

Aspectos generales de la automatización industrial del sector farmacéutico

Bibiana M. Vallejo¹ y Sandra B. Vallejo

¹ Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia. Correo electrónico: bmvallejod@unal.edu.co

Recibido para evaluación: noviembre 22 de 2005

Aceptado para publicación: abril 10 de 2006

RESUMEN

El presente artículo recopila la información sobre las tendencias mundiales en automatización de procesos industriales, aplicados al campo de los procesos de transformación de materiales en el sector farmacéutico. Se plantean los diferentes niveles de automatización que pueden ser de interés para la industria farmacéutica nacional y se hace una reflexión sobre el grado de avance para nuestra industria, seleccionando información sobre casos exitosos de automatización llevados a cabo desde la academia para el sector.

Palabras clave: automatización, sistemas de manufactura, transformación de materiales, producto farmacéutico.

SUMMARY

GENERAL ASPECTS ABOUT THE INDUSTRIAL AUTOMATION IN PHARMACEUTICALS

In this article, information about general world trends in pharmaceutical manufacturing automation intended for material processing are reviewed. Nowadays, different levels in automation have been developed, which would be interesting and useful in the local pharmaceutical industry. For this reason, a general analysis about their possible development and implementation in the Colombian pharmaceutical industry was done. Finally, some successful automation's cases proposed by several local universities are showed.

Key words: automation, manufacturing systems, materials processing, pharmaceutical product.

INTRODUCCIÓN

La automatización se ha entendido como una tecnología en la cual se aplican los sistemas mecánicos, electrónicos y computarizados, con el fin de operar y

controlar la producción, de bienes físicos de consumo, además involucra una gran variedad de sistemas y procesos que se ejecutan con mínima o ninguna intervención del ser humano (1-3).

Se ha clasificado la automatización en tres procesos diferentes de acuerdo a los requerimientos del proceso productivo, los volúmenes de producción y la variedad de productos que se fabrican: a) automatización fija, se caracterizan por la secuencia única de operaciones de procesamiento y ensamble; b) automatización programable o "batch", la secuencia de operaciones es controlada por un programa y cambia para diferentes configuraciones del producto; y c) automatización flexible, en donde es posible fabricar productos de diferentes especificaciones sin pérdidas de tiempo, atribuibles a los cambios y ajustes de los equipos de proceso entre un producto y otro (Figura 1) (1).

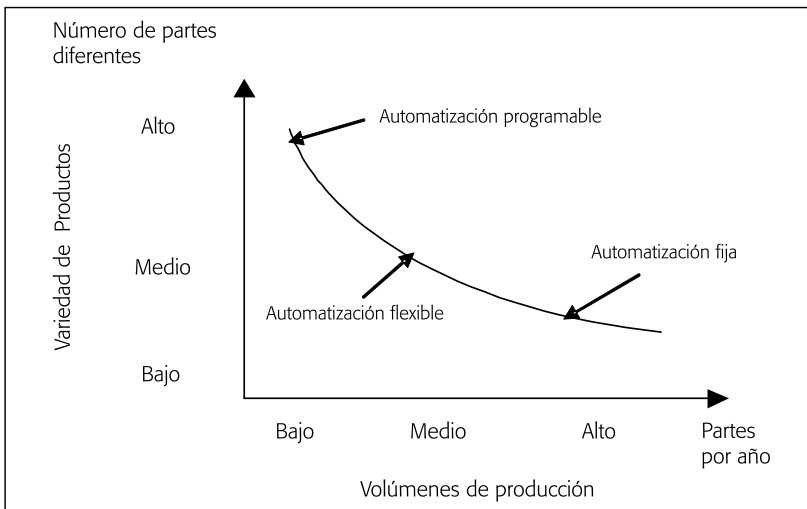


Figura 1. Tipos de automatización en función de los volúmenes de producción y variedad de producto.

Un proceso automatizado está compuesto por los siguientes elementos (4-6).

Fuentes de energía, necesarias para ejecutar el proceso y los controles, la principal fuente es la electricidad, la cual es convertida a formas alternas de energía: mecánica, térmica, lumínica, acústica e hidráulica.

Infraestructura de equipos: ejecutarán las operaciones de transformación necesaria sobre los materiales para obtener los productos que se requieren.

Programa de instrucciones: donde se definen las acciones a desarrollar de acuerdo con el diagrama de flujo del proceso.

Arquitectura del sistema de control: en este se definen los requerimientos de sensórica, instrumentación, controladores lógicos programables (PLC) y sistemas de supervisión, necesarios para ejecutar el proceso.

Sistema de control: ejecuta el programa de instrucciones del sistema automático y permite la realización del proceso; se definen los ciclos de trabajo, en el que para cada uno se establece el mismo número de pasos asociados con los cambios en los parámetros del proceso, sin variaciones de un ciclo a otro. Así, el programa de instrucciones es repetido durante cada ciclo de trabajo sin desviaciones.

TIPOS DE CONTROLES

Los controles pueden ser de lazo cerrado o de lazo abierto, en el control de lazo cerrado o de retroalimentación, las variables de salida son comparadas con los parámetros de entrada y alguna diferencia entre los dos es usada para corregir la salida de acuerdo con la entrada. Este sistema de control es el más empleado y está constituido por: parámetros de entrada, proceso a ejecutar, variables de salida, sensores controladores y actuadores (4, 7, 8).

El parámetro de entrada del sistema es el valor de referencia, o punto fijo, para la salida del sistema y éste representa el valor de operación que se espera para la salida. El sensor, cuantifica la variable de salida y cierra el circuito. El controlador compara la salida con la entrada y hace el ajuste requerido en el proceso, reduciendo la diferencia entre ellos. Los actuadores, son los dispositivos físicos del hardware, que llevan a cabo las acciones de control (1, 9).

En la Figura 2 se representa matemáticamente un diagrama de control de lazo cerrado, en donde las funciones de transferencia de envío y transferencia de retorno, ejecutan la actividad de control sobre el sistema.

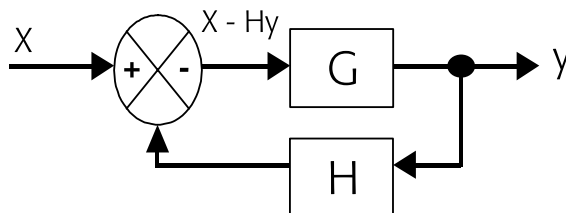


Figura 2. Diagrama de bloques que representa el control de lazo cerrado. (Y: variable a controlar, representa la salida del sistema; x: valor de referencia o especificación, es el parámetro de entrada; G: función de transferencia de envío; H: función transferencia de retorno).

LA AUTOMATIZACIÓN DE UN PROCESO INDUSTRIAL

Cuando se plantea la posibilidad de automatizar un proceso productivo en la industria farmacéutica, se ha encontrado que uno de los puntos críticos es la clasificación de los productos; por esta razón, se ha considerado que los productos deben agruparse de acuerdo con la similitud en el diseño y requerimientos del proceso de manufactura, excepto las formas parenterales, que por su criticidad, conllevan requisitos muy específicos para su producción (10-12).

Para automatizar los procesos de producción en esta industria, los expertos han utilizado una clasificación por líneas de producción, de la siguiente forma:

Formas de dosificación sólida: en este grupo se incluyen tabletas, cápsulas, formas sólidas de liberación controlada, polvos y granulados, polvos para inhalación, píldoras y supositorios.

Formas de dosificación líquidas: se incluyen los jarabes, elixires, soluciones orales, suspensiones y emulsiones.

Formas de dosificación semisólidas: se encuentran ungüentos, cremas, geles y pastas.

Productos parenterales: se incluyen productos biotecnológicos, inyecciones, fluidos estériles y liofilizados.

Una vez que se establece el tipo de productos que elabora una planta de producción y se definen los procesos que se desean automatizar, se puede seleccionar entre las siguientes posibilidades para sistematizar e integrar las operaciones de la planta de producción:

- Sistemas de Manufactura Flexible (*Flexible Manufacturing Systems FMS*).
- Manufactura Integrada por Computador (*Computer Integrated Manufacturing CIM*).

Un FMS está constituido por un grupo de estaciones de proceso (especialmente máquinas de control numérico), interconectadas por medio de manipuladores de material automatizados y sistemas de almacenamiento, que son controlados por un sistema integrado a un computador. La denominación de FMS es debida a su capacidad para procesar una gran variedad de diferentes tipos de partes simultáneamente, bajo un programa de control numérico en varias estaciones de trabajo (13-17).

La manufactura integrada por computador (CIM) ayuda a la compañía en la flexibilización, y el mejoramiento de la calidad, la reducción de inventarios, optimi-

zación de espacios físicos en planta, disminución de tiempos de elaboración e incremento de la productividad, a través de la integración de las funciones de negocio como: organización, planeación y control (15, 18, 19).

Una vez se ha seleccionado e implementado el sistema de control de un proceso, surge la necesidad de administrar los datos que se generan a partir de este, siendo necesaria la aplicación de tecnologías de información (TI), las cuales permiten crear estructuras de datos de forma ordenada y accesible para su utilización en diferentes niveles de la planta y/o organización (20, 21).

TECNOLOGÍAS DE AUTOMATIZACIÓN EMPLEADAS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

A nivel mundial el empleo de estas tecnologías por la industria farmacéutica se ha clasificado de acuerdo con el nivel de la organización en donde se utilizan, bien sea en funciones administrativas, en el diseño integrado de producto y proceso, en la planeación de la producción, o en el control de esta (10-12, 22, 23).

Grupo 1: administración de tecnologías que apoyan la integración de los departamentos funcionales de la compañía. Entre estas se encuentran: planeación de requerimientos de manufactura (*Material Requirements Planning, MRP*), planeación de recursos de manufactura (*Material Resources Planning, MRPII*), justo a tiempo (*Just in Time, JIT*), tecnología de grupo (*Group Technology, GT*), inteligencia artificial (*Artificial Intelligence, AI*), intercambio electrónico de datos (*Electronic Data Interchange, EDI*).

Grupo 2: tecnologías que soportan las actividades de la planta para diseño, planeación y control del proceso y de productos. En este grupo están: diseño asistido por computador (*Computer Aided Design, CAD*), diseño y bosquejos asistidos por computador (*Computer Aided Design Draft, CADD*), ingeniería asistida por computador (*Computer Aided Engineering, CAE*), control de procesos por computador (*Computer Process Monitoring*), planeación de procesos asistida por computador (*Computer Aided Process Planning, CAPP*).

Grupo 3: tecnologías basadas en el computador que son directamente empleadas en la planta para la producción, manipulación y transporte de materiales y productos. Aquí se encuentran: robots, máquinas de visión artificial, máquinas de control numérico (*Computer Numerical Control, CNC*), controladores lógicos programables (*Programming Logic Controller, PLC*), manipuladores automatizados de materiales (AMH), sistemas automatizados de transporte (*Automated Guided Vehicle Systems, AGVS*), sistemas automatizados de almacenamiento y recuperación (AR/AS).

RAZONES PARA AUTOMATIZAR PLANTAS DE PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA

Los beneficios de incorporar tecnologías de automatización en el campo farmacéutico (11, 23-25), se reflejan en:

- Flexibilización de los procesos de producción para la elaboración de diferentes productos que den respuesta a las demandas actuales y futuras de la organización.
- Disminución de la manipulación manual y almacenamiento intermedio de materiales en proceso.
- Mejoramiento y aseguramiento de la calidad y reproducibilidad de productos y posibilidad de verificar el estado del material en proceso; así como confiabilidad en la información que se administra.
- Reducción de los niveles de inventario concepto JIT, disminución de inventarios en proceso.
- Aumento en la velocidad y eficiencia para la transferencia entre etapas del proceso, incrementando la productividad.
- Reducción en los tiempos de limpieza y optimización en el empleo de sistemas de apoyo crítico.
- Mayor seguridad por la eliminación de la contaminación cruzada en los alrededores y protección para el personal.
- Eliminación de contaminación por derrames de producto en el proceso.
- Manejo eficiente de la documentación en planta.
- Integración en computador y control de todos los procesos y operaciones de producción incluyendo almacenamiento y control ambiental.
- Disminución de los niveles de accidentalidad, por sustitución de personal en tareas de alto riesgo.
- Mejoramiento del nivel de calificación del personal que opera las tecnologías.

Aunque las razones que justifican llevar a cabo un proceso de automatización en el sector farmacéutico industrial son suficientemente válidas, para algunas organizaciones la decisión de incorporar tecnologías de automatización a sus procesos productivos se pueden ver condicionadas por argumentos como (11, 24, 25):

- La gran variabilidad entre los principios activos y auxiliares de formulación procesados en los distintos lotes y la necesidad de emplear el mismo equipo y línea de producción, requiere estrictos procedimientos de limpieza radical entre unos y otros lotes de fabricación.
- El tipo de producción por lotes, característico de esta industria hace necesaria la realización de análisis y controles de calidad tipo "off line", entre cada uno de estos.
- Los requerimientos en sistemas de apoyo crítico, necesarios para la operación de las tecnologías, elevan los costos de empleo de las mismas.
- En el caso de las materias primas empleadas en las líneas de producción de sólidos, se pueden presentar dificultades de manipulación en los equipos que conllevan a cambios radicales en las formulaciones.
- Los tiempos de alistamiento de equipos en algunos casos resultan superiores, por tratarse de tecnologías más complejas para su puesta a punto.
- Se suelen presentar diferencias en el desarrollo del equipo periférico automatizado de soporte, frente al desarrollo de las líneas de producción, dando lugar a diferencias en las velocidades de producción de las líneas y muy frecuentemente a la generación de cuellos de botella en la producción.

APLICACIONES DE LA AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL FARMACÉUTICA

La posibilidad de diseñar una planta farmacéutica de producción completamente automatizada, permite la operación con mínima participación de operarios en piso, los movimientos de material dentro de las instalaciones de producción se lleva a cabo utilizando sistemas de transporte automatizados entre cada una de las etapas del proceso, las áreas de bodega, empaque y despacho (26, 27).

El empleo de vehículos guiados automáticamente (AGV), facilita el transporte de contenedores con graneles o recipientes conteniendo materiales en proceso y componentes de empaque, justo al lugar en donde se requieren, sobre la base del concepto JIT; con esto se eliminan las áreas de almacenamiento temporal o áreas de tránsito y se mejora el proceso en flujos y trayectorias de los materiales en la planta (28-30).

Los dispositivos contenedores, con dimensiones estandarizadas, están diseñados para el transporte y mezcla de polvos secos y granulados, entre diferentes etapas del proceso, para el almacenamiento de tabletas y en el llenado de cápsulas. Este

desarrollo ha permitido la simplificación de las características de manipulación automatizada para transferencia y el ajuste a las máquinas de proceso, la carga y descarga, estaciones de recepción, lavado de recipientes y mezcla de material. Los recipientes pueden estar provistos con tiquetes de identificación permanentes, que permiten una verificación automatizada, mediante códigos de barra, identificación y seguimiento de estos en la planta aumentando la seguridad, ante riesgos de confusión y/o contaminación cruzada entre lotes (26, 27, 31).

Los contenedores con materiales, son conducidos por los AGV en la estación de trabajo, mediante rutas preestablecidas, donde son posicionados y la estación de sellado automático es activada, garantizando un ajuste perfecto entre la descarga y el recipiente donde se recibe.

La automatización en islas de producción, es un concepto que en este tipo de industria se desarrolla a través de la localización de las máquinas de proceso en cuartos limpios individuales, unidos mediante descargas por gravedad y retorno por vacío a contenedores dedicados para descarga y estaciones de recepción respectivamente (32).

Cada isla de producción automatizada puede estar equipada con un controlador lógico programable (PLC), responsable del proceso y control automatizado de otros PLC en ese grupo. El PLC maestro, provee el control directo para la comunicación en el sistema de la planta de proceso.

Este sistema maneja todas las facetas de las operaciones de producción y controla directamente los sistemas PLC de bajo nivel, en esta forma se integran y organizan todas las operaciones de producción (29, 32, 33).

Un sistema de manejo y control de procesos (PMCS) controla directamente los AGV y los computadores de las bodegas, emitiendo bloques de órdenes de transporte y requerimientos de planeación de la producción, también permite planear e implementar requerimientos de producción, almacenamiento de datos de producción, programas de procesamiento por lotes, seguimiento de materiales en planta, así como la identificación y verificación de todas las etapas del proceso (34-36).

Finalmente, el concepto de calidad que caracteriza este tipo de producción dio lugar al desarrollo de las buenas prácticas de manufactura automatizada (GAMP), en las cuales se orienta a los proveedores de sistemas automatizados en su desarrollo y mantenimiento y se presentan los lineamientos para los usuarios, en los aspectos relacionados con el personal, las validaciones y el aseguramiento de calidad de software y la documentación necesaria para respaldar las validaciones de estos sistemas (30, 34).

TECNOLOGÍAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL UTILIZADAS EN EL DISEÑO INTEGRADO DE PRODUCTOS Y PROCESOS

Las tecnologías de inteligencia artificial (IA) son desarrollos de software cuyo objetivo es incorporar el conocimiento de un dominio particular en un sistema de computador, para llevar a cabo tareas en áreas específicas, que generalmente son realizadas por humanos altamente entrenados en el tema. Estos sistemas deben tomar la información del experto humano en términos del lenguaje usado por este y convertirlo en variables que puedan ser procesadas computacionalmente; adicionalmente, son capaces de tomar las mismas decisiones y llegar a iguales resultados y conclusiones que un experto humano (37, 38).

El diseño integrado de producto y proceso (IPPD), es la tendencia actual para llevar cabo la materialización de necesidades de la sociedad a soluciones en forma de productos, incluyendo el desarrollo integral de un producto, desde que se percibe su necesidad en el mercado, hasta que se encuentran los primeros prototipos funcionales de este (40). En la aplicación de este concepto para el diseño es necesario considerar la forma como se ha de procesar la información que se genera en cada una de las etapas (Figura 3).

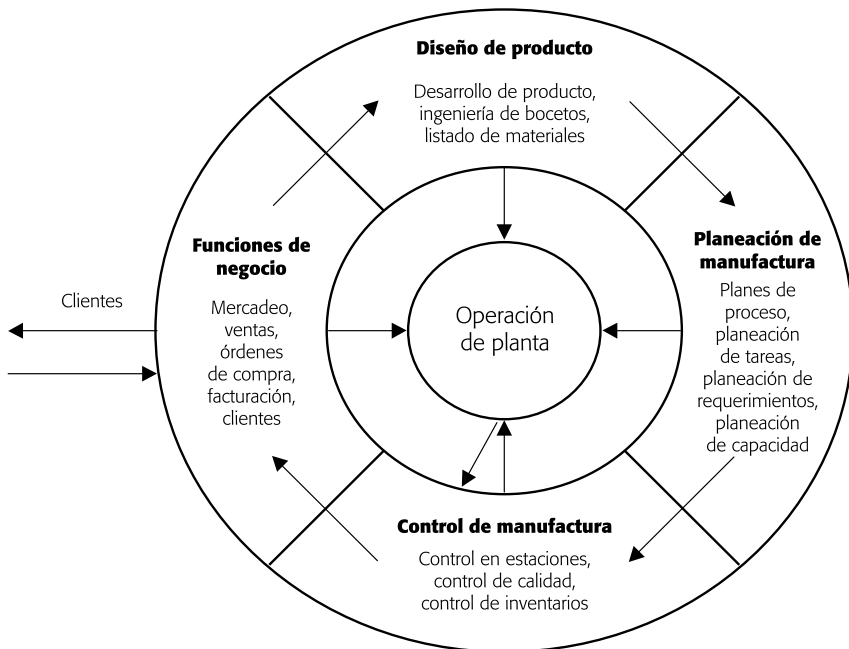


Figura 3. Manejo de la información en el concepto IPPD.

En el desarrollo de un nuevo medicamento se busca un sistema de entrega estable, basado en las formas farmacéuticas conocidas; el proceso comienza con la definición de una idea, expresada en términos de parámetros de diseño y termina con la generación de una o más formulaciones que cumplen con los requerimientos (41, 42).

Para adelantar la actividad de desarrollo de productos dentro de una planta de producción, se encuentran alternativas en el campo de la automatización que facilitan el trabajo al diseñador; tal es el caso de los sistemas expertos, las redes neuronales y los algoritmos genéticos, entre otras.

Los sistemas expertos están constituidos por programas de computador que ayudan en la toma de decisiones, se basan en el conocimiento de los expertos en la materia. El desarrollo de este software consta de una base de datos donde se almacena la información y conocimiento representativo del área y un motor de inferencia del cual se extraen y manipulan los conocimientos que se encuentran almacenados en la base de datos, simulando el proceso para la resolución del problema (42-46).

Las redes neuronales artificiales son un desarrollo de software que trata de emular el proceso de aprendizaje humano, basado en el comportamiento de las neuronas biológicas. La unidad neuronal toma una o más entradas y produce una salida. Las neuronas se organizan mediante una arquitectura de red, que consta de una serie de capas de neuronas en las cuales la salida de cada neurona se constituye en la entrada a otra neurona de la siguiente capa. Las redes neuronales son entrenadas con ejemplos previos, este método se conoce como "algoritmo de entrenamiento" (38, 39, 42, 45- 47).

Las redes neuronales son útiles para modelar relaciones no lineales entre variables dependientes e independientes, por esto pueden ser utilizadas satisfactoriamente en campos como la preformulación y la formulación de medicamentos, donde la complejidad entre las variables dificulta la solución rápida de un problema de desarrollo.

Las ventajas de las redes neuronales se basan en la posibilidad de tratar aplicaciones del mundo real, facilidad para trabajar con el menor número de variaciones en los datos, facilidad de aprendizaje y adaptación, capacidad para generalizar, alta tolerancia a la falla, rapidez y eficiencia, flexibilidad y fácil mantenimiento.

Otra alternativa disponible en este campo, la constituyen los algoritmos genéticos, una técnica de optimización efectiva, utilizada en procesos cíclicos, en los cuales una secuencia de operaciones se ejecuta con rapidez en un intento por conducir a la búsqueda del nivel óptimo. Cuando se usan algoritmos genéticos en la opti-

mización, se establece una función de “deseabilidad” que proporciona la solución óptima para un diseño de formulación específico (39, 45).

Los algoritmos genéticos pueden utilizar algoritmos estocásticos, en los cuales se establece la búsqueda de las condiciones que mejor satisfacen una función definida; no son susceptibles al punto de partida, son rápidos y eficientes, tienen la capacidad de hallar un punto global mínimo y máximo dentro de un conjunto de información que procesan. Emulan el proceso de selección natural y la combinación de diferentes funciones, llevan a establecer los resultados que se aproximan a los mejores valores.

La interacción entre las redes neuronales y los algoritmos genéticos en el modelamiento y optimización de formulaciones de productos, permite en primer lugar crear un modelo mediante redes neuronales, éste puede ser consultado o empleado para los experimentos “si”, condicionales. El modelo puede ser optimizado usando algoritmos genéticos, así es posible aplicarlo para encontrar la mejor formulación dentro de un rango de posibilidades (44, 59).

EL SECTOR INDUSTRIAL COLOMBIANO, UNA MIRADA DESDE LA AUTOMATIZACIÓN

En un estudio llevado a cabo durante el año 2004 (48-50), se indagó preliminarmente sobre el grado de automatización de la industria farmacéutica de la ciudad de Bogotá, representativo del comportamiento general de la industria en el país y se encontró que la mayoría de los procesos que se adelantan en las plantas de producción son de tipo semiautomático; esto indica que algunas líneas de producción cuentan con equipos de alto grado de instrumentación, acompañado por operaciones que se realizan de forma manual, como ocurre en las líneas de acabados (empaques y embalaje de producto) y en las áreas de suministro de materias primas. El panorama es preocupante porque se encontró que apenas el 3,45% de la población en estudio, cuenta con líneas de producción completamente automatizadas.

De otra parte desde la academia (9, 24, 51-54), se han adelantado estudios tendientes a identificar algunas soluciones puntuales para el sector farmacéutico colombiano, basadas en aplicaciones de la automatización industrial, no sólo para el manejo del proceso productivo, sino para la administración de la información que en ellos se genera, dando la posibilidad de incluir los componentes de una cadena de abastecimiento para el sector farmacéutico, que en esencia se soporta sobre dos premisas: mantenimiento del concepto de aseguramiento de calidad y la fluencia de la cadena de abastecimiento frente al aumento de las presiones del mercado.

Esta situación se ha reflejado en que la industria se vea avocada a adoptar nuevas tecnologías para dinamizar el comportamiento de la cadena de abastecimiento (55-58) y a la vez optimizar los costos de sus procesos de transformación.

CONCLUSIONES

De lo expuesto anteriormente se puede concluir que la automatización debe ser vista como una oportunidad para el mejoramiento de los procesos productivos, en tanto que su correcta aplicación contribuye a la optimización de la totalidad de los recursos que intervienen en un proceso de transformación de materiales.

Además, es de resaltar que la mayoría de los aspectos del control en la producción farmacéutica se orientan hacia la documentación, cumplimiento de buenas prácticas de manufactura, y seguimiento de un proceso productivo, para la generación de productos con especificaciones definidas. La incorporación de sistemas de ejecución de manufactura permite la integración y organización lógica y secuencial de las actividades de producción, así como la posibilidad de seguir el proceso y mantenerlo controlado, registrando la ejecución de cada una de las operaciones que se lleven a cabo.

La implementación de sistemas de control y adquisición de datos va a permitir la estandarización de procesos en la empresa, cumplir exigencias de calidad, optimizando tiempos y costos. Adicionalmente, se tienen ventajas como la generación de reportes, registro de datos, manejos de formulaciones, control de inventarios, reducción de duplicidad de información, constituyéndose en la oportunidad de replantear los procesos de la organización y obteniendo como beneficio la agilidad en la toma de decisiones a todos los niveles.

Para la industria farmacéutica colombiana la automatización de procesos puede constituirse en una herramienta de competitividad, siempre y cuando se lleve a cabo la selección basada en el conocimiento sobre el fundamento y aplicabilidad de cada una de las alternativas tecnológicas disponibles en el mercado y su pertenencia en cada caso particular.

Finalmente, se evidencia la necesidad de realizar un diagnóstico detallado del grado de automatización del sector farmacéutico industrial colombiano, con el fin de establecer mejores alternativas para incorporar nuevas tecnologías en sus procesos de producción y mantener al sector con un nivel actualizado, acorde con las necesidades y posibilidades, que le permitan mantener su competitividad en el mercado local y regional.

BIBLIOGRAFÍA

1. M.P. Groover, "Automation Production Systems and Computer Integrated Manufacturing", Prentice Hall International Inc., New Jersey, 1987.
2. G. Moreno, "Automatización de procesos industriales", Editorial Alfa Omega, México, 2001.
3. R. Piedrahita, "Ingeniería de la automatización industrial", Editorial Alfa Omega, Bogotá, 2001.
4. A. Mora, "Tecnología del control de procesos industriales", Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 1987.
5. A. Creus, "Control de procesos industriales", Editorial Alfa Omega, Marcombo, México, 1999.
6. K. Ogata, "Ingeniería de Control Moderna", 4ª. edición, Editorial Pearson Education, Madrid, 2003.
7. F.C. Shinskey, "Sistemas de control de procesos: Aplicación diseño y sintonización", Mc Graw Hill, México, 1996.
8. J. González, "Dinámica y control de procesos", Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, Facultad de Minas, Departamento de Procesos Químicos, Medellín, 1996.
9. A. Castañeda, "Propuesta para la elaboración de un protocolo de validación para un sistema de limpieza -Cleaning in Place- en un laboratorio farmacéutico", trabajo de grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2002.
10. B. Houston y P. Baus, Properly plan production in a pharmaceutical pilot plant. *Chem. Eng. Progress*, **96**, 37 (2000).
11. L. Sarantopoulos y E. Elsayed, Manufacturing in the pharmaceutical industry, *J. Manufact. Systems*, **14**, 452 (1995).
12. C.M. Ufret, Automation and integration in pharmaceutical manufacturing in Puerto Rico: solid foundation for total quality and customer satisfaction, *Pharm. Tech.*, **19**, 118 (1995).
13. Z. Kamal, Sistemas de ejecución de manufactura, *Pharm. Tech.*, **2**, 27 (1998).

14. J. Bessant, "Managing Advanced Manufacturing Technology. The challenge of the fifth wave", Ed. NCC Blackwell, Manchester Oxford, 1991, Chapter VI (129-155).
15. J. Sabogal y J. Tholke, Compliant manufacturing with SAP in the pharmaceutical industry, *Pharm. Ind.*, **66**, 1405 (2004).
16. C. Young y A. Greene, "Flexible Manufacturing Systems", Ed. AMA Management Briefing, USA, 1986, Chapter VI (45-50).
17. Z. Kamal, Integrated enterprise proves key to flexible manufacturing, *Systems Integr. Tech*, 42 (1998).
18. Y. Anacona, "Diseño e implementación de un prototipo de herramientas para documentar los costos en los procesos empresariales", trabajo de grado, Carrera de Ingeniería de Sistemas, Universidad Nacional de Colombia, 2004.
19. J. Blanco, M. Sebastián y C. Luis, Methodology for the design and control of flexible manufacturing cells. *Int. J. Comp. Applic. Technol.*, **24** 1 (2005).
20. A. Velasquéz, Modelo de gestión de operaciones para PYMES innovadoras. *Rev. Esc. Adm. Neg.*, **47** 66 (2003).
21. T. Chang, "Computer aided manufacturing", Prentice Hall, 2nd ed., USA. 1998. Chapter III, (59-70).
22. J. Ashayeri y W. Selen, Computer integrated manufacturing in the chemical industry. *Prod. Invent. Manag. J*, 52 (1996).
23. W. Lhoest y M. Vereeken, Twelve years experience in pharmaceutical plant automation. *Pharm. Engineering*, **14**, 36 (1994).
24. A. Penagos, "Criterios para la selección de una tecnología de automatización en la industria farmacéutica", trabajo de grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2002.
25. W.J. Lhoest y J.P. Froment, Pharmaceutical plant of the future, *Pharm. Engineering*, **8**, 17 (1988).
26. I. Smart, Single pot processing and its integration within an automated production plant, *Pharm. Eng.*, **13**, 76 (1993).
27. M. Yeluigi, Principles of process automation for liquid and solid dosage forms, *Pharm. Tech.*, 47 (1984).

28. P. Stewart, Automated loading of lyophilizers, *Pharm. Eng.*, **18**, 20 (1998).
29. F.J. Dodge, Digital computer control of batch sterilization, *Pharm. Tech.*, 60 (1984).
30. A.J. Trill, EU GMP Requirements and the Good Automated Manufacturing Practice (GAMP). Supplier guide for the validation of automated systems for pharmaceutical manufacturing, *Pharm. Eng.*, **15**, 56 (1995).
31. J. Salazar y C. Deitz, Iterative development methodology and its impact on validation, *Pharm. Tech.*, **22**, 50 (1998).
32. C.A. Baechler y L.F. Schuchardt, Computer process control of sterile pharmaceutical manufacturing, *Pharm. Tech.*, 52 (1982).
33. P. Schwind, Digital control in the pharmaceutical industry: a supplier's view, *Pharm. Tech.*, 50 (1984).
34. J. Lukens y R.A. Malone, Management solution for clinical material inventory and tracking of investigational drug products, *Pharm. Eng.*, **18**, 30 (1998).
35. D. Swanson, Automated dispensing – An overview of the types of systems available, *Hospital Pharmacist*, **11**, 67 (2004).
36. A. Slee, K. Farrar y D. Hughes, Implementing an automated dispensing system, *Pharm. Journal*, **268**, 437 (2002).
37. J. Salazar y C.A. Scott, Leveraging automation technology breakthroughs on small processes to achieve solid bottom line impact, *Pharm. Eng.*, **17**, 22 (1997).
38. S. Vallejo, "Herramienta de software para toma de decisiones en rehabilitación por pérdida de miembros inferiores", tesis de maestría en Automatización Industrial, Universidad Nacional de Colombia, 2003.
39. M.M. Gupta, Fuzzy logic and fuzzy systems: Recent developments and future directions, *IEEE.*, 155 (1996).
40. B. Vallejo, C. Cortes, H. Barbosa, A. Espinosa, Aplicación de la metodología de diseño axiomático en el desarrollo de productos de liberación modificada, *Rev. Ing. Invest.*, **56**, 41 (2004).
41. X. Wu, Deepening the reform of higher pharmaceutical education for the 21st Century, *Am. J. Pharm. Educ.*, **64**, 324 (2000).

42. R. Rowe y R. Roberts, Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: neural computing and emerging technologies, *Pharm. Sci. Tech.*, **1**, 200 (1998).
43. T. Chapman, Lab automation and robotics. Automation Technology Feature, *Nature*, **421**, 661 (2003).
44. M. Ulieru, Approaching intelligent control systems design, *IEEE*, 563 (1995).
45. E. Thomas, Process information: Achieving a unified view, *Chem. Eng. Progress*, **96**, 51 (2000).
46. R. Rowe, Sistemas de software inteligente para la formulación de productos farmacéuticos, *Pharm. Tech.*, **2**, 36 (1998).
47. L.M. Camarinha y H.J. Pinheiro, Interactive planning in CIM case, *IEEE International conferences on robotics and automation*, **3**, 63 (1993).
48. M.F. Carvajal y D.C. Bolívar, "Caracterización de las necesidades de apoyo tecnológico en los procesos de transformación de materiales en la industria de medicamentos, de la ciudad de Bogotá", trabajo de grado, Carrera de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia, 2005.
49. N. Torres, B. Vallejo y J. Rivera. "Modelo para caracterizar necesidades de apoyo tecnológico en cosméticos", Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos, Colamicq, Cuzco, Perú, Septiembre 7, 2005.
50. B. Vallejo, N. Torres y J. Rivera. "El sector farmacéutico industrial de Bogotá, sus problemas y las posibles soluciones desde la Universidad Nacional", Evento Conexión UN llamado a reconocernos, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, mayo 27, 2005.
51. L.G. Murillo, "Modelo de planta para un módulo de dosificación por peso", tesis de grado, Carrera de Ingeniería Eléctrica. Universidad Nacional de Colombia, 2002.
52. G. Chacón, "Optimización de los sistemas de transporte y almacenamiento en la planta de materias primas de Conalvidrios Soacha", trabajo de grado, Carrera de Ingeniería Mecánica, Universidad Nacional de Colombia, 2001.
53. J.C. Villamil, "Diseño, desarrollo e implementación de un software para el manejo de la documentación en el Laboratorio de Farmacia Industrial de la Universidad Nacional de Colombia", trabajo de grado, Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, 2003.

54. C.A. Neira, "Automatización del empaque de la línea de envases roll on de Proenfar S.A.", trabajo de grado, Carrera de Ingeniería Mecánica, Universidad Nacional de Colombia, 2005.
55. FEDESARROLLO, "Estudio sobre la Propiedad Intelectual en el Sector Farmacéutico Colombiano", 2005.
56. PROEXPORT, "Latinpharma 2003. Estudio de Oferta y Demanda del Sector Farmacéutico", Diciembre de 2002.
57. Departamento Nacional de Planeación, Cadenas Productivas Estructura Comercio Internacional y Protección. Cosméticos y Aseo. Farmacéutica y Medicamentos. Página electrónica: <http://www.dnp.gov.co>, febrero de 2006.
58. L.E. Blanco, Simulación del desempeño del sistema de planeación de producción MRPII en cadenas de abastecimiento del sector farmacéutico, *Rev. Esc. Colomb. Ing.*, **56** 25 (2004).
59. W. Jiang, A joint monitoring scheme for automatically controlled processes, *IIE Transactions*, **36** 1201 (2004).