

**ESTUDIO DE FACTIBILIDAD PARA LA CREACIÓN DE UNA EMPRESA
PRODUCTORA DE EXTRACTO VEGETAL CON FINES FARMACÉUTICOS A
PARTIR DE *Brugmansia candida*, EN EL MUNICIPIO DE SAN FRANCISCO,
DEPARTAMENTO DEL PUTUMAYO.**

RICHARD HERNÁN CICERI CHÁVEZ

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE INGENIERÍA AGROINDUSTRIAL
PROGRAMA DE INGENIERÍA AGROINDUSTRIAL
SAN JUAN DE PASTO
2006**

**ESTUDIO DE FACTIBILIDAD PARA LA CREACIÓN DE UNA EMPRESA
PRODUCTORA DE EXTRACTO VEGETAL CON FINES FARMACÉUTICOS A
PARTIR DE *Brugmansia candida*, EN EL MUNICIPIO DE SAN FRANCISCO,
DEPARTAMENTO DEL PUTUMAYO**

RICHARD HERNÁN CICERI CHÁVEZ

**Requisito final para optar al título de:
Ingeniero Agroindustrial**

**Asesor
ÁNGEL MARÍA ZAMORA BURBANO
Especialista en Química**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE INGENIERÍA AGROINDUSTRIAL
PROGRAMA DE INGENIERÍA AGROINDUSTRIAL
SAN JUAN DE PASTO
2006**

Las ideas y conclusiones aportadas en el informe es responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1 del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966, emanada del Honorable consejo directivo de la Universidad de Nariño

DEDICATORIA

A Mario Alexander Ciceri Chávez Hasta pronto, siempre vivirás en
nuestros corazones.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres HENRY CICERI SANCHEZ y ROSA CHÁVEZ MUÑOZ sin su valioso apoyo no se habría realizado este trabajo de grado.

A ÁNGEL MARIA ZAMORA BURBANO Licenciado en Química, Especialista en Proyectos Sociales y Educativos. Director, compañero y amigo en el desarrollo de este proceso.

A JORGE HIDALGO por su ayuda en el desarrollo las prácticas de laboratorios

A la ASOCIACIÓN AMPORA “ENCUENTRO DE DOS RÍOS”: LUIS ARMANDO ROSERO, GERARDO BURBANO, SNEIDER DELGADO, JAVIER CERÓN, JOHN SOLARTE, MILENA ARBOLEDA, JAIRO CARDENAS.

A HENRY CADENA, FRANCO CHÁVEZ MUÑOZ, MARY LUZ GUERRERO RUALES.

A las dependencias de laboratorios de la UNIVERSIDAD DE NARIÑO, al Ingeniero Agrónomo ALBERTO UNIGARRO SÁNCHEZ, a la Ingeniera Química ALBA ÁLVAREZ.

A los Jurados JACQUELINE MENA, Y JULIO GARZÓN por todo el tiempo y conocimiento que aportaron al desarrollo de este trabajo.

Y en general a todas las personas que colaboraron para que este proceso se lleve a cabo.

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

San Juan de Pasto, Febrero 2006

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	20
1 REFERENTES CONTEXTUALES	22
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	22
1.2 JUSTIFICACIÓN	23
1.3 OBJETIVOS	24
1.3.1 Objetivo general	24
1.3.2 Objetivos específicos	24
1.4 MARCO TEÓRICO	25
1.4.1 Localización del proyecto	25
1.4.2 Población objetivo	27
1.4.3 Borrachero blanco (<i>B. Candida</i>)	28
1.4.4 Escopolamina	32
1.4.5 Bromhidrato de escopolamina	36
1.5 MARCO LEGAL	37
2 ESTUDIO DE MERCADO	43
2.1 CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO	43
2.2 USOS Y BENEFICIOS	43
2.3 FORMAS DE PRESENTACIÓN	44
2.4 PRODUCTOS DE COMPETENCIA EN EL MERCADO	44

2.5	MERCADO OBJETIVO	45
2.6	ANÁLISIS DE LA DEMANDA	45
2.7	ANÁLISIS DE LA OFERTA	47
2.8	PERSPECTIVAS DEL MERCADO	47
2.9	CANALES DE DISTRIBUCIÓN	47
2.10	ESTRATEGIAS DE MERCADEO	48
3	METODOLOGÍA	50
3.1	DISEÑO DE LA PRODUCCIÓN	50
3.2	CULTIVO	50
3.3	COSECHA	51
3.4	TRATAMIENTO POSCOSECHA	51
3.5	PROCESO	52
3.5.1	Práctica de campo	52
3.5.2	Fase de laboratorio	52
3.5.3	Resultados	53
3.6	BALANCE DE MATERIA Y ENERGÍA	57
3.7	MAQUINARIA Y EQUIPO	67
3.8	PROGRAMA DE PRODUCCIÓN	75
3.8.1	Producción general	75
3.8.2	Producción por lote	75
3.9	REACTIVOS	81
3.10	CONTROL DE CALIDAD	81
3.11	DISEÑO DE PLANTA	83

3.12	SEGURIDAD INDUSTRIAL	89
4.	LOCALIZACIÓN	94
4.1	TAMAÑO DE LA PLANTA	94
4.2	SELECCIÓN DEL LUGAR	94
4.3	CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR ELEGIDO	95
5	ESTUDIO FINANCIERO	100
5.1	INVERSIONES DEL PROYECTO	100
5.2	CAPITAL DE TRABAJO	107
5.3	FINANCIAMIENTO DE LA INVERSIÓN	108
5.4	DETERMINACIÓN DE LOS COSTOS	109
5.5	INGRESOS DEL PROYECTO	116
5.6	FLUJO NETO DE CAJA Y ESTADOS FINANCIEROS	117
5.7	DETERMINACIÓN DEL COSTO TOTAL UNITARIO DEL PRODUCTO	119
5.8	PUNTO DE EQUILIBRIO	121
6	ANÁLISIS ADMINISTRATIVO	122
6.1	TIPO DE EMPRESA	122
6.2	TRAMITES PARA LA CONSTITUCIÓN LEGAL DE LA EMPRESA	122
6.3	ESTATUTOS	124
6.4	ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA	125
7	EVALUACIÓN AMBIENTAL	128
7.1	MANEJO AMBIENTAL	128
7.2	RECURSOS NATURALES PARA LA PRODUCCIÓN	128

7.3	CONTROL DE LA EROSIÓN	128
7.4	ASPECTO PAISAJÍSTICO	128
7.5	EMISIONES	129
7.5.1	Efluentes del proceso	129
7.5.2	Mecanismos de control	130
8	EVALUACIÓN SOCIAL	131
8.1	Beneficios sociales del proyecto	131
	CONCLUSIONES	133
	RECOMENDACIONES	134
	BIBLIOGRAFÍA	135
	ANEXOS	

LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1 Población objetivo	28
Cuadro 2 Clasificación de <i>B. candida</i> pers.	28
Cuadro 3 Análisis foliar de <i>B. candida</i> pers.	31
Cuadro 4 Resultado de las pruebas exploratorias	53
Cuadro 5 Resultado en pruebas cualitativas	53
Cuadro 6 Resultado en pruebas cuantitativas	54
Cuadro 7 Materiales y reactivos del proceso	54
Cuadro 8 Características del proceso	55
Cuadro 9 Escalamiento del proceso	57
Cuadro 10 Relación operaciones unitarias – unidad de proceso	58
Cuadro 11 Balance de energía total	67
Cuadro 12 Tamaño de los equipos	73
Cuadro 13 Programa de producción anual	75
Cuadro 14 Tiempos del proceso	75
Cuadro 15 Reactivos utilizados en el primer lote de producción	81
Cuadro 16 Análisis de los puntos críticos de control HACCP	82
Cuadro 17 HACCP actividades	83
Cuadro 18 Áreas de la planta	84
Cuadro 19 Tamaño de los equipos pertenecientes al área de proceso	88

Cuadro 20	Tamaño de las áreas de la fábrica	89
Cuadro 21	Áreas, peligros potenciales, señalización	91
Cuadro 22	Colores de las señales y su significado.	93
Cuadro 23	Análisis de suelos vereda la Cofradía, Municipio de San Francisco	96
Cuadro 24	Valoración de suelos en la Vereda La Cofradía, Municipio de San Francisco	98
Cuadro 25	Servicios públicos en la zona donde se instalará la fábrica	99
Cuadro 26	Inversiones del proyecto	100
Cuadro 27	Terrenos	101
Cuadro 28	Construcciones	101
Cuadro 29	Maquinaria	105
Cuadro 30	Maquinaria Indirecta	106
Cuadro 31	Inversión en muebles y enseres	106
Cuadro 32	Inversiones diferidas	107
Cuadro 33	Crédito bancario	109
Cuadro 34	Materia prima	109
Cuadro 35	Insumos lote inicial	110
Cuadro 36	Insumos lote corriente	110
Cuadro 37	Insumos primer año	110
Cuadro 38	Insumos año siguiente	111
Cuadro 39	Nómina operativa	111
Cuadro 40	Materiales indirectos	112

Cuadro 41	Nómina administrativa	113
Cuadro 42	Gastos indirectos	113
Cuadro 43	Depreciaciones	114
Cuadro 44	Proyección gastos administrativos	114
Cuadro 45	Costos de producción	115
Cuadro 46	Costos totales de producción	115
Cuadro 47	Ingresos del proyecto	116
Cuadro 48	Costo fijo unitario	120
Cuadro 49	Costo total unitario	120
Cuadro 50	Mecanismo de control para emisiones perjudiciales al medio ambiente	130

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1 Estructura de la escopolamina	33
Figura 2 Bromhidrato de escopolamina	37
Figura 3 Demanda de escopolamina	46
Figura 4 Canales de distribución para el Bromhidrato de escopolamina	48
Figura 5 Diagrama de flujo del proceso	55
Figura 6 Balance de materia	63
Figura 7 Diseño de bandejas para el cuarto de secado	68
Figura 8 Diseño de anaqueles para bandejas en el cuarto de secado	68
Figura 9 Extractores de aire eléctricos	68
Figura 10 Diagrama de flujo de materiales	74
Figura 11 Diagrama de flujo del proceso industrial	78
Figura 12 Movimiento de materiales entre áreas de la fábrica	85
Figura 13 Movimiento de operarios entre áreas de la fábrica	86
Figura 14 Distribución en planta	87
Figura 15 Distribución del cuarto de secado	87
Figura 16 Disposición del equipo en el área de proceso	88
Figura 17 Localización de la empresa con relación al Municipio de San Francisco	94
Figura 18 Punto de equilibrio	121

Figura 19 Organigrama de la empresa	125
Figura 20 Efluentes del proceso	129

LISTA DE FOTOS

		pág.
Foto 1	Municipio de San Francisco	26
Foto 2	Árbol de <i>B. candida</i> en San Francisco	30
Foto 3	Ampliación 10x de cristales de escopolamina obtenidos a partir de <i>B. candida</i> en el desarrollo de la investigación	56
Foto 4	Ampliación 40x de cristales de escopolamina obtenidos a partir de <i>B. candida</i> en el desarrollo de la investigación	56
Foto 5	Siembra de <i>B. candida</i> con la comunidad y la asociación Ampora para el control de erosión en la vereda “La Cofradía”, Municipio de San Francisco	132

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Biosíntesis de la escopolamina	141
Anexo B Síntesis química de la escopolamina	150
Anexo C Experiencia enteogénica utilizando el borrachero blanco (<i>B. candida</i>)	156
Anexo D Preparación de los reactivos cualitativos para la identificación de alcaloides	160
Anexo E Formato de encuesta de mercado	161
Anexo F Buenas prácticas de agricultura	163
Anexo G Diagramas de flujo de los métodos a evaluar	170
Anexo H Guías para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica	175
Anexo I Planos de la fábrica	195
Anexo J Fichas internacionales de seguridad química	196

RESUMEN

En el desarrollo de este estudio se analiza la factibilidad de la creación de una empresa productora de extracto vegetal a partir de borrachero blanco (*Brugmansia candida*), en el Municipio de San Francisco, Departamento del Putumayo.

El borrachero blanco es una planta endémica del Municipio de San Francisco, es una árbol pequeño de hasta 3 metros de altura, sus hojas miden alrededor de 10 cm de longitud, y sus flores acampanadas de color blanco llegan a medir hasta 15 centímetros.

El metabolito secundario perteneciente al grupo de los alcaloides que esta en mayor cantidad en la planta es la escopolamina, actualmente utilizada en la preparación de diferentes formas comerciales en la medicina occidental debido a sus múltiples usos como broncodilatador, midriático, antiasmático, en la prevención de mareo por movimiento, anticonvulsionante, entre otros. Esta planta también se utilizó desde la antigüedad en el tratamiento de diversas enfermedades gracias en parte a la facilidad que tiene la planta para adaptarse a diferentes condiciones ambientales.

Se encontró que la producción de escopolamina de las plantas recolectadas en el Municipio de San Francisco no es muy diferente de la obtenida con material vegetal proveniente de otros lugares alcanzando el 2,334%.

Se confirmó la factibilidad de la creación de la empresa en el Municipio, para su realización es necesaria la inversión de \$485'133.094 pesos colombianos, que son financiados mediante la creación de una sociedad anónima, y una parte a través de crédito bancario. Se recupera la inversión a partir del tercer año.

ABSTRACT

This study is an analysis about properties, and uses of scopolamine for creating a enterprise in the municipality of San Francisco, Department of Putumayo, in Colombia country.

This investigation begins in laboratory analysis to recreate industrial situation.

The *B. candida*, can be founded in this municipality, native of San Francisco, is a small tree that grow 10 to 12 feet tall with 16-inch long, oval, downy leaves. The flowers are white, musky-scented, hanging, and about 10 inches long. This tree of Solanaceae family was used in the medicine since ancient times how entheogen, individual or mixed with others plants as yage, and to treat pains. The Brugmansia leaves produce in excess of 0,2334 percent scopolamine, and this can be extracted from the leaves.

The scopolamine is used in the industry to prepare some medicines to treat variety of conditions including spasms, motion sickness, used as an anesthetic, ophthalmologic, antydesminorreth, gastrointestinal, allergenic, amnesigenic, analgesic, anhydrotic, antianoxic, antiarrhythmic, antiasmatic, antybradycardic, anticholinergic, anticonvulsant, antidelirant, antidote and others. The drug itself may be ingested, injected intravenously or applied topically as a patch behind the ear (in the case the Transderm Scop).

The inversion project is great, but its benefits are very extensive, and can help to the region community in very aspects.

It is found in this investigation a process to isolate scopolamine in hydrated salt form, know as Hydrogen-bromide, and its industrial process design, tools which can help to build the enterprise; the biological, phitochemical, and chemical syntheses were elucidated too. A process of special extraction to project is the center of this study.

INTRODUCCIÓN

Brugmansia candida es una planta que crece alrededor de todo el mundo es conocida por muchos nombres comunes como borrachero blanco, guanto, chamico, floripondio, dama de la noche, entre otros. La facilidad que tiene esta planta para adaptarse a diferentes medios ha permitido que desde hace mucho tiempo sea empleada por los pueblos de todo el mundo para sanar distintos tipos de dolencias, en Europa se utilizó en la preparación de brebajes para la brujería; en México se la ha utilizado para el tratamiento del dolor; en Sudamérica se la ha empleado en el Chamanismo; y en la actualidad se emplea de diversas maneras en la farmacopea occidental.

Esta planta pertenece a la familia de las Solanáceas, dentro del género *Brugmansia* spp., emparentado con el género *Datura* spp. y del cual fue separado por los investigadores hace poco tiempo, los dos géneros tienen características comunes como la forma de sus flores, su adaptabilidad, y los grupos de metabolitos secundarios especialmente alcaloides, que son la base del desarrollo de este trabajo.

Entre los grupos de alcaloides que contienen las especies pertenecientes a estos géneros se destacan los alcaloides atropina y escopolamina, que tienen un valor agregado alto en el mercado mundial, sumado a su demanda creciente permite que este estudio de investigación tenga validez como proyecto de gestión empresarial.

El Municipio de San Francisco, ubicado en el Departamento del Putumayo presenta entre su flora endémica la especie *B. candida*, conocida en la región como borrachero blanco o floripondio, el borrachero blanco es fácil de encontrar junto a riachuelos, o a lado de los caminos, no tanto en las zonas de ladera como en las zonas planas, y es en la actualidad usada como enteógeno en las comunidades indígenas ya sea solo, o combinado con otras plantas en la bebida conocida como yagé.

El principal alcaloide contenido en esta planta es la escopolamina, del cual se han reportado muchos usos en la medicina occidental según Duke¹, entre ellos

¹ DUKE, James A., Phytochemical And Ethnobotanical Databases, USDA – ARS – NGRRL, Beltsville Agricultural research Center, Beltsville, Maryland, 2000

antiespasmódico, antiemético, antiasmático, anestésico, el potencial de la planta en el mercado farmacéutico es realmente muy alto. Existen diversas formas de administración de este alcaloide: parches, comprimidos, o inyecciones, una de las presentaciones comerciales de la escopolamina es el bromhidrato de escopolamina, es un producto intermedio para la industria por que tiene que ser procesado en una etapa posterior antes de llegar al consumidor final, las estrategias de marketing para este tipo de productos son diferentes debido a las condiciones del mercado, y a las características de los clientes.

La generación de valor agregado a los productos naturales, y su explotación de manera sostenible, provee al cultivador, y al industrial de una fuente de ingresos que puede solventar sus necesidades básicas, generando al mismo tiempo dividendos para la región elevando el nivel de vida de la comunidad. En la situación actual del País, y más concretamente en las regiones del sur, es necesario entrar al mercado con productos innovadores y competitivos, reactivando la industria y el comercio; el objetivo de este proyecto de gestión empresarial es servir como base al desarrollo de un proceso de transferencia de tecnología en el campo agroindustrial, que permita a las regiones del Sur de Colombia competir con el resto del País y con el extranjero.

1. REFERENTES CONTEXTUALES

1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El desconocimiento del valor que tienen los recursos naturales susceptibles de ser explotados industrialmente, y su capacidad de generar ingresos de capital importantes para la comunidad y la región, es la base para la elaboración de este proyecto.

En las zonas Sur Colombianas siempre han existido recursos naturales aprovechables, con características especiales que los hacen valiosos, y les permiten competir en diferentes nichos de mercado. Muchos de los recursos son muy poco o totalmente desconocidos para la comunidad; gracias a la cultura de los pueblos ancestrales, y tendencias actuales como la etnobotánica y bioprospección se ha podido rescatar un poco del conocimiento necesario para comprender la riqueza de estas regiones.

Al reconocer la posición económica y política de los Países Suramericanos, la situación del mercado actual, y la gran oportunidad que representa el aprovechamiento sostenible de la biodiversidad, es evidente que no se ha comenzado un proceso válido de elaboración de productos de orden agroindustrial, el establecimiento de industrias, ni la conformación de empresas que permitan una producción constante, y de alta calidad, que explote de manera sostenible el bosque, y la selva. Es difícil reconocer todas las causas que han impedido que este proceso haya iniciado, sin embargo, se puede enumerar algunos: como la falta de visión empresarial, falta de conocimiento en nuevas técnicas, y tecnologías, o el desconocimiento sobre las tendencias del mercado.

La explotación del borrachero blanco (*B. candida*) como materia prima para la industria farmacéutica, ha presentado diversos problemas principalmente el desconocimiento del valor agregado que representan las sustancias que contiene, y como se realiza la extracción de sus principios activos. Además esta planta por pertenecer a la medicina natural ha sido rechazada, por considerarse de uso solo de indígenas y brujos, y se cree que no puede servir para propósitos de inversión, e industrialización rentables.

Todos estos factores han hecho que las empresas farmacéuticas colombianas estén comprando materias primas para la producción de medicamentos a proveedores extranjeros, mientras se está desaprovechando todo el potencial que ofrece la biodiversidad del País.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Para la solución del problema, en el Departamento del Putumayo exactamente en el Municipio de San Francisco, se eligió una planta que por sus características es apta para el cultivo en la región, esta planta es el borrachero blanco.

Las características de este vegetal lo hacen de especial interés para su manejo industrial: es una planta que crece en forma silvestre y su cultivo es de fácil manejo, utilizando diferentes técnicas se puede mejorar la calidad y cantidad del material vegetal. Esta planta se ha cultivado por años en las chagras indígenas con fines medicinales. Su recolección puede realizarse a lo largo de todo el año debido a que las hojas tienen gran parte los metabolitos de interés. Tiene un alto contenido de metabolitos secundarios especialmente de escopolamina y atropina, además el precio de sus componentes en el mercado es muy rentable, por lo cual podría ser la plataforma para la constitución de una empresa sólida en la región.

La agroindustria aplicada en la explotación y procesamiento de este recurso para consolidar en el Municipio una empresa que permita el progreso de la región, será la base para la creación de otras empresas que tengan como misión el mejoramiento de la calidad de vida, el aumento de las fuentes de ingreso y la disminución del desempleo en el Sur del País.

En la actual crisis económica por la que pasa Colombia, es de vital importancia que el País sea autosuficiente en la producción de las materias primas que son necesarias en la industria, especialmente en la industria farmacéutica, con el objeto de eliminar gastos de importación, los cuales encarecen notablemente los precios de los medicamentos, y los hacen inalcanzables para el consumidor final, esto desemboca en un problema social debido al alto índice de pobreza que existe actualmente.

Los alcaloides derivados del tropano tales como la escopolamina que tienen varios usos reportados en la farmacéutica según Duke² tienen un costo de importación

² DUKE, Op. cit., p.20.

muy alto. Estos alcaloides constituyen uno de los grupos de metabolitos secundarios más distintivos de las plantas que pertenecen a la familia de las Solanáceas muchas de las cuales han sido utilizadas por sus propiedades medicinales, alucinógenas y venenosas en todo el mundo. Las plantas de esta familia que poseen estos alcaloides están incluidas en los géneros *Atropa*, *Datura*, *Brugmansia*, *Duboisia*, *Hyoscyamus*, *Mandrágora* y *Scopolia*. Los alcaloides mejor conocidos pertenecientes a este grupo son la (L) hiosciamina (atropina) y la (L) escopolamina (hioscina), ambos son ésteres del ácido trópico contienen las bases tropina y escopolina, respectivamente.

En la actualidad existen dos formas en la industria para la obtención de alcaloides derivados del tropano. La primera de ellas es la extracción de estos compuestos a partir de diversas plantas pertenecientes a la familia de las Solanáceas como *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, e *Hyoscyamus niger*. La segunda, es la síntesis química para la escopolamina lograda a nivel laboratorio por Fudor en el año de 1956³. Esta segunda alternativa tiene la desventaja de ser muy costosa debido a la complejidad de la molécula además de no obtenerse en forma pura.

El desarrollo de este proyecto de gestión empresarial implica el reconocimiento y optimización de una ruta fitoquímica de extracción de los principios activos del borrachero blanco, que pueda utilizarse en un proceso industrial.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General. Realizar un estudio de factibilidad para la creación de una empresa encargada del aprovechamiento a escala industrial del borrachero blanco (*B. candida*) en el municipio de San Francisco, Departamento del Putumayo, Republica de Colombia.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar los posibles mercados para la distribución de productos elaborados a partir de *B. candida*, en Colombia y el exterior.

³ BINOTTO, Jenika, SUKHMANN, Chahal, SHAHBAZ, Khan, LI, Banji, RISPLER, Amanda. A General Review Of The Chemistry And Utility Of Scopolamine. www.ucalgary.ca. visitado 27 08 04

- Caracterización del metabolito secundario de interés en el extracto de *B. candida* preparado con vegetales obtenidos en el Municipio de San Francisco, Departamento del Putumayo.
- Determinar el proceso de extracción más óptimo, para la obtención de los metabolitos secundarios de *B. candida*.
- Determinar teóricamente el rendimiento a escala industrial del método de extracción elegido para el procesamiento de *B. candida*.
- Dimensionar a escala industrial la producción del extracto vegetal de *B. candida*.
- Determinar las implicaciones legales del cultivo, y procesamiento de *B. candida*.

1.4 MARCO TEÓRICO

1.4.1 Localización del proyecto. El Municipio de San Francisco, Departamento del Putumayo, se seleccionó para la instalación de la fábrica y los primeros cultivos del material vegetal.

-Ubicación. El Municipio de San Francisco, se encuentra ubicado en la parte noroeste del Departamento del Putumayo, formado por las estribaciones de la Cordillera Central. Concretamente se halla entre las coordenadas 1.07 y 1.1 del hemisferio Norte y 76.85 del Meridiano de Greenwich, hacia el occidente, por lo cual, esta ubicado en la Zona Tórrida, al norte de la línea ecuatorial. En relación con la República de Colombia, el Municipio está ubicado en el sur occidente, limítrofe al Departamento de Nariño.

-Extensión geográfica. La extensión territorial del Municipio de San Francisco corresponde a un área aproximada de 1470Km², que representa el 7.9% del Departamento del Putumayo.

Foto 1. Municipio de San Francisco



-Topografía. El Municipio tiene una topografía variada. Una parte con una altitud de 2.000 a 2.100m sobre el nivel del mar; y otra formada por las estribaciones de la cordillera Central, cuya altitud oscila entre 2.100 y 3.900m sobre el nivel del mar. Por lo cual es poseedor de una gran diversidad climática y biológica. La parte plana del Municipio de San Francisco es bastante pantanosa, con una capa orgánica hasta de 14 metros de espesor, que hace de él un suelo fértil propicio para la agricultura y la ganadería.

La segunda zona esta constituida por suelo de ladera, generalmente de constitución rocosa, que dificulta el establecimiento de cultivos, dedicándose exclusivamente a la explotación forestal y otros aspectos de desarrollo socioeconómico. Dificulta la construcción de vías de penetración, ya que se trata de terrenos arenosos que ocasionan erosiones visibles. El área Urbana de San Francisco se ubica sobre una meseta, lo que proporciona facilidad de drenaje; esto beneficia la parte urbanística y otros servicios como acueducto y alcantarillado.

La textura dominante en la capa arable es liviana; son suelos fuertemente ácidos con alto contenido de materia orgánica, nitrógeno total y potasio de cambio. El

fósforo y el magnesio se hallan en cantidades bajas, en general los suelos son jóvenes y algunos todavía se hallan en formación; muchos de los perfiles muestran características relacionadas más que todo con capas geológicas según el Esquema de ordenamiento territorial del Municipio⁴.

-Aspecto Social. El Municipio de San Francisco no tiene problemas sociales tan graves como otras regiones del Putumayo, sin embargo la falta de empleo, como en otras partes del País es predominante. Dos situaciones determinantes en el ámbito social son la prohibición de la tala de bosque sin la implantación de una ayuda social a las familias que realizaban esta labor y la llegada de desplazados desde otras regiones del país.

-Aspecto Económico. La actividad comercial en el municipio se basa en la ganadería, y la agricultura especialmente fríjol, arveja y menta, otras actividades son la minería (cal, mármol, oro, ladrillo) y la explotación de la madera. Actualmente algunas familias se incluyen en el programa de familias guardabosque.

-Aspecto Ambiental. San Francisco es un Municipio con una biodiversidad enorme, tiene grandes extensiones de bosque primario, posee distintos pisos térmicos en los que habita distintas especies de flora y fauna. En el aspecto hídrico el Municipio cuenta con innumerables cuencas, la principal es la del Río Putumayo que nace en el Cerro del Portachuelo. La principal amenaza para el ecosistema es el crecimiento demográfico que implica que el hombre ocupe cada vez mas territorio, y el aumento de la contaminación generada por las basuras y aguas negras, se puede notar en la parte baja del Municipio.

1.4.2 Población Objetivo. La población beneficiaria del proyecto son en primer lugar los habitantes del Municipio de San Francisco gracias a una eventual mejora en las condiciones económicas, y también al control de erosión en diferentes partes del municipio por la implantación de cultivos catalogados como bosque protector productor. En la zona urbana del Municipio de San Francisco la población asciende a más de 8000 habitantes que se verían beneficiados con la implementación de la primera etapa del proyecto ya sea como trabajadores directos en la planta y el cultivo, o gracias al mejoramiento de las condiciones de vida en la región. Con la expansión de la cobertura del proyecto se beneficia la red económica del Departamento del Putumayo, y la red económica del Departamento de Nariño.

⁴ ESQUEMA DE ORDENAMIENTO TERRITORIAL MUNICIPIO DE SAN FRANCISCO, San Francisco, 2003

Cuadro 1 Población objetivo

Población objetivo		Años del proyecto	
		Año 0 2006	Año 4 2010
Directa.	Empresa	7	35
	Productores de Material vegetal	1	20
Directa Temporal.	Ingeniero Civil	1	0
	Albañiles	10	0
Indirecta.	Familias de los productores y propietarios	1	25
	Transportadores e intermediarios	1	1
Indirectos.	Red económica del Municipio de San Francisco	1	1
	Red económica del Departamento del Putumayo	0	1
	Red económica del Departamento de Nariño	0	1

Fuente: Esta Investigación

1.4.3 Borrachero blanco (*B. Candida*).

-Clasificación

Cuadro 2 Clasificación de *B. candida* Pers.

Reino	<i>Plantae</i>
Sub Reino	<i>Tracheobionta</i>
Súper división	<i>Spermatophyta</i>
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsida</i>
Subclase	<i>Asteridae</i>
Orden	<i>Solanales</i>
Familia	<i>Solanaceae</i>
Género	<i>Brugmansia Pers.</i>
Especie	<i>B. candida Pers.</i>

Fuente: American Brugmansia & Datura Society⁵

⁵ American Brugmansia & Datura Society ABADS, Brugmansia, 2003 En: www.americanbrugmansia-daturasociety.org.

-Nombres.

-Nombres científicos. *Brugmansia candida*, *Methyscodernon amesianum*, *Datura candida*.

-Nombres comunes. Borrachero, Borrachero blanco, Floripondio, Culebra borrachero, Chamico, Guanto, Dama de la noche, Angel's trumpet, Jimson weed.

-Descripción.

El borrachero blanco es un árbol de 3-5 metros de alto, erecto, tallos crasos, sinuosos, y de color grisáceo, bien ramificado en la parte superior, con abundantes flores péndulas grandes y de color blanco alabastro; hojas muy variadas, aovado - lanceoladas, oblongas y aovadas con sus bordes íntegros algunas veces, otras algo lobuladas; limbo por sus dos caras tomentoso, con pelos blancos, largos y bastante rígidos, nervios medio y secundarios hendidos, hirsutos, tricomas fuertes, largos y de color oscuro; cara inferior o envés de color verde más claro que la cara superior, rugosa, pubescente, con sus pelos erectos, nervios prominentes: 40-42 cm de largo, 18 cm de ancho, parte media; pecíolo cilíndrico algo acanalado, parte superior pubescente, 12-13 cm de largo, 0.1-0.8 cm de ancho en la parte media; flores solitarias péndulas, de color blanco, pedunculadas; pedúnculo cilíndrico con pelos blancos, 4 cm de largo y 5 mm de ancho; cáliz tubuloso íntegro espatáceo - acuminado con 5 lóbulos, apenas hendidos con una escotadura de 3.5 cm de largo, 10.5-11 cm de largo, 2.5 cm de ancho, corola grande de 23 cm de largo y 4 cm de ancho en su parte media con tubo cuadrangular, limbo laciniado, blanco por la parte del envés, la superior o haz con los nervios paralelos de color verde y puntos verdes en mayor número en la parte dorsal; el ápice de la corola o parte superior muy reflexa con 5 dientes agudos o acanalados de 1 cm de largo, 0.3 mm de ancho en la parte media; ovario oblongo apiculado de 10 mm de largo, 5 mm de ancho en la parte media; estilo más corto que los estambres, 12.5 cm de largo, filiforme; parte libre, cilíndrica, sin pelos, parte soldada muy pubescente y planos de 12 cm de largo, anteras de 3.5 cm de largo 7 cm de ancho con muchas semillas⁶.

⁶ GARCÍA BARRIGA, Hernando. Flora medicinal de Colombia: Botánica médica. Bogotá: Universidad Nacional, 1974.

Foto 2 Árbol de *B. candida* en San Francisco.



-Habitad. Las especies del género *Brugmansia* pueden ser encontradas en todo el mundo. En el Municipio de San Francisco existen cerca de 30 variedades; el borrachero blanco es fácil de encontrar en lugares aledaños a los caminos, cerca de las fuentes de agua como quebradas o riachuelos, principalmente en la parte plana del Municipio.

-Usos. Las plantas pertenecientes al género *Brugmansia* fueron utilizadas por siglos en la cultura europea, asociados a la brujería por sus propiedades psicotomiméticas, estas plantas con una dosis enteogénica muy cercana a la dosis letal fueron usadas en la elaboración de muchas pócimas, y de ungüentos. En México la cultura maya las utilizo para sanar los dolores de parto, dolores de espalda, o de huesos rotos, usándolas en forma de emplastos, también eran utilizadas para inducir el sueño⁷, en Sudamérica fue administrado por vía oral como enteógeno, y a veces en combinación con otras plantas en un brebaje conocido como yagé⁸.

⁷ HEFFERN, Richard. Secrets Of The Mind – Altering Plants Of México. Pyramid Books, Estados Unidos, 1974 citado en www.mind-surf.net/drogas/visionarios.htm

⁸ SCHULTES, Richard E. Plantas Alucinógenas. La Prensa Medica Mexicana S. A., México D.F. 1982

En la actualidad el borrachero blanco es utilizado en la protección de zonas erosionadas por ser excelente retenedor de agua, con la asociación AMPORÁ se utilizó como parte de este estudio de factibilidad en la protección de taludes, en el proyecto: “CANJE ECOLÓGICO COMO MECANISMO DE CONTROL DE EROSIÓN CON OBRAS DE BIOINGENIERÍA Y MEJORAMIENTO DE PRADERAS CON PASTO DE CORTE EN LA QUEBRADA LA COFRADÍA, MUNICIPIO DE SAN FRANCISCO, DEPARTAMENTO DEL PUTUMAYO”.

En las huertas caseras se utiliza para evitar la proliferación de plagas y enfermedades en forma de barrera viva gracias a sus características alelopáticas.

-Componentes. El análisis foliar indica las cantidades de nutrientes contenidas en el vegetal para reconocer posibles diferencias entre los cultivos y evaluar su calidad, las muestras fueron hojas tomadas de plántulas sembradas en la cuenca de la quebrada “La Cofradía” en el Municipio de San Francisco.

Cuadro 3 Análisis Foliar de *B. candida* Pers.

Análisis	Foliar <i>Brugmansia candida</i>	
	% B.H.	% B.S.
Humedad	84.46	
Materia seca	15.54	
Nitrógeno	0.88	5.66
Calcio	0.31	2.00
Fósforo	0.06	0.39
Magnesio	0.04	0.27
Potasio	0.46	2.97
Azufre	0.08	0.49
Cobre (ppm)	2.0	13
Manganeso (ppm)	3.0	18
Zinc (ppm)	4.0	24
Hierro (ppm)	35	225

Fuente: Universidad de Nariño y Esta Investigación.

Los metabolitos secundarios reportados que se pueden encontrar en el borrachero blanco son según la USDA⁹: 3,6 – ditigloyloxitropane, atropina, hioscina, hiosciamina,

⁹ USDA, ARS, National Genetic Resources Program. *Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. [Online Database] National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland. 22 February 2005.

Tropina, 3,6 – ditigloyloxitropane – 7 – ol, noratropina, norhioscina, escopolina, meteloidina, 3 – alpha – tigloyloxytropane , escopolamina, norescopolamina, norhiosciamina, 6 beta, 7 beta – dihydroxylittorine.

1.4.4 Escopolamina.

-Nombre sistemático.

[7(S)-(1a, 2b, 4b, 5a, 7b)]-a-(Hydroxymethyl) benzeneacetic acid 9-methyl-3-oxa-9-azatriciclo(3.3.10^{2,4})non-7-yl-ester

-Nombres comunes. Hyoscine (hioscina); Scopolamine (escopolamina); Benzenacetic acid (ácido benceno acético); L– escopolamina; 6,7 – epoxitropene tropane; Scopine tropate (tropato de escopina); α – [hydroximethyl] scopolamine (a-[hydroximethyl] scopolamine); Tropic acid ester with scopine (ester de ácido trópico con escopina). La escopolamina es un alcaloide que naturalmente se encuentra en muchos vegetales de la familia de las solanáceas como *Hyoscyamus niger*, *Atropa belladonna*, *Datura* spp., *Brugmansia* spp., y que también ha sido sintetizado químicamente.

La escopolamina((+)-escopolamina) es un compuesto heterocíclico con un anillo central simple unido a un grupo MeOH, existe un enantiomero llamado hioscina ((-)-escopolamina) aunque químicamente son distintas biológicamente ambas formas tienen funciones y actividades similares, por lo cual en la industria son tratadas como iguales, las dos formas pueden separarse por cromatografía, o basándose en los puntos de fusión de cristalización.

Debido a que los grupos funcionales de la escopolamina están mas expuestos y por ello mas sujetos a la descomposición química y biológica, son administrados y almacenados como una sal halógena hidratada.

La molécula presenta propiedades ácidas débiles en su grupo ácido, y el nitrógeno metilado en el anillo del tropano puede recibir un hidrógeno, según Binotto¹⁰.

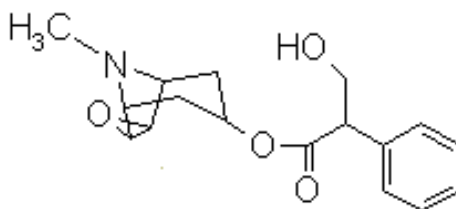
-Historia. El primer aislamiento de escopolamina reportado fue realizado a partir de una mezcla con hiosciamina por Albert Ladenburg, un químico alemán quien investigó la presencia de alcaloides en las plantas en el siglo XIX. Mientras

¹⁰ BINOTTO, Op. cit., p.24.

Ladenburg realizó el primer aislamiento de escopolamina, O. Hesse y E. Schmidt contribuyeron a la caracterización de la escopolamina y la hioscina en posteriores décadas. Durante la cristalización de hiosciamina del extracto alcohólico de la planta *Hyoscyamus niger* (Beleño), Ladenburg notó la presencia de un alcaloide aun no aislado que permanecía remanente en la solución. La escopolamina antes apodada como “hiosciamina amorfa” fue considerada como un producto de desecho por anteriores investigadores incluido Merk. Como una parte de esta investigación Ladenburg determinó que los puntos de fusión de las sales de oro de los dos componentes difieren aproximadamente entre 38 y 40° C. La sal de hioscina se derrite y descompone a espuma entre 196 y 198° C, mientras que la sal de hiosciamina se derrite a 160° C, según Binotto¹¹.

-Composición química.

Figura 1 Estructura de la escopolamina.



Fuente: Binotto¹²

-Características fisicoquímicas.

Formula química: C₁₇H₂₁NO₄

Cantidad de elementos en la molécula C: 67.31%, H: 6.98%, N: 4.92%, O:21.10%

Peso Molecular: 303.06 gramos / mol

Punto de fusión de scopolamine monohydrate: 59 °C

Punto de fusión de scopolamine dihydrate: 37 –38 °C

Punto de fusión de scopolamine hydrobromide trihydrate: 181-182 °C

Punto de fusión de scopolamine aurichloride: 214-215 °C

Punto de fusión de scopolamine auribromide: 209-210 °C

Punto de fusión de scopolamine vicarate: 173.5-174.5 °C

Rotación óptica l-scopolamine: -18 ° en jarabe de etanol, y -28 ° en agua

Ka: 7.55 – 7.8

¹¹ Ibíd., p.32.

¹² Ibíd., p.32.

-Presentaciones comerciales.

-Nombres comerciales: BuscopanTM, HyospasmolTM, LotanalTM, OportuninTM, ScopTM, ScopdermTM, SpasmofenTM.

La escopolamina comercialmente se encuentra en forma de sal halógena hidratada, las mas utilizadas son:

Scopolamine Hydrobromide (Bromhidrato de escopolamina), Scopolamine N-butylbromide, Scopolamine Chlorhydrate (Clorhidrato de escopolamina).

-Biosíntesis. La biosíntesis de la escopolamina es un proceso recientemente aclarado, que despeja dudas e incide directamente en la determinación de un proceso de extracción para esta sustancia, como parte del desarrollo del trabajo fue necesario armar la ruta de la biosíntesis de la escopolamina a partir de varias fuentes lo cual constituye un aporte del proyecto. Ver Anexo A.

-Síntesis química. En el principio de la industria farmacéutica los procesos de obtención química fueron los principales medios para producir las sustancias utilizadas en la preparación de los distintos medicamentos, en ese entonces la fitoquímica era un campo que recién estaba tomando importancia, pero gracias a las obtenciones químicas se sintetizó sustancias que no se encuentran en la naturaleza y se sentaron las bases para la extracción de sustancias por otros métodos por lo cual es necesario realizar una revisión al uso de estos procedimientos en la obtención de escopolamina. Ver Anexo B.

-Obtención fitoquímica. Debido al costo que implica la extracción química las industrias en la actualidad utilizan procesos fitoquímicos para la obtención de los metabolitos secundarios de las plantas. Existen diferentes métodos por ejemplo:

-Método de Sanabria¹³. El método que propone Sanabria para la extracción de los alcaloides solubles en cloroformo consiste en una maceración alcohólica del material vegetal seguida de un reflujo durante una hora, una filtración en frío, después una extracción con HCl al 5%, otra filtración en frío, luego se realiza una

¹³ SANABRIA GALINDO, Antonio. Análisis Fitoquímico Preliminar Metodología y su aplicación en la evaluación de 40 plantas de la familia *Compositae*. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 1983.

alcalinización con NaOH y su posterior extracción con cloroformo, se evapora el CHCl_3 y se extrae el precipitado con HCl al 5%.

-Método de Mastandrea¹⁴. Carlos Raúl Mastandrea propone un análisis químico de la siguiente manera: secar las hojas y flores a 45° C hasta peso constante, para obtener un polvo fino se pulveriza y tamiza el material vegetal, después una alícuota del material vegetal se somete a decocción, el extracto hidroalcohólico se pasa a través de una columna extrelut y se eluyen los principios activos con cloroformo, se utiliza un cromatógrafo gaseoso PERKIN-ELMER Sigma 3B detector de ionización de llama para obtener los datos.

-Método de Ladenburg¹⁵. El procedimiento para obtener hioscina, propuesto por Ladenburg a partir de los productos del aislamiento de hiosciamina comprendía acidificación de la solución con ácido clorhídrico, seguido de la formación de una sal resina con plata a partir de AgCl. Las resinas y la combinación con otros materiales como hiosciamina hacían necesaria una purificación. Después de la formación del producto deseado la purificación se hace mediante repetidas disoluciones y recristalización de la resina de hioscina.

-Método propuesto en Investigación de la Universidad Nacional¹⁶. Las flores secas y fraccionadas de *B. candida* se someten a soxhlet hasta su completo agotamiento con alcohol absoluto en presencia de ácido cítrico al 2%. Se evapora el disolvente en baño maría hasta consistencia de jarabe espeso. Se deja enfriar y se diluye con agua. Se filtran las resinas, grasas y el líquido claro que se separa se alcaliniza con bicarbonato de sodio. Se extrae por tres veces con cloroformo, luego se evapora con baño maría y el residuo que son los alcaloides brutos totales se trata con HCl 2N. Se filtra para separar las últimas resinas y se precipita con solución de cloruro de oro al 5%. Se recoge el precipitado cristalino, se acidula con HCl, y se le hace pasar al líquido una corriente abundante de H_2S hasta completar la precipitación del oro. Se filtra, se alcaliniza con NH_3 y se extrae completamente el cloroformo. Se evapora el disolvente en baño maría, se diluye con agua destilada, se le agregan unos pocos miligramos de carbón activo, se filtra y se evapora con baño maría hasta que tenga la consistencia de jarabe. Se le agrega alcohol absoluto y se deja cristalizar en el desecador de cloruro de calcio. A los 8 días la masa se convierte en un conglomerado de cristales de bromhidrato de escopolamina.

¹⁴ MASTANDREA, Carlos Raúl. Investigación de Alcaloides Tropánicos en Especies del Género Brugmansia, Colegio de Bioquímicos, Santa Fe Argentina, 2002.

¹⁵ BINOTTO, Op. cit., p.24.

¹⁶ GARCIA BARRIGA, Op. cit., p.29.

-Extracción de alcaloides con sales de reacción ácida propuesto por Sharapin¹⁷. Se utiliza una sal de reacción ácida como poli clorato de aluminio para macerar el material vegetal, se procede a alcalinizar con una base como oxido de calcio, precipitando el metal, se filtra, se alcaliniza de nuevo, se extrae con CHCl₃, se evapora la fase orgánica y se obtiene la base libre.

-Extracción de alcaloides con agua acidulada propuesto por Sharapin. Se macera el material vegetal con una solución de ácido sulfúrico(2%), se floclula y se filtra el extracto, luego se alcaliniza y extrae con cloroformo, se evapora la fase orgánica y se obtiene la base libre.

-Extracción de alcaloides con solventes miscibles con agua propuesto por Sharapin. El material vegetal se macera con etanol o metanol, al extracto se adiciona agua y se acidifica con ácido sulfúrico hasta pH 3.5, se recupera el alcohol y se extrae con un solvente orgánico, la fase acuosa se alcaliniza con hidróxido de amonio hasta pH 9.5, se extrae con un solvente orgánico y después de evaporar esta fase se obtiene la base libre

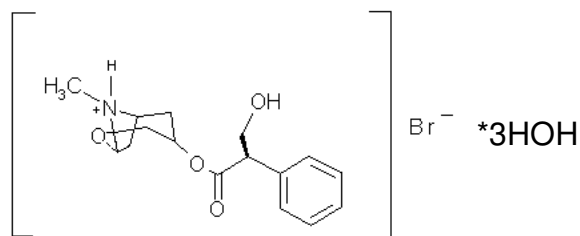
-Extracción de alcaloides con solventes no miscibles con agua propuesto por Sharapin. El Material vegetal se humedece con una solución de carbonato de sodio, se mezcla durante 30 minutos, se introduce en un extractor con un solvente no miscible con agua, se toma la fase acuosa y se alcaliniza hasta pH 9.5, se extrae con un solvente orgánico, y a partir de la fase orgánica por evaporación se obtiene la base libre.

1.4.5 Bromhidrato de escopolamina. Es la forma comercial más conocida de la escopolamina se usa para la preparación de las distintas formas comerciales, y diferentes formulaciones farmacéuticas.

-Composición química.

¹⁷ SHARAPIN, Nikolai. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos, Secretaria executiva do convênio Andrés Bello, Bogotá, 2000.

Figura 2 Bromhidrato de escopolamina



-Características fisicoquímicas

Formula química $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \text{HBr} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Forma : agujas aserradas

Peso molecular: 438.3 g/ mol

Punto de fusión de scopolamine hydrobromide trihydrate: $181^\circ\text{--}182^\circ\text{C}$

La identificación es CAS # 114-49-8

-Obtención en laboratorio¹⁸ Se pesa 3mg del alcaloide y se disuelve en etanol caliente, la solución se enfría a -5°C durante 10 minutos, luego se adiciona 0.1ml de ácido bromhídrico 0.1N, se agita y se deja 5 minutos mas en frío, se retira la solución y se deja a temperatura ambiente para facilitar la cristalización. Se recrystaliza en agua destilada.

Debido a que el agua que dificulta el proceso de separación de los cristales en el proceso de cristalización, Sharapin propone utilizar el ácido en forma gaseosa, y utiliza metanol para convertir el ácido en un compuesto iónico nuevamente, de manera que reaccione con las moléculas de escopolamina

1.5 MARCO LEGAL

En este proyecto el marco legal es de vital importancia debido a que la escopolamina, siempre a tenido sobre todo en Colombia una historia delictiva. Conocida como “burundanga” ha estado ligada a los robos, por sus efectos sedativo e hipnótico.

¹⁸ CASTAÑO, Isabel Arenas de. Y Veloza Gloria Stella. Contribución al Estudio Analítico de los alcaloides, En: Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. Bogotá, Colombia. No 26. Octubre de 1997. p. 55-57

Hay que recordar que los atracos en sí no son realizados con la escopolamina producida comercialmente, sino con preparaciones simples de distintas especies del género *Brugmansia* y *Datura*, por ejemplo una decocción, o extracción alcohólica y su posterior concentración.

Otra forma delictiva en que se la usa es en la adulteración de la cocaína, para reducir los costos los productores de cocaína, agregan escopolamina y atropina, alcaloides que no tienen valor en el mercado ilegal.

Sin embargo, la escopolamina no es un alcaloide del que se haya reportado efectos alucinógenos, es mas, las personas que han hecho pruebas psiconáuticas reportan experiencias desagradables, esto sumado a su alta toxicidad: 4 hojas en infusión pueden causar locura irreversible en una persona¹⁹, la hacen poco atractivo en el mercado ilegal de drogas psicoactivas.

En Colombia el porte de esta sustancia esta reglamentado por el Artículo 8, de la Ley 228 de 1995:

Porte de sustancias. El que en lugar público o abierto al público sin justificación porte escopolamina o cualquier otra sustancia semejante que sirva para colocar en estado de indefensión a las personas, incurrirá en el arresto de seis(6) meses a dieciocho(18) meses, salvo que la conducta constituya un hecho punible castigado con pena mayor.

Por lo cual la empresa debe tener todas los permisos necesarios para el transporte tanto de material vegetal como del producto, además necesita el permiso necesario para transportar algunos de los reactivos que se utilizan en el proceso.

Amparándose, en el marco legal, Colombia es uno de los países que tiene mejor definida su legislación respecto a las plantas medicinales, y en lo referente a la bioprospección.

Resolución 05078 del 30 de junio de 1992 de Ministerio de Salud:

¹⁹ GARCIA BARRIGA, Op. cit., p.29.

“NORMAS TÉCNICO – ADMINISTRATIVAS EN MATERIA DE MEDICINAS TRADICIONALES Y TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS”

Artículo Primero: Definir a las culturas médicas tradicionales como un conjunto de conocimientos, creencias, valores y comportamientos que se acostumbran ancestralmente en nuestras comunidades, para la prevención, diagnóstico, el tratamiento y la explicación de las enfermedades.

Artículo Segundo: Corresponde a las instituciones del sistema de Salud:

Incentivar la investigación, la recuperación, el respeto y la revalorización de las culturas médicas tradicionales y de las terapéuticas alternativas.

Diseñar e implementar mecanismos de interacción entre los servicios institucionales de salud, las culturas médicas tradicionales y las terapéuticas alternativas, sin menoscabo de ninguno de ellos, para la prestación de los servicios especialmente en el primer nivel de atención.

Artículo tercero: el ministerio de salud, promoverá y facilitará el intercambio de conocimientos entre los agentes de las culturas médicas tradicionales, el personal institucional de salud y de los centros de educación formal e informal.

Artículo quinto: el ministerio de salud promoverá la articulación al sistema de prestación institucional de servicios de salud de aquellos recursos y procedimientos de las culturas médicas tradicionales y las terapéuticas alternativas, que en cada región resulten como consecuencia de acuerdos entre autoridades de salud y los representantes de las comunidades.

En el desarrollo del Artículo anterior, las instituciones prestatarias de servicios de salud, podrán vincular profesionales con formación en las culturas médicas tradicionales y terapéuticas alternativas, buscando la complementación de los distintos saberes.

Teniendo en cuenta que la empresa trabaja con recursos naturales, que han sido usados durante años por diferentes etnias en Colombia, la siguiente resolución proporciona viabilidad al proyecto.

Ley 86 del 3 de junio de 1993:

“USO E INDUSTRIALIZACIÓN DE LA FLORA MEDICINAL”

Artículo primero. Definiciones:

Denominase planta medicinal toda especie vegetal que, sin perturbaciones toxicas, haya manifestado, en el uso tradicional propiedades favorables a la restauración de la salud.

Denominase plantas en su estado natural aquel en el cual se encuentran en la naturaleza, así las plantas con el objeto de facilitar su utilización terapéutica, hayan sido objeto de la aplicación de procedimientos farmacéuticos para obtener extractos o concentrados de las mismas. Por lo tanto, los concentrados o extractos de las plantas medicinales son productos naturales de aquellas y se denominan productos naturales de origen vegetal, extractos vegetales medicamentosos, medicamentos vegetales.

Denominase acciones farmacológicas principales o mayores las de los medicamentos de síntesis o de alta elaboración industrial y acciones coadyuvantes o menores las de los medicamentos vegetales o preparados vegetales medicamentosos, también llamados productos naturales de procedencia vegetal.

Artículo segundo: las acciones medicamentosas coadyuvantes representadas por los extractos vegetales o por formas farmacéuticas preparadas a base de los mismos tienen amplia utilidad en la medicina y la explotación industrial de la flora medicinal del País representa una significativa fuente de ahorro social. Por lo tanto los extractos de plantas medicinales, o productos naturales de procedencia vegetal tendrán por parte del Ministerio de salud un tratamiento totalmente diferente del de los medicamentos de síntesis química o alta elaboración industrial.

Artículo tercero: los extractos vegetales medicamentosos, medicamentos vegetales o productos naturales de procedencia vegetal

no tendrán registro sanitario sino inscripción sanitaria ante el Ministerio de Salud.

Artículo Sexto: Para hacer posible la competencia comercial del País en el medio internacional y en orden a la industrialización de su flora, los extractos vegetales medicamentosos podrán ser objeto de combinación de los mismos entre sí para constituir productos que lleven el nombre comercial o de patente; podrán así mismo ser anunciados en público y al cuerpo médico y ser vendidos en almacenes de productos naturales o en farmacias.

Con respecto al Artículo primero hay que recordar que el nivel de toxicidad de cualquier componente vegetal, esta determinado por la cantidad que sea consumida, por ejemplo la dosis letal o toxica viene representada en cantidad sobre kilogramo de peso de la persona, y que la mayoría de plantas tiene componentes tóxicos como por ejemplo: los frutos de la papa (*Solanum tuberosum*) que contienen solanina eran utilizados como enteógenos por los indígenas ecuatorianos, y la Nuez moscada (*Myristica fragans*) tiene contiene un alcaloide altamente psicoactivo.

La importancia y el uso de los recursos biológicos y genéticos, entre los cuales se encuentra el borrachero blanco, también tiene instrumentos legales que la sustentan.

El Artículo 7, reconoce y protege la diversidad étnica y cultural de la Nación.

El Artículo 95 numeral 8, establece la responsabilidad del estado y las personas en la protección de la riqueza natural y cultural de la Nación.

El Artículo 81, regula la salida e ingreso al País de los recursos genéticos.

El Artículo 79, recalca la obligación de proteger la diversidad e integridad del ambiente, y conservar las áreas de especial importancia ecológica.

El Artículo 80, acerca de planificar el aprovechamiento de los recursos naturales garantizando el desarrollo sostenible, y cooperar con otras naciones en la protección de ecosistemas en zonas de frontera para garantizar un ambiente sano.

Ley 99 de 1993, estableció el Sistema Nacional Ambiental (SINA), y nombro al Ministerio del Medio Ambiente (MMA) como rector de la política ambiental, en el Artículo 5 numerales 2, 20, 21 y 38, les asigno funciones como:

Organizar el inventario nacional de la biodiversidad y de los recursos genéticos nacionales.

Regular la obtención, uso, manejo, investigación, importación, exportación, así como la distribución y comercio de especies y estirpes genéticas de fauna y flora silvestre.

Regular la importación, exportación y comercio de material genético.

Ley 165 de 1994 ratifica el Convenio de Diversidad Biológica –CDB-, establecido en Río de Janeiro en 1992, que es un instrumento de derecho internacional que reconoce la soberanía de la Nación sobre los recursos genéticos, y obliga a los Países a establecer regímenes jurídicos que faciliten el acceso a los mismos, los Artículos 15, 16 y 19 son la base para establecer los contratos que posteriormente serán acogidos por la Decisión 391 de 1996, en ellos se establece:

Acceder a los recursos genéticos, sus productos derivados o componente intangible asociado (como el ADN)

Transferir tecnología para el desarrollo de las actividades de acceso.

Distribuir los beneficios derivados de la biotecnología desarrollada a partir de los recursos genéticos, productos derivados o los componentes intangibles asociados, suministrados por los países y comunidades.

Decisión 391 de 1996 que fue el primer régimen jurídico para regular el acceso a los recursos genéticos de una región y no sólo de un país, con esta decisión los países miembros del pacto andino o del acuerdo de Cartagena adoptaron un régimen legal para cumplir los compromisos adquiridos al suscribir el Convenio de Diversidad Biológica –CDB-. Otras iniciativas jurídicas como el régimen de acceso en Filipinas(Orden Ejecutiva No 247 de 1995) y la Ley de biodiversidad en Costa Rica(Ley 7788 de 1998) tienen un alcance limitado a las fronteras nacionales correspondientes.

Estos comentarios acerca de las leyes Tomados de Gabriel R. Nemoga, Marco Jurídico Sobre bioprospección en Colombia, en Aproximación al Estado Actual de la Bioprospección en Colombia²⁰, los Artículos citados proporcionan el sustento legal para el establecimiento de la empresa. El análisis financiero del proyecto se basa en los decretos 2649 y 2650 de 1993, que rigen la contabilidad en Colombia.

²⁰ MELGAREJO, L. M., J. SÁNCHEZ, A. CHAPARRO, F. NEWMARK, M. SANTOS – ACEVEDO, C. BURBANO Y C. REYES. Aproximación al estado actual de la bioprospección en Colombia Bogotá, 2002. 334p.—(Serie de Documentos Generales INVEMAR No. 10)

2. ESTUDIO DE MERCADO

2.1 CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

El producto que ofrecerá la empresa son gramos de bromhidrato de escopolamina empacada por gramos en papel aluminio, que se ofrecerán como producto intermedio para las la fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica.

Con 1 gramo de escopolamina se pueden preparar 666 parches para prevenir el mareo ocasionado por el movimiento, Transderm Scop[®], utilizado por sobre todo en áreas relacionadas con el buceo y la navegación.

2.2 USOS Y BENEFICIOS

El bromhidrato de escopolamina es utilizado en la industria farmacéutica para la preparación de medicamentos.

La escopolamina en su forma de bromhidrato es utilizada principalmente como antiemético es decir para el control del mareo por movimiento. Un ejemplo de ello es Transderm Scop[®], que es uno de los productos de mayor distribución en el mercado, y uno de los que tiene mayor aceptación, su presentación consiste en unos parches diseñados para adherirse en la parte anterior de la oreja, esta presentación produce inconvenientes en actividades como por ejemplo el buceo, por lo cual se comercializa otras presentaciones como inyecciones y comprimidos para su administración por ejemplo Vorigeno[®], otras utilidades son antiespasmódico, y midriático. En el área de la farmacéutica veterinaria se utiliza por sus propiedades antiespasmódicas.

La ampliación del mercado de la empresa en un futuro depende de la diversificación de los productos, una posibilidad importante para el producto es la producción de N-Butilbromhidrato de escopolamina, que es utilizado en productos como Buscapina[®], que es utilizada como antiespasmódico.

2.3 FORMAS DE PRESENTACIÓN

El bromhidrato de escopolamina como producto intermedio para la industria farmacéutica comprende presentaciones pequeñas de 5 gramos en envases de vidrio, de un kilogramo en bolsas fabricadas a base de polímeros, en bultos medianos de 20 kilogramos, tambores de fibra de vidrio para 25 kilogramos, o bultos de 40 kilogramos.

La forma de presentación escogida depende principalmente de la empresa productora, y se basa principalmente en la protección de la luz y la humedad al producto.

En la empresa el empaque seleccionado son 1 gramos de bromhidrato de escopolamina en empaque de aluminio, y caja de cartón para su transporte.

2.4 PRODUCTOS DE COMPETENCIA EN EL MERCADO

En este apartado se tiene en cuenta no el bromhidrato de escopolamina sino los productos que son elaborados con el, ya que si la venta de estos productos es alta se asegura la producción de bromhidrato de escopolamina.

En relación a su utilización como antiemético, en la actualidad se usan medicamentos anticolinérgicos como la escopolamina, también están los antihistamínicos como el dimenhidrinato muy conocido en su forma comercial como Dramamine[®], y la meclizina en su forma comercial antivert 25[®], Meclicot[®], Dramamine II[®], también se utilizan medicinas homeopáticas como la Nuex Vomica, Tabacum, Petroleus, Cocculus. Curas caseras como el jengibre, pulseras que hacen presión sobre los puntos de acupuntura, además de lo anterior se recomiendan antiepilépticos como Epamin[®] o el antiparkinsoniano Stugeron[®]. En caso de mareos severos de varios días se utiliza una mezcla de ampliactil[®] mas Atropina[®].

En el caso del mareo cinético los factores que determinan su solución son muchos desde el estado anímico de la persona, su organismo, su alimentación anterior al viaje, y muchos mas. En todo caso no hay una cura universalmente aceptada por lo cual cada uno de los productos siempre tendrá su nicho de mercado.

2.5 MERCADO OBJETIVO

El bromhidrato de escopolamina como producto intermedio tiene su nicho de mercado en la industria farmacéutica, gran parte de esta industria se desarrolla a escala global, por lo cual es importante determinar los mecanismos de contacto con empresas compradoras, publicidad y zonas con condiciones especiales de comercio.

Existen empresas reconocidas en el mundo que fabrican productos que tienen como sustancia esencial la escopolamina. Por ejemplo BOEHRINGER INHELGEIM o MEDIPLAN FARMACY.

En el comienzo el mercado objetivo de la empresa estará compuesto por las empresas de farmacéutica veterinaria colombianas, se seleccionó 20 empresas de las avaladas por el ICA en buenas practicas de manufactura (BPM) el 2005, estas 20 empresas se encargan de la elaboración de productos farmacéuticos sólidos, 6 empresas dedicadas a la elaboración de productos semisólidos, 7 dedicadas a la producción de soluciones líquidas y 6 empresas encargas de acondicionamiento secundario de los productos farmacéuticos.

Con el tiempo, después de la recuperación de la inversión se puede ampliar el mercado al exterior vendiendo el producto por kilogramos, utilizando precios competitivos.

2.6 ANÁLISIS DE LA DEMANDA

El método para calcular una parte de la demanda anual del producto escopolamina es conocer la demanda de un producto que tenga como principio esta sustancia.

Para realizar el calculo se opto en primer lugar por una encuesta a empresas farmacéuticas ubicadas en todo el mundo, se hicieron 50 encuestas en total utilizando Internet para contactar estas empresas, la respuesta no fue buena, ni aceptable para utilizar estos resultados, cerca del 90% de las empresas encuestadas no respondieron o respondieron con publicidad.

El formato 1 para la encuesta tuvo mayor respuesta que el formato 2, a pesar de ser el segundo mas concreto y fácil de responder. Ver anexo E.

La siguiente opción fue determinar la demanda de un producto que contenga escopolamina como Transderm Scop, teniendo en cuenta que esta es solo una parte de la demanda total mundial.

Transderm Scop[®] de MEDIPLAN FARMACY contiene 1.5mg de bromhidrato de escopolamina en cuatro tabletas, con un valor de USD \$81, facilitado por PHARMACY CENTER.

Según Cleary y Beskar²¹ la demanda de Transderm Scop para el año 2000 fue de 12 millones de dólares, para el 2001 de 14 millones de dólares, y para el 2002 de 17 millones de dólares.

La proyección de ventas anuales de Transderm Scop para el año 2005 es la siguiente:

Figura 3 Demanda de escopolamina



²¹ CLEARY, Dr GARY W. Y BESKAR, EMILE. Transdermanl and Transdermal – like Delivery System Opportunities. Bussines briefings: PHARMATECH 2004, citado en: www.bbriefings.com/pdf/PT04_4_cleary.pdf

2.7 ANÁLISIS DE LA OFERTA

La escopolamina tiene varios oferentes en el mercado, existen diferentes empresas que fabrican este producto en alguna de sus formas comerciales.

ALKALOIDS OF AUSTRALIA produce en forma continua escopolamina extraída a partir del *Hyoscyamus niger*, hay otras empresas no especializadas en el producto en sí o que solo lo distribuyen como SCIENCE LAB, VOIGT GLOBAL DISTRIBUTION, ACROSS, BOEHRINGER INHELGEIM, MATRIXSWITZERLAND, YICK-VIC, es muy complicado conocer el nivel de oferta que tienen estas empresas en el mercado, sin embargo, hay empresas como YICK-VIC que no vende cantidades inferiores a 100 kilogramos, y ACROSS que vende cantidades de 5 gramos, entre tanto BOEHRINGER distribuye presentaciones de hasta 25 kilogramos.

2.8 PERSPECTIVAS DEL MERCADO

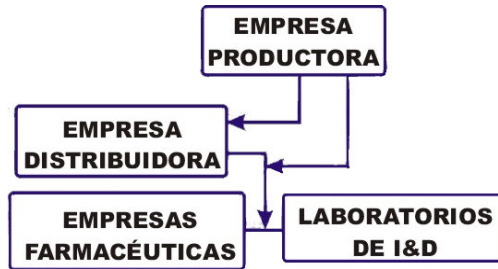
La planta de procesamiento se diseñará para una producción de 4 kilogramos / año debido a la cantidad de materia prima necesaria, la ventaja que se tiene respecto a otras empresas extranjeras es la facilidad de distribución en la zona andina que no tienen otras empresas.

La relación con los clientes de la empresa es muy importante, y una de las políticas de la empresa debe ser estar en contacto con sus clientes en el extranjero, para esto es necesario la búsqueda de canales eficaces para la distribución en un futuro del producto final.

2.9 CANALES DE DISTRIBUCIÓN

La distribución del Bromhidrato de escopolamina en el mercado se realiza generalmente a través de distribuidores, también hay que tener en cuenta empresas que fabrican su propia materia prima como BOEHRINGER INHELGEIM.

Figura 4 Canales de distribución para el Bromhidrato de escopolamina



La empresa contará con una persona que debe utilizar los medios posibles para lograr contactos con empresas nacionales e internacionales quienes en el momento, o en un futuro cercano puedan utilizar el bromhidrato de escopolamina en la elaboración de productos o en investigación y desarrollo.

2.10 ESTRATEGIAS DE MERCADO

-Precio. Los precios que ofrecerá la empresa al consumidor final serán los mismos o menores a los que ofrecen las compañías productoras que ya están consolidadas la ventaja sobre estas empresas radica principalmente en los gastos de envío, una empresa de la región andina tiene que pagar un menor monto en gastos de envío debido a la cercanía de la empresa, el precio estimado para la venta de bromhidrato de escopolamina es de \$120'000'000 de pesos colombianos que corresponde a USD \$50538, un valor relativamente bajo teniendo en cuenta que otras empresas venden el producto a USD \$67340.

-Publicidad. Se utilizara cuatro medios para la distribución de la publicidad de los productos de la empresa. Algunos de los elementos que se pueden utilizar para realizar la publicidad de la empresa son:

Radicación de una pagina web.

Correo electrónico directo a empresas del sector farmacéutico.

Comunicación vía telefónica con empresas interesadas.

Agentes de negocios para contactar directamente a empresas nacionales.

-Investigación y desarrollo. Implementación de un área de investigación en la cual se este mejorando constantemente la calidad del producto final, y un área de

desarrollo de nuevas presentaciones del producto final como butyl-n-bromide scopolamine, o methylbromide scopolamine.

-Alianzas estratégicas. A través del contacto con empresas farmacéuticas y debido a la cantidad de producción se pueden lograr alianzas con empresas interesadas en comprar toda la producción de la empresa durante determinado periodo de tiempo asegurando así los ingresos necesarios para financiar la producción.

-Control de calidad. La implementación de un control de calidad eficiente en la planta procesadora permite a los compradores tener confianza en el producto final, el uso de HPLC y técnicas elaboradas de control de calidad garantizan la producción de la empresa.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DE LA PRODUCCIÓN

La producción de la empresa se realizará en lotes de un kilogramo cada 3 meses completando 4 kilogramos año, el objetivo no cubrir la demanda sino entrar en el mercado con un producto de calidad, después con el tiempo aumentar la producción y la cobertura de la demanda.

3.2 CULTIVO

B. candida se siembra cada 3 x 3 metros, y cada 3 meses la planta ha recuperado la cantidad de material vegetal para una nueva recolección: 2 kilogramos, las plántulas jóvenes no aportan mucha cantidad materia prima por lo cual un tiempo prudente antes de la primera cosecha son de 6 meses a 1 año.

En el proyecto se trabaja con cuatro tipos diferentes de áreas cultivadas:

-Cultivares propios de la empresa. están dirigidos a abastecer la demanda de materia prima de la empresa durante sus primeros años, son cultivos ideales para la investigación y la exploración de nuevos métodos de cultivo, en la primera etapa de la empresa tienen una extensión de 4 hectáreas donde se pueden sembrar 4356 plántulas que en un periodo de 6 meses a 1 año producirán 2 kilogramos de material vegetal por cada planta, y en adelante cada tres meses se puede cosechar la misma cantidad de material vegetal. Así la capacidad por cosecha es de 8712 kilogramos, en total 34848 kilogramos al año.

-Cultivos de propietarios asociados. gracias a la experiencia lograda en los cultivares de la empresa el personal técnico tendrá la capacidad de entrenar nuevos productores de materia prima que son imprescindibles en el momento de una deficiencia de materia prima debida a:

Aumento de la producción inmediata.

Cultivares afectados por plagas.

Cultivares afectados por cambios climáticos.

Necesidad de plántulas para siembra en nuevos cultivos.

-Cultivos para el control de erosión y protección de fuentes de agua. el desarrollo sostenible es eje vital para el mantenimiento de una empresa de este tipo, y la siembra del material vegetal en la categoría de bosque protector productor permite pensar en una interacción del hombre con la naturaleza más amable, y en la disponibilidad de los recursos naturales por mas tiempo. Teniendo en cuenta la capacidad de *B. candida* como retenedor de agua, se puede utilizar en la protección de taludes, regeneración de zonas afectadas por la erosión, cerca viva para evitar el tránsito por áreas inestables, entre otros.

-Unidos a cultivos de otras plantas como barrera alelopática para evitar infestaciones por plagas. *B. candida* tiene propiedades alelopáticas ya reconocidas actúa como atrayente para algunas variedades de insectos y repelente para otras, sembrada en forma de cerca viva alrededor de algunos cultivos reduce el riesgo de infestación de plagas, en el Corregimiento de “El Encano” Municipio de San Juan de Pasto se ha sembrado asociado a cultivos de papa (*Solanum tuberosum*). Además la cerca viva por su altura impide la exposición de los cultivos a brisas de bajas temperaturas.

3.3 COSECHA

La recolección debe realizarse basándose en ciertos criterios.

No dañar plantas jóvenes.

Utilizar herramientas que faciliten el corte del material vegetal sin dañar los tallos.

No recolectar material vegetal muy húmedo, ni recolectar en días lluviosos.

No recolectar material vegetal de plantas enfermas.

No recolectar partes del vegetal que estén dañadas.

No recolectar material vegetal que haya caído por factores naturales al suelo.

No cortar el tallo de las plantas.

Utilizar canastillas para la recolección del material vegetal.

3.4 TRATAMIENTO POSCOSECHA.

Se debe pesar el material vegetal recibido, etiquetarlo con fecha, y número de serie, y se lleva lo mas pronto posible a la fase de secado, en este lapso de tiempo el material vegetal nunca debe quedar a la intemperie, ni en condiciones de humedad alta. En general el proceso desde el cultivo hasta el secado debe estar regido por las Buenas Prácticas de Agricultura. Ver Anexo F.

3.5 PROCESO

Como parte del desarrollo del trabajo de grado se realizó un análisis de laboratorio tanto cualitativo como cuantitativo del proceso, para determinar en primer lugar la posibilidad de obtener los metabolitos secundarios de escopolamina en laboratorio, Estudiar métodos obtenidos en la revisión bibliográfica, y realizar los cambios que sean necesarios para optimizar el proceso.

3.5.1 Práctica de campo.

-Selección y recolección del material vegetal. La parte de la planta seleccionada para la obtención de escopolamina es la hoja, que se puede recolectar periódicamente varias veces a lo largo del año a diferencia de las flores y frutos del vegetal.

No se recolectó hojas en mal estado, afectadas por plagas, enfermedades o muy pequeñas, se utilizó cuchillos afilados para el corte del material vegetal, se transportó en sacos bien aireados, se evitó recoger material vegetal del suelo y dañar el tallo de las plantas.

-Tratamiento poscosecha. Se transportó el material en sacos sintéticos bien aireados, el secado del material vegetal se realizó en la Ciudad de Pasto, utilizando el sistema de bandejas, a temperatura ambiente. El tiempo de secado comprendió un mes al cabo del cual se obtuvieron 0.521 kilogramos de material vegetal seco.

3.5.2 Fase de Laboratorio. De los métodos revisados en la bibliografía se seleccionó dos: el método propuesto por Sanabria, y el método propuesto para la extracción de alcaloides con sales de reacción ácida propuesto por Sharapin. Ver Anexo G.

Tipos de pruebas para la realización de los laboratorios son: pruebas exploratorias, pruebas cualitativas, y pruebas cuantitativas.

-Pruebas exploratorias. se determina la viabilidad del método, y los ajustes necesarios antes de la realización de laboratorios. Se realizan análisis cualitativos utilizando reactivos de Dragendorff y Mayer, muestra inicial 17 gramos.

-Pruebas cualitativas. confirma la viabilidad del proceso y se selecciona el método a utilizar en el funcionamiento de la empresa. Se realiza los laboratorios por triplicado, se realizan análisis cualitativos utilizando reactivos de Dragendorff y Mayer, muestra inicial 17 gramos.

-Pruebas cuantitativas. se determinan la cantidad de producción del metabolito de interés utilizando el método seleccionado. Se realiza laboratorios por triplicado, se realizan análisis cuantitativos, 50 gramos.

3.5.3 RESULTADOS.

Cuadro 4 Resultado pruebas exploratorias

	Dragendorff	Mayer
Sanabria		
Filtrado A	+++	++++
Filtrado B	+++	+++
Filtrado C	+	+
Filtrado D	-	-
Sharapin		
Capa Acuosa	+++	+++
Capa Orgánica	+++	-

Fuente: Esta Investigación.

Cuadro 5 Resultado pruebas cualitativas

Método	Prueba	Dragendorff	Mayer
Sanabria	Prueba No 1	+++	++++
	Prueba No 2	++++	++++
	Prueba No 3	++++	++++
Sharapin	Prueba No 1	+	-
	Prueba No 2	-	-
	Prueba No 3	+++	++++

Fuente: Esta Investigación.

Cuadro 6 Resultado pruebas cuantitativas

	Peso en gramos	Porcentaje	Miligramo/kilogramo	Desviación estándar	Varianza
Cantidad base libre	0.1167g	0.2334%	2334mg/Kg	0.0249	6.2×10^{-4}

Fuente: Esta Investigación

- Análisis pruebas exploratorias. En la Marcha científica propuesta por Sanabria se encontró que los alcaloides que contiene *B. candida* son solubles en cloroformo, en el punto del proceso en que se encuentran en mayor cantidad los alcaloides es en el filtrado B, la marcha científica para siguientes pruebas solo se realiza hasta este punto. Y en la marcha científica propuesta por Sharapin se encontró que el proceso de filtración debe ser realizado con mayor rapidez, y que debido al precio y volatilidad del diclorometano reemplaza por cloroformo.

-Análisis pruebas cualitativas. Se encontró que la presencia de alcaloides en el extracto final es mayor utilizando el método propuesto por Sanabria.

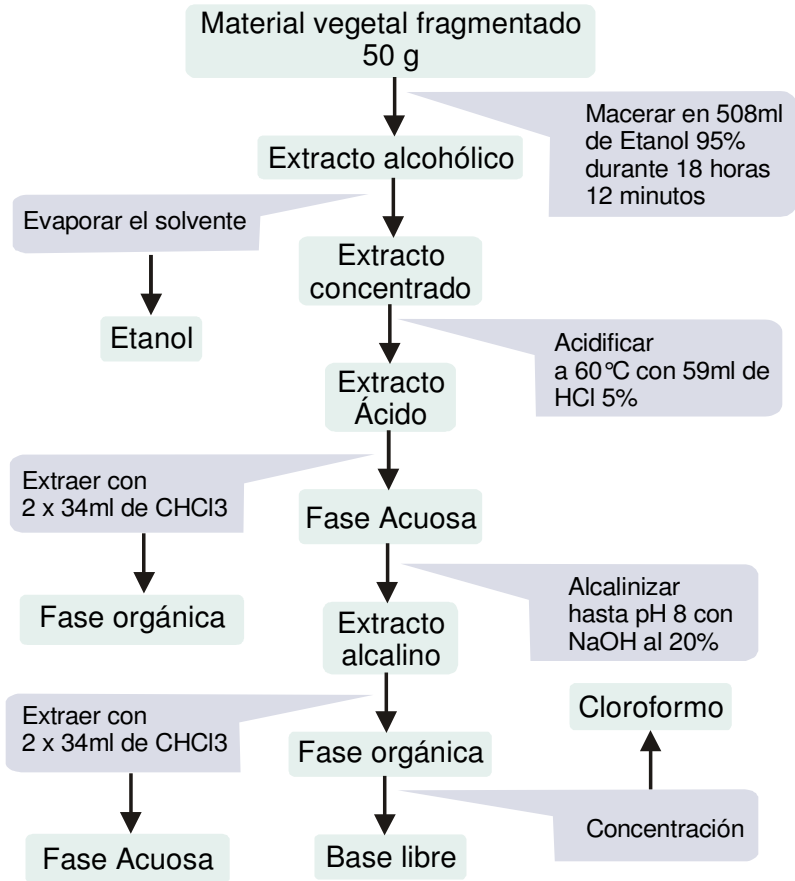
Como ajustes al proceso de extracción y teniendo en cuenta que el procedimiento de extracción debe diseñarse para una situación industrial, se ajusta al método de extracción de alcaloides con solventes miscibles con agua propuesto por Sharapin (Ver Anexo G). Los cambios son: reemplazo de un tamizado en vez de la filtración inicial para disminuir el tiempo del proceso, reemplazo de segunda filtración por una extracción con cloroformo, donde se eliminan las impurezas solubles en solventes miscibles en agua, se realiza la acidificación a temperatura ambiente.

Cuadro 7 Materiales y reactivos del proceso.

Actividad	Materiales	Reactivos
Maceración	Erlenmeyer	Etanol
Tamizado	Tamiz	
Recuperación de etanol	Destilación	
Acidificación	Beacker	HCl 5%
Extracción con cloroformo	Embudo de separación	CHCl_3
Alcalinización	Beacker, tornasol	NaOH 20%
Extracción con cloroformo	Embudo de separación	CHCl_3
Concentración	Mortero	

Fuente: Esta Investigación

Figura 5 Diagrama de flujo del proceso.



Cuadro 8 Características del proceso.

	Variables independientes	Variables dependientes	Factores
Maceración	Volumen etanol	Volumen extracto alcohol	Tiempo, Temperatura
Recuperación de etanol			Temperatura
Acidificación	Volumen HCl	Volumen extracto ácido	Tiempo, Temperatura
Extracción con cloroformo	Volumen CHCl ₃	Volumen fases	
Alcalinización	Volumen NaOH	Volumen extracto alcalino	Tiempo, Temperatura
Extracción con cloroformo	Volumen CHCl ₃	Volumen fases	
Concentración		Peso base libre	Temperatura

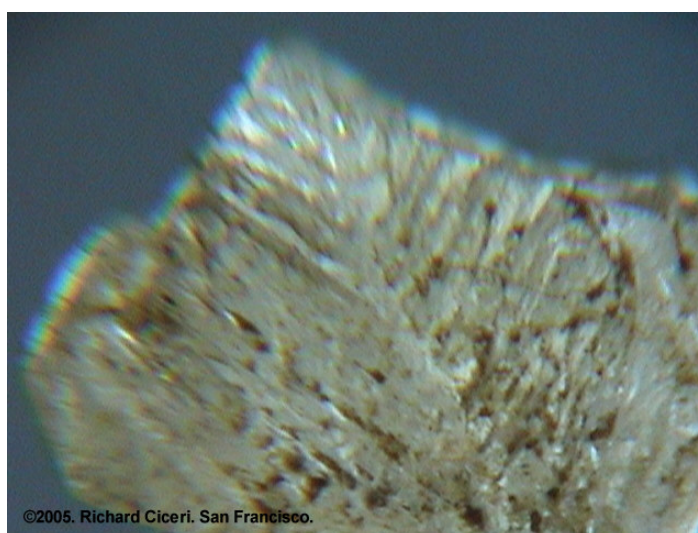
Fuente: Esta Investigación

-Pruebas Cuantitativas. En las plantas cultivadas en el Municipio de San Francisco, teniendo en cuenta las condiciones de recolección, se encuentra un porcentaje de alcaloides del 0.2334%, menor en relación al obtenido en la universidad nacional de 0.2870% y superior al obtenido por Mastandrea de 0.1136%.

Foto 3 Ampliación 10x de cristales de escopolamina obtenidos a partir de *B. candida* durante el desarrollo de la investigación.



Foto 4 Ampliación 40x de cristal de escopolamina obtenido a partir de *B. candida* durante el desarrollo de la investigación.



Se realizó una cristalización como complemento de la investigación. Utilizando el método propuesto por Castaño y Veloza se deja cristalizar la base libre obtenida a temperatura ambiente. Al cabo de 30 días aparecen los cristales de *B. candida*. El tamaño de los cristales hace difícil su medición con los equipos de planta piloto.

-Escalamiento del proceso. Se escala el procedimiento para producir 1 kilogramo de base libre, partiendo de la relación: 50 gramos de material vegetal seco producen 0.1167 gramos de base libre, para producir 1kilogramo de base libre se necesitan 429 kilogramos de material vegetal seco. La cantidad de ácido bromhídrico se calcula de la relación: 0.1mililitros de HBr para cristalizar 0.003 gramos de alcaloide, para cristalizar 0.1167 gramos se necesitan 3.89 mililitros de HBr.

Cuadro 9 Escalamiento del proceso

Operación	Reactivo	50 gramos de material vegetal seco	429 kilogramos de material vegetal seco
Maceración	Etanol comercial	508 mililitros	4358.64litros
Tamizado			
Recuperación etanol			
Acidificación	HCl 5%	59 mililitros	506.22 litros
Extracción con cloroformo	CHCl ₃	68 mililitros	583.44 litros
Alcalinización	NaOH 20%	17 mililitros	145.86 litros
Extracción con cloroformo	CHCl ₃	68 mililitros	583.44 litros
Concentración			
Cristalización	HBr 0.1N	3.89 mililitros	33.3762 litros
	Etanol comercial	1 mililitro	8.58 litros

Fuente: Esta Investigación.

3.6 BALANCE DE MATERIA Y ENERGÍA

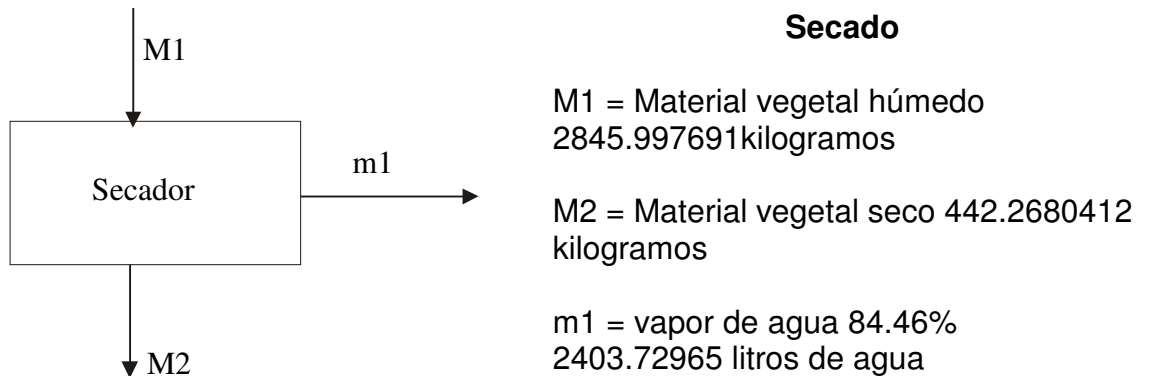
El proceso de obtención de bromhidrato de escopolamina se divide en 11 operaciones unitarias.

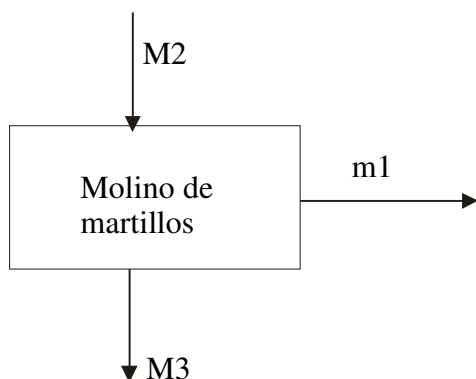
Cuadro 10 Relación operaciones unitarias - Unidad de proceso

Operación Unitaria	Unidad de proceso
Secado	Secador(cuarto de secado)
Fragmentación	Molino de martillos
Maceración	Percolador (con maya para tamizar)
Evaporación 1	Evaporador (1)
Acidificación	Tanque de reacción acidificación
Separación 1	Tanque de reacción extracción (1)
Evaporación 2	Evaporador (2)
Alcalinización	Tanque de reacción alcalinización
Separación 2	Tanque de reacción extracción (2)
Evaporación 3	Evaporador (2)
Cristalización	Evaporador rotatorio

Fuente: Esta Investigación.

-Balance de Materia. Para la realización del balance de materia se evalúa cada una de las operaciones unitarias para determinar la cantidad de material que se procesa en cada unidad de maquinaria.





Fragmentación

M2 = material vegetal seco 442.2680412 kilogramos

M3 = material vegetal seco fragmentado 429 kilogramos

m1 = pérdidas por equipo 3%
13.26804124 kilogramos

Maceración

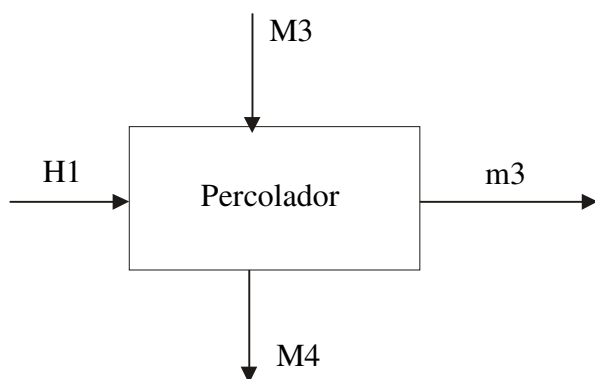
M3 = material vegetal seco fragmentado **429 kilogramos**

M4 = extracto alcohólico 4358.64 litros;
3484.73268 kilogramos de etanol

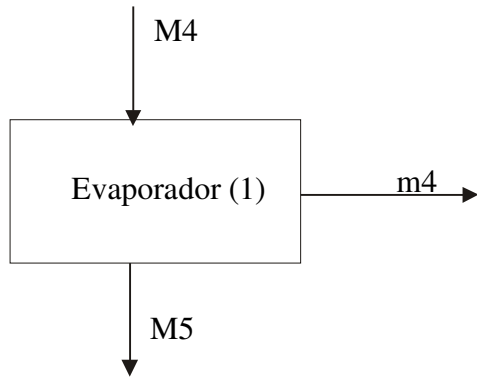
H1 = etanol comercial 4358.64 litros, densidad²² 0,7995 kilogramos / litro
Para compensar la cantidad de etanol que es absorbida por el material vegetal se humedece el material vegetal en una cantidad de etanol equivalente al 30% de su peso; 128.7 kilogramos de etanol; se agregan 160.9756098 litros de etanol

H1= 4519.61561 litros de etanol;
3613.43268 kilogramos de etanol

m3 = material vegetal agotado **557.7 kilogramos**



²² CONAE Comisión Nacional para el Ahorro de Energía, Ficha técnica: vehículos con etanol, México, 2002, citado en: www.conae.gov.mx, visitada 17 05 03.

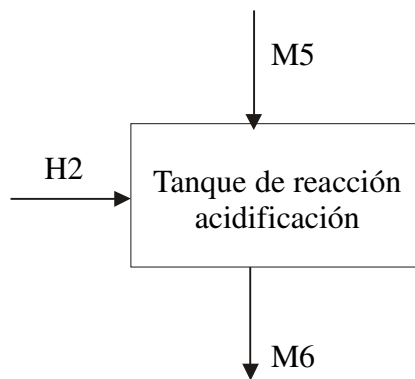


Evaporación 1

M4 = extracto alcohólico 4358.64 litros

M5 = extracto alcohólico concentrado 435.864 litros

m4 = etanol recuperado 90% 3922.776 litros

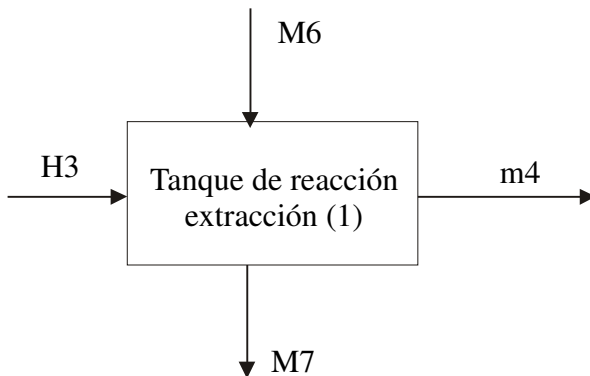


Acidificación

M5 = extracto alcohólico concentrado 435.864 litros

M6 = extracto ácido 942.084 litros

H2 = ácido clorhídrico 5% 506.22 litros



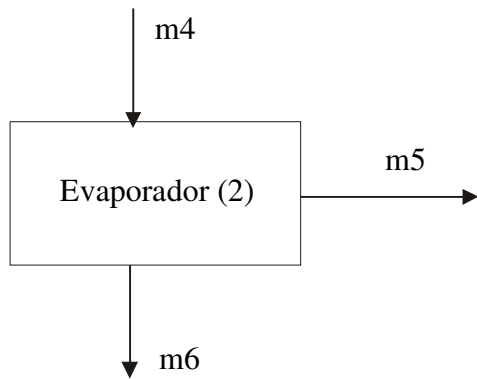
Separación 1

M6 = extracto ácido 942.084 litros

M7 = fase acuosa (1) 48.851% de la mezcla 745.2337292 litros

H3 = cloroformo 583.44 litros

m4 = fase orgánica (1) 51.149% de la mezcla 780.2902708 litros

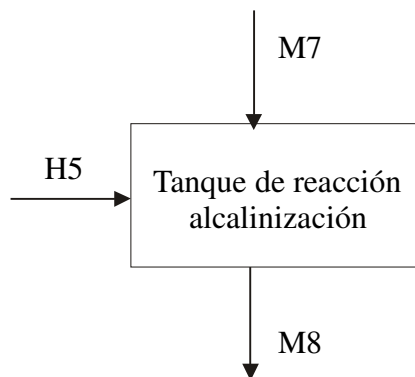


Evaporación 2

m4 = fase orgánica (1) 780.2902708 litros

m5 = residuos orgánicos 255.1942708 litros

m6 = cloroformo 90% 525.096 litros

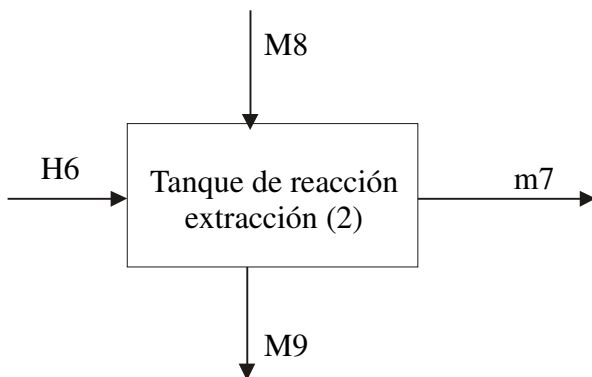


Alcalinización

M7 = fase acuosa (1) 745.2337292 litros

M8 = extracto alcalino 891.0937292 litros

H5 = hidróxido de sodio 20% 145.86 litros



Separación 2

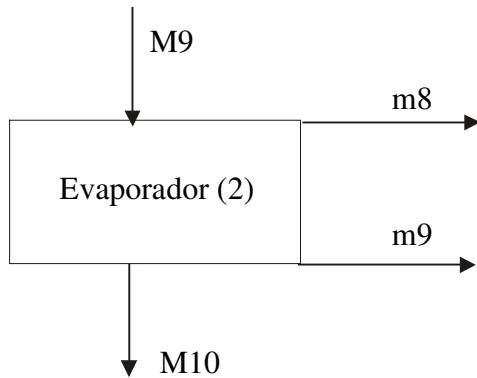
M8 = extracto alcalino 891.0937292 litros

M9 = fase orgánica (2) 51.149% de la mezcla 754.209257 litros

H6 = cloroformo 583.44 litros

m7 = fase acuosa (2) 48.851% de la mezcla 720.324472 litros

Evaporación 3



M9 = fase orgánica (2) 754.209257 litros;
densidad 1.254 Kg / litro = **945.7784083 Kg**

M10 = base libre **1 kilogramo**

m8 = cloroformo recuperado 90% 525.096
litros; densidad 1.48 kilogramos / litro =
cloroformo recuperado 90% **880.74208 Kg**

m9 = impurezas **64.0363283 Kg.** (pérdida de
22.3127917 kilogramos)

Cristalización

M10 = Base libre **1 kilogramo**

M11 = Bromhidrato de escopolamina
1.446248268 kilogramos

H7 = ácido bromhídrico 0.1N 33.3762
litros

H7 = 33.3762 kilogramos agua,
0.2700701 kilogramos ácido
bromhídrico.

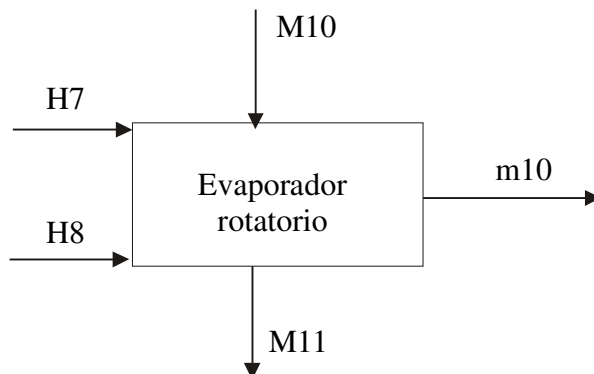
**H7 = ácido bromhídrico 0.1N
33.6462701 kilogramos**

H8 = etanol 8.58 litros, densidad²³
0,7995 kilogramos / litro; **6.85971
kilogramos**

m10 = impurezas, etanol, agua,
cloroformo **40.05973183 kilogramos**

peso molecular escopolamina = 303.06
gramos / mol

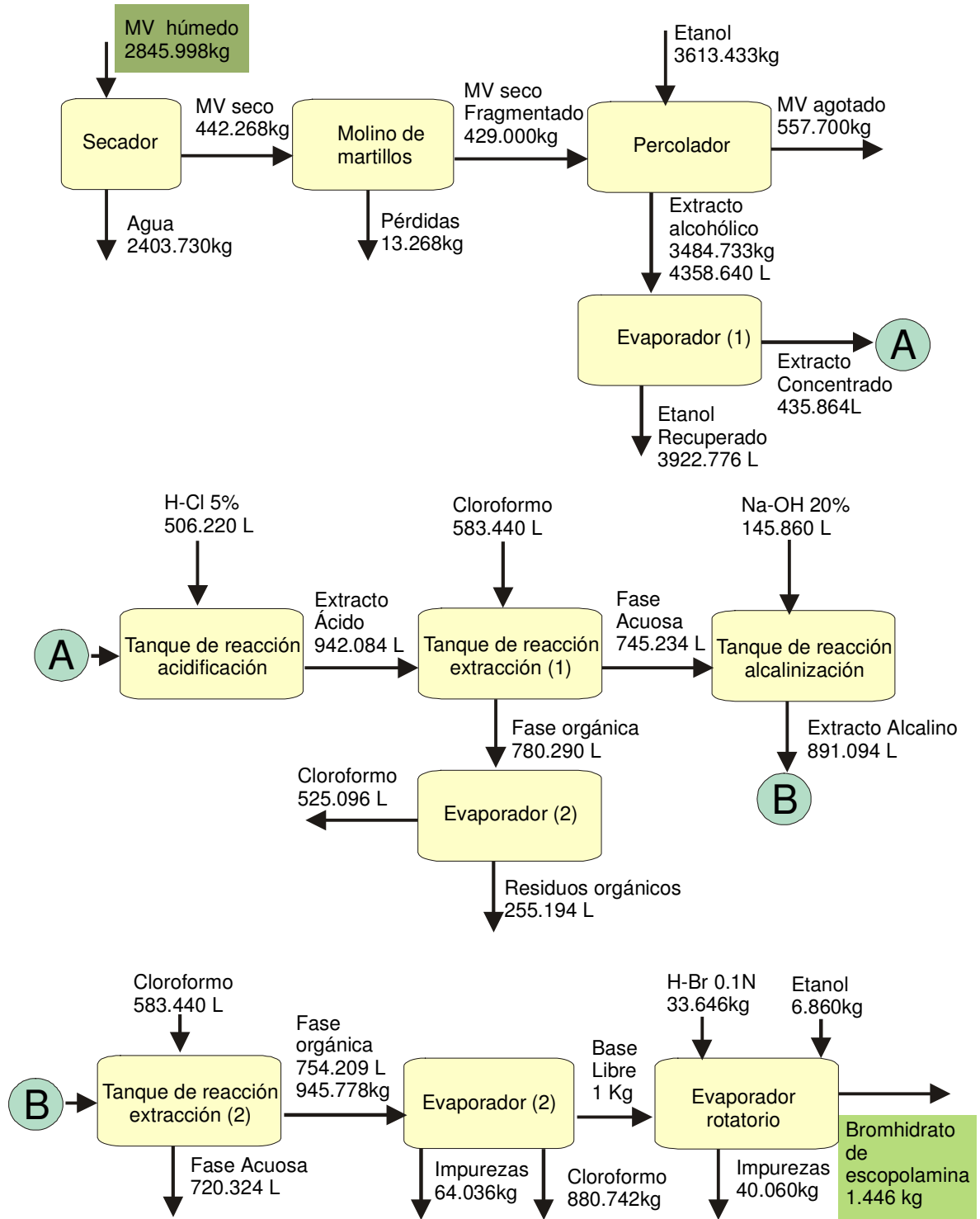
peso molecular bromhidrato de
escopolamina = 438.3 gramos / mol



²³ Ibíd., p. 59.

-Balance total de materia.

Figura 6 Balance de materia



-Balance de energía

-Intercambio de calor se experimenta en el área de secado donde:

2845.998 kg de B. candida contienen:

2845.998×0.8446 kg de agua = 2403.729 kg de agua en la mezcla

$2845.998 \times (1-0.8446) = 442.268$ kg de B. candida seca

la cantidad de agua removida = 2403.729 kg

el calor latente de evaporación = 2257 kJ/kg

el calor que es necesario suplir = 5425216.353 kJ aproximadamente 5.4×10^6 kJ

-Intercambio de energía en el área de fragmentación:

442.268 kg de B. candida seca para obtener

429 kg de material vegetal seco fragmentado y 13.268 kg de pérdidas.

Tiempo estimado = 1 hora.

Flujo = 442.268 kg /h

-Intercambio de energía en la maceración del material vegetal:

Calor absorbido por el proceso = despreciable = 0

Energía cedida por el proceso = despreciable = 0

-Intercambio de energía en la recuperación del alcohol.

$\Delta T = 70 \text{ }^\circ\text{C} - 13 \text{ }^\circ\text{C} = 57 \text{ }^\circ\text{C}$

Mezcla inicial = 4358.640 litros de extracto alcohólico

Mezcla final = 435.864 litros de extracto concentrado alcohólico

Mezcla removida = 3922.776 litros $\times \rho$ etanol = 3136.259 kg

Calor específico del etanol = 2.3 kJ / (kg $^\circ\text{C}$) [a 20 $^\circ\text{C}$]

$Q = m \cdot \Delta T \cdot C_p$

$Q = 3136.259 \text{ kg} \times 57 \text{ }^\circ\text{C} \times 2.3 \text{ kJ}/(\text{kg } ^\circ\text{C})$

$Q = 411231.334 \text{ kJ} =$ aproximadamente 4.1×10^5 kJ

- Intercambio de energía en acidificación:

Calor absorbido por el proceso = despreciable = 0

Energía cedida por el proceso = despreciable = 0

- Intercambio de energía en separación 1:

Calor absorbido por el proceso = despreciable = 0

Energía cedida por el proceso = despreciable = 0

En el proceso se realiza una suave agitación del contenido con un motor, y hélice, que realizan un movimiento circular de 6 r.p.m.

- Intercambio de energía evaporación de fase orgánica 1:

$$\Delta T = 20^{\circ}\text{C} - 13^{\circ}\text{C} = 7^{\circ}\text{C}$$

Mezcla inicial = 780.290 litros; que contienen 583.440 litros de cloroformo

Mezcla final = 255.194 litros; que contienen 58.344 litros de cloroformo

Cantidad removida de cloroformo = 525.096 litros x $\rho_{\text{cloroformo}}$ = 777.142 kg cloroformo

Calor específico del cloroformo = 0.243 kcal/(kg °C)

$$Q = m \cdot C_p \cdot \Delta T$$

$$Q = (777.142\text{kg})(0.243 \text{ kcal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C}))(7^{\circ}\text{C})$$

$$Q = 1321.919 \text{ kcal}$$

$$Q = 5533552.934 \text{ J} = 5533.553 \text{ kJ}$$

- Intercambio de energía alcalinización:

Calor absorbido por el proceso = despreciable = 0

Energía cedida por el proceso = despreciable = 0

En el proceso se realiza una suave agitación del contenido con un motor, y hélice, que realizan un movimiento circular de 6 r.p.m.

- Intercambio de energía por separación 2:

Calor absorbido por el proceso = despreciable = 0

Energía cedida por el proceso = despreciable = 0

En el proceso se realiza una suave agitación del contenido con un motor, y hélice, que realizan un movimiento circular de 6 r.p.m.

- Intercambio de energía por evaporación fase orgánica 2:

$$\begin{aligned}\Delta T &= 20^{\circ}\text{C} - 13^{\circ}\text{C} = 7^{\circ}\text{C} \\ \text{Mezcla inicial} &= 945.778 \text{ kg} \\ \text{Mezcla final} &= 65.036 \text{ kg} \\ \text{Cantidad removida de cloroformo} &= 880.742 \text{ kg} \\ \text{Calor específico del cloroformo} &= 0.243 \text{ kcal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C}) \\ Q &= m \cdot C_p \cdot \Delta T \\ Q &= (880.742 \text{ kg})(0.243 \text{ kcal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C}))(7^{\circ}\text{C}) \\ Q &= 1506.157 \text{ kcal} \\ Q &= 6304.772.758 \text{ J} = 6304.773 \text{ kJ}\end{aligned}$$

- Cristalización:

$$\begin{aligned}\Delta T &= 70^{\circ}\text{C} - 13^{\circ}\text{C} = 57^{\circ}\text{C} \\ \text{Mezcla inicial} &= 6.860 \text{ kg} \\ \text{Mezcla Final} &= 0 \text{ kg} \\ \text{Mezcla removida} &= 6.860 \text{ kg} \\ C_p \text{ etanol} &= 2.3 \text{ kJ} / (\text{kg } ^{\circ}\text{C}) \\ Q &= m \Delta T C_p \\ Q &= (6.860 \text{ kg})(57^{\circ}\text{C})(2.3 \text{ kJ} / (\text{kg } ^{\circ}\text{C})) \\ Q &= 899.346 \text{ kJ}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Delta T &= 122^{\circ}\text{C} - 13^{\circ}\text{C} = 109^{\circ}\text{C} \\ \text{Mezcla inicial} &= 33.646 \text{ kg ácido bromhídrico} \\ \text{Mezcla Final} &= 1.446 \text{ kg} - 1 \text{ kg} = 0.446 \text{ aprox. Que reacciona con el bromhidrato} \\ \text{Mezcla removida} &= 40.060 \text{ kg} \\ C_p \text{ HBr} &= 0.75 \text{ kcal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C}) \\ Q &= m \Delta T C_p \\ Q &= (40.060 \text{ kg})(109^{\circ}\text{C})(0.75 \text{ kcal}/(\text{kg } ^{\circ}\text{C})) \\ Q &= 3274.905 \text{ kcal} \\ Q &= 13708.752 \text{ kJ}\end{aligned}$$

$$Q(\text{cristalización}) = 14608.098 \text{ kJ}$$

-Balance de energía total.

Cuadro 11 Balance de energía total

Operación	Energía utilizada	Energía eléctrica
Secado	5.4x10 ⁶ kJ	1500 Kw/h
Fragmentación		2 Kw/h
Evaporación(1)	4.1x10 ⁵ kJ	113.888 Kw/h
Evaporación(2)	5533.553 kJ	1.537 Kw/h
Evaporación(3)	6304.773 kJ	1.751 Kw/h
Cristalización	14608.098 kJ	4.058 Kw/h
Bombas de presión(6)		4.06 Kw/h
TOTAL		1627.294 Kw/h

Fuente: Esta Investigación

3.7 MAQUINARIA Y EQUIPO

-Cuarto de secado. Capacidad: 2845.997691 kilogramos de material vegetal húmedo por lote.

Características: el cuarto de secado debe estar diseñado para trabajar con 2846 kilogramos cada tres meses, el material vegetal húmedo a temperatura ambiente se seca en un mes, la capacidad del cuarto de secado debe ser de 950 kilogramos / mes. El cuarto de secado debe tener la capacidad para implementarse un sistema mecánico de secado si se aumenta la producción anual. El sistema de secado elegido es en bandeja, el tamaño de cada bandeja es 0,6 x 1, su base es de 0.5 x 1 metros, para contener 2 kilogramos de material vegetal.

Son necesarias 475 bandejas, y se distribuyen en 60 anaqueles con capacidad cada uno para 8 bandejas. Los tubos de los anaqueles tienen 3 cm de diámetro, además tienen ruedas en la parte inferior para facilitar su movimiento dentro y fuera del área de secado para labores como el lavado y el cargado del material vegetal. La bandeja mas alta se coloca a 1.59 m del suelo facilitando la labor de colocar y recoger las bandejas, la bandeja mas baja se encuentra a 1 m del suelo para evitar contaminación y aumento de humedad.

Figura 7 Diseño de bandejas para el cuarto de secado

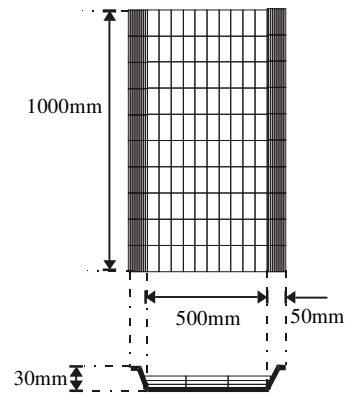
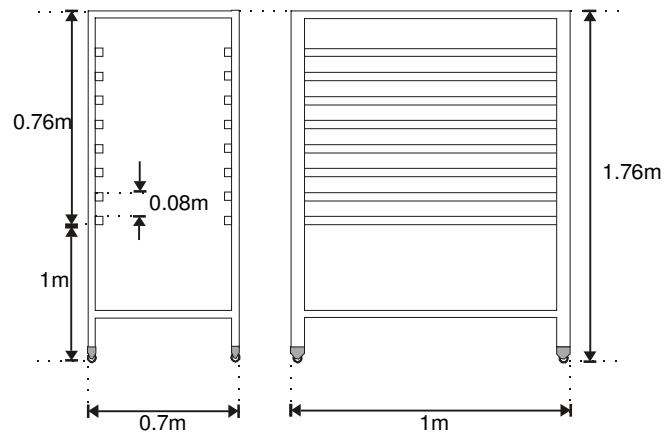
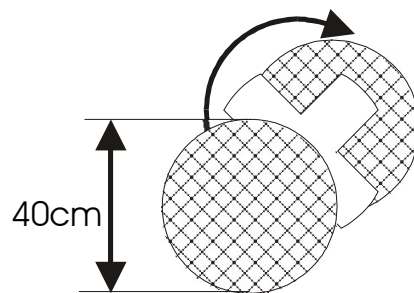


Figura 8 Diseño de anaqueles para bandejas en el cuarto del secado



En esta como en otras áreas de la planta se utilizan extractores de aire para controlar la humedad, y evitar carga del ambiente por sustancias toxicas.

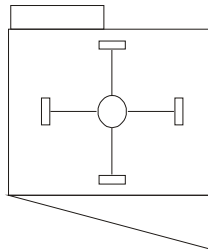
Figura 9 Extractores de aire eléctricos.



El material vegetal seco puede durar en buen estado un año, como otras plantas aromáticas.

-Molino de martillos. Capacidad: 500 kilogramos / hora (442.2680412 kilogramos de material vegetal por lote).

Símbolo:



-Percolador. Capacidad: 5448.3 litros, Percolador 429 kilogramos de material vegetal, Tanque: 4358.64 litros de extracto alcohólico + 25%

Material: acero inoxidable

Componentes: tanque para etanol y extracto alcohólico, percolador, Bomba de presión.

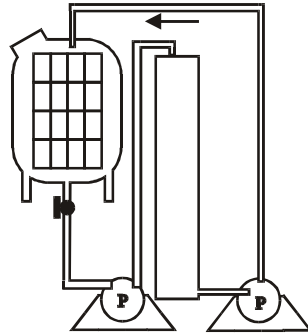
Características: tanque para etanol y extracto dimensiones internas: base 0.7 metros de radio, longitud de 3.54 metros. Al ubicar el tanque en posición horizontal mas bajo que el percolador permite la transferencia del extracto por gravedad.

Percolador dimensiones internas: base 0.5 metros de radio, altura 1.25 metros.

Percolador equipado con canastilla de malla, en la parte inferior tiene una malla que actúa como tamiz.

Bomba de presión flujo mínimo 10 pulgadas³ / minuto, presión de operación mínima 3000 psi, tamaño 0.5 metros de largo, 0.25 metros de ancho, 0.30 metros de alto. Estas características son para todas las bombas utilizadas en el proceso.

Símbolo:

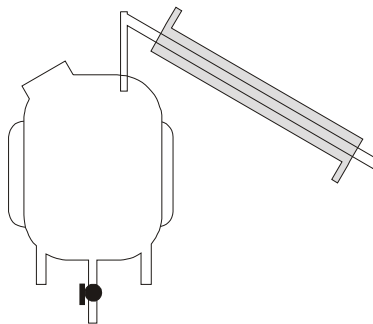


-Evaporador (1). Capacidad: 4358.64 litros de extracto alcohólico

Componentes: tanque, tubo de enfriamiento.

Características: se realiza extracción por 7 lotes de 622.7litros (+25% 779 litros)
Tamaño interior: 0.4 metros de radio de base, 1.56 metros de alto

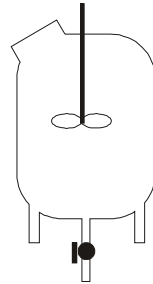
Símbolo:



-Tanque de reacción para acidificación. Capacidad: 1178 litros, 942.084 litros de extracto ácido +25%

Características: agitación, tamaño interior: 0.5 metros de radio de base x 1.50 metros de alto.

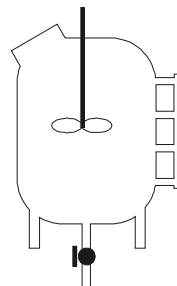
Símbolo:



-Tanque de reacción para extracción (1) y (2). Capacidad: 1907 litros, 942.084 litros extracto ácido + 583.44 litros cloroformo + 25%

Características: los dos tanques tienen la misma capacidad, Indicador de nivel que permite conocer el momento de separar las fases, agitación, liberador de presión, tamaño interno: 0.6 metros de radio de base x 1.69 metros de alto.

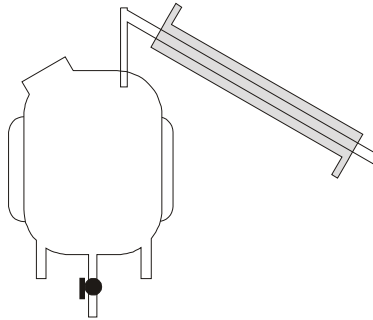
Símbolo:



-Evaporador (2). Capacidad: 975 litros, 780.2902708 litros de fase orgánica de la primera separación + 25%

Componentes: tanque, tubo de enfriamiento, tamaño interno: 0.5 metros de radio de base x 1.25 metros de alto.

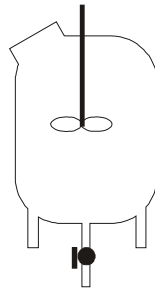
Símbolo:



-Tanque de reacción para alcalinización. Capacidad: 1114 litros, 891.0937292 litros de extracto alcalino + 25%

Características: agitación, tamaño interno: base 0.5 metros de radio, altura 1.5 metros

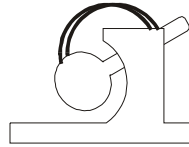
Símbolo:



-Evaporador rotatorio (rotavapor). Capacidad: 42 litros, 8.58 litros de etanol + 33.3762 litros ácido bromhídrico 0.1N

Características: debido al tamaño de la solución se debe reducir su cantidad evaporando un 76.19047619% en el evaporador (2), funciona con energía eléctrica, se trabaja por lotes de 2 litros, para 10 litros se necesitan 5 lotes, evaporación al vacío.

Símbolo:



-Caldera. Características: 10 HP de potencia

Determinada la capacidad de cada equipo se pudo dimensionar su tamaño para realizar el diseño de planta.

El área de proceso que es el lugar donde se va a instalar la mayoría de las máquinas debe tener la capacidad suficiente para alojar los equipos y permitir el desplazamiento de los operarios al interior de ella.

Cuadro 12 Tamaño de los equipos.

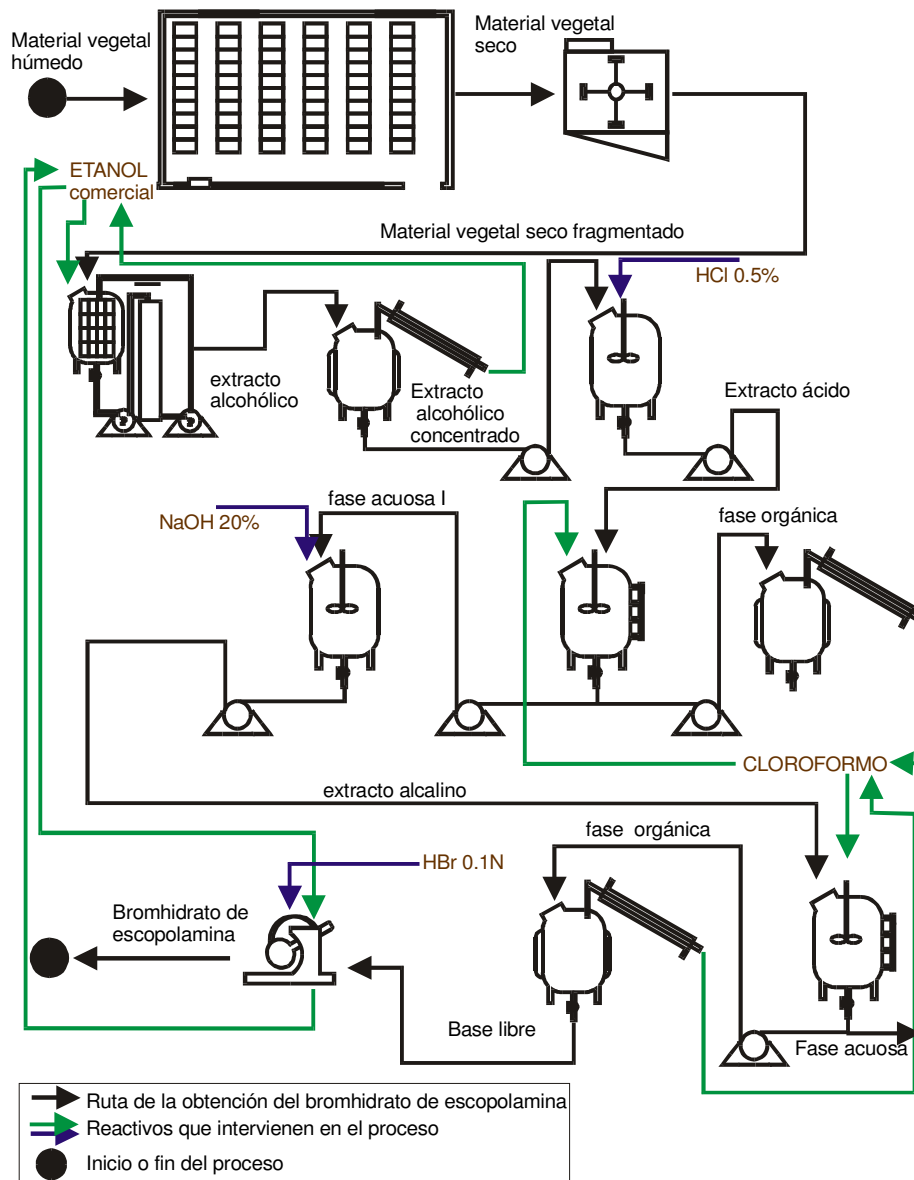
Equipo	Cantidad	Ancho(metros)	Largo(metros)	Alto(metros)
Cuarto de secado	1	10.50	15.80	2.10
Molino de martillos	1	0.70	1.00	1.30
Percolador	1	1.00	1.00	1.25
Tanque del percolador	1	1.40	3.54	1.40
Evaporador (1)	1	0.80	0.80	1.56
Tanque de reacción para acidificación	1	1.00	1.00	1.50
Tanque de reacción para extracción	2	1.20	1.20	1.69
Evaporador(2)	2	1.00	1.00	1.25
Tanque de reacción para alcalinización	1	1.00	1.00	1.50
Evaporador rotatorio	1	0.50	0.50	0.70
Caldera	1	1.50	1.50	1.50

Fuente: Esta Investigación

En el cuadro 11 se puede apreciar las dimensiones de cada uno de los equipos, entre tanto en la figura 24 (página siguiente) se puede observar el diagrama de flujo de materiales a través de los equipos seleccionados para el procesamiento.

El flujo de materiales al interior de la planta determina la disposición final de los equipos, y facilita el análisis de la distribución de planta.

Figura 10 Diagrama de flujo de materiales



3.8 PROGRAMA DE PRODUCCIÓN.

3.8.1 Producción general. La producción anual corresponde a 4 kilogramos por año de bromhidrato de escopolamina, se realizara por lotes cada tres meses en los que se produce un kilogramo de base libre.

Cuadro 13 Programa de producción anual

Actividad	Mes																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Cultivo	X							X			X			X			X
Cosecha						X			X			X			X		
procesamiento																	
Secado						X			X			X			X		
Proceso							X			X			X			X	

Fuente: Esta Investigación.

El área sombreada corresponde al periodo de producción anual. Los 6 meses anteriores es el tiempo de crecimiento de la planta antes de la primera cosecha, para el siguiente año de las labores de siembra se realizan en caso de que sean necesarias en etapas, por reemplazo de pequeñas partes del cultivo y pueden realizarse en cualquier época del año, de esta manera no se detiene la producción.

3.8.2 Producción por lote.

Cuadro 14 Tiempos del proceso.

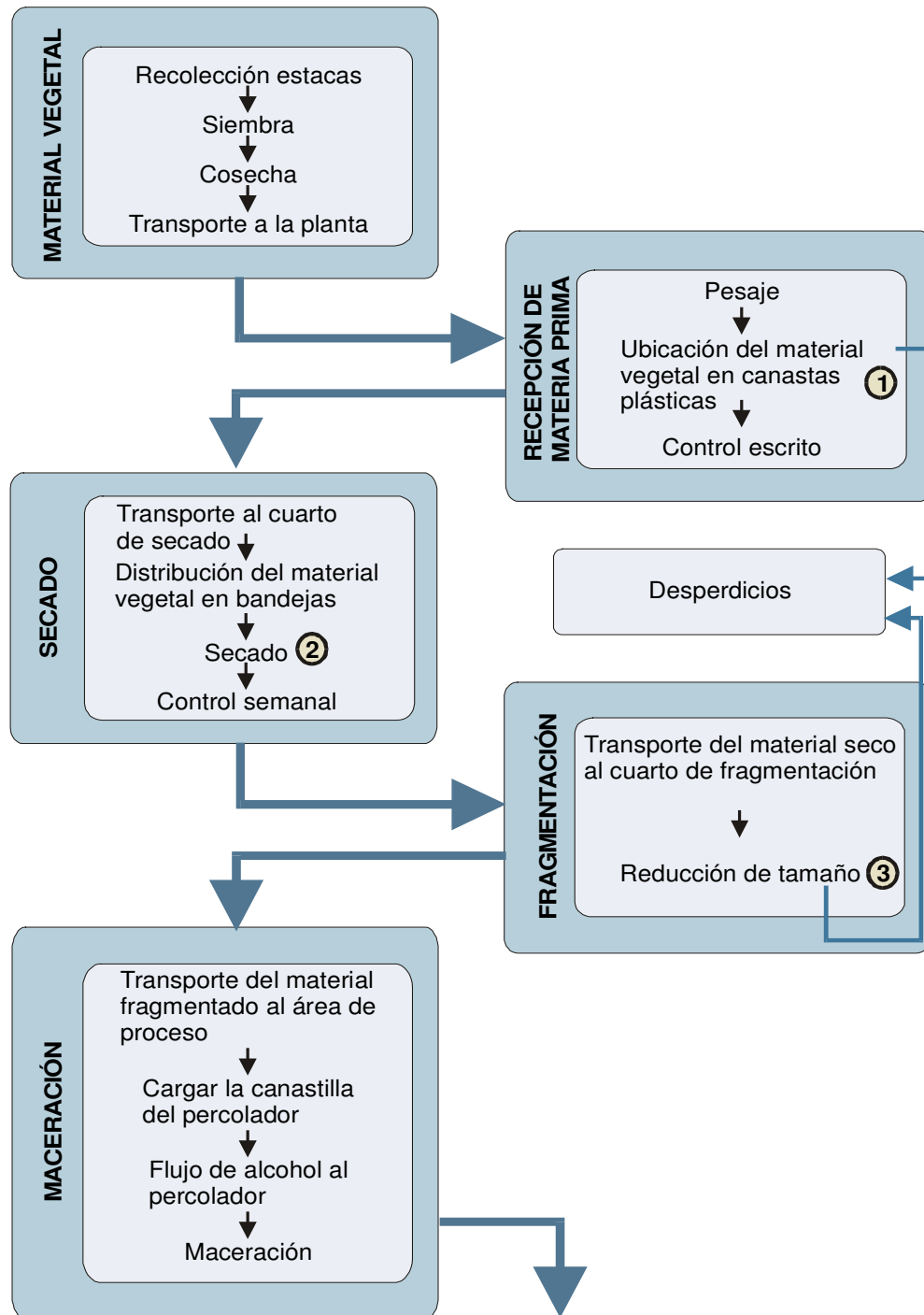
Operación	Actividad	Tiempo
Recepción de materia prima 55 minutos	Pesaje	30min
	Ubicación del material vegetal en canastas	20min
	Realizar control	5min
Secado 30 días 1 hora 40 minutos	Colocar el material vegetal en bandejas	60min
	Transporte de las bandejas al cuarto de secado	20min
	Secado	30días
	Llevar el material seco al cuarto de fragmentación	20min

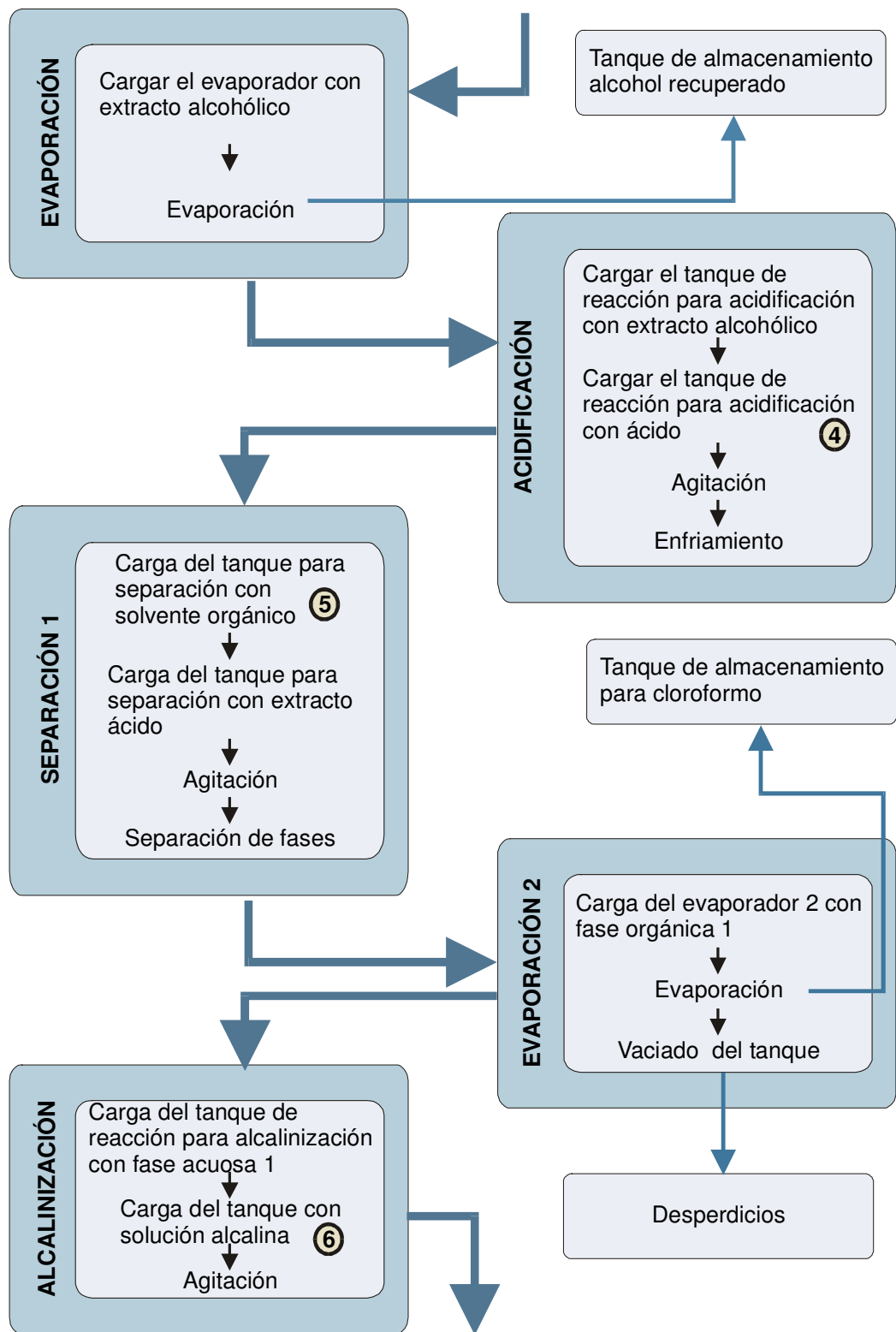
Operación	Actividad	Tiempo
Fragmentación 1 hora 20 minutos	Reducción de tamaño	60min
	transporte al cuarto de almacenamiento de materia prima	20min
Maceración 93 horas 30 minutos	Llevar el material al cuarto de procesamiento	20min
	Cargar la canastilla del percolador	30min
	Llenar el percolador con la primera carga etanol	10min
	Macerar	18h12m
	Vaciar el percolador	10min
	Llenar el percolador con la segunda carga	10min
	Macerar	18h12m
	Vaciar el percolador	10min
	Llenar el percolador con la tercera carga	10min
	Macerar	18h12m
	Vaciar el percolador	10min
	Llenar el percolador con la cuarta carga	10min
	Macerar	18h12m
	Vaciar el percolador	10min
	Llenar el percolador con la quinta carga	10min
	Macerar	18h12m
Vaciar el percolador	10min	
Evaporación 34 horas 3 minutos	Llenar el evaporador con la primera carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la segunda carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la tercera carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la cuarta carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la quinta carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la sexta carga	10min
	Evaporar	4h29min
	Enviar extracto al tanque para acidificación	10min
	Llenar el evaporador con la séptima carga	10min
	Evaporar	4h29min
Enviar extracto al tanque para acidificación	10min	
Transporte del etanol al almacenamiento	20min	

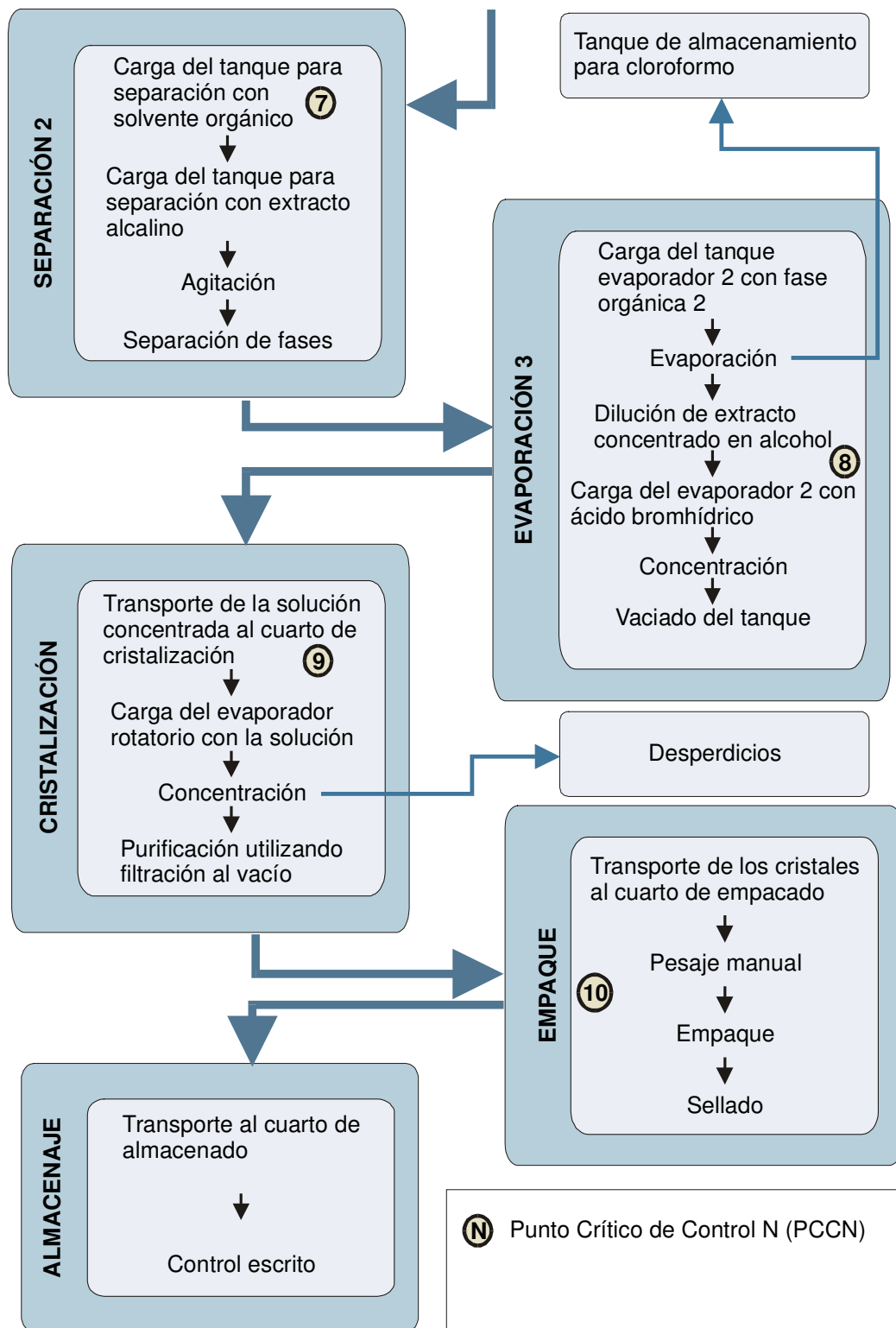
Operación	Actividad	Tiempo
Acidificación 35 minutos	Llenado de ácido clorhídrico	20min
	Agitación	15min
Separación 1 1 hora	Llenado del tanque con extracto ácido	10min
	Llenado del tanque con cloroformo	20min
	Agitación	15min
	Separación de fases	15min
Evaporación 2 4 horas 40 minutos	Llenado del tanque con fase orgánica 1	10min
	Evaporación	4 horas
	Transporte cloroformo al almacenamiento	20min
	Vaciado del tanque	10min
Alcalinización 45 minutos	Llenado del tanque con fase acuosa 1	10min
	Llenado del tanque con hidróxido de sodio	20min
	Agitación	15min
Separación 2 1 hora	Llenado del tanque con extracto ácido	10min
	Llenado del tanque con cloroformo	20min
	Agitación	15min
	Separación de fases	15min
Evaporación 3 10 horas	Llenado del tanque con fase orgánica 2	10min
	evaporación	4horas
	Disolución de la base libre en etanol	20min
	Llenado de ácido bromhídrico	20min
	Evaporación	5horas
	Vaciado del tanque	10min
Cristalización 5 horas 20 minutos	Transporte de solución al cuarto de cristalización	20min
	Evaporación primer lote	1hora
	Evaporación segundo lote	1hora
	Evaporación tercer lote	1hora
	Evaporación cuarto lote	1hora
	Evaporación quinto lote	1hora
Empacado 45 minutos	Transporte del bromhidrato de escopolamina	20min
	Pesaje	10min
	Empaque	10min
	Sellado	5min
Almacenaje 20 minutos	Transporte al cuarto de almacenamiento	20min
Tiempo Estimado	36 días 11 horas 53 minutos	

Fuente. Esta Investigación.

Figura 11 Diagrama de flujo del proceso industrial







3.9 REACTIVOS.

En el funcionamiento de la fábrica es necesario el uso de diferentes reactivos para la obtención del producto final. Algunos reactivos son utilizados en diferentes partes del proceso por tal motivo se puede realizar su recuperación, este procedimiento aumenta el tiempo de la fabricación pero su beneficio se ve reflejado en la parte económica del proyecto.

Para la cristalización del material vegetal se necesitan 8.58 litros de etanol este reactivo es recuperado después de la maceración del material vegetal.

Por ejemplo en la cantidad de cloroformo recuperada equivale al 90% por lo tanto para la próxima extracción se necesita adquirir solo el 10% del total calculado para dicha extracción.

Cuadro 15 Reactivos Utilizados en el primer lote de producción.

Reactivo	Cantidad	Reactivo comercial	Cantidad
C ₂ H ₅ OH comercial	4699.6400 Litros	C ₂ H ₅ OH comercial	4699.640 Litros
HCl 5%	506.2200 Litros	HCl Absoluto	25.311 Litros
NaOH 20%	145.8600 Litros	NaOH	29.172 Litros
CHCl ₃	641.7840 Litros	CHCl ₃	641.784 Litros
HBr 0.1N	33.3762 Litros	HBr	0.270 Kilos

Fuente: Esta Investigación.

La cantidad de reactivo a comprar es mayor debido a posibles pérdidas accidentales, esta aumento corresponde al 10%. Para los siguientes lotes la cantidad de etanol a comprar corresponde al 30%, 1409.892 litros, y para el cloroformo 30%, 192.536 litros, los demás reactivos deben adquirirse en la misma cantidad para todos los lotes.

3.10 CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad en la industria farmacéutica es más estricto que en industrias de otro tipo debido al destino final, y el peligro potencial que representan para el consumidor los errores en dosificación de estos productos. El programa de control

de calidad se enfoca en la inspección del equipo, y la inspección en el laboratorio de control de calidad. Mientras la inspección del equipo se restringe a revisiones de higiene, limpieza, y mantenimiento mecánico, la inspección en laboratorio tiene en cuenta factores mas difíciles de evaluar. La guía para inspecciones de laboratorios de control de calidad farmacéutica emanada de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)²⁴, se toma como base para realización de control de laboratorios de control de calidad en la empresa. El documento completo se puede leer en el Anexo H. Aparte de la reglamentación de los procedimientos en el laboratorio de control de calidad es necesario realizar normalización con HACCP un Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (PCC), para garantizar la inocuidad del proceso.

Cuadro 16 Análisis puntos críticos de control HACCP

Ítem	P C C	Ubicación	Riesgos	Límite crítico
1	PCC1	Recepción de materia prima	Contaminantes	1Kg/100Kg
2	PCC2	Secado	Putrefacción del material vegetal	0 unidades de hojas afectadas /1Lote
3	PCC3	Fragmentación	Temperatura en el molino	<10minutos en molino
4	PCC4	Acidificación	Contaminación por llenado del tanque con ácido	0 partículas por lote
5	PCC5	Extracción con solventes 1	Contaminación por llenado del tanque con el solvente	0 partículas por lote
6	PCC6	Alcalinización	Contaminación por llenado del tanque con solución alcalina	0 partículas por lote
7	PCC7	Extracción con solventes 2	Contaminación por llenado del tanque con solvente	0 partículas por lote
8	PCC8	Evaporación 3	Contaminación por llenado de alcohol y de ácido	0 partículas por lote
9	PCC9	Cristalización	Contaminación durante el transporte al cuarto de cristalización	<10minutos de exposición al medio ambiente
10	PCC10	Empacado	Contaminación durante el proceso de empacado	<15minutos de exposición al medio ambiente

Fuente: Esta Investigación.

²⁴ U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA)/ CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, Guía para la inspección de laboratorios de control de calidad farmacéutica , 1993, last updated: Abril 20, 2001 En: www.fda.gov/cder/index.html

Cuadro 17 HACCP actividades

Ítem	Punto crítico de control	Medidas
1	PCC1	Restringir la entrada de productores al área de recepción. Seleccionar una persona que controle visualmente el material vegetal. En lo posible realizar separación por gravedad o tamizado para eliminar piedras y arena.
2	PCC2	Verificación visual del material vegetal cada día para identificar focos de infección.
3	PCC3	Cronometrar el tiempo de molienda.
4	PCC4	Mantener asepsia total en el área de proceso.
5	PCC5	Mantener asepsia total en el área de proceso.
6	PCC6	Mantener asepsia total en el área de proceso.
7	PCC7	Mantener asepsia total en el área de proceso.
8	PCC8	Mantener asepsia total en el área de proceso.
9	PCC9	Evitar demoras innecesarias en el transporte del concentrado al cuarto de cristalización.
10	PCC10	Agilizar los procesos de pesado, empaque y sellado.
11		Registro escrito de todas las anomalías y cambios al proceso.

Fuente: Esta Investigación.

ICONTEC, ISO9000(en el cuidado de la materia prima), como otras certificaciones permiten a la empresa ofrecer mayor calidad a sus clientes, por lo cual es beneficioso que durante la operación de la planta se hagan esfuerzos reales por obtener este tipo de avales. El laboratorio de la planta debe contar con los instrumentos de laboratorio necesarios, y un sistema HPLC para realizar el análisis total de los componentes de la muestra, de manera eficaz, y segura.

3.11 DISEÑO DE PLANTA.

El diseño de planta es determinar la distribución de áreas de trabajo y equipo que sea la más económica, además, de segura y cómoda para los empleados. La información requerida es el producto bromhidrato de escopolamina, el volumen a producir 1 kilogramo por lote y el diagrama de flujo de operaciones con equipo.

Cuadro 18 Áreas de la planta

Ítem	Área	Tipo	Equipos
A	Áreas involucradas directamente con el proceso		
A1	Recepción de materia prima	Seca	Bascula 250 Kg.
A2	Cuarto de secado	Seca	Secador Anaqueles ventilador
A3	Área de fragmentación	Seca	Molino
A4	Área de proceso	Húmeda	Percolador Tanques de reacción evaporadores
A5	Área de cristalización	Seca	Evaporador rotatorio
A6	Área de Empacado	Seca	Empaques Balanza 1 kilogramo
A7	Área de almacenamiento	Seca	Estantes
A8	Control de calidad	Seca	Balanza 250g
B	Áreas involucradas indirectamente con el proceso		
B1	Cuarto de herramientas	Seca	Herramientas cultivo Herramientas recolección Herramientas proceso
B2	Cuarto de reactivos	Seca	Tanques para reactivos Tanque para combustible
B3	Área de lavado de herramientas	Húmeda	Lavamanos
B4	Caldera	Seca	Caldera
C	Áreas administrativas		
C1	Oficina	Seca	Escritorio, Computador, Sillas
C2	Oficina de control de procesos	Seca	Computador, Escritorio, Sillas
D	Áreas de recreación y otros		
D1	Cafetería	Seca	Estufa, Lavaderos Mesas y sillas
D2	Área de descanso	Seca	Mesa de ajedrez(opcional) Mesa de ping pong(opcional)
D3	Baños	Húmeda	Lavamanos Inodoro
D4	Enfermería	Seca	Botiquín Camilla
D5	Vestidores	Seca	Casilleros
D5	Celaduría	Seca	Silla

Fuente: Esta Investigación.

Los criterios sobre los cuales se diseña la planta física de la empresa son el movimiento de materiales y operarios al interior de la fábrica:

Figura 12 Movimiento de materiales entre áreas de la fábrica

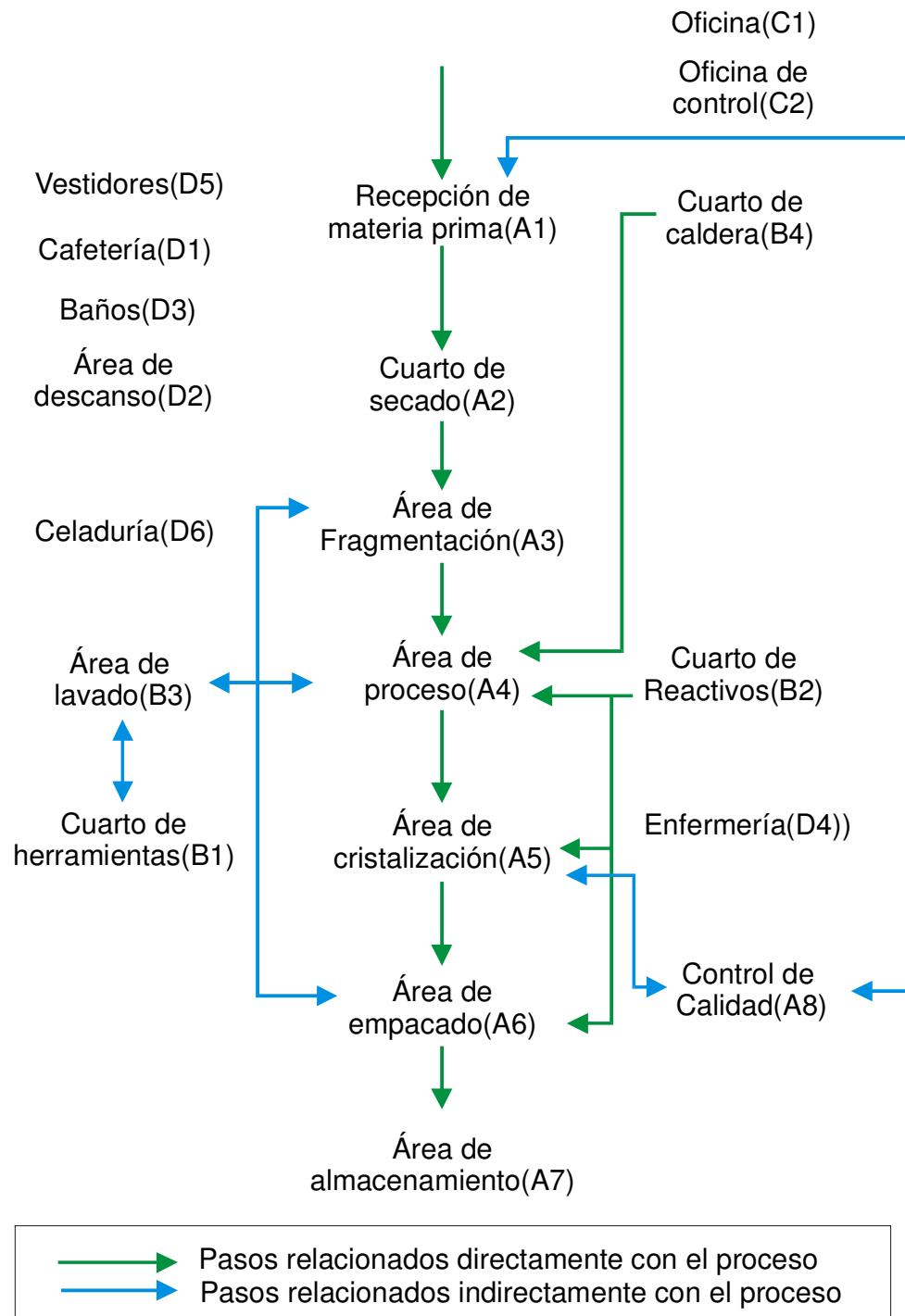


Figura 13 Movimiento de operarios entre áreas de la fábrica

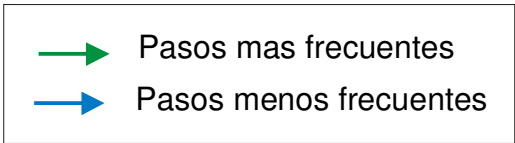
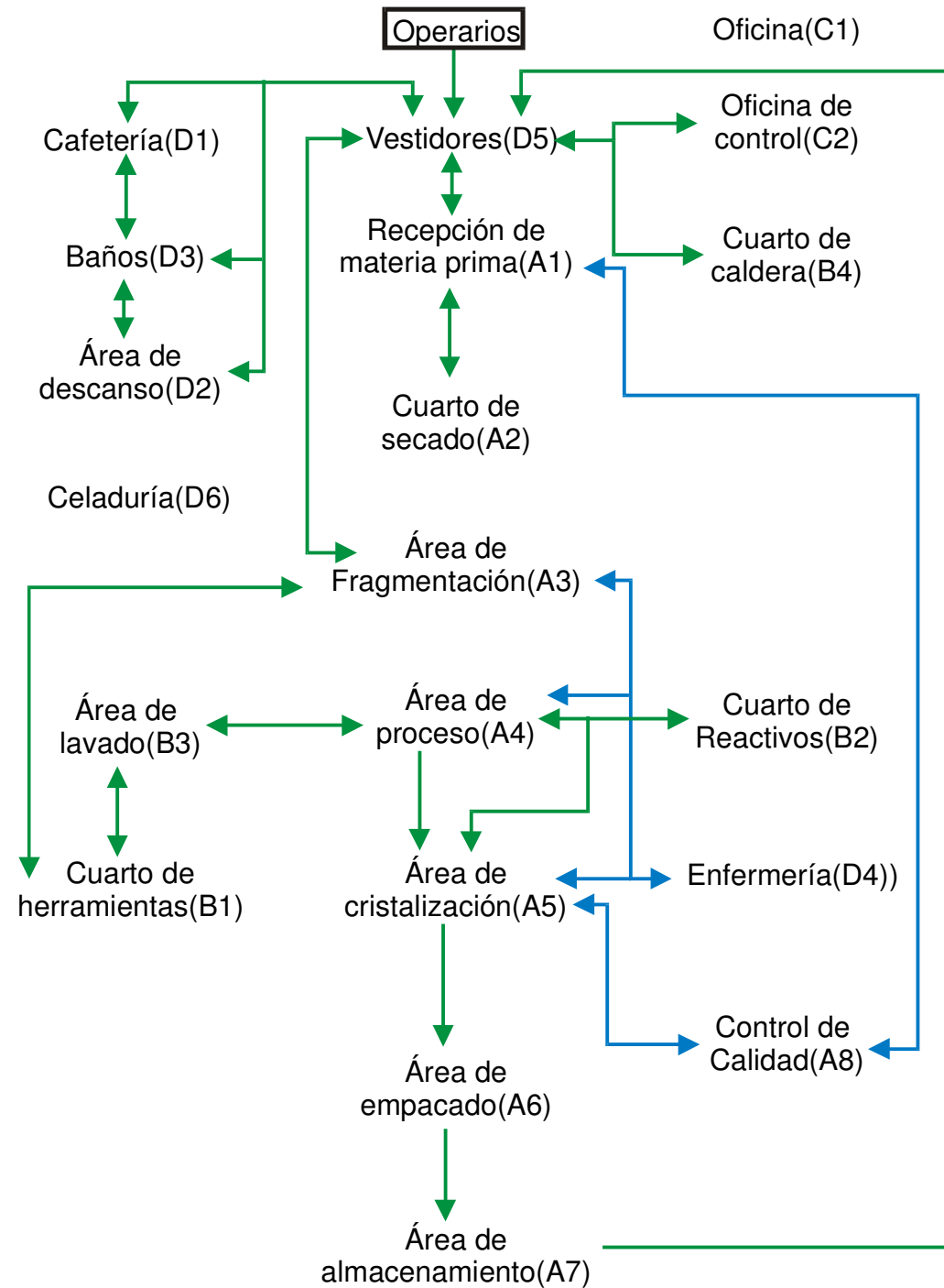
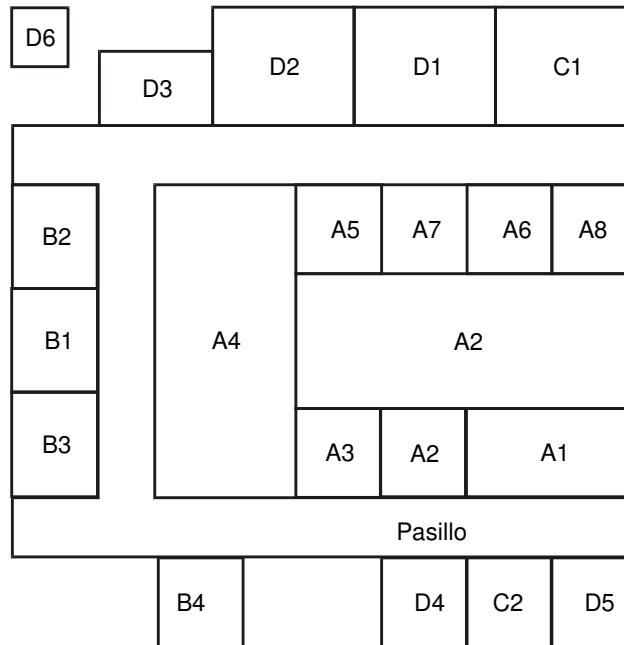
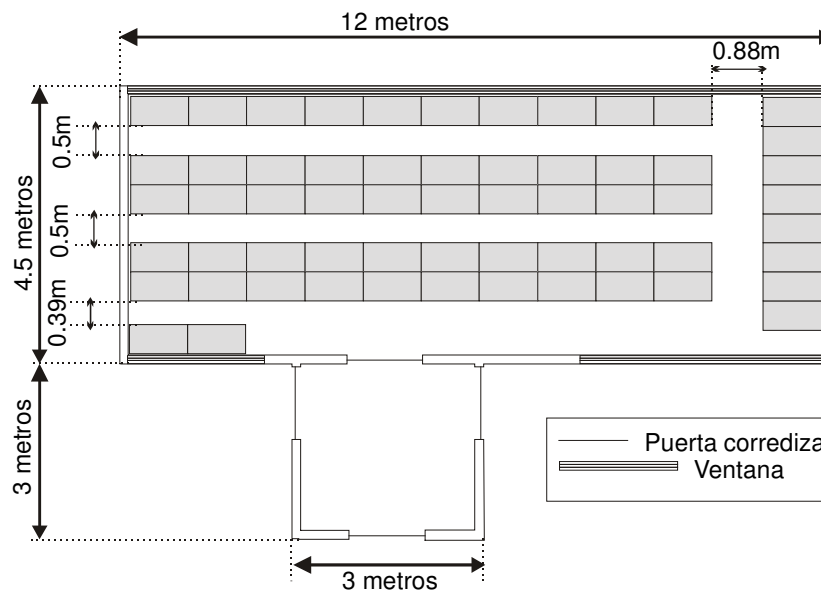


Figura 14 Distribución en planta



El área de secado se divide en dos áreas en la primera mas pequeña se mantiene el material vegetal por entrar y por salir. En el área mayor es donde se ubican las bandejas de secado.

Figura 15 Distribución del cuarto de secado



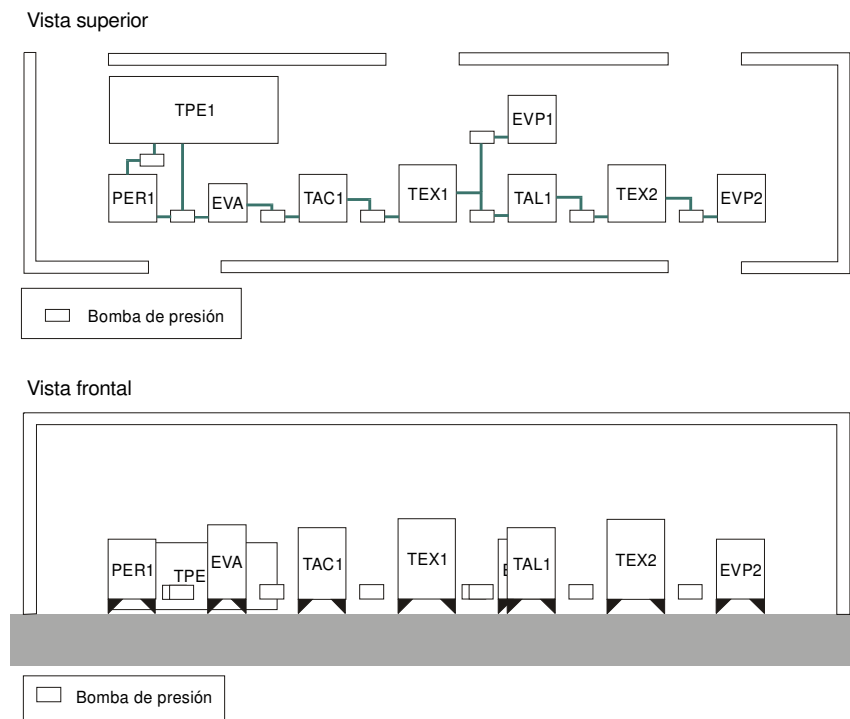
El área de proceso contiene diferentes equipos en su interior para determinar su tamaño se calcula el área que ocupan los diferentes equipos y su distribución.

Cuadro 19 Tamaño de los equipos pertenecientes al área de proceso.

Equipo	Ítem	Ancho(m)	Longitud(m)	Alto(m)
Percolador	PER1	1.00	1.00	1.25
Tanque del percolador	TPE1	1.40	3.54	1.40
Evaporador (1)	EVA	0.80	0.80	1.56
Tanque de reacción para acidificación	TAC1	1.00	1.00	1.50
Tanque de reacción para extracción	TEX1	1.20	1.20	1.69
	TEX2	1.20	1.20	1.69
Evaporador(2 y 3)	EVP1	1.00	1.00	1.25
	EVP2	1.00	1.00	1.25
Tanque de reacción para alcalinización	TAL1	1.00	1.00	1.50
Bomba(8 unidades)	B	1.75	3.50	0.30

Fuente: Esta Investigación.

Figura 16 Disposición de equipo en el área de proceso.



De esta manera los equipos ocupan 7.2 metros de largo y 2.6 metros de ancho. Con esta información se puede determinar las medidas de la fábrica:

Cuadro 20 Tamaño de las áreas de la fábrica

Ítem	Área	Largo(m)	Ancho(m)	Alto(m)
A1	Recepción de materia prima	6.0	3.0	3.5
A2	Cuarto de secado	12.0	4.5	4.0
	Área pequeña	3.0	3.0	3.5
A3	Área de fragmentación	3.0	3.0	3.5
A4	Área de proceso	5.0	10.5	4.0
A5	Área de cristalización	3.0	3.0	3.5
A6	Área de empaçado	3.0	3.0	3.5
A7	Área de almacenamiento	3.0	3.0	3.5
A8	Control de calidad	3.0	3.0	3.5
B1	Cuarto de herramientas	3.0	3.5	3.0
B2	Cuarto de reactivos	3.0	3.5	3.0
B3	Área de lavado de herramientas	3.0	3.5	3.0
B4	Caldera	3.0	3.0	3.0
C1	Oficina	5.0	5.0	3.0
C2	Oficina de control de procesos	3.0	3.0	3.0
D1	Cafetería	5.0	5.0	3.0
D2	Área de descanso	5.0	5.0	3.0
D3	Baños	4.0	2.5	3.0
D4	Enfermería	3.0	3.0	3.0
D5	Vestidores	3.0	3.0	3.0
D6	Celaduría	2.0	2.0	2.5
	Pasillo	2.0	54.5	3.0
	Total planta	444 metros cuadrados		

Fuente: Esta Investigación

Aparte de estas áreas existen auxiliares que complementan la infraestructura, un área de tratamiento de aguas, una bodega grande para insumos, reactivos, dos casetas de celaduría mas, y parqueadero.

3.12 SEGURIDAD INDUSTRIAL

Este es un tema extenso que puede ser abordado desde diferentes puntos de vista, el objetivo de este tema es ofrecer un mínimo de normas de seguridad que

permitan el trabajo al interior de la empresa, con el desarrollo de las operaciones rutinarias en la fábrica, pueden determinarse otros posibles factores de riesgo para la salud de los trabajadores. Como complemento en el Anexo J.

Primero la empresa debe cumplir los preceptos de salud ocupacional adoptados de la resolución 001016 del 31 de marzo de 1989 por los Ministerios de Trabajo y Seguridad Social y de Salud y las demás que la modifiquen, además de la legislación colombiana sobre la materia.

Todos los empleadores públicos, oficiales, privados, contratistas y subcontratistas están obligados a organizar y garantizar el funcionamiento de un programa de salud ocupacional.

El programa de salud ocupacional consiste en la planeación, organización, ejecución y evaluación de las actividades de Medicina preventiva, Medicina del Trabajo, Higiene Industrial y Seguridad Industrial. Cada empresa debe tener su propio programa y sólo es permitido compartir recurso, pero nunca un programa puede comprender a dos empresas.

Elaborar un panorama de riesgos para obtener información sobre estos en los sitios de trabajo de la empresa, que permita su localización y evaluación. Dar especial importancia al riesgo que presenta el contacto con los reactivos químicos utilizados en la planta.

Establecer y ejecutar las modificaciones en los procesos u operaciones, sustitución de materias primas peligrosas, encerramiento o aislamiento de procesos, operaciones u otras medidas, con el objeto de controlar en la fuente de origen y en el medio, los agentes de riesgo.

Estudiar e implantar los programas de mantenimiento preventivo de las máquinas, equipos, herramientas, instalaciones locativas, alumbrado y redes eléctricas.

Inspeccionar periódicamente las redes e instalaciones eléctricas locativas, de maquinaria, equipos y herramientas, para controlar los riesgos de electrocución y los peligros de incendio.

Delimitar o demarcar las áreas de trabajo, zonas de almacenamiento y vías de circulación y señalizar salidas de emergencia, resguardos y zonas peligrosas de las máquinas e instalaciones.

Organizar y desarrollar un plan de emergencia teniendo en cuenta las siguientes ramas:

- a. Rama preventiva.
- b. Rama Pasiva o estructural.
- c. Rama Activa o control de emergencias.

-Dotación La toxicidad al interior del área de proceso de la planta hace necesario el uso de dotación especial para los operarios:
Mascaras de protección para intoxicaciones aéreas.
Overol, guantes, botas para evitar intoxicaciones por contacto directo.
También para el trabajo en la fábrica es necesario el uso de cascos siempre, y guantes de acero, y carnaza para algunas actividades.

-Instalaciones Las áreas administrativas, Cafetería, Sala de juegos, deben tener sus entradas principales hacia el exterior de la planta, para evitar posibles focos de contaminación, la posición de la planta debe enfrentar estas áreas a la corriente de viento. En la zona donde se instalará la planta el viento fluye generalmente de oriente a occidente.

-Movimiento de empleados. Los empleados deben permanecer el menor tiempo posible en las áreas de procesamiento de la empresa.
Se debe restringir en lo posible el paso de empleados y materiales del pasillo a las áreas de procesamiento.

-Áreas y peligros potenciales.

Cuadro 21 Áreas, peligros potenciales, Señalización.

Ítem	Área	Peligros potenciales	Señalización
A1	Recepción de materia prima	Contaminación por aire.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación.

Ítem	Área	Peligros potenciales	Señalización
A2	Cuarto de secado	Contaminación por aire.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación.
A3	Área de fragmentación	Contaminación por aire. Explosión.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación. Usar guantes de acero obligación. Peligro de incendio.
A4	Área de proceso	Contaminación por aire. Contaminación por contacto.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación. Usar guantes obligación.
A5	Área de cristalización	Contaminación por aire. Contaminación por contacto.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación. Usar guantes obligación.
A6	Área de empacado	Contaminación por aire.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación.
A7	Área de almacenamiento		Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación.
A8	Control de calidad	Contaminación por aire. Contaminación por contacto.	Nombre. Dirección del proceso. Usar mascara obligación. Usar guantes obligación.
B1	Cuarto de herramientas	Golpes.	Nombre. Usar casco obligación.
B2	Cuarto de reactivos	Incendio. Contaminación por aire. Contaminación por contacto.	Nombre. Usar mascara obligación. Usar guantes obligación. Peligro incendio. Cada tanque de almacenamiento de reactivos debe ir acompañado de su respectiva señalización según el reactivo que contenga.

Ítem	Área	Peligros potenciales	Señalización
B3	Área de lavado de herramientas	Contaminación por contacto. Caídas por piso resbaloso.	Nombre. Usar casco obligatorio. Piso Resbaloso información. Usar guantes obligatorio. Usar botas obligatorio.
B4	Caldera	Incendio.	Nombre. Peligro incendio. Usar casco obligatorio.
C1	Oficina		Nombre.
C2	Oficina de control de procesos		Nombre.
D1	Cafetería		Nombre.
D2	Área de descanso		Nombre.
D3	Baños	Caídas por piso resbaloso.	Nombre. Piso resbaloso información.
D4	Enfermería		Nombre. Primeros auxilios.
D5	Vestidores		Nombre.
D5	Celaduría		Nombre.
	Tratamiento residuos	Contaminación por aire.	Nombre. Usar mascara obligatorio.
	Bodega	Incendio	Nombre. Peligro incendio.

Fuente: Esta Investigación.

La señal si es informativa se encierra en un rectángulo para la empresa de 25 x 50 centímetros, si es de peligro serán triangulares y su tamaño de 50 cm de lado, si es una señal de obligación se encerrara en un círculo de 50cm de diámetro.

Cuadro 22 Colores de las señales y su significado.

Ítem	Color de la señal	Significado	Contraste
1	Rojo	Peligro, parada, prohibición e Información sobre incendios	Blanco
2	Amarillo	Riesgo, advertencia, peligro no inmediato.	Negro
3	Verde	Seguridad o ausencia de peligro	Blanco
4	Azul	Obligación o información	Blanco

Fuente: Reglamento Técnico de Instalaciones eléctricas (RETIE)²⁵.

²⁵ REPUBLICA DE COLOMBIA, MINISTERIO DE MINAS Y ENERGÍA. Reglamento Técnico de Instalaciones Eléctricas (RETIE), Anexo General. 08 de marzo de 2004

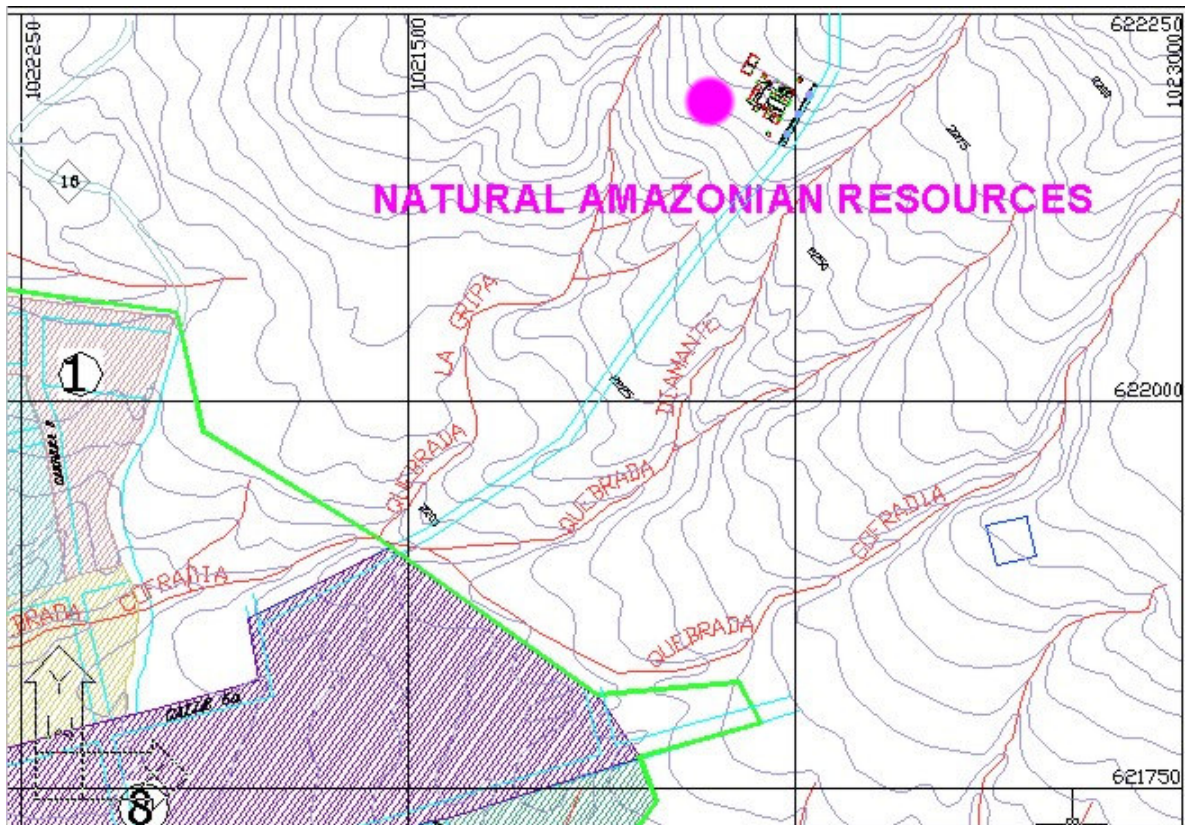
4. LOCALIZACIÓN

4.1 TAMAÑO DE LA PLANTA

La planta ocupa un área de 22 metros de largo, 22.5 metros de ancho, y su altura máxima son 4 metros. Su ubicación respecto a los puntos cardinales es de oriente a occidente perpendicular con el lado mas largo del cuarto de secado, y con el área de cafetería contra el oriente, debido a las corrientes de aire de la zona.

4.2 SELECCIÓN DEL LUGAR

Figura 17 Localización de la empresa con relación al Municipio de San Francisco.



El terreno elegido para la siembra es el terreno que en la actualidad pertenece a Jairo Cárdenas. Esta finca esta ubicada en la vereda El Diamante del Municipio de San Francisco, que colinda con los siguientes terrenos:

Norte: Finca de Lucio delgado.
Oriente: Finca de Lucio Navarro.
Sur: Finca de Idelfonso Acosta.
Occidente: Finca de Amparo Acosta.

4.3 CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR ELEGIDO

La finca consta de 5 hectáreas conformadas de la siguiente manera:

-Tres hectáreas de potrero, que es el lugar que se puede cultivar con mayor facilidad.

-Una y media hectáreas de bosque primario intervenido.

-Media hectárea de rastrojo.

Las fuentes de agua en la quebrada están formadas gracias al bosque regulador de agua, que se encuentra en la parte superior de la finca. Su caudal es muy pequeño aunque de todas maneras llega hasta el Río San Francisco ubicado 500 metros mas abajo de la finca, la solución más fácil es desviar la quebrada ubicada en la finca de Amparo Acosta, y tomar agua para la planta a partir de ella.

El valor actual de la hectárea en el municipio de San Francisco en zona de ladera corresponde a 5'000.000.00, y el terreno consta de 5 hectáreas.

Como parte del desarrollo de la investigación se realizó un análisis de suelo para determinar la cantidad de nutrientes necesarios antes de una eventual siembra de material vegetal.

Cuadro 23 Análisis de suelos vereda la Cofradía, Municipio de San Francisco.

Muestra		Unidad	Valor
pH, Potenciómetro Relación Suelo: agua(1:1)			4,6
Materia Orgánica Walkley – Black (Colorimétrico)		%	31,2
Muestra		Unidad	Valor
Densidad Aparente		g/cm	0,5
Fósforo (P) Bray li		ppm	23,4
Capacidad Intercambio Catiónico (Cic)	CH ₃ COOHNH ₄ 1N pH 7	meq/100g	52,2
Calcio De Cambio			2,8
Magnesio De Cambio			1,20
Potasio De Cambio			0,78
Aluminio De Cambio			1,20
Hierro	Extracción con DTPA	ppm	180,00
Manganeso			4,34
Cobre			2,74
Zinc			0,44
Boro ppm, Método De Agua Caliente			0,81
F = Franco Ar = Arcilloso A = Arenoso	Grado textural		A
Nitrógeno Total %			0,81
Carbono Orgánico %			18,07

Fuente: Laboratorios Universidad de Nariño y Esta Investigación

Según los resultados de los análisis se concluye:

Potasio (K): Alto, posiblemente por el material parietal del cual se han originado los suelos.

Aluminio (Al): Alto, posible toxicidad para los cultivos, se debe disminuir su concentración en el suelo.

Hierro (Fe): Alto, posiblemente por las condiciones extremadamente ácidas.

Manganeso (Mn): Normal

Cobre (Cu): Normal

Zinc (Zn): Normal

Boro (B): Bajo, por el alto contenido de materia orgánica que acompleja el boro, y por el pH extremadamente ácido.

Textura Arenosa: Buena infiltración, buena permeabilidad, baja retención de humedad, baja resistencia a la erosión, baja fertilidad.

Calcio sobre magnesio (Ca/Mg): Estrecha, baja disponibilidad de magnesio.
Fertilidad: Muy baja.

Densidad Aparente: Alta porosidad(el suelo se asienta fácilmente por falta de humedad)

Materia orgánica: Alto influye negativamente sobre la disponibilidad de fósforo, Molibdeno, calcio, magnesio; determina una alta capacidad de intercambio iónico Por las condiciones de clima (frío), por lo tanto no puede esperarse un aporte significativo de nutrientes(N, P, K, S) por su mineralización.

Fósforo (P): Bajo, posiblemente por fijación con la materia orgánica, por acomplejamiento, por interacción con el aluminio intercambiable y por el material parietal del suelo.

Calcio(Ca) y Magnesio(Mg): Bajo. La baja disponibilidad se debe al pH extremadamente ácido, y al alto contenido de materia orgánica.

Cuadro 24 Valoración de suelos en la Vereda La Cofradía, Municipio de San Francisco.

Ítem	Nutriente	Calidad
1	Macro nutrientes:	
1.1	Nitrógeno(N)	Bajo
1.2	Fósforo(P)	Bajo
1.3	Potasio(K)	Alto
2	Micro nutrientes	
2.1	Cobre(Cu)	Normal
2.2	Hierro(Fe)	Normal
2.3	Zinc(Zn)	Normal
2.4	Boro(B)	Bajo
2.5	Manganeso(Mn)	Normal

Fuente: Ingeniero Agrónomo Alberto Unigarro Sánchez

Para compensar las deficiencias de N y P el abono que debe ser utilizado es 18-46-0, se deben usar 9 bultos por hectárea al año, en tres aplicaciones de tres bultos cada una²⁶.

El borrachero blanco es una planta retenedora de agua con alrededor del 80% de humedad se puede utilizar para el control de erosión, actualmente se esta utilizando en la zona de la Quebrada “La Cofradía” donde se realizó con la asociación AMPORÁ del Municipio de San Francisco, un trabajo de reforestación de la zona afectada con chilca, y esta planta. Además por ser una planta con características alelopáticas reconocidas, es utilizada por varios campesinos en el corregimiento del Encano, Municipio de San Juan de Pasto, como cerca viva para sus cultivos.

La utilización del vegetal en estas dos distintas maneras permite obtener materia prima adicional, en la quebrada “EL Diamante” en la actualidad hay sembradas 112 plántulas sembradas en abril del año 2004, y en la vía a la vereda “Minchoy” un cultivo piloto de 12 plántulas sembradas a finales del año 2003 como parte del desarrollo de este trabajo.

²⁶ I. A. Alberto Unigarro Sánchez. Universidad de Nariño.

Cuadro 25 Servicios públicos en la zona donde se instalará la fábrica.

Ítem	Servicio	Estado
1	Energía eléctrica	Es necesario conectarse con la red eléctrica del Municipio de San Francisco.
2	Acueducto y alcantarillado	Inexistente.
3	Recolección de basuras	Servicio de recolección del Municipio de San Francisco.
4	Comunicaciones	Teléfono celular.
5	Alumbrado Público	Inexistente

Fuente: Esta Investigación.

5. ESTUDIO FINANCIERO

5.1 INVERSIONES DEL PROYECTO

A través del desarrollo del trabajo se fue determinando distintas variables para la elaboración del estudio financiero a partir de los datos obtenidos de la investigación de mercado como la capacidad a instalar en la planta procesadora de borrachero blanco "NATURAL AMAZONIAN RESOURCES S.A.", la necesidad de materia prima, maquinaria y otros. A continuación se presenta la proyección financiera de la empresa teniendo en cuenta elementos de fluctuación como tratados de comercio, alzas elevadas en los precios de materias primas, o un cambio en las leyes y situaciones laborales, un crecimiento o decrecimiento de la economía entre otros. A través del desarrollo del trabajo se determinó las variables para el estudio financiero, a partir de situaciones ideales en cada periodo, la proyección se ha realizado a 5 años, por que en un periodo de tiempo corto es menos probable que cambien las situaciones normales de una empresa.

-Inversiones. La inversión del proyecto asciende a \$ 485,133,094.

Cuadro 26 Inversiones del proyecto

Ítem	Nombre	Precio
1	Terreno	25.000.000
2	Construcción de planta	309.728.284
3	Maquinaria	31.823.834
4	Equipos auxiliares	71.906.254
5	Muebles y enseres	8.300.000
	TOTAL INVERSIONES FIJAS	446.758.372
6	Inversión diferida	1.048.000
7	Capital de trabajo	38.056.802
	TOTAL INVERSIÓN	485.863.174

Fuente: Esta Investigación

-Terrenos. El área de construcción de la empresa esta comprendida por 5 hectáreas en la primera hectárea se ubica la planta procesadora que tiene 817,7 m², y 4 hectáreas disponibles para la siembra del material vegetal. El precio de la hectárea en zona de ladera donde se ubicará la planta en el Municipio de San Francisco esta avaluada en \$5,000,000 para un total de \$25,000,000. Ver Cuadro 27.

Cuadro 27 Terrenos.

ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
1	Terreno para la planta física	Hectáreas	1	5.000.000	5.000.000
2	Terreno para el cultivo de la empresa	Hectáreas	4	5.000.000	20.000.000
	Total				25.000.000

Fuente: Esta investigación

-Construcciones. Para determinar el monto total de la construcción se contó con la asesoría particular de un arquitecto. El tamaño de la construcción corresponde a 817,5 m² y su valor asciende a \$309,728,284. Ver Cuadro 28.

Cuadro 28 Construcciones.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
1	Obras preliminares urbanísticas				
1.1	Localización-replanteo zonas verdes	M2	818	510	416.925
1.2	Corte prado y control maleza a máquina	M2	818	100	81.750
2	Movimientos de tierra				
2.1	Configuración - nivelación de terreno	M2	2.414	360	869.040
2.2	Descapote máquina mas retiro	M2	2.414	1.470	3.548.580
2.3	Relleno grava triturada polvillo[comp]	M3	724	45.560	32.994.552
2.4	Retiro de saldos en sitio	M3	724	4.290	3.106.818

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
3	Cimientos				
3.1	Muro contención concreto ciclópeo H<1.5	M3	157	264.010	41.502.372
3.2	zapata concreto 3000psi 210mpa	M3	157	192.650	30.284.580
3.3	Viga concreto amarre muro 10-12x20CM	ML	83	15.980	1.326.340
4	Alcantarillado				
4.1	Estación de bombeo	Unidad	1	2.501.050	2.501.050
4.2	Tubería en concreto simple D = 24" U.M.	ML	113	281.950	31.860.350
5	Electricidad				
5.1	reflector sodio 250W	Unidad	6	598.780	3.592.680
5.2	Soporte para reflector	Unidad	6	42.380	254.280
5.3	Caja eléctrica 0.3x0.3x0.5MT	Unidad	1	74.100	74.100
5.4	Cable 2x14 encauchetado	ML	247	4.560	1.126.320
5.5	Conducción tubería PVC 1"	ML	247	7.150	1.766.050
5.6	Tablero 1F 4 CTOS VTQ - SQ	Unidad	1	44.640	44.640
5.7	Varilla CU-CU 9/16x2.4MTS	Unidad	1	47.910	47.910
6	Medición				
6.1	Caja contador 1F	Unidad	1	93.850	93.850
6.2	Contador 1F- bifilar 120V M. Directa	Unidad	1	143.440	143.440
7	Adecuación de vías de acceso				
7.1	Localización - Replanteo vías no urbanas	ML	177	1.100	194.150
7.2	Excavación a máquina(cajeo)	M3	345	2.760	953.028
7.3	Relleno material sitio compactado 90%	M3	345	8.230	2.841.819
8	Pisos				
8.1	Alistado pisos 6 CM	M2	524	15.630	8.190.120
8.2	Ceramica32.6-35x32.6-35	M2	524	48.060	25.183.440
8.3	Escoba grava lavada	ML	659	7.750	5.107.250
8.4	Anden concreto 10cm 3000psi	M2	23	25.440	572.400
9	Paredes y Cielo falso				

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
9.1	Columna de amarre muro	ML	10	21.160	211.600
9.2	Muro ladrillo concreto #10 9.7x6x20	M2	1.169	25.740	30.097.782
9.3	Repello muro	M2	1.169	9.900	11.576.070
9.4	Viniltex [3M]	M2	1.169	4.720	5.519.096
9.5	Muro 1-Glypac 13mm(división oficina)	M2	6	35.380	212.280
9.6	Teja asbesto cemento	M2	470	26.360	12.389.200
9.7	Entramado teja asbesto	M2	470	21.610	10.156.700
9.8	Instalación teja asbesto cemento	M2	470	6.740	3.167.800
9.9	Lavada y limpieza teja asbesto cemento	M2	470	620	291.400
10	Acueducto				
10.1	Tanque de agua 2000L en plástico	Unidad	1	781.330	781.330
10.2	Tubería PVC Novafort 4"	ML	117	22.450	2.626.650
10.3	Punto sanitario PVC 2" [L]	Pto	2	31.670	63.340
11	Postes				
11.1	Postes en concreto 8x300KG	Unidad	6	329.920	1.979.520
12	Muebles especiales				
12.1	Mueble mesón postformado	ML	6	157.430	944.580
12.2	Enchape cerámica 21-40 mesón	ML	6	15.110	90.660
12.3	Closet lámina lisa cal.20 corred./embiz.	M2	1	237.120	142.272
13	Juegos de mesa				
13.1	Mesa de ping pon plegable 2.74x1.53x0.76MT	Unidad	1	612.760	612.760
14	Plantas eléctricas de emergencia				
14.1	Transferencia automática 12KW/KVA	Unidad	1	2.445.280	2.445.280
15	Ventanas y Puertas				
15.1	Ventana lam. vidrio varilla cal.20 fija	M2	52	144.270	7.502.040
15.2	Cerradura Schlage entrada PPAL C-333	Unidad	16	51.810	828.960
15.3	Cerradura Yale de paso ref.:5312	Unidad	23	46.560	1.070.880

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
15.4	Cerradura Yale baño ref.:5302	Unidad	2	52.670	105.340
15.5	Cerradura Yale oficina ref.:5304 C/P	Unidad	1	54.750	54.750
15.6	Nave lamina entamb. Cal. 20 corrediza	M2	16	268.000	4.288.000
15.7	Nave lamina entamb. Cal. 20 bat.	M2	26	213.820	5.559.320
15.8	instalación marco puerta lamina cal.20	Unidad	42	17.230	723.660
15.9	Instalación nave puerta lamina	Unidad	42	8.450	354.900
15.10	Bisagra rodamiento pta. Cor.	Unidad	16	49.530	792.480
15.11	Instalación bisagra rodamiento pta. Cor.	Unidad	16	5.750	92.000
16	Cuarto de secado				
16.1	Teja aluminio color [5mm]	M2	54	44.690	2.413.260
16.2	Aislamiento térmico FRESCASA	M2	125	17.250	2.163.150
17	Baños				
17.1	Lavamanos colgar pedestal linea media	Juego	2	143.460	286.920
17.2	Instalación lavamanos	Unidad	2	11.770	23.540
17.3	Orinal mediano	Unidad	1	165.010	165.010
17.4	Sanitario acuacer corona	Juego	2	274.970	549.940
17.5	Instalación sanitario	Unidad	2	11.950	23.900
18	Aseo				
18.1	Limpieza general	M2	524	1.420	744.080
	TOTAL				309.728.284

Fuente: Esta Investigación

-Maquinaria. La maquinaria necesaria para realización del proceso de extracción de la escopolamina a partir del borrachero blanco, fue cotizada a través de Internet con empresas extranjeras por lo cual se incremento su valor para cubrir los gastos de transporte. La inversión en maquinaria es de \$31,823,834. Ver Cuadro 29.

Cuadro 29 Maquinaria.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	precio	Total
1	Molino de martillos capacidad 500KG/h motor eléctrico	Unidad	1	900.000	900.000
2	Percolador	Unidad	1	1.800.000	1.800.000
3	Tanque del percolador	Unidad	1	1.000.000	1.000.000
4	evaporador(1)	Unidad	1	2.600.000	2.600.000
5	Tanque de reacción para acidificación	Unidad	1	2.400.000	2.400.000
6	Tanque de reacción para extracción	Unidad	2	3.000.000	6.000.000
7	evaporador(2)	Unidad	2	2.500.000	5.000.000
8	Tanque de reacción para alcalinización	Unidad	1	2.400.000	2.400.000
9	Bouchi ROTOVAP Modelo R-124 con B481 bath y glassware	Unidad	1	5.223.834	5.223.834
10	Filtro al vacío	Unidad	1	4.500.000	4.500.000
	TOTAL				31.823.834

Fuente: Esta Investigación

-Maquinaria indirecta. La maquinaria indirecta es necesario para la complementación del proceso, aunque en algunos casos no intervenga directamente con el mismo. Su valor es \$71,906,254. Ver Cuadro 30.

-Muebles y enseres. Incluye la dotación del área administrativa, escritorios, dotación cafetería entre otros, su monto corresponde a \$8,300,000. Ver Cuadro 31.

-Inversiones diferidas. Los gastos organizacionales que se generan en la constitución de la empresa, tanto como los gastos de montaje se incluyen en esta parte del estudio. Su valor asciende a \$1,048,000. Ver Cuadro 32.

Cuadro 30 Maquinaria indirecta.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
1	Caldera	Unidad	1	5.000.000	5.000.000
2	HPLC Dionex DX500 Ion Chromatography System.	Unidad	1	33.242.580	33.242.580
3	Bomba de presión	Unidad	8	800.000	6.400.000
4	Equipo de laboratorio	Global	1	1.000.000	1.000.000
5	wastewater evaporator EMC 120G, 120 galones funcionamiento a gas	Unidad	1	16.609.418	16.609.418
6	Equipo para cultivo	Global	1	500.000	500.000
7	Herramientas	Global	1	1.000.000	1.000.000
8	Tanques para almacenamiento reactivos	Unidad	10	60.000	600.000
9	Embudos acero inoxidable	Unidad	8	40.000	320.000
10	Tanques para ACPM	Unidad	5	20.000	100.000
11	Bascula 500 Kilogramos	Unidad	1	1.400.000	1.400.000
12	Balanza 1 Kilogramo	Unidad	1	1.200.000	1.200.000
13	Balanza 250 gramos	Unidad	1	1.000.000	1.000.000
14	Extractores de aire	Unidad	30	100.000	3.000.000
15	Corning PH meter modelo 220 I1139	unidad	1	534.256	534.256
	TOTAL				71.906.254

Fuente: Esta Investigación

Cuadro 31 Muebles y enseres.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total
1	Equipo de oficina	Global	1	200.000	200.000
2	Equipo de cafetería	Global	1	2.000.000	2.000.000
3	Casilleros	Unidad	1	300.000	300.000
4	Bancas	Unidad	4	100.000	400.000
5	Equipo de enfermería	Global	1	300.000	300.000
6	Canecas para la basura	Unidad	6	50.000	300.000
7	Computador	Unidad	2	2.400.000	4.800.000
	TOTAL				8.300.000

Fuente: Esta Investigación

Cuadro 32 Inversiones diferidas

Ítem	Nombre	Precio
1	Minuta de constitución	
1.1	Escritura de constitución	300.000
1.2	Minuta de constitución	1.000
2	Cámara de comercio	
2.1	Matricula de establecimiento	5.000
2.2	Matricula mercantil	5.000
2.3	Existencia y representación legal	6.000
2.4	Certificado	20.000
2.5	Inscripción registro mercantil	30.000
3	Secretaria de salud municipal	
3.1	Licencia sanitaria	30.000
4	Sayco y Acinpro	
4.1	constancia	36.000
5	Cuerpo de bomberos	
5.1	concepto técnico	10.000
6	Licencia ambiental	
6.1	formulario	5.000
6.2	Estudio y términos de referencia	100.000
6.3	Pago al funcionario evaluador	500.000
	TOTAL	1.048.000

Fuente: Esta Investigación

5.2 CAPITAL DE TRABAJO

Son los recursos necesarios para que la planta puede iniciar su funcionamiento en forma normal sin interrupciones es decir materia prima mano de obra directa, gastos de producción, lo que constituye el activo circulante. El capital de trabajo esta conformado por Caja y Bancos; Inventarios; Cuentas por Cobrar, y asciende a un valor de \$38'056.802.

-Caja y bancos. Equivale al dinero en efectivo o en bancos que la empresa necesita para realizar sus operaciones habituales, para el primer lote.

Costos directos por lote = \$38.056.802

Caja y Bancos = Costos directos por lote – Materia prima por lote

Caja y Bancos = \$37.487.602

-Inventarios. Materia prima: Lo conforman todos los materiales con los que se elaboran los productos pero que aún no han recibido procesamiento.

Producto en proceso: Lo integran todos los bienes adquiridos por la empresa que se encuentran en proceso de manufactura. Su cuantificación se hace por la cantidad de materiales, mano de obra, y gastos de fabricación aplicables a la fecha de cierre.

Producto terminado: Son todos aquellos bienes adquiridos por la empresa, que son transformados para ser vendidos como productos terminados.

Debido a la forma de producción, en la empresa al finalizar el periodo la cantidad de materia prima debe ser 0 kilogramos por que solo se adquiere la cantidad necesaria para trabajar el lote, de esta manera el inventario de materia prima será \$0, lo mismo sucede con el inventario de proceso debido a que la empresa queda inactiva hasta que inicie el próximo periodo, solo se tendrá el inventario de producto terminado que asciende a \$569200, correspondiente al bromhidrato de escopolamina que la empresa tiene en almacén.

-Cuentas por cobrar. Los posibles compradores de la producción de la empresa se encuentran en su mayor parte en el extranjero por lo cual no se ofrecerá el producto a plazos. Por otra parte las acciones de la empresa no pueden ser pagadas a crédito debido a la necesidad del capital de trabajo en el inicio de la empresa.

5.3 FINANCIAMIENTO DE LA INVERSIÓN

La financiación del proyecto se logrará por aportes de socios inversionistas, de forma tal que el 90% de la inversión sea cubierta por la venta de acciones y un 10% mediante crédito bancario. El 90% de la inversión corresponde a

\$437.276.857 se espera vender un total 14.576 acciones a un valor de \$30'000 cada una. El resto de la inversión \$48.590.000 se obtiene mediante un crédito bancario a 5 años con una tasa de interés del 1.1% anual. Ver cuadro 33.

Cuadro 33 Crédito bancario.

Año	Amortización	Interés	Cuota anual	Saldo
				48.590.000
1	9718000	6.413.880	16.131.880	38.872.000
2	9718000	5.131.104	14.849.104	29.154.000
3	9718000	3.848.328	13.566.328	19.436.000
4	9718000	2.565.552	12.283.552	9.718.000
5	9718000	1.282.776	11.000.776	0

Fuente: Esta Investigación

5.4 DETERMINACIÓN DE LOS COSTOS

-Costos directos. Para la producción de 1 kilogramo de bromhidrato de escopolamina son necesarios 2846 kilogramos de material vegetal húmedo ó hojas de borrachero blanco, cada kilogramo tiene un valor de \$200 para un costo total por lote de \$596,200. Al año este valor es de \$2,276,800. Ver Cuadro 34.

Cuadro 34 Materia prima.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Total lote	Total anual
1	hojas frescas de <i>Brugmansia candida</i>	kilogramos	2.846	200	569.200	2.276.800

Fuente: Esta Investigación

Los insumos que se utilizan en el proceso son el cloroformo, ácido clorhídrico, etanol, hidróxido de sodio (soda cáustica), ácido bromhídrico y los empaques. En el primer lote se utilizará mayor cantidad de reactivos debido que para los siguientes lotes se recupera algunos reactivos para su reutilización disminuyendo los costos de fabricación. En el primer año la inversión en insumos corresponde a

\$122,770,089 y para los años siguientes disminuye a \$78'582'133 lo que representa una reducción de \$44'187'955 en los costos para la empresa.

Cuadro 35 Insumos lote inicial.

Ítem	Nombre	Unidad	Cantidad	Precio	Total
1	CH ₅ OH	Litros	4699.640	4300	20208452
2	HCl	Litros	25.311	29073	735867
3	CHCl ₃	Litros	641.784	66371	42595846
4	NaOH	Kilogramos	29.172	1200	35006
5	HBr 48%	Kilogramos	0.563	14774	8318
6	Empaques con etiqueta	Unidades	1.000	250000	250000
	Total				63833489

Fuente: Esta Investigación

Cuadro 36 Insumos lote corriente.

Ítem	Nombre	Unidad	Cantidad	Precio	Total
1	CH ₅ OH	Litros	1,409.892	4300	6062536
2	HCl	Litros	25.311	29073	735867
3	CHCl ₃	Litros	192.536	66371	12778807
4	NaOH	Kilogramos	29.172	1200	35006
5	HBr 48%	Kilogramos	0.563	14774	8318
6	Empaques con etiqueta	Unidades	1.000	25000	25000
	Total				19.645.533

Fuente: Esta Investigación

Cuadro 37 Insumos primer año.

Item	Lote	Costo
1	Lote 1	63.833.489
2	Lote 2	19.645.533
3	Lote 3	19.645.533
4	Lote 4	19.645.533
	Total	122.770.089

Fuente: Esta Investigación

Cuadro 38 Insumos año siguiente.

Item	Lote	Costo
1	lote 1	19.645.533
2	lote 2	19.645.533
3	lote 3	19.645.533
4	lote 4	19.645.533
	Total	78582133

Fuente: Esta Investigación

La mano de obra directa representa los trabajadores encargadas directamente de realizar los procesos de obtención de bromhidrato de escopolamina en la empresa. Corresponde a la nómina operativa y se compone de 1 jefe de producción encargado de realizar el controlar y supervisar el trabajo de los operarios, inventarios, y 6 operarios quienes se encargan de las diferentes tareas al interior de la planta como proceso, control de calidad, manejo de residuos y otros; la nómina operativa anual asciende a \$25.240.320. Ver cuadro 39.

Cuadro 39 Nómina operativa.

Ítem	Cargo	Cant	Sueldo mensual	Aportes sociales*	Total mensual	Total lote	Total año
1	Operario	6	400000	200.960	600.960	1.802.880	7.211.520
2	Jefe de producción	1	1000000	502.400	1.502.400	4.507.200	18.028.800
	Total	7	1400000	703.360	2.103.360	6.310.080	25.240.320

Fuente: Esta Investigación

*Incluye Auxilio de transporte, ICBF 3%, SENA 2%, Caja de compensación 4%, cesantías 8.33%, Prima de servicios 8.33%, Vacaciones 4.17%, Intereses a cesantías 1%, salud 4%, Pensión 3.75%.

-Gastos de fabricación. Materiales indirectos: Se conforma por los materiales de aseo, dotación, seguridad industrial, energía y combustible, papelería. Entre los materiales de aseo se encuentra el hipoclorito de sodio, jabón industrial, detergentes, plaguicidas con una inversión anual de \$231'000. La dotación y seguridad industrial son uno de los factores mas importantes en este tipo de empresa debido a la exposición de los operarios a sustancias que pueden representar un riesgo alto para su salud. La dotación de un operario de planta consta de overol, guantes, botas, casco, mascara protectora de vías respiratorias,

para algunas operaciones de la planta se deberá utilizar guantes de carnaza, en otras guantes de acero. La inversión en dotación asciende a 12'760'000 para 2 años. En cuanto a seguridad industrial es necesario tener los equipos para control de incendios, la señalización de salidas de emergencia, y de áreas peligrosas la inversión necesaria son \$750'000 al año. Energía y combustible incluye la energía eléctrica que se utiliza en los equipos, y el combustible necesario para el funcionamiento de la caldera. Papelería son los gastos necesarios para llevar el control de los procesos en la fábrica. Ver Cuadro 40.

Cuadro 40 Materiales indirectos.

Ítem	Nombre	Unidad	Cant.	Precio	Subtotal	Total
1	Materiales indirectos					
1.1	Elementos de aseo					231000
	Hipoclorito de sodio	Galón	6	6500	39000	
	Desinfectante	Galón	6	10000	60000	
	Jabón	Unidad	12	1000	12000	
	Detergente	Bulto	2	15000	30000	
	Plaguicida	Galón	1	30000	30000	
	jabón industrial	Unidad	12	5000	60000	
	herramientas de aseo	Global	1	96000	96000	
1.2	Dotación					1276000
	Overoles	Unidad	20	29000	580000	
	Cascos	Unidad	20	3000	60000	
	Guantes Carnaza	Par	6	6000	36000	
	Guantes calibre 25	Par	20	3000	60000	
	Botas	Par	20	7000	140000	
	Mascara antigas	Unidad	20	20000	400000	
1.3	Seguridad industrial					750000
	Equipo de seguridad industrial	Global	1	500000	500000	
	Señalización	Global	1	250000	250000	
1.4	Energía y Combustible					1940000
	Energía eléctrica	Global	1	400000	400000	
	ACPM	Barril	8	192500	1540000	
1.5	Papelería					80000
	Papelería	Global	1	80000	80000	

Fuente: Esta Investigación.

-Gastos indirectos. Mano de obra indirecta: Esta representada por los empleados de la empresa que se encargan del área administrativa. Esta conformada por el gerente, y la secretaria, vendedor, ingeniero encargado del control de calidad. La nómina administrativa asciende a \$63.100.800. Ver Cuadro 41.

Cuadro 41 Nómina administrativa.

Ítem	Cargo	Cant.	Sueldo mensual	Aportes sociales	Total mensual	Total lote	Total año
1	Gerente	1	1200000	602.880	1.802.880	5.408.640	21.634.560
2	Secretaria	1	600000	301.440	901.440	2.704.320	10.817.280
3	Vendedor	1	700.000	351.680	1.051.680	3.155.040	12.620.160
4	Control calidad	1	1.000.000	502.400	1.502.400	4.507.200	18.028.800
	Total	2	1800000	1.758.400	5.258.400	15.775.200	63.100.800

Fuente: Esta Investigación

Servicios públicos: Incluye energía eléctrica, y servicio de telefonía celular. El sistema de acueducto y alcantarillado están incluidos en la construcción de las instalaciones ya que el agua se toma de fuente natural. Servicios profesionales: Se contrata un contador público para que realice la contabilidad de la empresa cada 3 meses. Sus honorarios corresponde a \$200'000. Mantenimiento: El mantenimiento del equipo se estima en el 2.5% del valor total de la maquinaria y se realiza de manera anual. Ver Cuadro 42.

Cuadro 42 Gastos indirectos.

Ítem	Nombre	U	Cant	Precio	Total
1	Servicios públicos				
1.1	Energía eléctrica	Kw/h	871.2	235	204732
1.2	Telefonía celular	G	1	250000	250000
2	Servicios profesionales				
2.1	Servicios profesionales cada 3 meses	U	4	200000	800000
3	Mantenimiento				
3.1	Mantenimiento 2.5% de valor equipo	U	1	795596	795596
4	Nómina administrativa	G	1	32400000	32400000
	Total				34450328

Fuente: Esta Investigación

Depreciaciones: Las depreciaciones anuales de maquinaria y equipo tanto como las de muebles y enseres proporcionan datos que permiten conocer el valor total de los costos del proyecto, y a su vez conocer la factibilidad del proyecto. Ver Cuadro 43. Donde VU corresponde a la vida útil, %DA al porcentaje de depreciación anual.

Cuadro 43 Depreciaciones.

Activo	V U	% DA	costo	Valor depreciación anual				
				1	2	3	4	5
Muebles y enseres	10	10	8.600.000	860.000	774.000	696.600	626.940	564.246
Maquinaria y equipo	10	20	32.998.728	3.299.873	2.969.886	2.672.897	2.405.607	2.165.047
Maquinaria Indirecta	5	20	5.630.000	1.126.000	900.800	720.640	576.512	461.210
Edificios y construcción	20	5	47.655.010	2.382.751	2.263.613	2.150.432	2.042.911	1.940.765
Total				7.668.623	6.908.298	6.240.569	5.651.970	5.131.267

Fuente: Esta Investigación

En el cuadro 44 se puede apreciar la proyección de los gastos administrativos a 5 años, con incrementos anuales del 7%

Cuadro 44 Proyección de gastos administrativos.

Nombre	Costo mensual	Costo anual	Incrementos totales anuales				
			1	2	3	4	5
Nómina admón.	5.258.400	63.100.800	63.100.800	66.003.437	69.039.595	72.215.416	75.537.325
Servicios profesion.	66.667	800.000	800.000	836.800	875.293	915.556	957.672
Total	5.325.067	63.900.800	63.900.800	66.840.237	69.914.888	73.130.973	76.494.997

Fuente: Esta Investigación.

En el cuadro número 44 se encuentran los costos de producción.

Cuadro 45 Costos de producción.

Ítem	Nombre	Año				
		1	2	3	4	5
1	Materia prima	2.276.800	2.381.533	2.491.083	2.605.673	2.725.534
2	Insumos	122.770.089	78.582.133	82.196.911	85.977.969	89.932.956
3	Mano de obra directa	25.240.320	26.401.375	27.615.838	28.886.167	30.214.930
4	Energía y combustible	1.940.000	2.029.240	2.122.585	2.220.224	2.322.354
	Total costos directos	152.227.209	109.394.281	114.426.418	119.690.033	125.195.774
6	Mantenimiento	795.596	832.193	870.474	910.516	952.400
7	Depreciación	7.668.623	6.908.298	6.240.569	5.651.970	5.131.267
8	Otros	2.000.000	2.092.000	2.188.232	2.288.891	2.394.180
	Total costo indirecto	10.464.219	9.832.492	9.299.275	8.851.377	8.477.847
	COSTOS DE PRODUCCIÓN	162.691.428	119.226.773	123.725.693	128.541.410	133.673.621

Fuente: Esta Investigación.

En el cuadro número 46 se presenta los costos totales de producción.

Cuadro 46 Costos totales de Producción.

Ítem	Concepto	Año				
		1	2	3	4	5
1	Costos de producción	162.691.428	170.175.234	178.003.294	186.191.446	194.756.252
2	Gastos administrativos	63.900.800	66.840.237	69.914.888	73.130.973	76.494.997
	Total	226.592.228	237.015.470	247.918.182	259.322.418	271.251.250

Fuente: Esta Investigación.

5.5 INGRESOS DEL PROYECTO

Son las entradas de capital que tiene la empresa por la venta de sus productos y servicios, en el presente estudio de factibilidad se analiza tan sólo los ingresos generados por la venta del bromhidrato de escopolamina, que es el objetivo del trabajo, sin embargo con el tiempo y en funcionamiento la empresa puede ofrecer servicios a la comunidad, y también ampliar la gama de productos que salen al mercado por ejemplo butilbromhidrato de escopolamina, o escopolamina HCl, entre otros.

El precio ya fue definido en el estudio de mercado teniendo en cuenta los precios que ofrecen otras compañías. Los incrementos anuales en el precio de venta se manejan con el valor de la inflación. El ingreso anual de la empresa asciende a \$480'000'000. En el Cuadro 47 se puede apreciar la proyección de los ingresos del proyecto a 5 años.

Cuadro 47 Ingresos del proyecto.

Ítem	Nombre	Año				
		1	2	3	4	5
1	Precio de venta kilogramo	120.000.000	125.520.000	131.293.920	137.333.440	143.650.779
2	Ingresos anuales brutos	480.000.000	502.080.000	525.175.680	549.333.761	574.603.114

Fuente: Esta Investigación

5.6 FLUJO NETO DE CAJA Y ESTADOS FINANCIEROS

NAR - Natural Amazonian Resources S.A.					
Estado de resultados					
Proyectado a 5 años					
Cuenta	2005	2006	2007	2008	2009
Ventas	480.000.000	502.080.000	525.175.680	549.333.761	574.603.114
(-)Costo de Producción	155.022.805	163.266.935	171.762.725	180.539.476	189.624.985
Utilidad Bruta	324.977.195	338.813.065	353.412.955	368.794.285	384.978.129
Gastos Operacionales					
Gastos de Nómina	63.100.800	66.003.437	69.039.595	72.215.416	75.537.325
(+)Gastos Generales	2.116.995	2.214.376	2.316.238	2.422.785	2.534.233
Total Gastos	65.217.795	68.217.813	71.355.832	74.638.201	78.071.558
Utilidad Operacional	259.759.401	270.595.252	282.057.123	294.156.085	306.906.571
Otros Gastos					
Depreciación	7.668.623	6.908.298	6.240.569	5.651.970	5.131.267
(+)Gastos Financieros	6.413.880	5.131.104	3.848.328	2.565.552	1.282.776
Total Otros Gastos	14.082.503	12.039.402	10.088.897	8.217.522	6.414.043
Utilidad Antes de Imp.	245.676.898	258.555.849	271.968.225	285.938.563	300.492.528
(-)Provisión de Imp.	85.986.914	90.494.547	95.188.879	100.078.497	105.172.385
Utilidad Neta	159.689.983	168.061.302	176.779.346	185.860.066	195.320.143

Se obtuvo un valor presente neto de \$ 320.569.036, y una tasa interna de retorno del 23%, teniendo en cuenta una Tmar del 7% muy baja, esto debido a que el producto no es perecedero, el proyecto es factible de realizarse económicamente.

NAR - Natural Amazonian Resources S.A.**Balance General**

Proyectado a 5 años

<u>Conceptos de Inversión Activos</u>	2005	2006	2007	2008	2009
Activo Corriente	152.227.209	109.394.281	114.426.418	119.690.033	125.195.774
Efectivo	149.950.409	107.012.748	111.878.178	116.963.416	122.278.294
Inventario Producto Terminado	2.276.800	2.381.533	2.548.240	2.726.617	2.917.480
Activo Fijo	440.137.749	433.229.450	426.988.881	421.336.911	416.205.644
Terrenos	25.000.000	25.000.000	25.000.000	25.000.000	25.000.000
Edificaciones	309.728.284	309.728.284	309.728.284	309.728.284	309.728.284
Maquinaria y Equipo	103.730.088	103.730.088	103.730.088	103.730.088	103.730.088
Muebles y Enseres	8.300.000	8.300.000	8.300.000	8.300.000	8.300.000
Otros Activos	1.048.000	1.048.000	1.048.000	1.048.000	1.048.000
Depreciación Acumulada	7.668.623	14.576.922	20.817.491	26.469.461	31.600.728
Total Activos	592.364.957	542.623.731	541.415.299	541.026.944	541.401.418
<u>Financiamiento Pasivos + Capital</u>					
Conceptos de Financiación					
Pasivo Corriente	134.576.914	129.366.547	124.342.879	119.514.497	114.890.385
Cuentas por Pagar (Impuesto 35%)	85.986.914	90.494.547	95.188.879	100.078.497	105.172.385
Obligaciones Bancarias	48.590.000	38.872.000	29.154.000	19.436.000	9.718.000
Total Pasivo	134.576.914	129.366.547	124.342.879	119.514.497	114.890.385
<u>Patrimonio</u>	457.788.043	413.257.184	417.072.420	421.512.447	426.511.033
Capital Social	298.098.060	245.195.882	240.293.073	235.652.381	231.190.890
Resultado del Ejercicio	159.689.983	168.061.302	176.779.346	185.860.066	195.320.143
Pasivo + Patrimonio	592.364.957	542.623.731	541.415.299	541.026.944	541.401.418

Utilizando los dos estados financieros se analizan las razones financieras que confirman la factibilidad del proyecto.

Razones de solvencia	2005	2006	2007	2008	2009
Razón de liquidez	3,10	3,08	3,06	3,04	3,03
Prueba ácida	1,11	0,83	0,90	0,98	1,06
Razones de estabilidad					
Deuda a inversión	0,29	0,31	0,30	0,28	0,27
Inversión del capital	0,96	1,05	1,02	1,00	0,98
Valor del capital	1,54	1,69	1,74	1,79	1,84
Razones de productividad					
Ingreso por capital de trabajo	3,20	4,69	4,69	4,70	4,70
Ingreso por capital de los socios	1,05	1,21	1,26	1,30	1,35
Razones de rentabilidad					
Ganancia por unidad invertida por los socios	0,35	0,41	0,42	0,44	0,46
Ganancia por inversión total	0,27	0,31	0,33	0,34	0,36
Ganancia por unidad vendida	0,33	0,33	0,34	0,34	0,34
Rotación de activo	0,81	0,93	0,97	1,02	1,06

Se puede deducir que la rentabilidad del proyecto para el primer año es del 35% superior a la tasa de interés bancario, por lo cual el proyecto es atractivo para los inversionistas y por lo tanto factible económicamente. Los demás valores están en el rango de la normalidad. Además en la práctica al ahorrar en los costos en insumos por reciclamiento de los mismos se incrementará la utilidad neta de la empresa y su rentabilidad.

5.7 DETERMINACIÓN DEL COSTO TOTAL UNITARIO DEL PRODUCTO

Determina el costo unitario del producto final obtenido en el proceso, se realiza su cálculo con los valores de los costos de producción. El costo unitario del producto

final asciende a \$56.845.990, que es en realidad un valor bajo en relación al precio de venta, justificado en el tamaño de la empresa, y el grado de pureza del producto terminado. Ver Cuadro 48, 49.

Cuadro 48 Costo fijo unitario.

Ítem	Nombre	Valor
1	Nómina operativa	25.240.320
2	Nómina administrativa	63.100.800
3	Servicios profesionales	800.000
4	Mantenimiento	795.596
5	Depreciación	7.668.623
	Subtotal	97.605.339
	Costo fijo unitario(CF)	24.401.335

Fuente: Esta Investigación.

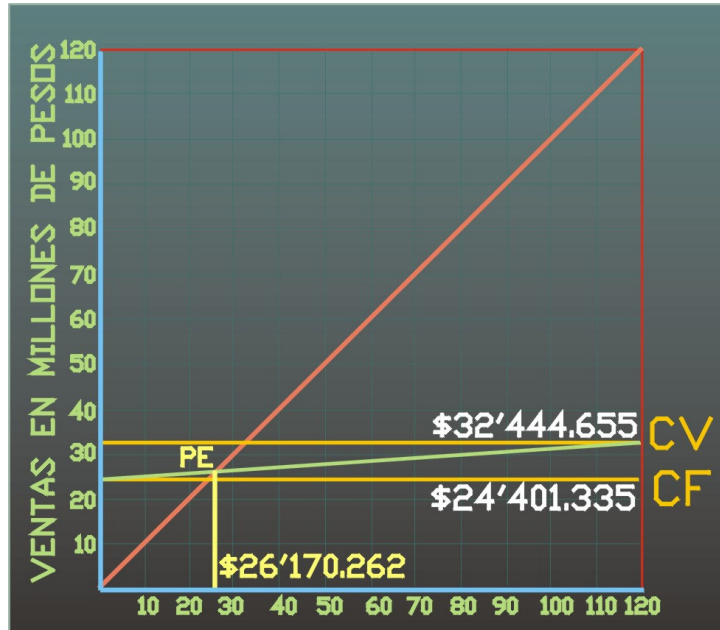
Cuadro 49 Costo total unitario.

Ítem	Nombre	Valor
1	Materia prima, insumos y reactivos	125.046.889
2	Electricidad y combustible	1.940.000
3	Servicios públicos	454.732
4	Materiales indirectos	2.337.000
	Subtotal	129.778.621
	Costo variable unitario(CV)	32.444.655
	Total (CF+CV)	227.383.960
	Total costo unitario	56.845.990

Fuente: Esta Investigación

5.8 PUNTO DE EQUILIBRIO

Figura 18 Punto de equilibrio.



Se puede observar que la cantidad de dinero que recibe la empresa es muy superior a su punto de equilibrio, lo cual es ventajoso para la empresa.

6 ANÁLISIS ADMINISTRATIVO

6.1 TIPO DE EMPRESA

NATURAL AMAZONIAN RESOURCES S.A. será una empresa de carácter anónimo con número de socios limitado facilitando los procesos de acercamiento a la comunidad, en la actualidad hay muchas empresas de este tipo en la región y la gente ha sido receptiva a la invitación para invertir en la industria del Municipio, es posible legalizar la empresa como parte de la Asociación Amporá "Encuentro de Dos Ríos" Nit. 846,003,012 para evitar la conformación de una nueva figura legal.

-Perfil. NAR – NATURAL AMAZONIAN RESOURCES S.A. es una empresa de nacionalidad colombiana con carácter industrial, con el objetivo de proporcionar productos intermedios para la industria farmacéutica. Mediante el cultivo y procesamiento en San Francisco del borrachero blanco (*B. candida*).

-Misión. Proveer a empresas farmacéuticas con Bromhidrato de escopolamina de calidad; y contribuir con el progreso y sostenimiento ambiental de la región.

-Visión. Estar atento a los cambios del mercado y financiar estudios de I&D encaminados a la elaboración de nuevos productos derivados de los recursos genéticos de la región.

La empresa en un inicio, se conformará de los inversionistas y los trabajadores que realicen las tareas elementales al interior de la fabrica, mientras se alcanza el punto óptimo de desempeño de la empresa.

6.2 TRAMITES PARA LA CONSTITUCIÓN LEGAL DE LA EMPRESA.

Contenido de la escritura o minuta de constitución

Según el Artículo 110 del código de comercio las sociedades se deben constituir por escritura pública.

Nombre y domicilio de las personas que intervengan como otorgantes.
Nacionalidad y documento de identidad de los socios.
Clase o tipo de sociedad a constituir y el nombre de la misma.
Domicilio de la sociedad.
El objeto social haciendo enumeración clara y completa de las principales actividades.
El capital social, la parte que suscribe y la de cada socio al momento de la constitución.
La forma de administrar los negocios y la distribución de las atribuciones entre el administrador y los socios de acuerdo al tipo de sociedad.
La época y la forma para convocar a la asamblea o junta de socios.
Las fechas en que deben hacerse los inventarios y balances así como también la forma en que se distribuirán los beneficios y las reservas que deben hacerse.
La duración precisa de la sociedad y las causales de disolución anticipada.
La forma de hacer designación de los árbitros o amigables componedores en casos de diferencias entre los asociados con motivo del contrato social.
Nombre y dirección de la persona que ha de representar legalmente a la sociedad, facultades y obligaciones.
Las facultades y obligaciones del revisor fiscal cuando el cargo esta previsto en la ley o estatutos.
Protocolización o registro de la escritura de constitución.

El contrato de sociedad expresado en minuta de constitución es un acto voluntario y solemne de los socios, la cual queda protocolizada suscribiendo la escritura ante el notario público directamente o a través de un apoderado.

El Artículo 111 del código de comercio, estipula que copia de la escritura social debes ser inscrita en el registro mercantil de la cámara de comercio.

En el caso de sociedades, la solicitud de matrícula deberá ser presentada dentro del mes siguiente a la fecha de la escritura pública con los siguientes documentos.
Formulario debidamente diligenciado de la matrícula mercantil de la sociedad el cual se adquiere en la cámara de comercio
Formulario debidamente diligenciado de la matrícula mercantil del establecimiento comercial que se adquiere en la cámara de comercio
Copia de la escritura pública de constitución
Cámara de comercio de Pasto. Registro de los libros de contabilidad

Una vez matriculada la sociedad el representante legal de la misma puede solicitar el registro de los libros de contabilidad diario, mayor y balance, inventarios. Actas

y de socios; dirigiendo una carta a la cámara de comercio de pasto firmada por el gerente o el contador.

Solicitud de identificación tributaria (NIT), de igual manera en esta misma entidad se debe solicitar inscripción al régimen común (IVA) y pagar el aporte correspondiente.

Todas las personas naturales, jurídicas y sociedades de hecho que realicen directa o indirectamente actividades industriales, comerciales o de servicios deben pagar el impuesto de industria y comercio. La matrícula debe tramitarse ante la secretaria de hacienda municipal.

-Certificado de seguridad y licencia de financiamiento Solicitud de práctica de inspección técnica y expedición del certificado de seguridad al cuerpo de bomberos voluntarios para que realicen la revisión de la planta física.

La licencia de funcionamiento se solicita a la secretaria de gobierno municipal después de cumplir los siguientes requisitos:

Certificado de cámara de comercio

Paz y salvo municipal

Certificado del cuerpo de bomberos

Certificado de Sayco y Acinpro

Patente de sanidad

Pago de impuesto de industria y comercio

-Certificado del INVIMA. Expide el certificado del INVIMA para todos los establecimientos dedicados a la transformación de productos farmacéuticos.

-Entidad promotora de salud (EPS), inspección patronal. Por ley todo patrono que tenga a su cargo uno o más empleados debe afiliarlos ante una EPS. Se diligencia la inscripción patronal con la cual se otorgará el número patronal de acuerdo a la actividad que desarrolla y al lugar donde funcionará la empresa.

6.3 ESTATUTOS

Son las normas que rigen una empresa, adoptada por sus fundadores, tienen la característica de ser obligatorios, permanentes y estables. No pueden ser modificados, adicionados, sustituidos parcial o totalmente solo mediante el procedimiento legal.

-Contenido de los estatutos. Se pueden reglamentar sobre varios aspectos:

Objetivo general y específicos de la empresa.

Duración.

Representante legal.

Deberes de los asociados.

Condiciones de administración.

Aportes.

Funcionamiento.

Junta directiva.

Ejes temáticos.

6.4 ORGANIZACIÓN DE LA EMPRESA

Para la organización de la empresa se dividirá en cuatro áreas:

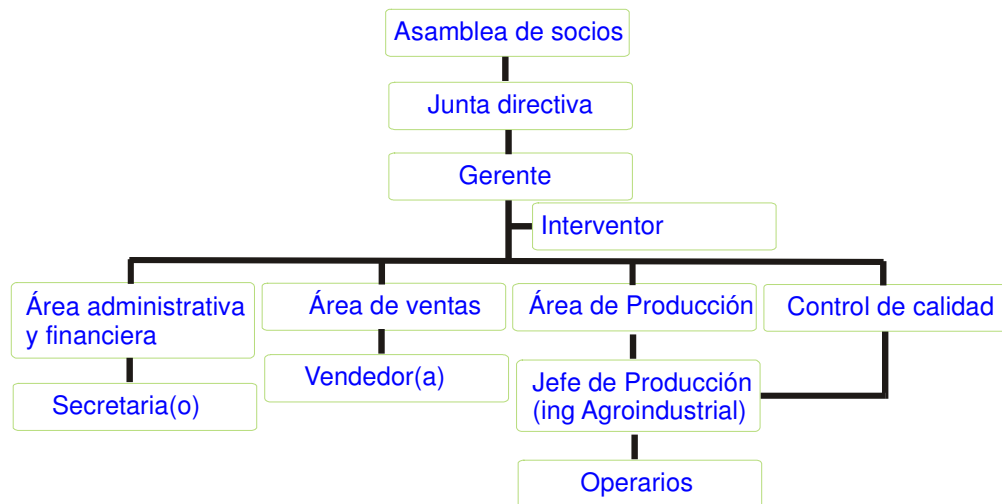
Área Administrativa: De la cual se encarga el gerente y la secretaria

Área de control de calidad: De la cual se encarga un Ingeniero Agroindustrial o Químico

Área de producción: De la cual se encarga un Ingeniero Químico

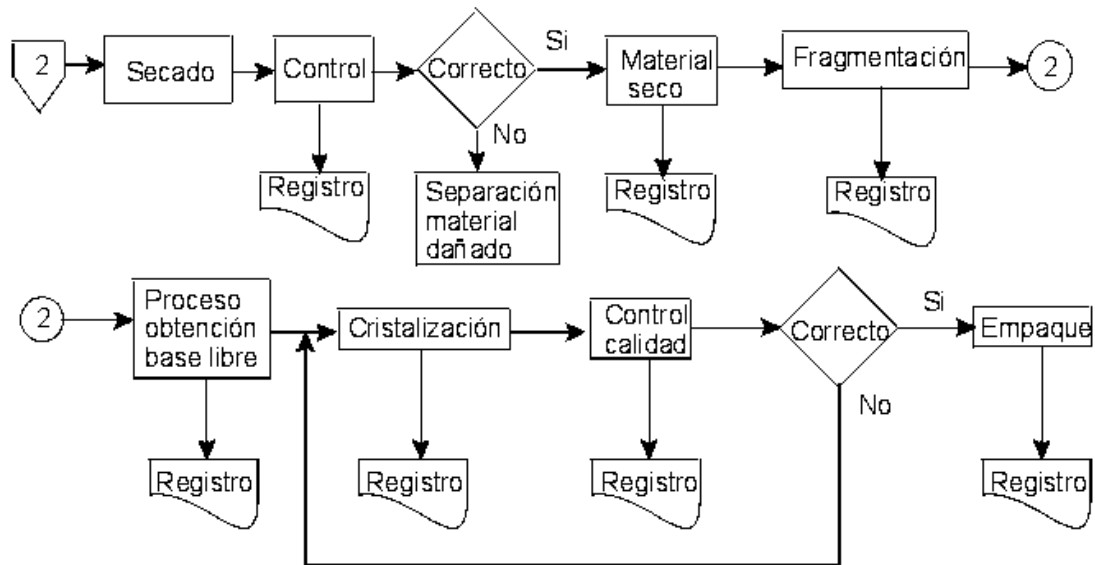
Área de ventas : De la cual se encarga un vendedor

Figura 19 Organigrama de la empresa.



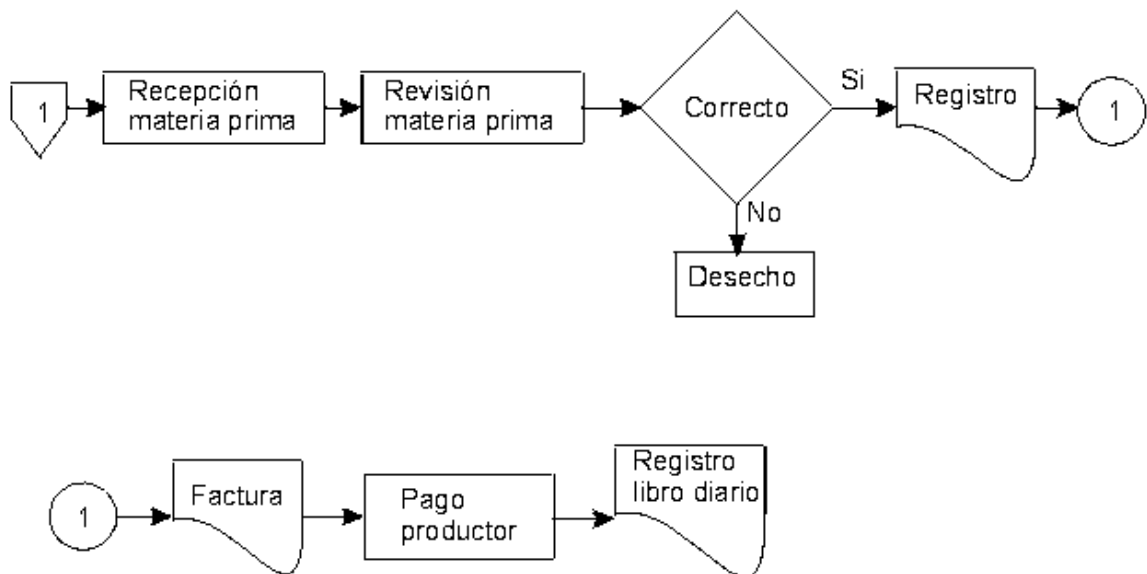
Como complemento se realizará la administración por procesos que es de importancia para certificar la empresa con las normas ISO9000. Por ejemplo para el proceso:

Proceso al interior de planta

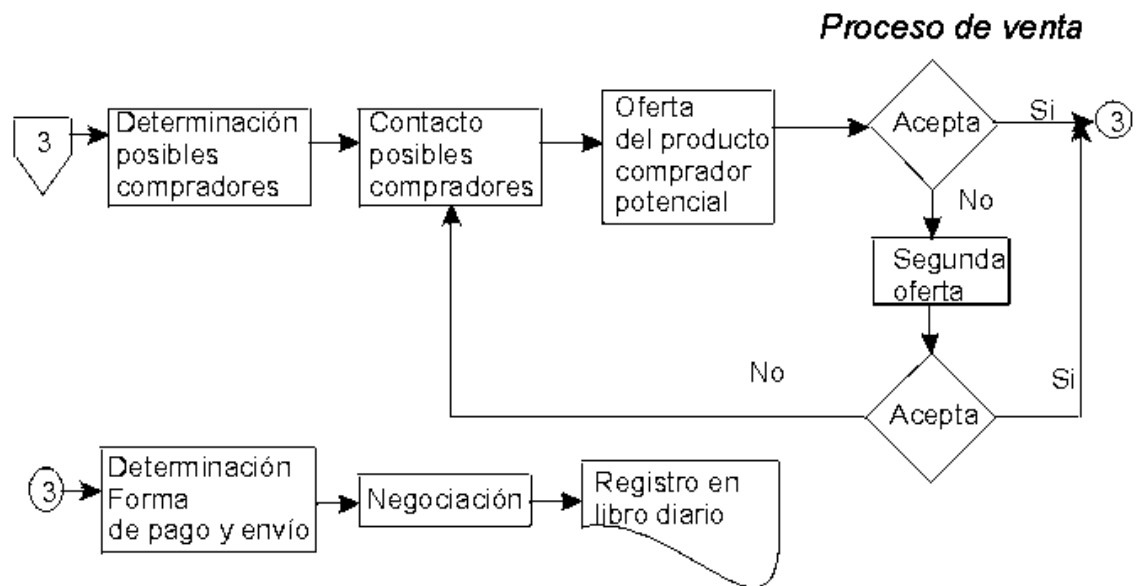


Para la recepción de materia prima:

Recepción materia prima



Para el área de ventas:



Y en general para cada área, y proceso que se lleve a cabo en la empresa, como contratación de personal, control de calidad, o en compra de insumos.

7. EVALUACIÓN AMBIENTAL

7.1 MANEJO AMBIENTAL

El desarrollo sostenible y el control de áreas erosionadas del municipio es uno de los enfoques principales de la empresa ya que sin los recursos y sin la tierra para cultivarlos la empresa no tendría razón de ser.

7.2 RECURSOS NATURALES PARA LA PRODUCCIÓN

La producción de materia prima por parte de productores asociados, o productores privados deberá estar regida por normas de la empresa: Nunca admitir materia prima de dudosa procedencia. Todos los cultivos deben ser conocidos por la empresa. El control de pesticidas sintéticos en los cultivos de *B. candida* hace del cultivo no apto para su utilización. Los productores que estén tomado plantas de zonas recién reforestadas serán sancionados con rechazo de su producción

7.3 CONTROL DE LA EROSIÓN

En el ámbito social la empresa esta comprometida con la comunidad, por lo cual mediante programas de siembra controlada de plántulas del género *Brugmansia* spp. Se procurará velar por el cuidado de fuentes de agua, zonas que presenten principios de erosión, o para el control de deslizamientos en taludes.

7.4 ASPECTO PAISAJÍSTICO

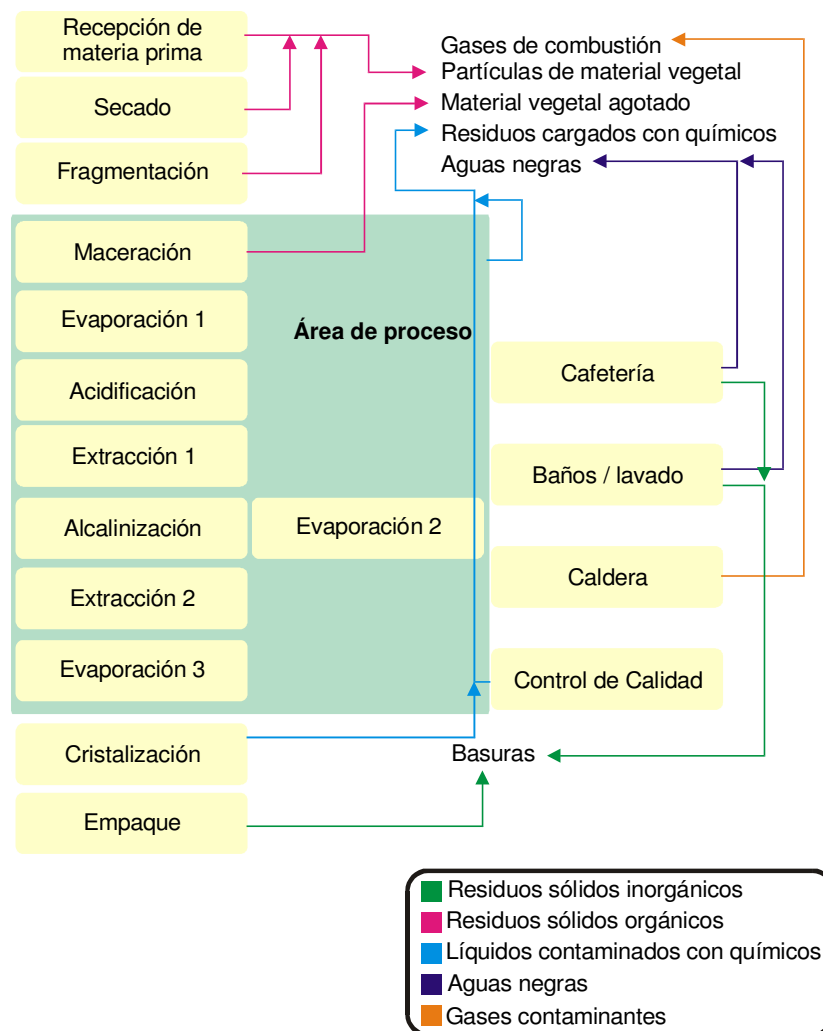
Es importante para una empresa, tener además de una producción impecable, una apariencia que atraiga a los consumidores, y al turismo en la región, teniendo *B. candida* como base de producción, se pueden realizar cultivos ornamentales de la planta aprovechando su belleza, haciendo campañas de siembra en lugares abandonados, mejorando la apariencia de la región, y presentando una buena imagen a los turistas.

7.5 EMISIONES

Es difícil en una empresa química controlar las emisiones contaminantes a la atmósfera y fuentes de agua, sin embargo gran parte del capital de la empresa debe ir dirigido al fortalecimiento de esta área. Con posos de sedimentación, filtros de aire, disposición adecuada de residuos sólidos, aparte de los sistemas adoptados en una fase inicial como relleno sanitario y el uso de un evaporador de desperdicios, se espera en el futuro minimizar al máximo todo tipo de emisiones contaminantes que pueda generar la empresa.

7.5.1 Efluentes del proceso.

Figura 20 Efluentes del proceso



7.5.2 Mecanismos de control.

Cuadro 50 Mecanismos de control para emisiones perjudiciales al medio ambiente.

Ítem	Efluente	Mecanismo de control
1	Monóxido de carbono	Filtros de aire
2	Residuos sólidos orgánicos	Relleno Sanitario
3	Aguas Negras	Red alcantarillado municipal
4	Residuos sólidos inorgánicos	Servicio de aseo municipal
5	Residuos líquidos con contaminantes químicos	Wastewater evaporator EMC 120G, 120 galones funcionamiento a gas

Fuente: Esta Investigación

Toda la evaluación ambiental se basa en las guías para el manejo de efluentes industriales amparadas en la ley 361 de 1997 del Ministerio del medio ambiente.

8. EVALUACIÓN SOCIAL

8.1 BENEFICIOS SOCIALES DEL PROYECTO

Debido al tamaño de la inversión, y a la importancia que tiene la concepción de este tipo de empresa son muchos los sectores sociales beneficiados con la implementación del proyecto.

Mejora de la calidad de vida de los habitantes del Municipio de San Francisco.

Disminución de la tasa de desempleo.

Retención de valor agregado con la actividad agroindustrial

Mejora paisajística de la región.

Mejora en los servicios públicos y en vías de acceso para la Vereda “El Diamante”, Municipio de San Francisco.

Como dato complementario se conoce que la extracción de la escopolamina, y preparación de presentaciones farmacéuticas a partir de esta sustancia involucra diferentes tipos de empleados entre enfermeros registrados, farmacéuticos, tecnólogos de laboratorio clínico y técnicos, ayudantes en el sector salud, ayudantes de enfermería, entre otros, en Estados Unidos en 1980 los trabajadores que pertenecían a estos empleos comprendían un total de 19132, de los cuales 16485 son mujeres²⁷.

Durante el desarrollo de este estudio de factibilidad se realizó con la comunidad del Municipio de San Francisco, y la Asociación Ampora, un proceso de reforestación de la zona erosionada de la cuenca de la Quebrada “El Diamante”, ubicada en la Vereda “La Cofradía”

²⁷ National Occupational Exposure Survey(1981 –1983) en: www.cdc.gov/niosh/homepage.html

Para este proceso se realizó un vivero con 170 plántulas de Borrachero Blanco, que se sembraron alternativamente con plantas de chilca, para proteger los taludes afectados por la erosión. La participación de la comunidad en el desarrollo de esta actividad le permitió conocer mas acerca de los beneficios que se pueden obtener de esta planta, y de lo que el cultivo del bosque productor protector representa hacia un futuro para la industria regional.

Foto 5 Siembra de *B. candida*, con la comunidad y la asociación Ampora para el control de erosión en la Vereda “La Cofradía”, Municipio de San Francisco.



CONCLUSIONES

- ◆ Es factible la creación de una empresa productora de extractos vegetales a partir de borrachero blanco (*B. candida*) en el Municipio de San Francisco, Departamento del Putumayo, República de Colombia.

- ◆ La construcción de este tipo de industria abre las puertas al desarrollo, e incrementa la calidad de vida para los habitantes en la región.

- ◆ Es posible mediante la industrialización fortalecer las regiones sur de Colombia para entrar en el mercado mundial, y hacer frente a empresas multinacionales.

- ◆ La biodiversidad de Colombia es enorme al igual que en toda Latinoamérica, y el recurso genético y biológico sirven de base para un desarrollo comercial sostenible.

- ◆ Se demuestra el conocimiento de los pueblos ancestrales de la América Latina, en relación con la utilidad que presentan los recursos biológicos descubiertos y usados por ellos mucho antes de que la cultura occidental los investigara.

- ◆ Los productos farmacéuticos como el Bromhidrato de escopolamina que en su mayoría son importados para empresas del País pueden ser elaborados aquí, ofreciendo mejores precios, y más facilidades de adquisición.

RECOMENDACIONES

- ◆ Seguir en el camino de la investigación de los recursos biológicos y genéticos de la América latina, como puerta a una mejor calidad de vida de las comunidades, y desarrollo económico.
- ◆ La industrialización en un proceso que esta empezando en las regiones del sur de Colombia, y no se debe esperar a que empresas multinacionales lo lleven a cabo, si no, con la inversión de la comunidad empezar su fomento para fortalecer estas regiones.
- ◆ Iniciar el cultivo de cultivos orgánicos, control de erosión, y otros métodos que permitan proteger el recurso bosque, el recurso agua, la flora y la fauna por muchas generaciones.
- ◆ Retomar la cultura de los pueblos de la América Latina, aprender de su conocimiento de las plantas, del bosque, intentar convivir con la naturaleza de manera menos agresiva.
- ◆ En la puesta en marcha del proyecto explorar nuevas técnicas de cultivo, y control genético de la producción buscando aumentar la cantidad de metabolitos secundarios de interés en la planta. Como lo están haciendo diversas empresas en el sector.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN BRUGMANSIA & DATURA SOCIETY. Brugmansia [on line], text info [EEUU]: 2003 [cited 17 abr., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.americanbrugmansia-daturasociety.org>>

ARANGO ACOSTA, Gabriel Jaime. Alcaloides Y Compuestos Nitrogenados. Medellín: Universidad de Antioquia, 2002. 88 p.

ARENAS, Isabel y VELOZA, Gloria S. Contribución al Estudio Analítico de los Alcaloides. En: Revista colombiana de ciencias químico farmacéuticas. Vol. 2 No.2 (julio, 1973); p. 105-126.

ASOCIACIÓN QUÍMICA COLOMBIANA. “Un viaje al olvido: La burundanga”. En: Noticias químicas, Vol. 11, No 49(dic.1988); p. 25-27.

AYRES, Gilbert. Análisis químico cuantitativo. 2ª ed. México: Harla, 1981. 740 p. ISBN 0063100509

BARRIGA Villalba, A. “Un nuevo alcaloide”. En: Boletín de la sociedad colombiana de ciencias naturales. Volumen 14 No. 79 (feb.-mar., 1925); p. 31-36.

BASE DE DADOS TROPICAL. Biodiversidade: perspectivas e oportunidades tecnológicas fitoterápicos [on line], text info[Brasil]: 2004 [cited 11 oct., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.bdt.fat.or.br>>

BINOTTO, Jenika *et al.* A General Review Of The Chemistry And Utility Of Scopolamine [on line], text info [EEUU]: 2004[cited 27 agos., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.ucalgary.ca>>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Occupational Exposure Survey (1981–1983)[on line], text info [Atlanta, EEUU]: 2005 [cited 5 mar., 2005]. Available from internet: <URL: <http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>>

CHEMICAL LAND21 COM. Hydrobromic Acid [on line], text info [Seul, Corea]: 2004 [cited 12 oct., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.chemicalland21.com/Arokorhi/index.html>>

CLEARY, GARY W. y BESKAR, EMILE. Transdermal and Transdermal – like Delivery System Opportunities[on line], text info [EEUU]: Pharmatech 2004 [cited 16 may., 2004]. Available from internet: <URL: http://www.bbriefings.com/pdf/PT04_4_cleary.pdf>

CONAE Comisión Nacional para el Ahorro de Energía: Ficha técnica: vehículos con etanol [on line], text info [México]: 2002 [cited 17 may., 2003]. Available from internet: <URL: <http://www.conae.gov.mx>>

CONIFF, Patricia. Oficial Methods of analysis of AOAC international. 16^a ed. New York: AOAC Internacional, 1997. 240 p.

DEBESA GONZÁLEZ, Marco Antonio. El uso de las plantas medicinales y sus preparaciones fitofarmacéuticas: beneficios, problemas y necesidades en Ecuador. En: SEMINARIO IBEROAMERICANO DE COMERCIALIZACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES AROMÁTICAS(2° :2004 : Bogotá). Memorias del II Seminario iberoamericano de comercialización de plantas medicinales aromáticas. Bogotá: Ángela Duque Villegas, 2004. 106 p.

DUKE, James A. Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1992. 60 p.

GARCÍA BARRIGA, Hernando. Flora medicinal de Colombia: Botánica médica. Bogotá: Universidad Nacional, 1974. 561 p.

GARDEN WEB. How, When, And Why Should I Take The Cuttings? [on line], text info [EEUU]: 2000 [cited 21 jun., 2002]. Available from internet: <URL: <http://www.gardenweb.com>>

HEFFERN, Richard. Secrets of the mind – altering plants of Mexico. Estados Unidos: Pyramid Books, 1974. 204 p.

INTERNATIONAL UNION OF BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOTECHNOLOGY. Ornithine Biosynthesis[on line], text info [Suecia]: University of Bern 2001 [cited 18 ago., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.chem.qmul.ac.uk>>

MASTANDREA, Carlos Raúl. Investigaciones de alcaloides tropanicos en especies del genero *Brugmansia* [on line], text info [Santa Fe, Argentina]: 2004 [cited 14 oct., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.cobisfe1.org.ar>>

MILLER, Karl J. Metabolic pathways of biochemistry, Kreb's Citric Acid Cycle [on line], text info [EEUU]: 1998 [cited 12 sep., 2004]. Available from internet: <URL: <http://www.gwu.edu>>

MINISTERIO DE MINAS Y ENERGÍA (Colombia). Reglamento Técnico de Instalaciones Eléctricas: Anexo General. Colombia: Ministerio de minas y energía, 2004. 119 p.: *il.*

OCHOA, Rosa; NARANJO, Enriqueta de y NARANJO, Plutarco. Estudio fitoquímico de la especie *Datura sanguinea* (huantuc). En: Ciencia y naturaleza. Vol. 9 No. 1 (ene.- dic., 1966); p. 3-7.

O'NEIL, Maryadele J. *et al.* MERK Index: an Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals.10^a. ed. America: Merk, 1986. 10196 p.

PAYAGUAJE, Fernando. El bebedor de yajé. Shushufindi, Ecuador: Cicame, 1990. 193 p.

PITTEL, Stephen M. Burundanga-The next colombian drug Threat [on line], text info [Berkeley]: 1998 [cited 2 feb., 2003]. Available from internet: <URL:<http://www.corpus-delicted.com>>

RIBAS, I.; SAÁ, J. y CASTEDO, L. "Investigación del contenido en alcaloides de la *Banisteria Inebrians* M.(Malpighiaceae)". En: Anales de química. Vol. 68 No. 3 (marzo, 1972); p.299-302.

SANABRIA GALINDO, Antonio. Análisis Fitoquímico Preliminar Metodología y su aplicación en la evaluación de 40 plantas de la familia *Compositae*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, 1983. 113 p.

SCHULTES, Richard E. Plantas alucinógenas. México: La Prensa Medica Mexicana S. A., 1982. 161 p.

SCHULTES, R.E., United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP), The Plant Kingdom and Hallucinogens (part III) [on line], text info [México]: 1989 [cited 2 feb., 2003]. Available from internet: <URL:http://www.undcp.org/bulletin/bulletin_1970-01-01_1_page005.html#bf002>

SCHULTES, R. E. y HOFMANN, A. The Botany and Chemistry of Hallucinogens. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1992. 437 p. ISBN 0398038635
MUNICIPIO DE SAN FRANCISCO(Colombia). Esquema de Ordenamiento Territorial, Colombia: Municipio de San Francisco, 2003. 200 p.

SHARAPIN, Nikolai. Fundamentos de tecnologia de productos fitoterápicos. Bogotá: Secretaria executiva do convênio Andrés Bello, 2000. 248 p.

SRI INTERNATIONAL, MARINE BIOLOGICAL LABORATORY, DOUBLETWIST INC., THE INSTITUTE FOR GENOMIC RESEARCH, UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SAN DIEGO, AND UNAM. E. Coli K-12 Pathway: Pyruvate Oxidation Pathway [on line], text info [EEUU]: 2004 [cited 23 dic., 2004]. Available from internet: <URL: [http:// byocic.org/ECOLI/](http://byocic.org/ECOLI/) >

TEIKUHL, Juan Federico. Introducción al Estudio del "*Methysticodendron amesianum*". Bogotá, 1968, 140 p. Tesis (Doctor en farmacia). Universidad Nacional de Colombia.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, departamento de farmacología y terapéutica facultad de medicina, parasimpaticolíticos, guión número 15[on line], text info[España]: 2004[cited 27 abr., 2004]. available from internet: <URL: http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T15.pdf>

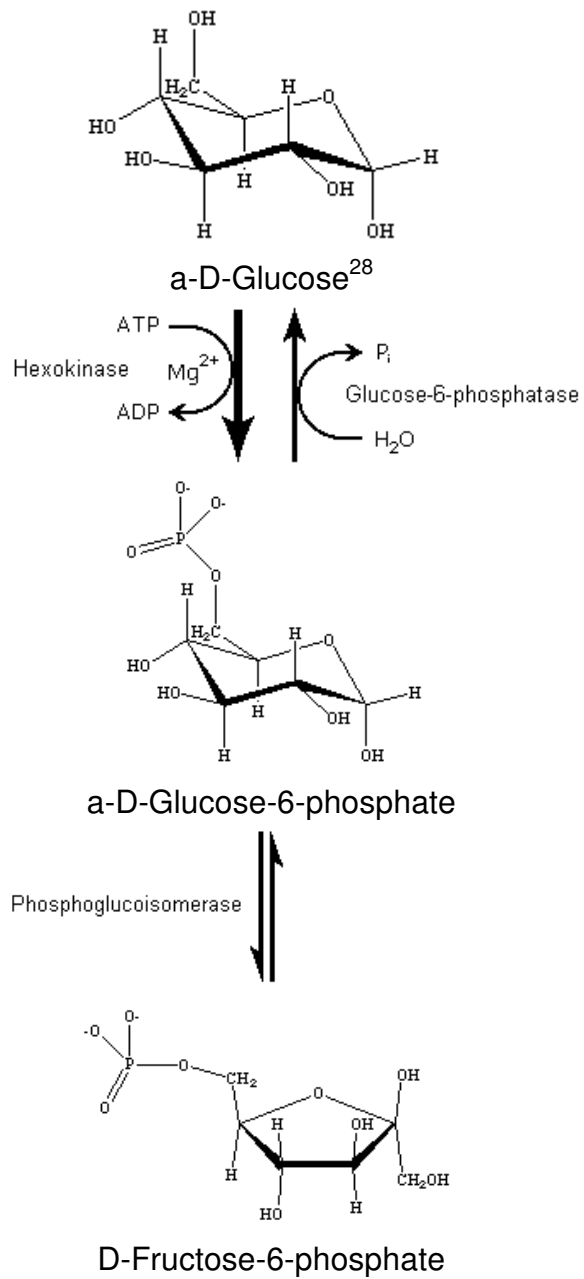
UNIVERSIDAD MICHOACANA. Museo virtual [on line], text info [México]: 1989 [cited 2 feb.,. 2003]. Available from internet: <URL: <http://www.ccu.umich.mx/index.html>>

U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION y CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Guía para la inspección de laboratorios de control de calidad farmacéutica[on line], text info[EEUU]: 1993 [cited 20 nov., 2003]. Available from internet: <URL: <http://www.fda.gov/cder/index.html>>

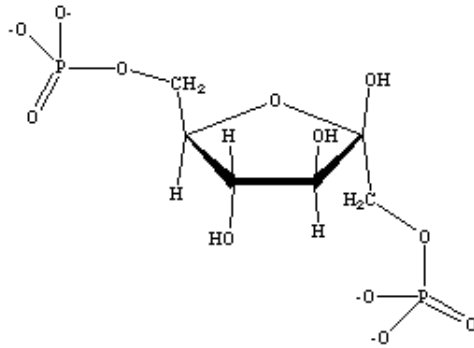
ANEXOS

ANEXO A

BIOSÍNTESIS DE LA ESCOPOLAMINA.



²⁸ MILLER, Karl J. Metabolic pathways of biochemistry, Glycolysis and glucogenesis, 1998. En: www.gwu.edu, visitada 12 09 04.



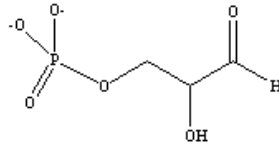
D-Fructose-1,6-bisphosphate

Aldolase

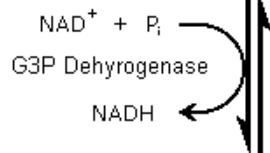


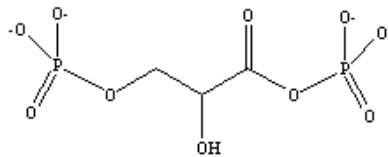
Glyceraldehyde-3-phosphate + Dihydroxyacetone phosphate

Triose Phosphate Isomerase

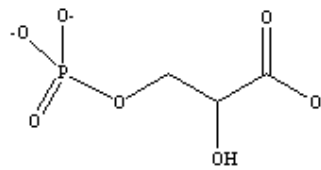
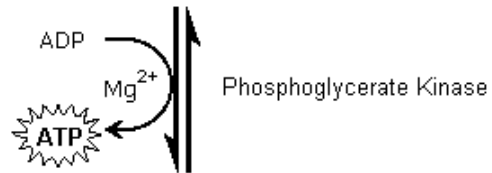


Glyceraldehyde-3-phosphate

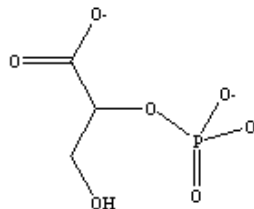
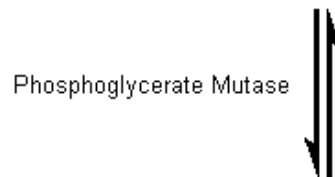




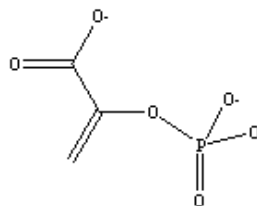
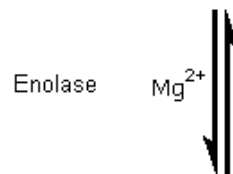
1,3-Bisphosphoglycerate



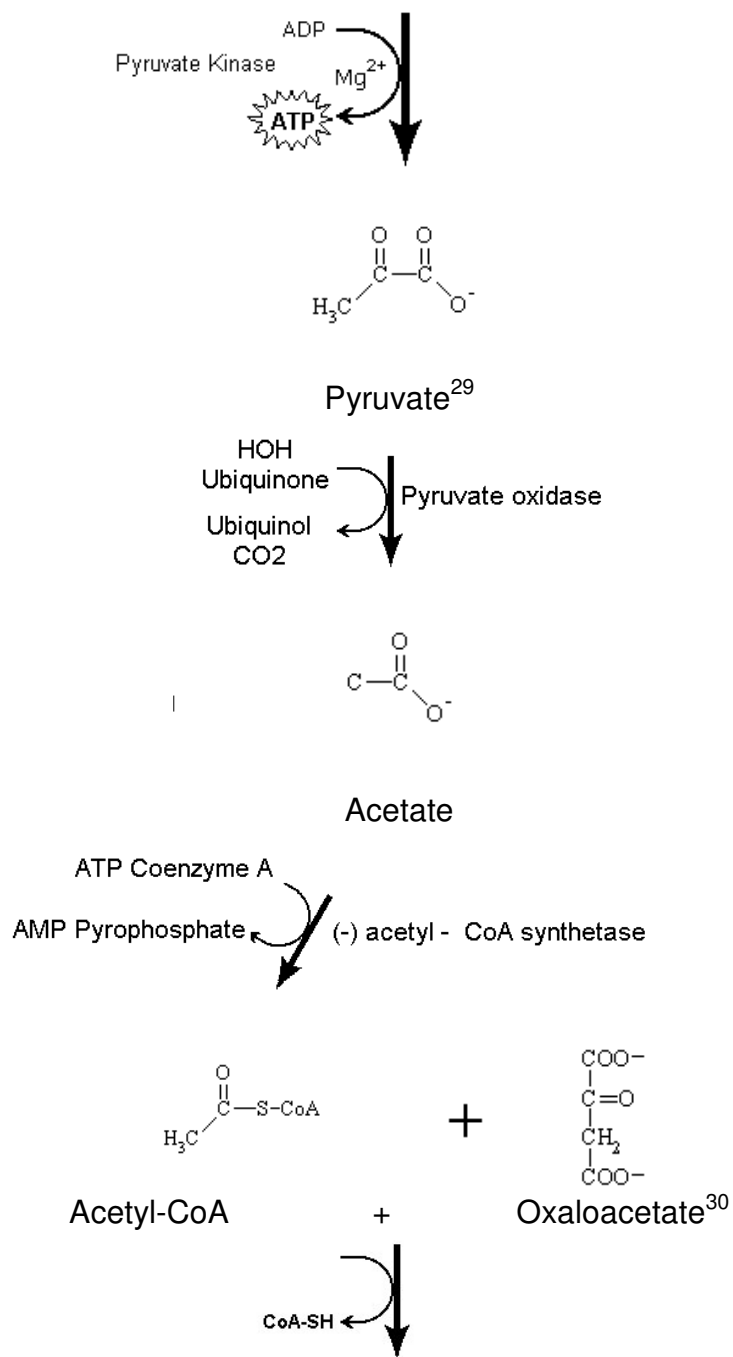
3-Phosphoglycerate



2-Phosphoglycerate

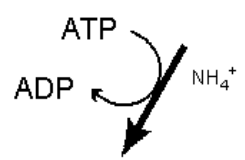
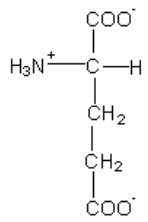
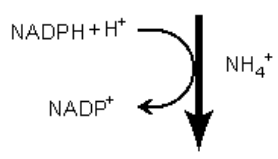
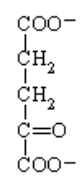
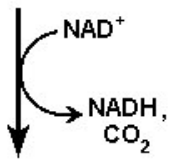
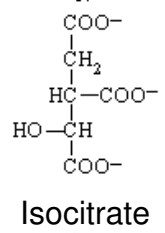
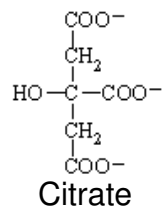


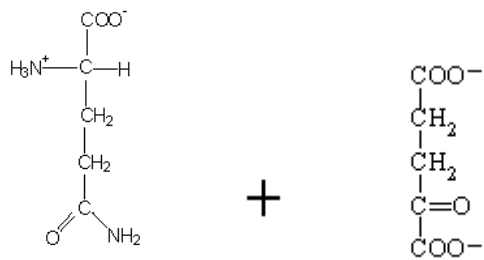
Phosphoenolpyruvate



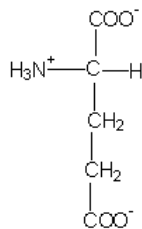
²⁹ SRI INTERNATIONAL, MARINE BIOLOGICAL LABORATORY, DOUBLETWIST INC., THE INSTITUTE FOR GENOMIC RESEARCH, UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SAN DIEGO, AND UNAM, E. Coli K-12 Pathway: Pyruvate Oxidation Pathway, 2004 En : byocic.org/ECOLI/

³⁰ MILLER, Op. cit., p.141.

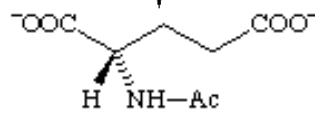
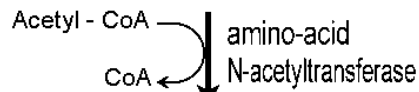




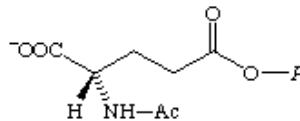
Glutamate + α - ketoglutarate



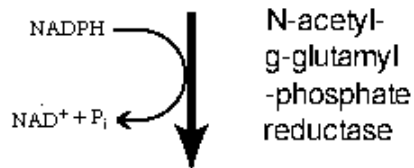
L - Glutamate³¹



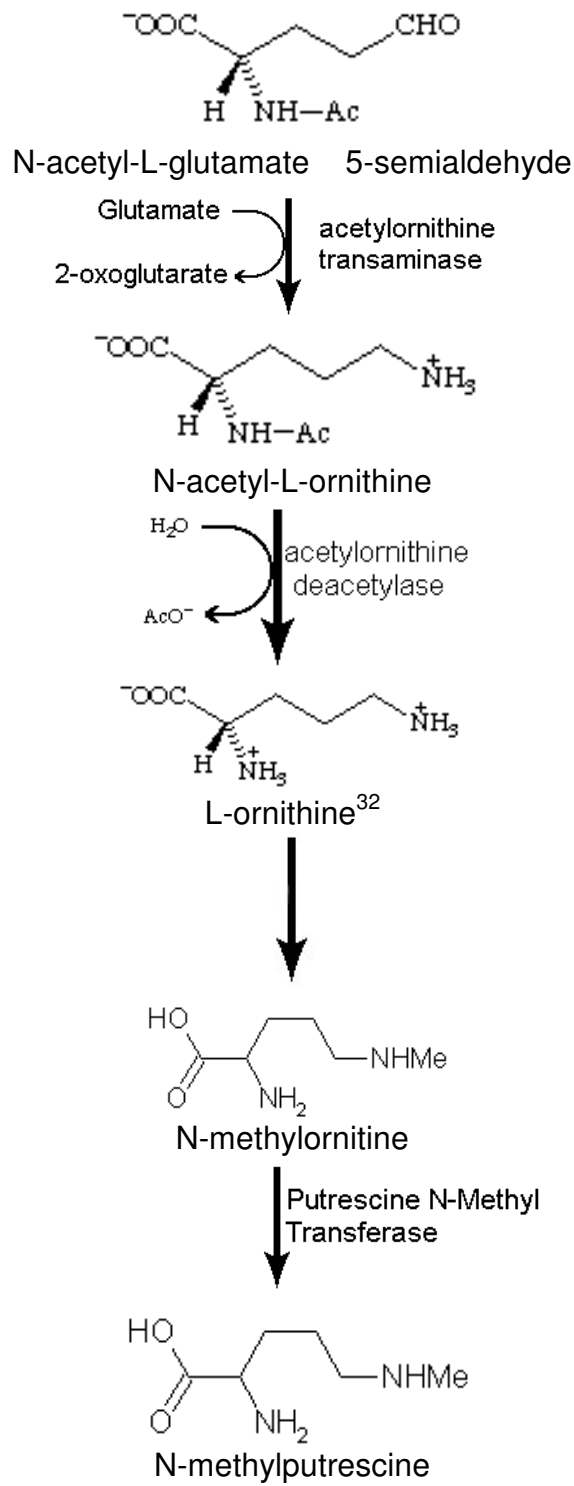
N-acetyl-L- glutamate



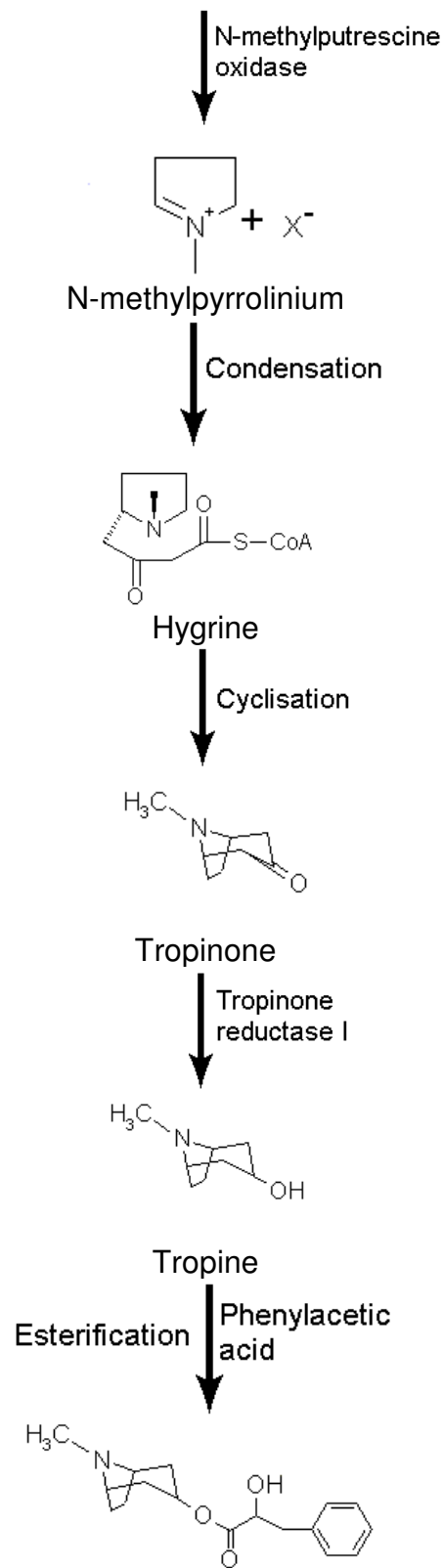
N-acetyl-glutam-5-yl Phosphate

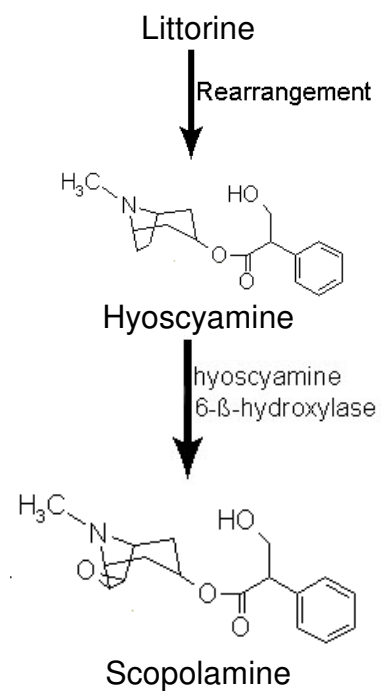


³¹ IUBMB, Ornithine Biosynthesis, 2001 En: www.chem.qmul.ac.uk



³² BINOTTO, Op. cit., p. 24.





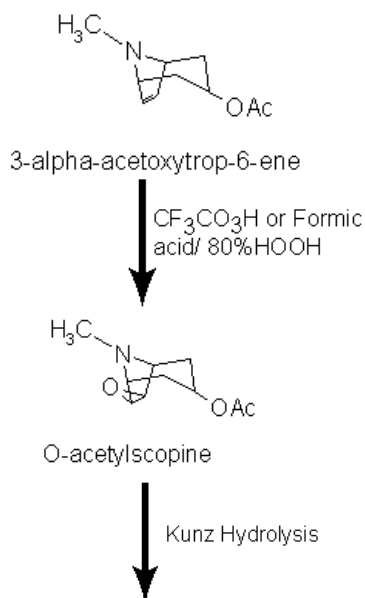
ANEXO B

SÍNTESIS QUÍMICA DE LA ESCOPOLAMINA³³

Una síntesis química de escopolamina fue lograda por Fodor³⁴ en 1957 a partir de 3 α -acetoxytrop-6-ene.

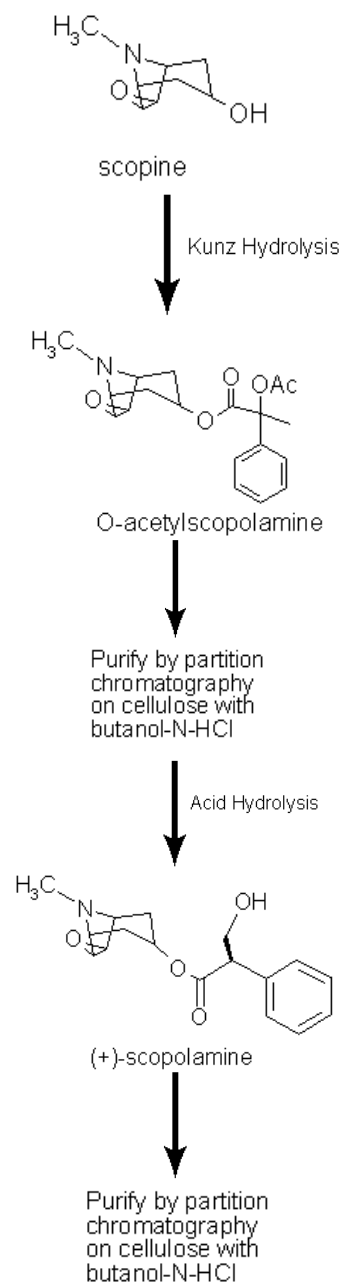
La exposición del 3 α -acetoxytrop-6-ene al trifloroperacetic acid(CF₃CO₃H) ácido formico y 80% HOOH rompen la doble cadena entre C6 y C7 del anillo del tropano y forma O-acetylscopine. La conversión a scopine seguida de la extracción del grupo Ac se logra mediante la hidrólisis Kunz. El tratamiento con HCl y nitrobenceno a 65°C produce O-acetylscopolamine, que es purificada mediante partición cromatográfica con butanol-N-HCl como solvente. La hidrólisis ácida resulta en la extracción del grupo acetyl y la conversión a (+)-scopolamine.

Figura 6: Síntesis de (+)-scopolamine a partir de 3 α -acetoxytrop-6-ene



³³ BINOTTO, Op. cit., 24.

³⁴ Ibid., p.150.



Fuente: Binnoto³⁵

La obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene se puede lograr a partir de 3 compuestos:

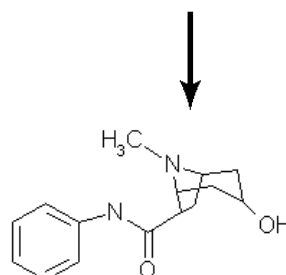
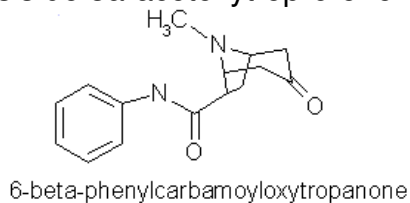
- ◆ Obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene a partir de 6-b-phenylcarbamoyloxytropan-3a-ol

³⁵ Ibid., p.150.

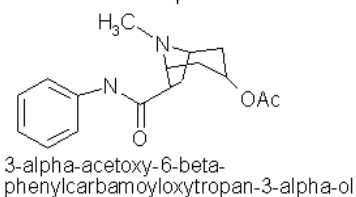
6-b-phenylcarbamoyloxytropan-3a-ol. se esterifica con acetyl chloride produce 3a-acetoxy-6b-phenylcarbamoyloxytropan-3a-ol. Se purifica en destilación al vacío en adición de pyrrolisación a 250 °C produciendo 3a-acetoxytropan-6b-ol.

Figura 3: Obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene a partir de 6-b-phenylcarbamoyloxytropan -3a-ol.

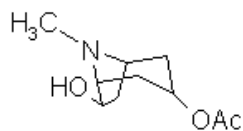
Síntesis de 3a-acetoxytrop-6-ene ruta 1



acetyl chloride

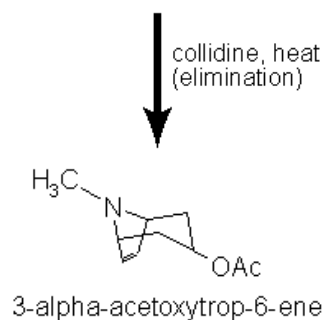


in vacuo distillation
pyrrolysed at 250 °C



esterification

toluene-p-sulphonate ester

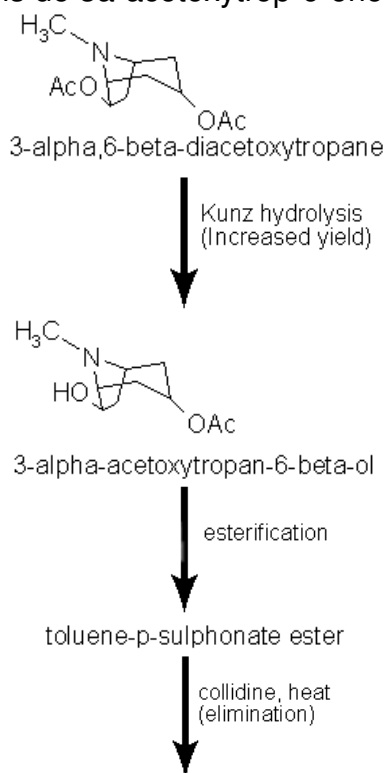


Fuente: Binnoto³⁶

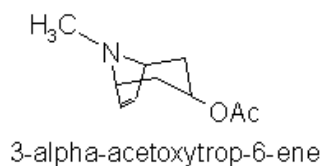
◆ Obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene a partir de 3a,6b-diacetoxytropane

Esta ruta es mas eficiente para obtener 3a-acetoxytropan-6b-ol, comprende la conversión de 3a,6b-diacetoxytropane mediante la hidrólisis Kunz que remueve el grupo 6b-acetyl

Figura 4: Obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene a partir de 3a,6b-diacetoxytropane
 Síntesis de 3a-acetoxytrop-6-ene ruta 2



³⁶ Ibid., p.150.



Fuente: Binnoto³⁷

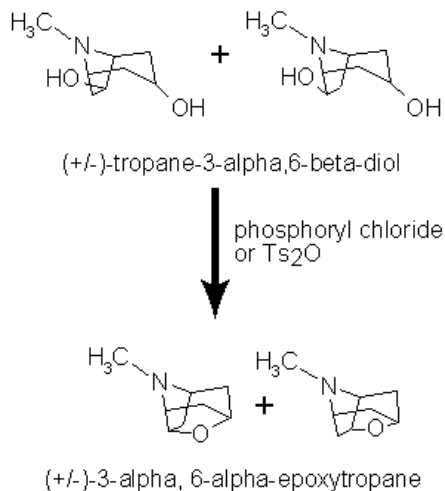
Como en el caso anterior el 3a-acetoxytropan-6b-ol es esterificado con ester tolueno-p-sulfonato y tratado con collidine y calor. Para obtener 3a-acetoxytrop-6-ene por eliminación.

Obtención de 3a-acetoxytrop-6-ene a partir de tropane-3a-6b-diol

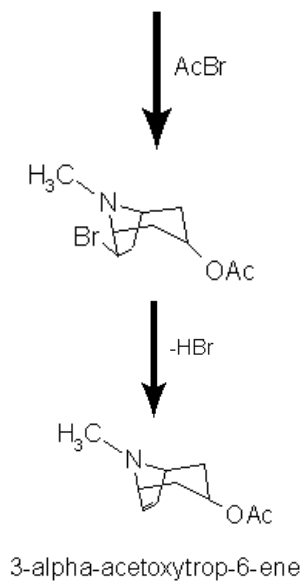
En el tercer caso para obtener 3a-acetoxytrop-6-ene se realiza una reacción de deshidratación del grupo tropane-3a-6b-diol usando Ts_2O o PCl_3 para formar un epoxide entre los carbonos 3 y 6 en el anillo del tropano por una S_N2i reacción. Acetyl Bromide en collidine y diethyl aniline para romper el puente de epoxide, formando (+/-)-3a-acetoxy-6b-bromotropane. La deshidrobromidación y desagrupamiento producen 3a-acetoxytrop-6-ene.

Figura 5: Tercera ruta para la síntesis de escopolamina.

Síntesis de 3a-acetoxytrop-6-ene ruta 3



³⁷ Ibid., p.150.



Fuente: Binnoto³⁸

³⁸ Ibid., p.150.

ANEXO C

EXPERIENCIA ENTEOGÉNICA UTILIZANDO EL BORRACHERO BLANCO (*B. CANDIDA*)

El siguiente relato es tomado de unos escritos de Franco Chávez en el año 2003 que no han sido publicadas, y que relatan historias relacionadas con un taita de la región conocido como Cipriano.

En el relato a pesar de no venir de la fuente original y tener algunos toques de ficción propios del autor se puede apreciar todo el misticismo, espiritualidad y respeto que la comunidad indígena tiene hacia las plantas, en la historia se encuentran componentes como la telepatía, el poder sanador de las plantas, y el contacto con los dioses, que permiten considerar la planta como un enteógeno.

Cabe anotar que en la región se conoce como floripondio muchas variedades de *Brugmansia spp.*, sin embargo, el taita comento que era floripondio macho como comúnmente se conoce a *B. candida*.

Un punto importante en la narración es el respeto y el miedo que la comunidad indígena le tiene a este vegetal, se conoce en la región casos de personas que por consumirla por decisión propia o que se les a administrado como brujería han quedado en estado de locura permanente, esto esta respaldado en la investigación de Teikhul³⁹ donde se comenta que la toma de solo cuatro hojas en infusión produce locura irreversible.

"....."Yo he tomado mucho Yagé", dice de pronto queriendo contarme alguna anécdota de su repertorio succulento, "aprendí la medicina de mi mamita y con esto he podido ayudar a mucha gente ¡sepa mi amigo que para aprender la medicina me ha tocado probar hasta el floripondio! Y ahora verás te voy a contar una experiencia que tuve hace un mes larguito con esta medicina ¿tienes tiempo para que me escuches?"

³⁹ GARCIA BARRIGA, Op. Cit., p.29.

Sabia que tenía que prepararme para escuchar su conversación. Cuando don Cipriano iniciaba un relato había que acomodarse en forma. Se había dado a la confianza conmigo y entre palabra y palabra me había ido soltando los secretos que tanto temía revelar.

-¡El floripondio es cosa jodida! Me habían dejado solo en la casita y no había mas que aprovechar para hacer la prueba con el floripondio. La mujer se había ido para "La planada"(parte baja del Municipio de San Francisco) y sabía quedarse hasta tres o cuatro días. Atrasito(detrás) no mas de la casa, en el bajarito(se refiere al jardín de la casa) tengo las matas de la medicina. Cogí un buen manojo de ramas y las puse a cocinar en una ollita. Yo lo he probado cocinado y crudo. Esta vez le revolví unas ramitas de Andaquí(planta enteogena que es cultivada en el Municipio de San Francisco) que las había conseguido por allá en el plan(parte baja del Municipio de San Francisco conocida como las planadas). Hierva que hierva hasta dejar un resumen espeso y verde que se puede hacer bolitas. Así se come. Las bolitas se las traga sin mascarlas(masticarlas) para no sentir ese sabor tan feo que da ganas de vomitar. Floripondio y andaquí. Mas floripondio que andaquí. Me tragué tres bolitas. Lo que podía aguantar ¡creí que podía aguantar! Esperé un buen rato mientras el estomago me daba vueltas como si mil demonios estuvieran peleando dentro de mi. Entonces sentí miedo; miedo de morirme estando solo en la casa. Busqué la ventanita en la pared de madera y me fui hacia ella sintiendo una gran debilidad. Mis oídos parecían quererse estallar por el ruido de una abejonera que se había metido dentro de ellos. Ya en la ventana traté de calmarme. Tenía que vencer esa sensación de que iba a morir. ¡nunca había tenido ese miedo a la muerte y nunca quisiera volver a sentirlo! Me agarré de la ventana ya que esa era mi única vía de escape. La ventana era en ese instante mi salvación y nadie me desprendería de ella. Desde allí pude ver la montaña elevada y frondosa que se empinaba mas allá del Río. Una gran cantidad de gentes con ropas de todos los colores que se movían por en medio de los árboles ¡cuanta gente había! Y sin saber como, me encontraba yo mismo en medio de esos árboles y en medio de esa muchedumbre. Ya no sentía miedo, la montaña se incendiaba de luces y miraba el árbol grande que se destacaba entre todos como el generador de una gran fuerza y un gran poder incomparables. Estuve entonces junto al árbol, cobijado con su sombra y en un lado de el vi a un hombre arrodillado que sembraba plantas de diferentes especies. Su cara era como la de un tigre y en todo se le parecía ¡daba mucho respeto verlo! "aquí está la planta que tanto buscas; buena para los riñones". –Me dijo levantando una rama con sus potentes garras.- ¡Mírala bien y conócela para que jamás la confundas porque nadie te dirá su nombre! Me dio la rama y después de examinarla la metí en mi bolsillo. El aroma de la planta sagrada se había regado por todos los lugares. Sabía que jamás podría olvidar el verde brillantísimo y el aroma silvestre...

Cipriano se queda callado unos instantes, saboreando sus recuerdos. Cada vez que le miro en esa pose que raya con lo beatífico se trastocan mis conceptos

sobre este hombre que ha dado mucho que decir en mi poblado. “brujo y de los malos”, “sabe hacer hechicerías y maleficios”, “sabe salar los negocios”

..... Doy entonces la vuelta al grande árbol y me encuentro cara a cara con un señor de gran cabeza. Tenía el cerebro destapado y podían verse las venas esparcidas brillaban titilando a cada latido del corazón. No había visto sus ojos porque los mantenía cerrados y cuando me encontré con su mirada sentí el estremecimiento de quién se encuentra descubierto, sin ningún tapujo que esconda su humanidad. Nada se podía esconder a esa mirada penetrante. Su luz desnudaba mi cuerpo y mi alma sin que nada quedara en las sombras. –“Soy el floripondio” –Me dijo con voz pausada y profunda.- “Me querías conocer y aquí me tienes. Pregúntame todo lo que quieras por que es corto tu tiempo debes aprovecharlo en cada instante”. Le pregunté de Lucía mi mujer fue lo primero que se me ocurrió.-“vela ahí”.- Dijo mostrándome un lugar a lado de él. Y allí estaba mi mujer como cubierta por un velo de nubes, con sus mismos vestido del día en que se fue. Me decía adiós con su mano levantada y se iba alejando mientras gritaba nunca más volvería a estar conmigo por que se iba a morir. Se fue haciendo pequeñita hasta que se desapareció de mi vista.lo que vi después de esto creo que no lo volveré a ver jamás. Era un caballo gigantesco y de color blanco más grande que la misma montaña, con sus ojos relampagueantes que venía desde la inmensidad con velocidad increíble. En un momento estuvo con nosotros y el resoplar de sus narices espumosas dio sobre mi cara haciéndome retroceder. Estaba sudoroso y sobre su fina pelambre descendían chorritos de agua como si el gran animal proviniera de una tempestad. Su presencia me hacía temblar y el vaho que despedía todo su cuerpo parecía posesionarse de todo el lugar y de todas la personas que lo contemplaban con temor y respeto. –Esta es mi otra manifestación de mis poderes – Dijo el hombre que tenía cara de tigre-. – Este caballo brioso es difícil de detener porque tiene el poder de la bestialidad.....

.....Así mismito como te cuento y ahora entiendo mejor lo que me quería enseñar el floripondio.- Prosiguió don CiprianoNo tiene nada que ver con pensamientos feos o visiones brutales aunque uno sienta un verdadero miedo. Ver un gigantesco y magnifico corcel, como sabía decir mi padrecito Bartolomé, en frente de uno, con sus crines levantadas y estiradas por el viento huracanado que el mismo traía en su velocidad: verle sus cascacos de luces resplandecientes, como si dentro de ellos tuviera bombillos y candela pólvora(fuegos artificiales) de esa de navidad, cambiando de colores, es como para que uno se asuste. Es como una realidad, es como lo veo a usted sentado. La compañía del sabio que estaba conmigo, era mi fuerza, aunque el también me producía un miedo respetuoso por lo que tenía el cerebro destapado que cuando me miraba parecía que se le iba a desparramar por el piso. Pero éste que era el mismo floripondio, como lo había acabado de decir, me daba todas las fuerzas para resistir.....(continua

narrando la visión).....Sentí entonces la necesidad de quitarme de donde me encontraba porque en ese momento ya no pude ver al sabio quién parecía haber huido con la llegada de unas espesas nubes que sembraron de tristeza y de desolación todo el paisaje que muy poco antes se había inundado de luz. Fue así que quise sacudirme todo lo que en este momento estaba sintiendo y sin darme cuenta di la vuelta hacia el interior de la cocina que era donde yo había comenzado la prueba, y chocando con la hornilla donde había preparado el floripondio, me fui de cabeza olvidándome de todo. Según mi parecer y después de mi caída pasé todo el resto de ese día y la noche tirado en el piso de la tierra. Allí me encontró la mujer que había querido acompañarme después de que muriera la primera. Me había dado un buen golpe en la cabeza y tenía una costilla hundida que me hacía sudar del dolor. Algo curioso que me estaba pasando en ese momento era que todas las cosas las veía de color amarillo rojizo. Esta forma de ver me duró durante varios días y nada de lo que hacía para poder volver a mi anterior estado de salud me producía mejoría hasta que no supe en que momento y en qué día volví a estar en mi estado normal. Habían pasado ya como quince días después de esta experiencia cuando se acercó mi mujer y me dijo: -“ ese día que te encontré tirado en el piso halle esto metido en la mullupa del sayo(parte de la vestimenta tradicional)” miré lo que me mostraba y al verlo sentí una de las sensaciones mas grandes de mi vida, en las manos de mi mujer estaba la misma rama que me había dado el sembrador cara de tigre de mi primera visión. Esta es una de las cosas que hasta ahora no me puedo explicar. Era el remedio para los riñones que tanto había buscado. Tome la rama y la olí volviendo a recordar ese aroma desconocido y penetrante. Era como una muestra de que todo lo que había sucedido en mi comida de floripondio era la verdad. Había estado allí, en la montaña y tenía la muestra para no mentir. Alguien me había dado el remedio y ese alguien había estado junto conmigo, así como mi mujer estaba en ese momento a lado mío. Me sentía entonces con un poder y ese poder es el que me ha servido para soportar todo lo que me ha ocurrido hasta ahora que se lo estoy contando.....”

ANEXO D

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS CUALITATIVOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALCALOIDES.

REACTIVO DE DRAGENDORFF⁴⁰ Disolver 8g de subnitrito de bismuto en 20ml de ácido nítrico concentrado y añadir lentamente esta solución a una solución concentrada de 27.2g de KI en 50ml de agua. Enfriar y decantar para separar los cristales de nitrato de potasio y diluir con agua a 100ml. El reactivo forma precipitado naranja – marrón con la mayoría de alcaloides. Se usa sobre soluciones aciduladas.

REACTIVO DE MAYER⁴¹ Disolver por separado 1.5g de cloruro mercuríco y 5g de yoduro de potasio en la mínima cantidad de agua, mezclar las dos soluciones y completar con agua destilada a un volumen de 100ml. la mayor parte de los alcaloides dan un precipitado blanco. La solución no debe contener ácido acético ni etanol, en los cuales son solubles los precipitados, y algunos precipitados son solubles en exceso de éste.

REACTIVO DE WAGNER⁴² Solución de 12.7g de yodo y 20g de yoduro de potasio. Aforar a un litro. Forma precipitado café con los alcaloides.

REACTIVO DE VALSER⁴³. Disolver 10g de yoduro de potasio en 100ml de agua destilada, agregar un exceso de yoduro mercuríco, dejar en contacto y filtrar.

⁴⁰ BILBAO Rodríguez, Maria del Rosario, Análisis Fitoquímico Preliminar, Universidad del Quindío, Armenia, junio de 1997.

⁴¹ SANABRIA, Op cit., p.34

⁴² BILBAO, Op. Cit., p.160.

⁴³ Ibid., p.160.

ANEXO E

FORMATOS DE ENCUESTA DE MERCADO

FORMATO 1

I'm Richard Ciceri (rain@mail.udenar.edu.co). I'm student of Agroindustrial Engineering at University of Nariño that is located in Nariño Department of Colombia. I'm working in my thesis whose title is "Factibility Study For Making An Enterprise For Production Of Vegetable Extracts From *B. candida* At Municipality Of San Francisco, Putumayo Department, Colombia Country".

I'd like that you collaborated with me for the answer to survey about scopolamine and hyoscine market.

HYOSCINE AND SCOPOLAMINE MARKET

1. YOUR ENTERPRISE USES SCOPOLAMINE OR HYOSCINE FOR DEVELOPMENT OF YOUR PRODUCTS ?

2. HOW MUCH SCOPOLAMINE IN Kg OR g DO YOU USE A YEAR. ?

3. HOW MUCH HYOSCINE IN Kg OR g DO YOU USE A YEAR. ?

4. HOW MUCH IS OF Kg OR g THAT YOU BUY ?

5. DOES THAT PRICE INCLUDE SHIPMENT OR SENDING ?

6. HOW OFTEN DO YOU BUY THE PRODUCT ?

7. WOULD YOU BUY THE MIXTURE OF TWO COMPOUNDS IN A FREE BASE OF PLANT ALKALOID ? _____

THANK YOU, for you answer, i'm going to send the results
Richard Hernán Ciceri Chávez(rain@mail.udenar.edu.co)

FORMATO 2

HYOSCINE MARKET

SF LAB IS A ENTERPRISE WHO WORK IN OFFER TO PHARMACEUTICAL
ENTERPRISES THE BEST RESOURCE OF HYDROBROMIDE SCOPOLAMINE,
LIKE US KNOW YOUR NEED ON HYDROBROMIDE SCOPOLAMINE:
HOW MUCH HYDROBROMIDE SCOPOLAMINE IN A YEAR, YOU NEED?
WOULD BUY HYDROBROMIDE SCOPOLAMINE FROM SF LAB?
THANK YOU, FOR YOUR ANSWERS
SFRANLAB@EUROPE.COM

ANEXO F

BUENAS PRÁCTICAS DE AGRICULTURA⁴⁴

1 MATERIAL DE PROPAGACIÓN

1.1 El material de propagación debe ser identificado botánicamente; en lo posible indicando la variedad y el origen

1.2 La presencia de diferentes especies o variedades en un cultivo debe ser controlada rigurosamente durante todo el proceso productivo, las plantas extrañas deben ser eliminadas del cultivo.

2 CULTIVO

2.1 Suelo y fertilización

2.1.1 Las plantas aromáticas y medicinales no deben sembrarse en suelos contaminados

2.1.2 El abono orgánico debe ser libre de heces humanas y debe ser cuidadosamente realizado su compostaje antes de su aplicación. La aplicación debe hacerse exclusivamente en el periodo entre la colecta y siembra del plantío.

2.1.3 Todos los demás abonos deben se agregados parsimoniosamente de acuerdo a las necesidades del cultivo.

⁴⁴ SHARAPIN, Op. cit., p.36.

2.2 Irrigación

2.2.1 El suelo debe tener buena irrigación. En caso de necesidad la irrigación debe ser aplicada en forma de alícuotas uniformes de forma que se evite el encharcamiento, la creación de un microclima de alta humedad puede desembocar en pudrición y formación de moho.

2.2.2 El agua de irrigación debe corresponder a la norma DIN 19650(“agua higiénicamente segura”) y debe estar libre de contaminantes tales como heces, metales pesados, pesticidas, herbicidas y sustancias tóxicas.

2.3 Tratos culturales y protección de las plantas

2.3.1 La densidad del cultivo debe ser ajustada a modo de reducir el crecimiento de hierbas dañinas. La eliminación de hierbas dañinas debe ser hecha regularmente. Las plantas muertas deben ser removidas y destruidas para prevenir moho y ataque de plagas.

2.3.2 La aplicación de pesticidas y herbicidas debe ser evitada, tanto sea posible. En casos de necesidad la aplicación debe ser hecha de acuerdo a las regulaciones nacionales e internacionales. La aplicación debe ser hecha por personas especializadas y debe anteceder a la cosecha por un tiempo especificado por el fabricante del producto.

2.3.3 Todas las medidas con relación a la nutrición y protección química de las plantas deben cuidar las cualidades comerciales. Los compradores deben ser informados por escrito del tipo, cantidad y fecha de las aplicaciones de productos químicos.

3 COSECHA

3.1 La cosecha debe realizarse en una época en que las plantas considerando su uso, presentan mayor cantidad posible y contienen los principios activos en los más altos niveles. Considerando que la presencia de diferentes partes de la planta resultan en un material de inferior calidad deben ser cosechados solo los órganos de la planta que presentan contenidos altos de la droga vegetal en el sentido mas estricto.

3.2 La cosecha debe hacerse en días secos(el suelo húmedo, la lluvia o la humedad excepcionalmente alta son condiciones desfavorables para la cosecha)

3.3. El equipo utilizado debe estar limpio y en perfectas condiciones operacionales. Las partes del equipo que entran en contacto con la planta deben ser regularmente limpiados y mantenidos libres de aceite y otros contaminantes, incluyendo restos de cosechas anteriores.

3.4 Los dispositivos de corte de las cosechadoras deben ser ajustados de manera que se evite recoger partículas del suelo.

3.5 En el curso de la cosecha se deben tomar cuidados para evitar que hierbas dañinas sean mezcladas con la planta.

3.6 Las plantas dañadas o muertas deben ser retiradas del plantío e inmediatamente destruidas

3.7 Todos los recipientes utilizados durante la cosecha deben ser limpios y libres de restos de cosechas anteriores. Deben ser guardados secos, y ser inalcanzables para los materiales domésticos

3.8 Las plantas recolectadas no deben ser colocadas directamente sobre el suelo. Deben ser recolectadas en recipientes adecuados (sacos, cestos, etc.) y secadas inmediatamente después del transporte.

3.9 Los daños mecánicos y fermentación de las plantas debe ser evitado. Se debe evitar que los sacos estén demasiado llenos; que se apilen de manera que se fermente el material vegetal. Se debe usar sacos plásticos.

3.10 El periodo entre la colecta y el transporte de la planta a las instalaciones de secado debe ser reducido al mínimo, para evitar mutaciones indeseables en la apariencia externa.

3.11 Las plantas recolectadas deben estar protegidas de plagas y animales domésticos. La eliminación de plagas debe ser hecha exclusivamente por personas especializadas y con productos químicos registrados.

4 SECADO

4.1 Al llegar a las instalaciones de secado las plantas deben ser inmediatamente retiradas de su empaque. No deben ser expuestas ni al sol ni a la lluvia.

4.2 Las instalaciones utilizadas para el secado deben estar limpias y bien aireadas y nunca deben haber sido utilizadas para mantener animales.

4.3 Las instalaciones deben estar construidas de modo que protejan las plantas recolectadas de pájaros, insectos, roedores y animales domésticos.

4.4 El equipamiento de secado y las bandejas de los secadores deben ser mantenidos limpios y tener mantenimiento periódico.

4.5 Las plantas deben estar colocadas en capas finas. Para asegurar la adecuada circulación de aire las bandejas deben estar a una distancia adecuada del suelo. Para prevenir la formación de moho el secado debe ser uniforme.

4.6 Cuando el secado es hecho en secadores las condiciones de operación deben ser establecidas considerando el tipo de material vegetal, y el tipo de principios activos.

4.7 El secado de las plantas sobre el suelo y expuestas al sol debe ser evitado.

4.8 El material vegetal seco debe ser examinado y las partes dañadas deben ser eliminadas. Se debe eliminar arenas y otros contaminantes.

4.9 Para proteger las plantas secas y reducir el riesgo del ataque por parte de plagas deben ser rápidamente empacadas.

5 EMPAQUE.

5.1 Posterior a un examen y eliminación del material de baja calidad y materiales extraños el material vegetal seco debe ser empacado en recipientes limpios, secos y de preferencia nuevos.

5.2 El material de empaque debe estar almacenado en un lugar limpio, seco y libre de plagas y animales.

5.3 El material de empackado reutilizable debe ser limpio y seco antes de su uso.

6 ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

6.1 El material vegetal empacado debe ser almacenado en un lugar seco y bien ventilado con variaciones limitadas de temperatura.

6.2 Como protección contra plagas y animales domésticos las puertas deben estar protegidas por telas de malla

6.3 Se recomienda que el lugar de almacenamiento sea construido en concreto, el material colocado sobre soportes y alejados de la pared, y las diferentes variedades de plantas deben estar separadas entre sí.

6.4 En el caso de transporte a granel se recomienda el uso de vehículos con aireación adecuada.

6.5 La fumigación para combatir las plagas debe ser hecha por personas especializadas. Y solamente con productos químicos registrados

6.6 los productos químicos utilizados como agentes de fumigación deben ser almacenados en lugares separados.

7 EQUIPO

7.1 Para eliminar riesgos de contaminación el equipo utilizado en el cultivo y procesamiento debe ser de fácil limpieza. Siempre que sea posible la limpieza debe ser hecha en seco. Cuando un lavado del equipo sea indispensable el mismo debe ser seco inmediatamente.

7.2 El equipo debe recibir mantenimiento adecuado y regular.

7.3 El equipo de madera no debe tener contacto directo con productos químicos y materiales contaminados, para prevenir información del material vegetal.

8. PERSONAL

8.1 Los procedimientos deben estar de acuerdo con las regulaciones de la unión europea de higiene de alimentos y principios generales de higiene de alimentos del Codex Alimentarius

8.2 El personal encargado del manejo del material vegetal debe tener un alto grado de higiene personal y debe tener a disposición facilidades como vestidores, sanitarios y lavamanos.

8.3 La actividad de personas portadoras de infecciones transmisibles a través de los alimentos deben ser relegada a lugares donde no haya contacto con el material vegetal.

8.4 Personas con heridas abiertas, portadoras de inflamaciones o infecciones de la piel deben ser alejados del proceso hasta su recuperación.

9 DOCUMENTACIÓN

9.1 Toda la materia prima en las etapas de procesamiento debe estar documentada

9.2 Todos los lotes provenientes de áreas idénticas de cosecha deben ser etiquetados de manera clara a prueba de errores, por ejemplo por el número del lote.

9.3 Los lotes de áreas diferentes pueden ser mezclados y esta mezcla debe ser homogénea. El proceso de mezcla debe ser documentado.

9.4 Es esencial documentar el tipo, la cantidad y la fecha de la cosecha, tanto como los productos químicos y otras sustancias utilizadas durante el proceso de producción.

9.5 Las aplicaciones de químicos bromato de metilo o fosfatos deben ser registradas en la documentación.

9.6 Todos los procedimientos que pueden implicar alteraciones de calidad del producto deben estar documentadas.

9.7 Todos los acuerdos entre el productor y el cliente deben ser firmados por escrito.

9.8 Los resultados de las auditorias deben ser registrados y guardados por lo menos diez años.

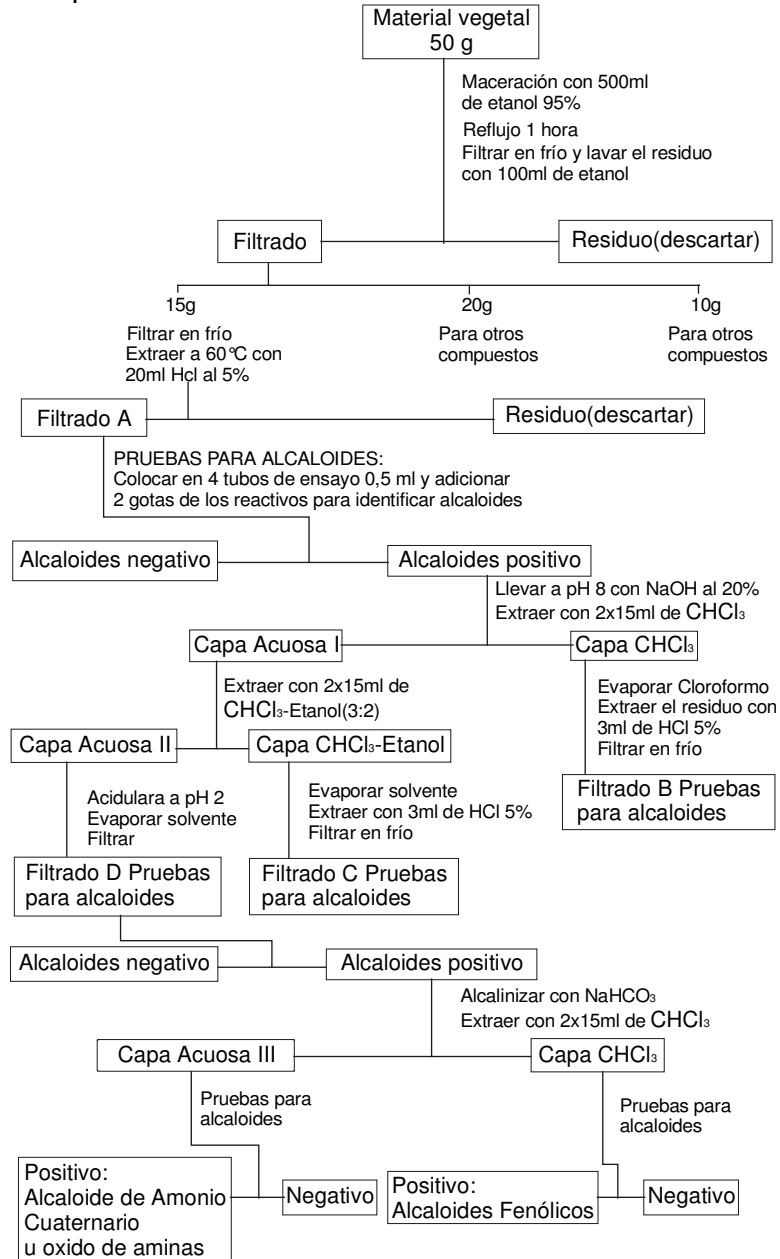
10 INSTRUCCIÓN. El personal envuelto en la producción o dirección debe estar instruido en cuanto a las técnicas de producción y uso apropiado de herbicidas y pesticidas

11. GARANTÍA DE CALIDAD Todos los acuerdos entre productores y clientes, que incluyan plantas medicinales y aromáticas, relacionados con la calidad deben estar basados en las especificaciones reconocidas internacionalmente y deben ser hechos por escrito.

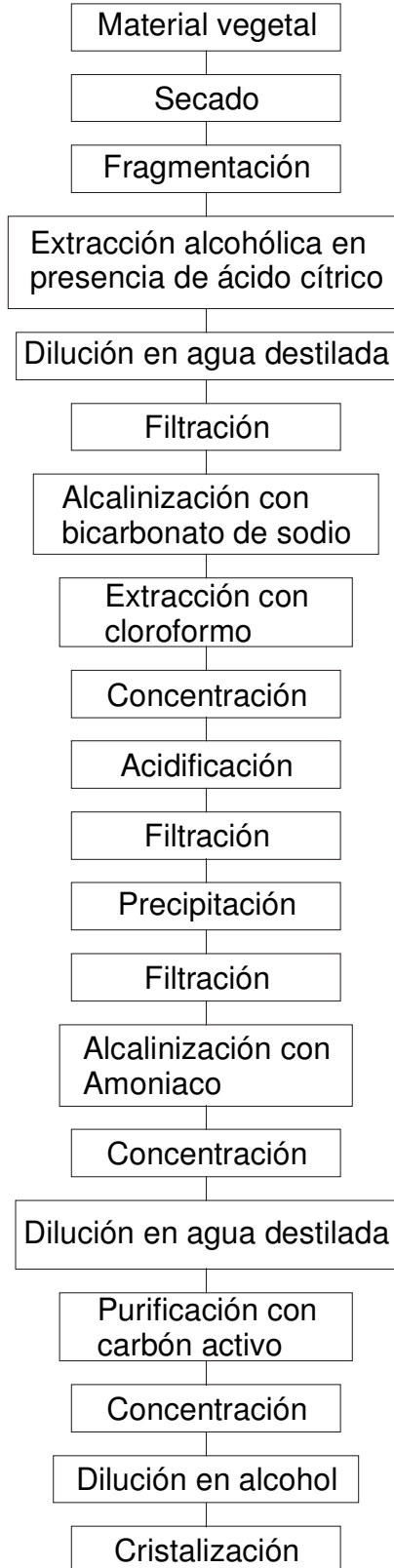
ANEXO G

DIAGRAMAS DE FLUJO DE LOS MÉTODOS A EVALUAR.

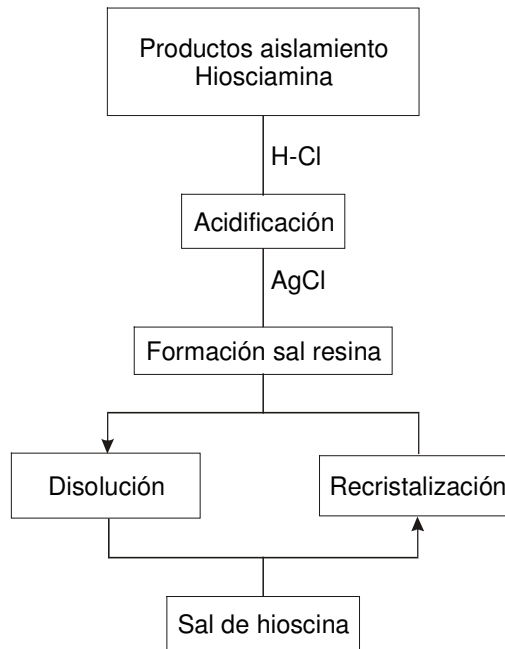
Marcha propuesta por Sanabria



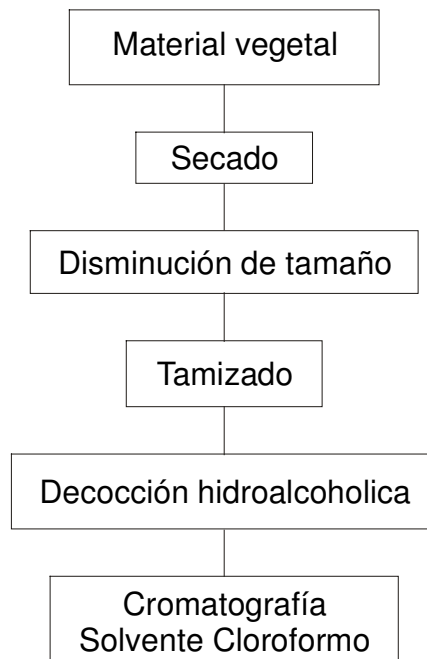
Marcha propuesta por Universidad Nacional



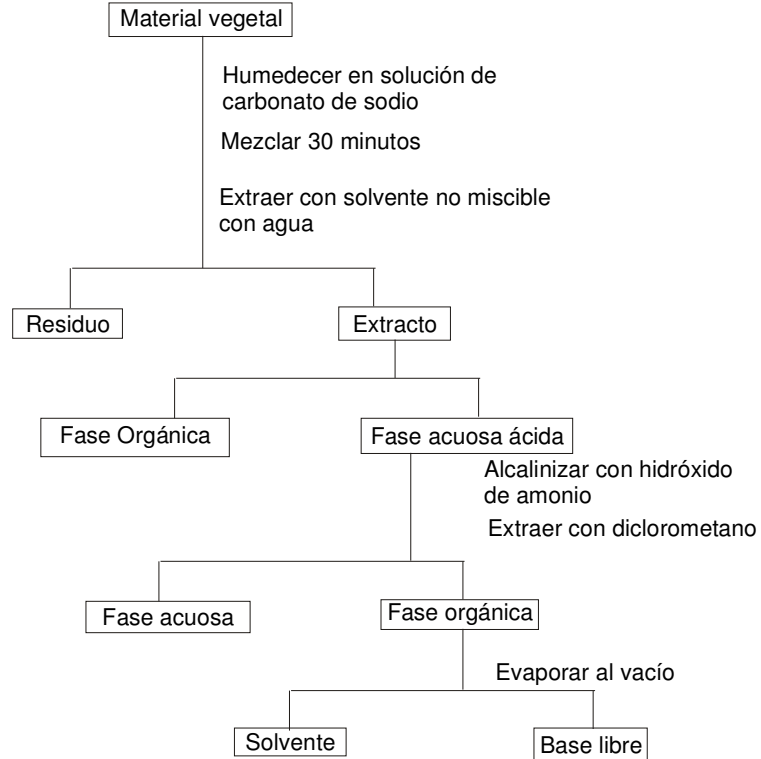
Marcha propuesta por Ladenburg



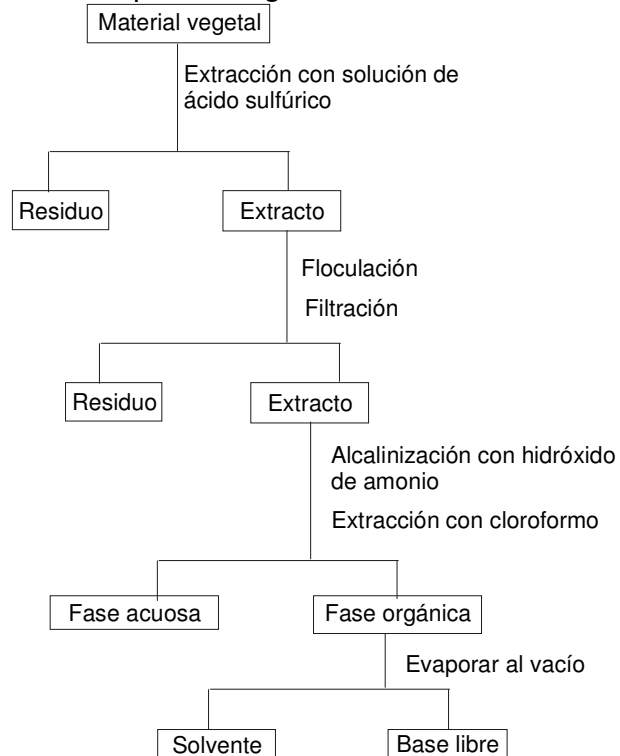
Marcha propuesta por Mastandrea



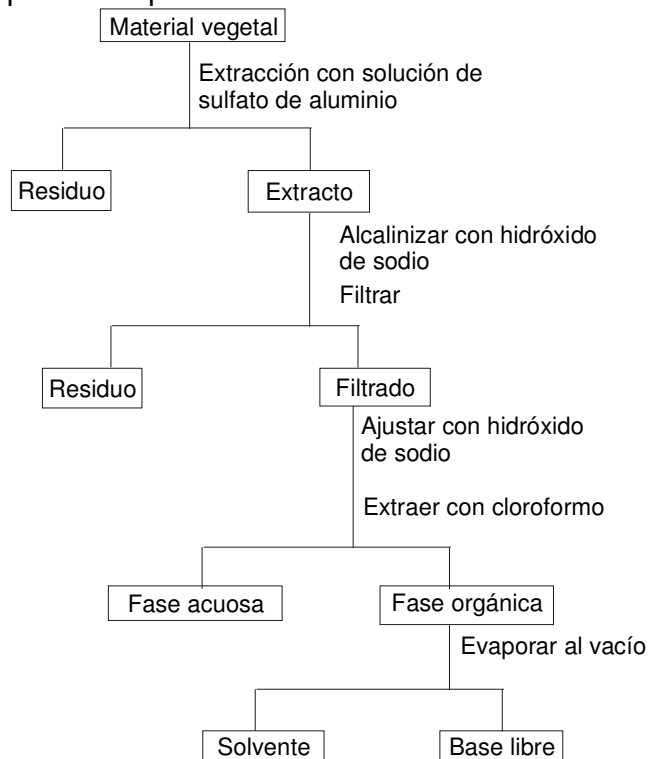
Marcha propuesta por Sharapin con solventes no miscibles en agua.



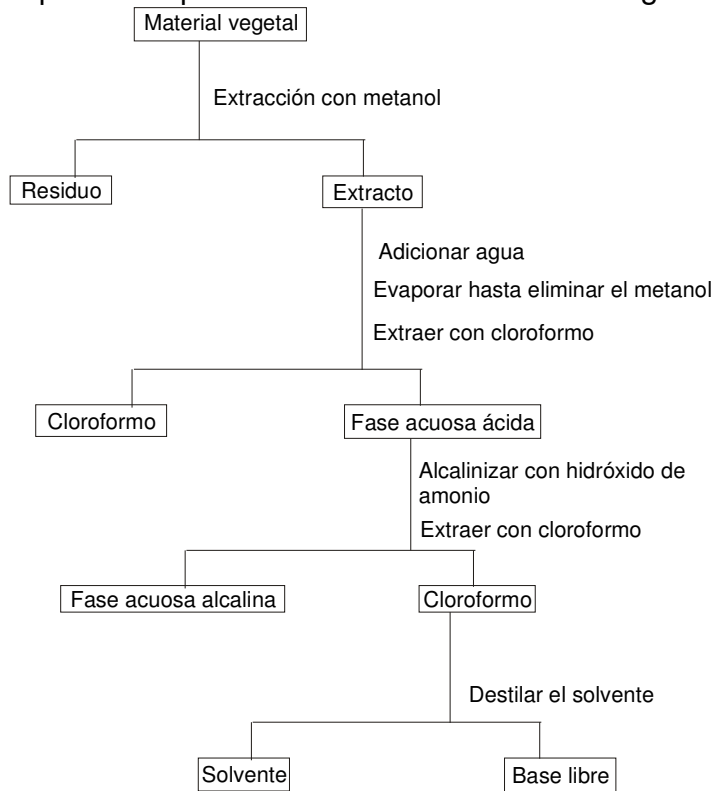
Marcha propuesta por Sharapin con agua acidulada.



Marcha propuesta por Sharapin con soluciones de sales de reacción ácida



Marcha propuesta por Sharapin con solventes miscibles en agua



ANEXO H

GUÍAS PARA INSPECCIONES DE LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD FARMACÉUTICA⁴⁵.

Antes de la lectura de este anexo se deben conocer el significado de algunas siglas utilizadas.

Code of Federal Regulations (CFR)
Central Document Room (CDR)
Quality Systems (QS)
Concurrent Good Manufacturing Practices (CGMP)
New Drug Application Process (NDA)
Abbreviated New Drug Application (ANDA)
Good Manufactured Practices (GMP)
Drug Master Files (DMF)
Standar Operating Procedures (SOP)
Out Of Specification (OOS)
Relative Standar Deviations (RSD)
Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC)
U.S. Food and Drugs Administration(FDA)

1. INTRODUCCIÓN

El laboratorio de control de calidad farmacéutica cumple una de las funciones más importantes en la producción y el control farmacéuticos. Una parte significativa de los reglamentos de CGMP (21 CFR 211) tratan el laboratorio de control de calidad y las pruebas de los productos. Conceptos similares se aplican a los fármacos a granel.

Esta guía de inspección complementa otra información sobre inspecciones que se encuentra en los documentos de guía de inspecciones de otras agencias. Por ejemplo, el Programa de observancia 7346.832, que requiere inspecciones de las NDA/ANDA antes de su aprobación, contiene indicaciones generales para realizar verificaciones de las NDA/ANDA específicas a los productos para medir la

⁴⁵ U.S. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA), Op. cit., p.82.

observancia de las solicitudes y los requisitos de CGMP. Esto incluye los laboratorios farmacéuticos utilizados para las pruebas durante el proceso y en el producto acabado.

2. OBJETIVO

Se explicará el objetivo específico antes de la inspección. La inspección de laboratorio podrá limitarse a asuntos específicos o la inspección podrá abarcar una evaluación global de la observancia de CGMP por el laboratorio. Como mínimo, cada laboratorio de control de calidad farmacéutica deberá recibir una evaluación global de GMP cada dos años como parte de la obligación de inspección estatutaria.

Por lo general estas inspecciones podrán incluir

- la metodología específica que se utilizará para probar un producto nuevo
- una evaluación completa de la observancia de los GMP por el laboratorio
- un aspecto específico de las operaciones del laboratorio

3. PREPARACIÓN PARA LA INSPECCIÓN

Las guías de inspección de la FDA se basan en un enfoque de inspección en equipo y nuestra inspección de un laboratorio encaja con este concepto. Como parte de nuestro esfuerzo por lograr uniformidad y coherencia en las inspecciones de laboratorio, esperamos que los equipos de prueba, procedimientos y manipulaciones de datos complejos altamente técnicos y especializados, así como las operaciones científicas del laboratorio sean evaluados por un analista de laboratorio con experiencia y conocimiento especializado en tales asuntos.

La gerencia del distrito toma la decisión final en cuanto a la asignación del personal a las inspecciones. Sin embargo, esperamos que los investigadores, analistas y demás trabajen en equipo y avisen a la gerencia cuando haga falta pericia adicional para completar una inspección significativa.

Los miembros del equipo que participan en una inspección previa a la aprobación deberán leer y familiarizarse con el Programa de observancia 7346.832, Inspecciones / investigaciones previas a la aprobación. Se deberá repasar las secciones relevantes de la NDA o ANDA antes de la inspección, pero si la solicitud

no se consigue de ninguna otra fuente, este repaso tendrá que realizarse utilizando la copia de la solicitud de la compañía.

En lo posible, los miembros del equipo deberán reunirse antes de la inspección para hablar del enfoque de la inspección, definir los roles de los miembros del equipo y establecer las metas para completar la tarea. También se deberá establecer las responsabilidades por la elaboración de todos los informes antes de la inspección. Esto incluye la preparación del FDA 483.

Es posible que el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) haya emitido cartas de deficiencia enumerando problemas que el patrocinador deberá corregir antes de la aprobación de las NDA/ANDA y los suplementos. Se espera que el equipo de inspección haya examinado tales cartas archivadas en la oficina del distrito y se espera que pidan acceso a tales cartas en la planta. El equipo deberá evaluar las respuestas a estas cartas para asegurarse de que los datos sean precisos y auténticos. Se deberá completar la inspección aunque no haya habido ninguna respuesta a estas cartas o cuando se considere que la respuesta es inadecuada.

4. ENFOQUE DE LA INSPECCIÓN

A. General

Además del enfoque general utilizado en una inspección de CGMP farmacéuticos, la inspección de un laboratorio requiere el uso de observaciones del laboratorio en funcionamiento y de los datos en bruto del laboratorio para evaluar la observancia de los CGMP y realizar específicamente las obligaciones en una solicitud o DMF. Cuando se realiza una inspección global de un laboratorio, se evaluarán todos los aspectos de las operaciones del laboratorio.

La documentación y los registros del laboratorio representan una fuente esencial de información que permite un panorama completo de la habilidad técnica del personal y de los procedimientos de control de calidad globales. Los SOP deberán estar completos y ser adecuados, y las operaciones de los laboratorios deberán conformarse a los procedimientos escritos. Las especificaciones y los procedimientos analíticos deberán ser apropiados y, según el caso, deberán observar las obligaciones de la solicitud y los requisitos del compendio.

Se deberá evaluar los datos en bruto del laboratorio, los procedimientos y métodos del laboratorio, los equipos del laboratorio, incluyendo mantenimiento y calibración, y los datos de validación de los métodos para determinar la calidad

global de la operación del laboratorio y la habilidad de cumplir con los reglamentos de CGMP.

Se deberá examinar los cromatogramas y los espectros por evidencia de impurezas, técnica pobre o falta de calibración de los instrumentos.

La mayoría de los fabricantes utilizan sistemas que contemplan la investigación de las pruebas de laboratorio deficientes. Por lo general éstas se introducen en algún tipo de registro. Se deberá pedir los resultados de los análisis para lotes de producto que no hayan observado las especificaciones y examinar el análisis de los lotes que hayan sido probados de nuevo, rechazados o elaborados de nuevo. Se deberá evaluar la decisión de liberar los lotes de producto cuando los resultados de laboratorio indican que el lote no observó las especificaciones y determinar quién los liberó.

B. Antes de la aprobación

Se examinan los documentos relacionados con la formulación del producto, la síntesis de la sustancia medicinal en granel, las especificaciones del producto, el análisis del producto y otros durante el proceso de revisión en la sede. Sin embargo, estos exámenes y evaluaciones dependen de datos precisos y auténticos que verdaderamente representan al producto.

Las inspecciones previas a la aprobación están diseñadas para determinar si los datos presentados en la solicitud son auténticos y precisos, y si los procedimientos que figuran en la solicitud realmente se utilizaron para producir los datos que contiene la solicitud. Además, están diseñadas para confirmar que las plantas (incluyendo el laboratorio de control de calidad) estén observando los reglamentos de CGMP.

Las secciones analíticas de las solicitudes de fármacos por lo general contienen sólo los resultados de las pruebas y los métodos utilizados para obtenerlos. No se les exige a los patrocinadores que presenten todos los datos de prueba porque tal medida requeriría presentaciones voluminosas y con frecuencia resultaría en presentar información redundante. Los patrocinadores podrán seleccionar y presentar adrede o involuntariamente datos que muestran que un fármaco es seguro y eficaz y que merece ser aprobado. El equipo de inspección deberá decidir si hay una justificación válida y científica por no presentar datos que muestran que el producto no cumplió con sus especificaciones predeterminadas.

Es esencial la coordinación entre la sede y el campo para un examen completo de la solicitud y la planta. Los investigadores y analistas experimentados podrán contactar al químico revisor (con el acuerdo supervisor apropiado) cuando surjan preguntas acerca de las especificaciones y las normas.

Las inspecciones deberán comparar los resultados de los análisis presentados con los resultados de los análisis de otras tandas que se hayan producido. Se deberá evaluar los métodos y apuntar toda diferencia entre los procedimientos o equipos verdaderamente utilizados y los que figuran en la solicitud, y confirmar que es el mismo método que figura en la solicitud. Se espera que el analista evalúe los datos de laboratorio en bruto para las pruebas realizadas en las tandas de prueba (biotandas y tandas clínicas) y compare estos datos en bruto con los datos presentados en la solicitud.

5. RESULTADOS DE LABORATORIO DEFICIENTES (FUERA DE ESPECIFICACIÓN)

Se deberá evaluar el sistema de la compañía para investigar las pruebas de laboratorio deficientes. Estas investigaciones representan una cuestión clave para decidir si se puede liberar un producto o si se deberá rechazarlo, y forman la base para la repetición de pruebas y muestreos.

En un fallo judicial reciente el juez usó el término _fuera de especificación_ (OOS) para calificar el resultado de laboratorio en lugar del término _producto deficiente_ que es más común entre los investigadores y analistas de la FDA. Falló que un resultado fuera de especificación identificado como error de laboratorio por una investigación de deficiencia o una prueba de observación extraña, o superado por pruebas repetidas no es un producto deficiente. Los resultados fuera de especificaciones entran en tres categorías:

- error de laboratorio
- error ajeno al proceso o del operador
- error relacionado con el proceso o del proceso de fabricación

A. Errores de laboratorio

Los errores de laboratorio ocurren cuando los analistas se equivocan al seguir el método de análisis, utilizan normas incorrectas y/o sencillamente calculan mal los datos. Se deberá determinar los errores de laboratorio mediante una investigación de deficiencia para identificar el motivo por estar fuera de especificación. Una vez identificada la naturaleza del resultado fuera de especificación se puede clasificar

en una de las tres susodichas categorías. La investigación podrá variar con el objeto bajo investigación.

B. Investigaciones de laboratorio

Puede resultar difícil determinar específicamente la causa exacta del error o la equivocación del analista y no es realista esperar que siempre se determine y documente el error del analista. Sin embargo, la investigación de laboratorio involucra más que repetir las pruebas. La inhabilidad de identificar la causa de un error con confianza afecta los procedimientos para repetir las pruebas, no la indagación de la investigación requerida para el resultado fuera de especificación inicial.

El analista de la empresa deberá seguir un procedimiento escrito, marcando cada paso a medida que se completa durante el procedimiento analítico. Esperamos que los datos de las pruebas de laboratorio se registren directamente en cuadernos; se deberá evitar el uso de papel de desecho y papel suelto. Estas medidas con sentido común mejoran la precisión y la integridad de los datos.

Se deberá examinar y evaluar el SOP del laboratorio para las investigaciones de productos defectuosos. Se deberá seguir procedimientos específicos cuando se investigan resultados únicos y múltiples. Para el resultado fuera de especificación único la investigación deberá incluir los siguientes pasos y se deberá realizar estas averiguaciones antes de repetir la prueba en la muestra:

- ° el analista que realiza la prueba deberá comunicar el resultado fuera de especificación al supervisor
- ° el analista y el supervisor deberán realizar una investigación de laboratorio informal que trate las siguientes áreas:
 1. discutir el procedimiento de prueba
 2. discutir el cálculo
 3. examinar los instrumentos
 4. revisar los cuadernos que contienen el resultado fuera de especificación.

Un medio alternativo para invalidar un resultado fuera de especificación inicial, siempre que la investigación de la deficiencia no sea definitiva, es la prueba to de _observación extraña_. Sin embargo, se deberá colocar restricciones específicas en el uso de esta prueba.

1. Las empresas no podrán rechazar los resultados con este fundamento frecuentemente.
2. Las normas de la USP gobiernan su uso sólo en casos específicos.
3. No se puede utilizar la prueba para los resultados de las pruebas químicas³.
4. Nunca es apropiado utilizar pruebas de observación extraña para una prueba con base estadística, es decir, de disolución y uniformidad del contenido.

Se deberá determinar si la empresa utiliza una prueba de observación extraña y evaluar el SOP.

Se deberá determinar que se haya realizado una investigación total para resultados fuera de especificaciones múltiples. Esta Investigación involucra al personal de control de calidad y seguridad cualitativa además de los trabajadores del laboratorio para identificar los errores precisos de proceso o ajenos al proceso.

Cuando la investigación de laboratorio no sea definitiva (no se identifica el motivo por el error) la empresa:

1. No podrá realizar 2 pruebas repetidas y basar la liberación en el promedio de tres pruebas.
2. No podrá utilizar la prueba de observación extraña en las pruebas químicas.
3. No podrá utilizar un muestreo nuevo para suponer un error de muestreo o preparación.
4. Podrá repetir la prueba en distintos comprimidos de la misma muestra cuando se considere apropiado realizar una prueba repetida (ver los criterios en otro lugar).

C. Investigaciones formales

Las investigaciones formales que van más allá del laboratorio deberán seguir un bosquejo con atención especial a la acción correctiva. La compañía deberá:

1. Exponer el motivo por la investigación
2. Proveer un resumen de las secuencias de proceso que podrían haber ocasionado el problema
3. Bosquejar las acciones correctivas necesarias para salvar la tanda y evitar repeticiones similares
4. Nombrar otras tandas y productos posiblemente afectados, los resultados de la investigación de estas tandas y productos, así como cualquier acción correctiva. Específicamente:

° examinar otras tandas de producto realizadas por el empleado o la máquina en error

° examinar otros productos producidos por el proceso o la operación en error.

5. Guardar los comentarios y las firmas de todo el personal de producción y control de calidad que haya realizado la investigación y aprobado cualquier material reprocesado tras pruebas adicionales.

D. Documentación de la investigación

Los errores del analista, tales como errores de cálculo no detectados, deberán especificarse con particularidad y soportarse con evidencia. Se deberá guardar las investigaciones junto con las conclusiones alcanzadas con documentación escrita que enumere cada paso de la investigación. La evaluación, conclusión y acción

correctiva, de haberla, deberán guardarse en un informe de investigación o deficiencia y colocarse en un archivo central.

E. Periodos de investigación

Todas las investigaciones de deficiencias deberán realizarse dentro de los 20 días hábiles que siguen el acontecimiento del problema, y registrarse y escribirse en un informe de deficiencia o investigación.

6. PRODUCTOS DEFICIENTES

Un resultado de laboratorio fuera de especificación puede ser superado (invalidado) cuando se haya documentado un error de laboratorio. Sin embargo, los errores ajenos al proceso y los que están relacionados con el proceso a raíz de equivocaciones de los operadores, fallas en los equipos (distintos a los equipos de laboratorio) o un proceso de fabricación que es fundamentalmente deficiente, como un período de mezcla incorrecto, representan productos deficientes.

Se deberá examinar los resultados de las investigaciones usando la guía en la susodicha sección 5 y evaluar la decisión de liberar, volver a probar o volver a elaborar los productos.

7. REPETICIÓN DE PRUEBAS

Se deberá evaluar el SOP para la repetición de pruebas de la compañía por observancia de procedimientos científicamente sanos y apropiados. Un fallo judicial reciente muy importante establece un procedimiento para gobernar el programa de repetición de pruebas. Este fallo del tribunal de primera instancia provee una guía excelente para usar en la evaluación de algunos aspectos de un laboratorio farmacéutico, pero no debería considerarse ley, reglamento o decisión que sienta jurisprudencia. El tribunal falló que la empresa deberá tener un procedimiento de prueba predeterminado y que deberá considerar un punto en el cual las pruebas terminan y se evalúa el producto. Si los resultados no son satisfactorios, se rechaza el producto.

Además, la compañía deberá considerar todos los resultados de las pruebas repetidas en el contexto de la historia global del producto. Esto incluye los antecedentes del producto⁴, el tipo de prueba realizada y los resultados de la prueba durante el proceso. No se puede hacer caso omiso de resultados deficientes en los ensayos sencillamente basándose en resultados de uniformidad de contenido aceptables.

El número de pruebas repetidas realizadas antes de que una empresa llegue a la conclusión de que un resultado fuera de especificación no explicado es inválido o que un producto es inaceptable es cuestión de juicio científico. La meta de la repetición de pruebas es aislar los resultados fuera de especificaciones pero la repetición de pruebas no puede continuar indefinidamente.

En el caso de errores ajenos al proceso y relacionados con el proceso, la repetición de pruebas es sospechosa. Ya que las pruebas iniciales son genuinas, en estas circunstancias la repetición de pruebas por sí sola no puede contribuir a la calidad del producto. El tribunal reconoció que cierta repetición de pruebas puede anteceder un hallazgo de errores ajenos al proceso o basados en el proceso. Una vez hecha esta determinación, sin embargo, la repetición adicional de pruebas con el fin de probar la observancia de un producto no es aceptable.

Por ejemplo, en el caso de pruebas de uniformidad de contenido diseñadas para detectar variabilidad en la combinación o los comprimidos, los resultados aprobatorios o no aprobatorios no son inherentemente incoherentes y los resultados aprobatorios en una repetición de pruebas limitada no excluyen la posibilidad de que la tanda no sea uniforme. Como parte de la investigación las empresas deberán considerar la historia de las tandas anteriores, ya que fallas similares o relacionadas en distintas tandas serían ocasión de inquietud.

Se considera apropiada la repetición de pruebas tras un resultado fuera de especificación sólo después de que la investigación de deficiencia esté en marcha, y la investigación de deficiencia determina en parte si es apropiado repetir las pruebas. Es apropiado cuando se documenta un error del analista o el examen del trabajo del analista no es definitivo, pero no es apropiado para errores ajenos al proceso o relacionados con el proceso conocidos e indisputables.

El tribunal falló que la repetición de pruebas:

- ° Debe realizarse en la misma muestra, no en una distinta
- ° Podrá realizarse en una parte alícuota de la misma porción e la muestra que fue la fuente de la primera parte alícuota
- ° Podrá realizarse en una parte de la misma muestra más grande tomada anteriormente para fines de laboratorio.

8. REPETICIÓN DE MUESTREOS

Las empresas no pueden depender de la repetición de muestreos⁵ para liberar un producto que no ha aprobado las pruebas y la repetición de pruebas salvo que la

investigación de deficiencias divulgue evidencia de que la muestra original no es representativa o se preparó incorrectamente.

Se deberá evaluar cada actividad de muestreo repetido por observancia de esta guía.

9. PROMEDIACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS

La promediación puede ser un enfoque racional y válido cuando el objeto bajo consideración es un ensayo de producto total, pero como regla general se deberá evitar esta práctica porque los promedios esconden la variabilidad entre resultados de pruebas individuales. Este fenómeno es especialmente inquietante si las pruebas generan resultados individuales tanto fuera de especificaciones como aprobatorios que al promediarse entran dentro de la especificación. Aquí la dependencia de la cifra media sin examinar y explicar los resultados fuera de especificaciones individuales es altamente engañoso e inaceptable.

Nunca se deberá promediar los resultados de disolución y uniformidad de contenido para obtener un valor aprobatorio.

En el caso de ensayos microbiológicos turbidimétricos y de placa la USP prefiere un promedio. En este caso, es buena práctica incluir los resultados fuera de especificaciones en el promedio salvo que una prueba externa (ensayos microbiológicos) sugiera que el resultado fuera de especificación sea una anomalía.

10. MUESTREO Y PRUEBAS DE COMBINACIÓN

El laboratorio desempeña una función esencial en las pruebas de combinación que hacen falta para aumentar la probabilidad de detectar tandas inferiores. No se puede descartar las pruebas de uniformidad de combinación a favor de una dependencia total de las pruebas en el producto acabado porque las pruebas en el producto acabado están limitadas.

Un tribunal ha fallado que el tamaño de la muestra influye en los resultados finales de las pruebas de combinación y que el tamaño de la muestra debería asemejarse al tamaño de la dosis. Cualquier otra práctica borraría las diferencias en partes de

la combinación y frustraría el objeto de la prueba. Si hay que tomar una muestra mayor de la unidad inicialmente, se deberá remover cuidadosamente partes alícuotas que se asemejen al tamaño de las dosis para pruebas, repetición de pruebas y muestras de reserva. Es obvio que la muestra inicial más grande no deberá ser sometida a ninguna mezcla o manipulación adicional antes de remover las partes alícuotas de prueba ya que esto podría oscurecer la no-homogeneidad.

No se puede hacer un compuesto de muestras de uniformidad de combinación individuales múltiples tomadas de distintas áreas. Sin embargo, cuando el objeto de los ensayos no es probar la variación, se permite hacer un compuesto.

Si las empresas muestrean el producto en sitios distintos al de la mezcladora, deberán demostrar mediante validación que su técnica de muestreo es representativa de todas las porciones y concentraciones de la combinación. Esto significa que las muestras deben ser representativas de aquellos sitios que podrían ser problemáticos, por ejemplo: puntos débiles o calientes en la combinación.

11. MICROBIOLOGÍA

El microbiólogo (analista) es la persona mejor indicada para examinar los datos microbiológicos en las formas de dosificación aplicables. Los datos que deberán examinarse incluyen pruebas de efectividad de conservación, datos de biocarga y pruebas y métodos microbiológicos específicos al producto.

Se deberá examinar la biocarga (antes de la filtración y esterilización) tanto desde la perspectiva de las endotoxinas como de la esterilidad. Para pruebas de laboratorio de sustancias farmacéuticas, se deberá evaluar la validación de los métodos y los datos en bruto para esterilidad, pruebas de endotoxinas, monitoreo ambiental, y validación de filtros y filtración. Además, se deberá evaluar los métodos utilizados para probar y establecer las biocargas.

Se deberá hacer referencia a la Guía de inspección microbiológica para información adicional acerca de la inspección de laboratorios microbiológicos.

12. MUESTREO

Se tomarán muestras durante las inspecciones previas a la aprobación. Se deberá seguir las guías de muestreo en CP 7346.832, Parte III, páginas 5 y 6.

13. REGISTROS Y DOCUMENTACIÓN DEL LABORATORIO

Se deberá examinar los cuadernos analíticos personales llevados por los analistas en el laboratorio y compararlos con las fichas de trabajo y los cuadernos y registros generales del laboratorio. Se deberá estar preparado para examinar todos los registros y fichas de trabajo por precisión y autenticidad, y para verificar que se retienen los datos en bruto para apoyar las conclusiones que se encuentran en los resultados de laboratorio.

Se deberá examinar los registros del laboratorio por la secuencia de análisis versus la secuencia de las fechas de fabricación. Las fechas de prueba deberán corresponder a las fechas en las cuales la muestra debería haber estado en el laboratorio. Si hay una base de datos en computadora, se deberá determinar los protocolos para realizar cambios en los datos. Debería haber una huella de inspecciones para los cambios en los datos.

Esperamos que se guarden los datos en bruto del laboratorio en libros encuadernados (no hojas sueltas o de desecho) o en fichas analíticas para las cuales haya responsabilidad, como hojas pre-enumeradas. La mayoría de aquellos fabricantes con juegos de registros o datos en bruto duplicados empleó hojas de papel sueltas sin números. Algunas compañías usan discos o cintas para los datos en bruto y para el almacenamiento de datos. Tales sistemas también han sido aceptados siempre que hayan sido definidos (con la identificación de los datos en brutos) y validados.

Se deberá examinar y evaluar cuidadosamente los registros, las fichas de trabajo y demás documentos del laboratorio que contengan datos en bruto como pesajes, diluciones, condición de instrumentos y cálculos. Se deberá notar si faltan datos en bruto, si se han vuelto a escribir los registros o si se ha utilizado fluido correctivo para tapar errores. No debería haber resultados cambiados sin explicación. Se deberá hacer referencia cruzada a datos corregidos para autenticarlos. No se puede probar la observancia de los productos rotulando los resultados de laboratorio fuera de especificaciones arbitrariamente como errores de laboratorio sin una investigación que resulte en criterios científicamente válidos.

Los resultados de laboratorio no deberán haber sido transcritos sin guardar los registros originales ni se deberá registrar los resultados de las pruebas selectivamente. Por ejemplo, las investigaciones han descubierto el uso de hojas de papel sueltas con transcripciones selectivas posteriores de datos buenos en las fichas de trabajo y los cuadernos del analista. Hasta se han hallado valores de absorción y cálculos en calendarios de escritorio.

Se deberá examinar cuidadosamente cuadros cortados a los cuales les faltan inyecciones, la supresión de datos en sistemas de introducción directa de datos, la introducción indirecta de datos sin verificación y cambios en programas computarizados para anular características de los programas. Estas prácticas ponen en duda la calidad global de los datos.

La empresa deberá tener una explicación escrita cuando faltan inyecciones, especialmente de una serie, de las fichas de trabajo oficiales o de los archivos y están incluidas entre los datos en bruto. Las inyecciones múltiples registradas deberán estar en archivos consecutivos con tiempos de inyección consecutivos registrados. Se deberá esperar ver justificación escrita por toda supresión de archivos.

Se deberá determinar la suficiencia de los procedimientos de la empresa para asegurar que la empresa esté considerando todos los datos de laboratorio válidos en su determinación de la aceptabilidad de los componentes y las muestras durante el proceso, producto acabado y estabilidad retenida. Es posible que cuando se haga la referencia cruzada de los registros y documentos de laboratorio se muestre que hay datos descartados por funcionarios de la compañía que decidieron liberar el producto sin una explicación satisfactoria de resultados que muestran que el producto no cumple con las especificaciones. Se deberá evaluar la justificación por hacer caso omiso de resultados de pruebas que muestran que el producto no cumple con las especificaciones.

14. SOLUCIONES NORMALES DE LABORATORIO

Se deberá comprobar que se estén utilizando patrones adecuados (es decir, en fecha, almacenados correctamente). Se deberá verificar el uso repetido de soluciones normales sin asegurar su estabilidad. Con frecuencia se almacenan las soluciones normales en el refrigerador del laboratorio. Se deberá examinar los refrigeradores del laboratorio por estas soluciones y cuando se hallan verificar la identificación apropiada. Se deberá examinar los registros de la preparación de las soluciones normales para asegurar que la documentación esté completa y sea

precisa. Es altamente improbable que una empresa pueda _medir precisa y constantemente_ al mismo microgramo. Por lo tanto los datos que muestran este nivel de uniformidad o patrón son sospechosos y deberán investigarse cuidadosamente.

15. VALIDACIÓN DE MÉTODOS

Se deberá evaluar cuidadosamente la información sobre la validación de los métodos para comprobar que sean completos, precisos y confiables. En particular, si existe un método del compendio, pero la empresa opta por usar un método alternativo en su lugar, deberá comparar los dos y demostrar que el método interno es equivalente o superior al procedimiento oficial. Para los métodos del compendio las empresas deberán demostrar que el método funciona bajo las condiciones de uso reales.

Se puede validar los métodos de varias maneras. Se considera que los métodos que figuran en la USP están validados y se consideran validados si son parte de un ANDA aprobada. La empresa también puede realizar un estudio de validación para su método. Los datos de adecuación del sistema solos son insuficientes y no constituyen un método de validación.

Al examinar los datos de validación de los métodos, se espera que los datos para las pruebas repetitivas sean coherentes y que las diversas concentraciones de las soluciones de prueba provean resultados lineales. Muchas de las pruebas de ensayo e impurezas ahora son HPLC y se espera que la precisión de estos ensayos sea igual a menor que las RSD para las pruebas de adecuación del sistema. Se puede utilizar los parámetros de rendimiento analítico que figuran en USP XXII, <1225>, bajo el encabezado de Validación de métodos del compendio, como guía para determinar los parámetros analíticos (p.ej., exactitud, precisión, linealidad, robustez, etc.) necesarios para validar el método.

16. EQUIPOS

También se deberá examinar el uso, el mantenimiento, los registros de calibración, los registros de reparación, los SOP de mantenimiento de los equipos del laboratorio. Se deberá confirmar la existencia de los equipos especificados en los métodos analíticos y apuntar su condición. Se deberá verificar que los equipos estaban presentes y en buenas condiciones funcionales en el momento de

analizar las tandas. Se deberá determinar si se está utilizando los equipos correctamente.

Además, se deberá verificar que los equipos en cualquier solicitud estaban en buenas condiciones funcionales cuando se anotó su uso para producir tandas clínicas o biotandas. Habría que sospechar de los datos generados de un equipo cuya imperfección se conoce. Por lo tanto, seguir usando y liberar un producto basándose en tal equipo representa una violación seria de los CGMP.

17. PRUEBAS DE MATERIAS PRIMAS

Algunas inspecciones abarcan al fabricante de la sustancia medicinal. La seguridad y la eficacia de la forma de dosificación acabada dependen en gran medida de la pureza y calidad de la sustancia medicinal activa en granel. Se deberá examinar los datos en bruto que reflejan el análisis de la sustancia medicinal, incluyendo pruebas de pureza, cuadros, etc.

Se deberá verificar los perfiles de impureza de la BPC utilizada en la biotanda y las tandas de producción clínica para determinar si es la misma que se utiliza para fabricar las tandas de producción a escala completa. Se deberá determinar si el fabricante tiene un programa para revisar el certificado de análisis de la BPC y, de ser así, se deberá verificar los resultados de estas pruebas. Se deberá hacer un informe de los hallazgos donde haya una diferencia sustancial en los perfiles de impureza y demás resultados de las pruebas.

Es posible que algunos métodos del compendio más antiguos no sean capaces de detectar las impurezas en la forma necesaria para permitir el control del proceso de fabricación y se han elaborado métodos más nuevos para probar estos productos. Hay que validar tales métodos para asegurar que sean adecuados para fines analíticos en el control y la validación del proceso de fabricación de BPC. El fabricante de la sustancia medicinal deberá tener un conocimiento completo del proceso de fabricación y de las posibles impurezas que podrían aparecer en la sustancia medicinal. No se puede evaluar estas impurezas sin un método adecuado que haya sido validado.

Las pruebas físicas como las del tamaño de las partículas para las materias primas, las pruebas de adhesión para parches y las pruebas de extrusión para jeringas son pruebas esenciales para asegurar la operación coherente del sistema de producción y control, y para asegurar calidad y eficacia. Algunas de estas

pruebas se presentan en las solicitudes y otras se pueden establecer en los protocolos utilizados para fabricar el producto. Los métodos de validación para estas pruebas son tan importantes como la prueba de los atributos químicos. Las pruebas de propiedades físicas con frecuencia requieren el uso de equipos y protocolos únicos. Es posible que estas pruebas no se puedan reproducir en otros laboratorios; por lo tanto, es esencial la evaluación en el sitio.

18. CONTROLES Y ESPECIFICACIONES DURANTE EL PROCESO

Se deberá evaluar los resultados de pruebas realizadas durante el proceso en las áreas de producción o el laboratorio por observancia de los protocolos establecidos para muestreo y pruebas, métodos analíticos y especificaciones. Por ejemplo, se deberá evaluar las pruebas por variación de peso, dureza y friabilidad. Se puede realizar estas pruebas cada quince o treinta minutos durante los procedimientos de compresión o encapsulado. Todas las pruebas deberán cumplir con los CGMP.

La solicitud del fármaco podrá contener parte del plan de pruebas durante el proceso, incluyendo métodos y especificaciones. La inspección deberá confirmar que se realizaron las pruebas durante el proceso según lo descrito en el plan y verificar que los resultados hayan estado dentro de las especificaciones. También se deberá examinar el trabajo de laboratorio para las pruebas más largas.

Los métodos utilizados para las pruebas durante el proceso podrán diferir de las utilizadas para las pruebas de liberación. Por lo general, ya sea que los métodos sean iguales o distintos, las especificaciones podrán ser más estrictas para las pruebas durante el proceso. Un producto con una especificación de liberación de ensayo del 90,0% al 110,0% podrá tener un límite de 95,0% a 105,0% para la combinación durante el proceso. Algunas de las pruebas realizadas podrán diferir de las realizadas en la liberación. Por ejemplo, una empresa podrá realizar pruebas de desintegración como prueba durante el proceso pero una prueba de disolución como prueba de liberación.

Se deberá esperar resultados de pruebas durante el proceso coherentes dentro de las tandas y entre las tandas de la misma formulación/proceso (incluyendo tandas de desarrollo o exhibición). De no ser así, se deberá esperar ver datos científicos para justificar la variación.

19. ESTABILIDAD

Se deberá utilizar un método que indique estabilidad para probar las muestras de la tanda. Si no hay ningún ensayo que indique la estabilidad, se deberá utilizar procedimientos de ensayo adicionales como TLC para complementar el método de ensayo general. Se deberá presentar evidencia de que el método indica estabilidad, aun para los métodos del compendio. Es posible que se requiera que los fabricantes aceleren o fuercen la degradación de un producto para demostrar que la prueba indica estabilidad. En algunos casos es posible que el patrocinador de la ANDA busque en la literatura y encuentre datos históricos para la especificidad de un método determinado. Esta información también se podrá obtener del proveedor de la sustancia medicinal. La validación entonces sería relativamente sencilla, con los parámetros típicos que figuran en la USP en el capítulo <1225> sobre la validación de los métodos del compendio tratados según su aplicación.

Se deberá evaluar el informe de validación del fabricante sobre sus pruebas de estabilidad. Se deberá examinar los datos en bruto del laboratorio nuevamente, así como los resultados de las pruebas en las diversas estaciones, para determinar si los datos realmente referidos corresponden con los datos hallados en los registros en el sitio.

Se deberá evaluar los datos en bruto utilizados para generar los datos presentados para documentar que el método indica estabilidad y nivel de impurezas.

20. SISTEMAS DE ADQUISICIÓN DE DATOS DE LABORATORIO COMPUTARIZADOS

El uso de sistemas de adquisición de datos de laboratorio computarizados no es nuevo y se trata en los siguientes documentos de guía de CGMP:

- ° Guía de política de observancia 7132a07, Procesamiento computarizado de fármacos: verificación de entrada / salida.

- ° Guía de política de observancia 7132a.08, Procesamiento computarizado de fármacos: identificación de _personas_ en los registros de producción y control de tandas.

- ° Guía de política de observancia 7132a.11, Procesamiento computarizado de fármacos: aplicabilidad de los CGMP a hardware y software.

- ° Guía de política de observancia 7132a.12, Procesamiento computarizado de fármacos: responsabilidad del vendedor.

- ° Guía de política de observancia 7132a.15, Procesamiento computarizado de fármacos: código fuente para los programas de aplicación de control de proceso.
- ° Guía de inspección de sistemas computarizados en el procesamiento de fármacos.

Es importante para los sistemas computarizados y no computarizados definir el universo de datos que se reunirán, los procedimientos para reunirlos y los medios para verificar su precisión. De igual importancia son los procedimientos para examinar los datos y los programas y el proceso para corregir los errores. Se deberá tratar varios temas al evaluar los sistemas de laboratorio computarizados. Incluyen la recolección de datos, el procesamiento, la integridad de los datos y la seguridad.

Sólo se deberá considerar que los procedimientos son adecuados cuando los datos están seguros, no se pierden datos en bruto accidentalmente y no se puede modificar los datos. El sistema deberá asegurar que se almacenen los datos en bruto y que se procesen en realidad.

La agencia ha provisto una guía básica sobre los temas de seguridad y autenticidad para los sistemas computarizados:

- ° Se deberá asegurar que sólo las personas autorizadas puedan introducir datos.
- ° No se podrá suprimir las introducciones de datos. Los cambios deberán realizarse en forma de enmiendas.
- ° La base de datos deberá ser lo más inviolable posible.
- ° Los procedimientos de operación normalizados deberán describir los procedimientos para asegurar la validez de los datos.

Un aspecto básico de la validación de la adquisición de datos de laboratorio computarizada requiere una comparación de los datos del instrumento específico con esos mismos datos transmitidos electrónicamente mediante el sistema y emitidos por una impresora. Las comparaciones periódicas de los datos bastarían sólo cuando se hubieran hecho tales comparaciones a lo largo de un periodo suficiente como para asegurar que el sistema computarizado produce resultados coherentes y válidos.

21. ADMINISTRACIÓN DEL LABORATORIO

La administración general del trabajo de laboratorio, su personal y la evaluación de los resultados de análisis son elementos importantes en la evaluación de un laboratorio de control. El alcance del control de supervisión, las calificaciones del personal, el índice de cambio de los analistas y el alcance de la responsabilidad del laboratorio son temas importantes a examinarse para determinar la calidad de la administración y supervisión globales del trabajo. En forma individual o

colectiva, estos factores son la base de una objeción sólo cuando se muestra que resultan en un desempeño inadecuado de las responsabilidades exigidas por los CGMP.

Se deberá examinar los registros del laboratorio por la secuencia de los análisis y la secuencia de las fechas de fabricación. Se deberá examinar los documentos y los registros del laboratorio por información esencial acerca de la competencia técnica del personal y los procedimientos de control de calidad utilizados en el laboratorio.

Se deberá observar a los analistas que realizan las operaciones descritas en la solicitud. No hay nada que sustituya ver en persona la realización del trabajo y notar si se utiliza una buena técnica. No se deberá estar encima de los analistas sino observar a la distancia y evaluar sus acciones.

A veces los empleados de la compañía no tienen la capacitación o el tiempo suficientes para reconocer situaciones que requieren investigación y explicación adicionales. En su lugar aceptan picos no explicados en los cromatogramas sin ningún esfuerzo por identificarlos. A lo mejor acepten resultados de pruebas de estabilidad que muestran un aparente aumento en el ensayo del fármaco al pasar el tiempo sin ningún cuestionamiento aparente del resultado. También es posible que se acepte una reproducibilidad disminuida en los cromatogramas de HPLC que aparecen varias horas después de establecida la adecuación del sistema. Los reglamentos de las buenas prácticas de fabricación requieren un programa de capacitación activo y la evaluación documentada de la capacitación de los analistas.

Se deberá examinar meticulosamente la autoridad para suprimir archivos y anular los sistemas de computación. Se deberá evaluar la historia de los cambios en los programas utilizados para los cálculos. Es posible que ciertos cambios requieran que la administración vuelva a examinar los datos de productos ya liberados.

REFERENCIAS

- 1 El tribunal proveyó limitaciones explícitas en el uso de pruebas de observación extrañas y éstas se tratan en un segmento posterior de este documento.
- 2 El tribunal falló acerca del uso de la repetición de pruebas que se trata en un segmento posterior de este documento.

3 Una prueba de uniformidad de contenido inicial estaba fuera de especificación y fue seguida por una prueba repetida aprobatoria. Se aseveró que el resultado fuera de especificación inicial fue resultado de un error del analista basado en una evaluación estadística de los datos. El tribunal falló que el uso de una prueba de observación extraña es inapropiada en este caso.

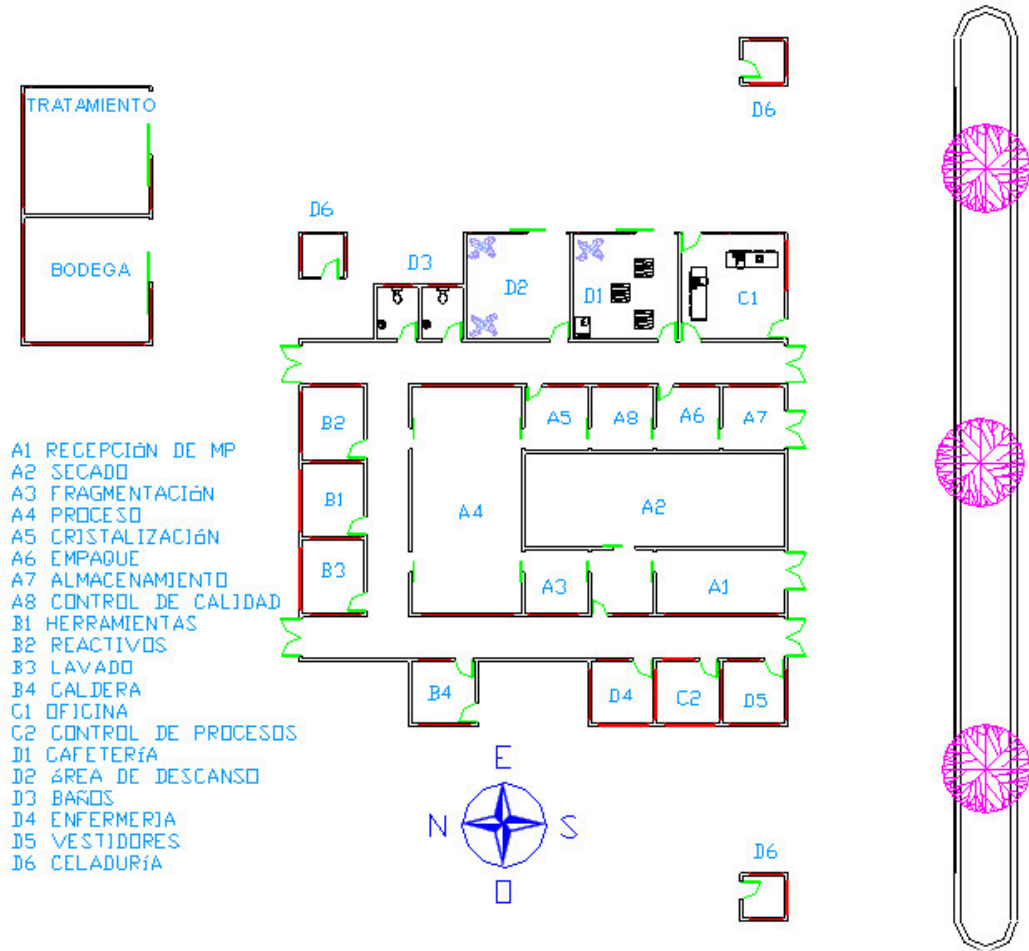
4 El tribunal ordenó la devolución de una tanda de producto en base a una deficiencia de uniformidad de contenido inicial y sin ninguna base para invalidar el resultado de la prueba y en una historia de problemas de uniformidad de contenido del producto.

5 El tribunal ordenó la devolución de una tanda de producto tras haber llegado a la conclusión que un resultado aprobatorio de muestreo repetido solo no puede invalidar un resultado fuera de especificación inicial.

6 El tribunal falló que la empresa debe hacer devolver una tanda que se liberó por uniformidad de contenido sobre la base de resultados de prueba promediados.

ANEXO I

PLANOS DE LA FÁBRICA



ANEXO J

FICHAS INTERNACIONALES DE SEGURIDAD QUÍMICA

<p>BROMURO DE HIDROGENO (licuado) Acido bromhídrico (botella) HBr Masa molecular: 80.9</p> <p>Nº CAS 10035-10-6 Nº RTECS MW3850000 Nº ICSC 0282 Nº NU 1048 (anhídrido); 1788 (disolución de ácido bromhídrico) Nº CE 035-002-01-8</p>			
TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores. En caso de incendio en el entorno: usar pulverización con agua, para disminuir la formación de vapores tóxicos.
EXPLOSION	Riesgo de incendio y explosión en contacto con metales debido a la formación de gas inflamable de hidrógeno.		En caso de incendio: mantener fría la botella rociando con agua pero NO en contacto directo con agua.
EXPOSICION		¡HIGIENE ESTRICTA!	¡CONSULTAR AL MEDICO EN TODOS LOS CASOS!
<input type="checkbox"/> INHALACION	Sensación de quemazón, tos, dolor de garganta.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, posición de semiincorporado, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> PIEL	Enrojecimiento, quemaduras cutáneas, dolor, congelación grave.	Guantes aislantes del frío.	Aclarar con agua abundante, después quitar la ropa contaminada y aclarar de nuevo y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> OJOS	Enrojecimiento, dolor, quemaduras profundas graves.	Protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> INGESTION		No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	
DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Ventilar. NO verter NUNCA chorros de agua sobre el líquido, eliminar el gas con agua pulverizada.	Separado de materiales incompatibles (véanse Peligros Químicos). Mantener en lugar fresco, seco. Ventilación a ras del suelo.	símbolo C R: 34-37; S: (1/2-)7/9-26-45 Nota: B; Clasificación de Peligros NU: 2.3; Riesgos Subsidiarios NU: 8; CE:	

CLORURO DE HIDROGENO
 Acido clorhídrico, anhidro
 Cloruro de hidrógeno, anhidro
 HCl
 Masa molecular: 36.5

Nº CAS 7647-01-0
 Nº RTECS MW4025000
 Nº ICSC 0163
 Nº NU 1050
 Nº CE 017-002-00-2

TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSION			En caso de incendio: mantener fría la botella rociando con agua pero NO en contacto directo con agua.
EXPOSICION		¡EVITAR TODO CONTACTO!	¡CONSULTAR AL MEDICO EN TODOS LOS CASOS!
<input type="checkbox"/> INHALACION	Corrosivo. Sensación de quemazón, tos, dificultad respiratoria, jadeo, dolor de garganta. (Síntomas no inmediatos: véanse Notas).	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, posición de semiincorporado, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> PIEL	Corrosivo. Quemaduras cutáneas graves, dolor.	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> OJOS	Corrosivo. Dolor, visión borrosa, quemaduras profundas graves.	Gafas ajustadas de seguridad, pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> INGESTION			
DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO	
Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Ventilar. Eliminar gas con agua pulverizada. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).	Separado de sustancias combustibles y reductoras, oxidantes fuertes, bases fuertes, metales. Mantener en lugar bien ventilado.	CE: símbolo C símbolo T R: 23-35 S: (1/2-)9-26-36/37/39-45 Clasificación de Peligros NU: 2.3 Riesgos Subsidiarios NU: 8	

HIDROXIDO DE SODIO
Hidróxido sódico
Sosa cáustica
Sosa
NaOH
Masa molecular: 40.0

Nº CAS 1310-73-2
Nº RTECS WB4900000
Nº ICSC 0360
Nº NU 1823
Nº CE 011-002-00-6

TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible. El contacto con la humedad o con el agua, puede generar el suficiente calor para producir la ignición de sustancias combustibles.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSION			
EXPOSICION		¡EVITAR LA DISPERSION DEL POLVO! ¡EVITAR TODO CONTACTO!	¡CONSULTAR AL MEDICO EN TODOS LOS CASOS!
<input type="checkbox"/> INHALACION	Corrosivo. Sensación de quemazón, tos, dificultad respiratoria.	Extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, posición de semiincorporado, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> PIEL	Corrosivo. Enrojecimiento, graves quemaduras cutáneas, dolor.	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> OJOS	Corrosivo. Enrojecimiento, dolor, visión borrosa, quemaduras profundas graves.	Pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria si se trata de polvo.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> INGESTION	Corrosivo. Dolor abdominal, sensación de quemazón, diarrea, vómitos, colapso.	No comer, ni beber ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, NO provocar el vómito, dar a beber agua abundante y proporcionar asistencia médica.
DERRAMAS Y FUGAS		ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Barrer la sustancia derramada e introducirla en un recipiente adecuado, eliminar el residuo con agua abundante. (Protección personal adicional: traje de protección completa incluyendo equipo autónomo de respiración).		Separado de ácidos fuertes, metales, alimentos y piensos, materiales combustibles. Mantener en lugar seco y bien cerrado (véanse Notas).	No transportar con alimentos y piensos. símbolo C R: 35 S: (1/2-)26-37/39-45 Clasificación de Peligros NU: 8 Grupo de Envasado NU: II

CLOROFORMO
Triclorometano
Tricloruro de metano
CHCl₃
Masa molecular: 119.4

Nº CAS 67-66-3
Nº RTECS FS9100000
Nº ICSC 0027
Nº NU 1888
Nº CE 602-006-00-4

TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	No combustible (véanse Notas). En caso de incendio se desprenden humos (o gases) tóxicos e irritantes.		En caso de incendio en el entorno: están permitidos todos los agentes extintores.
EXPLOSION	Riesgo de incendio y explosión (véanse Peligros Químicos).		En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICION		¡HIGIENE ESTRICTA! ¡EVITAR LA EXPOSICION DE ADOLESCENTES Y NIÑOS!	
<input type="checkbox"/> INHALACION	Tos, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo, respiración artificial si estuviera indicada y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> PIEL	¡PUEDE ABSORBERSE! Enrojecimiento, dolor.	Guantes protectores y traje de protección.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> OJOS	Enrojecimiento, dolor.	Pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> INGESTION	Dolor abdominal, vómitos (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, dar a beber agua abundante, reposo y proporcionar asistencia médica.
DERRAMAS Y FUGAS		ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Evacuar la zona de peligro. Consultar a un experto. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos, absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal adicional: equipo autónomo de respiración).		Separado de oxidantes fuertes, bases fuertes, metales, acetona y alimentos y piensos. Mantener en la oscuridad. Ventilación a ras del suelo.	Envase irrompible; colocar el envase frágil dentro de un recipiente irrompible cerrado. No transportar con alimentos y piensos. símbolo Xn R: 22-38-40-48/20/22 S: (2-)36/37 Clasificación de Peligros NU: 6.1 Grupo de Envasado NU: III Contaminante marino. CE:

ETANOL (anhidro)
Alcohol etílico
CH₃CH₂OH/C₂H₅OH
Masa molecular: 46.1

Nº CAS 64-17-5
Nº RTECS KQ6300000
Nº ICSC 0044
Nº NU 1170
Nº CE 603-002-00-5

TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar. NO poner en contacto con oxidantes fuertes.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades, dióxido de carbono.
EXPLOSION	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICION			
<input type="checkbox"/> INHALACION	Tos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo.
<input type="checkbox"/> PIEL	Piel seca.	Guantes protectores.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
<input type="checkbox"/> OJOS	Enrojecimiento, dolor, sensación de quemazón.	Gafas ajustadas de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
<input type="checkbox"/> INGESTION	Sensación de quemazón, confusión, vértigo, dolor de cabeza, pérdida del conocimiento.	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca y proporcionar asistencia médica.
DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO	
Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes precintables, eliminar el residuo con agua abundante.	A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes.	símbolo F R: 11 S: (2-)7-16 Clasificación de Peligros NU: 3 CE:	