información relevante del medio para efectos de modelos no estructurados, el glicerol y el glutamato monosódico son sustratos que promueven la acumulación de biomasa en el metabolismo aerobio (que consume O_2 y produce CO_2 y agua). En términos macroscópicos se podría considerar que el glicerol por medio de una serie de reacciones metabólicas y junto con otros precursores como el oxígeno, el amonio (y eventualmente agua) dan origen al producto ácido clavulánico.

Anexo 1.1. Datos experimentales Grupo de Bioprocesos de la Universidad de Antioquia.

TIEMPO (h)	AC (mg/L)	SD
0	1.52023521	0.17365819
12.7416667	3.91675314	1.66483575
22.8666667	9.65813444	3.8408625
37.0333333	73.9916984	68.2582658
47.8083333	183.525308	39.4041022
61.4833333	247.597717	5.7796379
68.025	278.609478	31.2128168
85.7416667	324.54514	8.39755544
96.0666667	361.540413	48.0976104
109.708333	364.737692	43.267793
118.216667	398.172489	4.01615127
133.325	413.457281	25.6321113
143.475	421.260233	36.6671514

ANEXO 2

Anexo 2.1. Costos de Materia prima.

COMPUESTO	PUREZA	CANTIDAD (g)	VALOR (COP)	PROVEEDOR
Glicerol	99	675.02	\$ 1'094,577.38	SIGMA-ALDRICH
Sulfato de Amonio	99	16.3	\$ 14,691.30	SIGMA-ALDRICH
Oxígeno	99.6	7.145	\$ 297.92	SUPELCO
Proteína de soja	-	50	\$ 1,351.93	MADRETIERRA
Ácido sulfúrico	99.9	45.75	\$ 139,030.17	SUPELCO
Scl (ATCC 27064)	-	376	\$ 1'392,894.81	ATCC
Peptona	-	50	\$ 115,265.75	MILLIPORE
Fosfato dipotásico	98	30.5	\$ 37,613.53	SIGMA-ALDRICH
Cloruro de manganeso tetrahidratado	98	15	\$ 25,494.42	SIGMA-ALDRICH
Sulfato de hierro heptahidratado	99	15.9	\$ 15,533.55	SIGMA-ALDRICH
Sulfato de zinc heptahidratado	99	15	\$ 24,216.37	SIGMA-ALDRICH
Glutamato monosódico	99	49	\$ 28,135.73	SIGMA-ALDRICH
Sulfato de magnesio heptahidratado	98	11.1	\$ 5,944.31	SIGMA-ALDRICH
Extracto de levadura	-	5	\$ 5,220.39	SIGMA-ALDRICH
Extracto de malta	-	50	\$ 71,774.83	MILLIPORE
2-Etil hexanoato de potasio	99	2.1876	\$ 61,026.64	FISHERSCIENTIFIC
Acetona	99.5	476.58	\$ 277,164.57	SIGMA-ALDRICH
MIC	99	1015.7	\$ 501,954.96	SIGMA-ALDRICH
Hidróxido de Sodio	50	2130	\$ 171,333.47	SUPELCO
Ácido Clorhídrico	36.5	37.25	\$ 160,701.53	SIGMA-ALDRICH
MOPS	99.5	315	\$ 2,531,749.32	SIGMA-ALDRICH
Antiespumante 204	-	0.49	\$ 846.07	SIGMA-ALDRICH
Agua	-	-	\$ 1,000	-
TOTAL LOTE			\$	6'677,818.94
TOTAL MES			\$	20'033,456.83
TOTA ANUAL			\$	240'401,481.96

Anexo 2.2. Costos del terreno.

MEDELLÍN		BOGOTÁ	
Belén	\$ 3'640,000.00	Chicó	\$ 6'643,357.00
Bello	\$ 3'200,000.00	Chapinero	\$ 5'705,678.00
Buenos Aires	\$ 3'500,000.00	Cedritos	\$ 4'634,146.00
El Poblado	\$ 4'730,000.00	Fontibón y Tintal	\$ 4'342,369.00
Envigado	\$ 4'240,000.00	Suba	\$ 3'260,000.00
La América	\$ 3'060,000.00	Kennedy	\$ 2'918,180.00
La Candelaria	\$ 3'730,000.00		
Laureles	\$ 3'510,000.00		
Robledo	\$ 3'590,000.00		
San Cristóbal	\$ 3'862,000.00		
Valor del metro cuadrado	\$ 3'706,200.00	Valor del metro cuadrado	\$ 4'583,955.00

Anexo 2.3. Costos de mano de obra.

FUNCIÓN	TURNOS	PERSONAL	PROESIÓN	TIPO DE CONTRATO	COSTO (COP)/TURNO	COSTO TOTAL (COP)
Control de calidad	3	3	Tecnólogo	Término indefinido (<1 año de experiencia)	\$ 1'283,400.00	\$ 3'850,200.00
Administrador	1	1	Profesional	Término indefinido (<1 año de experiencia)	\$ 2'121,750.00	\$ 2'121,750.00
Operador	3	3	Técnico	Término indefinido (<1 año de experiencia)	\$ 1'015,000.00	\$ 3'045,000.00
Coordinador	1	1	Profesional	Término indefinido (<1 año de experiencia)	\$ 2'121,750.00	\$ 2'121,750.00
			TOTAL MES			\$ 11'138,700.00
			TOTAL ANUAL			\$ 133'664,400.00

Anexo 2.4. Costos de equipos.

EQUIPO	COSTO (USD)	COSTO (COP)	CARACTERÍSTICAS
TK-101	\$ 700.00	\$ 2'593,500.00	Tanque vertical acero inoxidable para almacenamiento criogénico

EQUIPO	COSTO (USD)	COSTO (COP)	CARACTERÍSTICAS
E-101	\$ 35.00	\$ 129,675.00	Intercambiador de Calor de agua de placa portátil de alta calidad
E-102	\$ 35.00	\$ 129,675.00	Intercambiador de Calor de agua de placa portátil de alta calidad
E-103	\$ 35.00	\$ 129,675.00	Intercambiador de Calor de agua de placa portátil de alta calidad
E-104	\$ 35.00	\$ 129,675.00	Intercambiador de Calor de agua de placa portátil de alta calidad
E-105	\$ 35.00	\$ 129,675.00	Intercambiador de Calor de agua de placa portátil de alta calidad
M-101	\$ 190.00	\$ 703,950.00	Máquina mezcladora homogenizadora 5 kg
M-102	\$ 190.00	\$ 703,950.00	Máquina mezcladora homogenizadora 5 kg
S-101	\$ 131.00	\$ 485,355.00	Tres encapsuladas válvulas de bola 304 tres vías, válvula de bola de 2 pulgadas bola válvula Tri-Clamp estilo Molino
R-101	\$ 1000.00	\$ 3'705,000.00	Reactor químico de vidrio borosilicato, manto térmico de doble pared 5 L
C-101	\$ 988.00	\$ 3'660,540.00	Analizador clínico de baja velocidad, equipo médico de células rojas
F-101	\$ 570.00	\$ 2'111,850.00	Filtro para células y sales
F-102	\$ 570.00	\$ 2'111,850.00	Filtro para células y sales
M-103	\$ 190.00	\$ 703,950.00	Máquina mezcladora homogenizadora 5 kg
M-104	\$ 190.00	\$ 703,950.00	Máquina mezcladora homogenizadora 5 kg
M-105	\$ 190.00	\$ 703,950.00	Máquina mezcladora homogenizadora 5 kg
F-103	\$ 570.00	\$ 2'111,850.00	Filtro para células y sales
R-102	\$ 1000.00	\$ 3'705,000.00	Reactor químico de vidrio borosilicato, manto térmico de doble pared 5 L
SEC-101	\$ 420.00	\$ 1'556,100.00	Horno de laboratorio con 5 placas
TOTAL		\$ 26'209,170.00	

Anexo 2.5. Costos de equipos control de calidad.

EQUIPO	CONTROL DE CALIDAD		CANTIDAD	COP
	COSTO (USD)			
HPLC (Cromatógrafo)	\$ 7,200	\$	1	\$ 26'676,000
UV-VIS (Espectrofotómetro)	\$ 2,419	\$	1	\$ 8'962,395
Bureta	\$ 12.45	\$	3	\$ 138,382
Erlenmeyer	\$ 11.62	\$	3	\$ 129,156
pH-Metro (Multiparámetro)	\$ 150	\$	1	\$ 555,750

CONTROL DE CALIDAD					
EQUIPO	COSTO (USD)		CANTIDAD		COP
Balanza de humedad	\$	369	\$	1	\$ 1'367,145
Beaker		-	\$	3	\$ 48,000
TOTAL					\$ 39'876,828

Anexo 2.6. Costos eléctricos.

EQUIPOS	ENERGÍA KW (ASPEN)	HORAS	ENERGÍA KW/h (ASPEN)	COP
TK-101	0.5872	1	0.5872 \$	394.39
E-101	0.0025	1	0.0025 \$	1.69
E-102	0.0003	1	0.0003 \$	0.20
E-103	0.0007	1	0.0007 \$	0.49
E-104	0.1290	1	0.1290 \$	86.69
E-105	0.0134	1	0.0134 \$	8.98
M-101	0.5066	36	0.0141 \$	9.45
M-102	0.5307	36	0.0148 \$	9.90
S-101	0.5307	1	0.5307 \$	356.42
R-101	0.5307	144	0.0037 \$	2.48
C-101	0.5872	0.17	3.4541 \$	2,319.96
F-101	0.5872	1	0.5872 \$	394.39
F-102	0.5872	1	0.5872 \$	394.39
M-103	0.5307	1	0.5307 \$	356.42
M-104	0.5307	1	0.5307 \$	356.42
M-105	0.5307	1	0.5307 \$	356.42
F-103	0.5872	1	0.5872 \$	394.39
R-102	0.5307	1.5	0.3538 \$	237.61
SEC-101	0.5872	24	0.0245 \$	16.43
	TOTAL LOTE		\$	5,697.13
	TOTAL MES		\$	17,091.38
	TOTAL ANUAL		\$	205,096.51

Anexo 2.7. Costos de agitación.

EQUIPOS	RPM	HORAS	KW	KW/h	COP
M-101	220	36	172.788	4.7997	\$ 3,223.70
M-102	220	36	172.788	4.7997	\$ 3,223.70
M-104	250	1	196.35	196.35	\$ 131,878.48
M-105	250	1	196.35	196.35	\$ 131,878.48
R-101	800	144	628.319	4.3633	\$ 2,930.63
R-102	250	1.5	196.35	130.9	\$ 87,918.99
TOTAL LOTE					\$ 361,053.96
TOTAL MES					\$ 1,083,161.88
TOTAL ANUAL					\$ 12'997,942.57

Anexo 2.8. Flujo de caja.

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
+ Ingresos Operacionales		\$ 6'796,140	\$ 7'088,374	\$ 7'393,174	\$ 7'711,081	\$ 8'042,657	\$ 8'388,491	\$ 8'749,196	\$ 9,125,412
+ Ingresos Financieros					\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
- Costos de Operación		\$454'354,919	\$475'115,955	\$497'921,521	\$521'821,754	\$546'869,198	\$573'118,920	\$600'628,628	\$629'458,802
- Intereses		\$ 39'066,807	\$ 35'890,565	\$32'333,173	\$28'348,895	\$23'886,503	\$18'888,624	\$ 13'291,000	\$ 7'021,660
- Depreciaciones		\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600
= GANANCIAS NETAS GRAVABLES		-\$492'234,186	-\$510'5266,746	-\$529'470,120	-\$549'068,168	-\$569'321,644	-\$590'227,652	-\$611'779,031	-\$633'963,650
- Impuestos directos		-\$157'514,940	-\$163'368,559	-\$169'430,438	-\$175'701,813	-\$182'182,926	-\$188'872,849	-\$195'769,290	-\$202'844,368
+ Valor de Salvamento (Venta de Activos)									\$263'844,535
- Ganancia ocasional activos									\$105'537,814

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
- vendidos (40%)									
+ Ingresos no gravables									
- Costos de operación no deducibles									
+ Valor en libros de activos vendidos (Ingreso no gravable)									
= GANANCIAS NETAS		-\$334'719,247	-\$347'158,187	-\$ 360'039,682	-\$ 373'366,354	-\$ 387'138,718	-\$ 401'354,803	-\$416'009,740	-\$272'788,561
+ Depreciaciones		\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600	\$ 6'608,600
+ Valor de Salvamento, activos no vendidos									
- Inversiones Financieras				\$ -					
- Costos de Inversión	-\$ 651'113,456								
+ Créditos recibidos	\$ 325'556,728								
- Amortización préstamo		\$ 26'468,687	\$ 29'644,930	\$ 33'202,321	\$ 37'186,600	\$ 41'648,991	\$ 46'646,870	\$ 52'244,495	\$ 58'513,834
= FLUJO DE FONDOS NETO	-\$325'556,728	-\$354'579,334	-\$370'194,517	-\$ 386'633,403	-\$ 403'944,354	-\$ 422'179,110	-\$ 441'393,074	-\$ 461'645,636	-\$ 324'693,796

Anexo 2.9. Intereses y amortizaciones.

PERIODO	SALDO INICIAL	CUOTA	INTERESES	AMORTIZACIÓN	SALDO FINAL
-					\$ 325,556,728
1		\$ 65,535,494	\$ 39,066,807	\$ 26,468,687	\$ 299,088,041
2		\$ 65,535,494	\$ 35,890,565	\$ 29,644,929	\$ 269,443,111

3	\$ 65,535,494	\$ 32,333,173	\$ 33,202,321	\$ 236,240,790
4	\$ 65,535,494	\$ 28,348,895	\$ 37,186,600	\$ 199,054,191
5	\$ 65,535,494	\$ 23,886,503	\$ 41,648,991	\$ 157,405,200
6	\$ 65,535,494	\$ 18,888,624	\$ 46,646,870	\$ 110,758,329
7	\$ 65,535,494	\$ 13,290,999	\$ 52,244,495	\$ 58,513,834
8	\$ 65,535,494	\$ 7,021,660	\$ 58,513,834	\$ -

