



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org

20098

PROGRAMA REGIONAL DE BIOTECNOLOGIA PARA AMERICA
LATINA Y EL CARIBE DP/RLA/83/003

PRODUCCION INDUSTRIAL DE PENICILIN AMIDASA Y SU USO
PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 6-AMINOPENICILANICO (6-APA)

INFORME FINAL

CONTRATO No. 91/142
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología
La Habana, Cuba

6-APA
CUBA

REPORTE TECNICO FINAL DEL PROYECTO

ONUDI No. DP/RLA/83/003

"PRODUCCION INDUSTRIAL DE PENICILIN-AMIDASA Y SU
USO PARA LA OBTENCION DEL ACIDO 6-AMINOPENICILANICO"

QUE PRESENTA: IMEFA-CIGB (CUBA)

LA HABANA, CUBA, ABRIL DE 1992

El presente informe cubre el tercer año del proyecto ONUDI No. DP/RLA/83/003, "Producción industrial de penicilin-amidasa y su uso para la obtención del ácido 6-aminopenicilánico".

Durante el primer año de actividades se entrenó al personal cubano en las instalaciones de Genin S.A. de C.V. en México, en la producción del biocatalizador y del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), a nivel de laboratorio y de planta piloto. Además, se inició la producción de 0,5 kg de biocatalizador en las instalaciones del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba.

El segundo año de actividades comenzó para Cuba en marzo de 1990, por las razones ya explicadas en el primer informe. Para este período de actividades, se programó la producción de 0,5 kg (en una primera etapa) y de 2,0 kg (en una etapa posterior), de biocatalizador de penicilin-amidasa en instalaciones cubanas; la evaluación del potencial de transferencia al sector industrial de la tecnología desarrollada; y la concepción de la instalación industrial para la realización de las pruebas de hidrólisis de penicilina con el biocatalizador producido. Se programó además, la participación de un especialista cubano en la confección del Libro Negro de la tecnología escalada.

En los primeros seis meses de trabajo, se produjeron los primeros 0,5 kg de biocatalizador y se comenzó la producción de los 2,0 kg restantes; se concluyó lo referente al potencial de transferencia al sector industrial y se efectuó una visita a México, con el objetivo de participar en la confección del Libro Negro de

la tecnología a escala piloto. En los seis meses finales del segundo año, se terminó la producción de los 2 kg de biocatalizador, incluyendo su control de calidad y se concibió la instalación para la realización de las pruebas de hidrólisis de penicilina con el biocatalizador producido. Además se participó en la reunión técnica del proyecto, realizada en Bogotá, Colombia, en agosto de 1990, así como en el Primer Congreso Iberoamericano de Biotecnología, celebrado en San José, Costa Rica en noviembre de 1990, donde se presentaron los resultados alcanzados por los participantes en el proyecto.

Durante este tercer año del proyecto se adecuaron las instalaciones de la industria para procesar 100 kg de penicilina. Se realizaron las hidrólisis correspondientes y se purificó el 6-APA producido. Además, se confeccionó un estudio de factibilidad técnico-económica, que incluye tanto la producción del biocatalizador de penicilino amidasas, como la producción de 6-APA y ampicilina en Cuba.

A continuación se describen los objetivos fijados para el tercer año de actividades, en mayor grado de detalle.

OBJETIVOS

Los objetivos de trabajo y las actividades a desarrollar por Cuba en esta etapa fueron los siguientes:

B-Adecuación de las instalaciones de acuerdo a la tecnología desarrollada para la hidrólisis de PGK.

B.1 Adquisición del equipamiento.

B.2 Montaje del equipamiento.

B.3 Pruebas funcionales.

C-Procesar 0.1 Ton de penicilina con el biocatalizador obtenido y obtener 50 kg de 6-APA.

C.1 Preparación del reactor.

C.2 Operación del reactor

C.3 Separación del 6-APA obtenido.

C.4 Control de calidad del 6-APA obtenido.

D-Estudio en colaboración con los países participantes de la factibilidad técnico-económica del proyecto.

METODOLOGIA

Se emplearon las siguientes técnicas analíticas:

-Determinación de proteína (Lowry, 1951)

-Determinación de 6-APA por p-dimetilaminobenzaldehído (Balasingham, 1972).

-Determinación del punto de fusión del 6-APA.

Las hidrólisis de la PGK se llevaron a cabo a las condiciones establecidas previamente:

temperatura	37 °C
pH	7.4 - 7.6
Relación biocatalizador/PGK	100 - 120 U/g PGK
Tiempo de reacción	2 - 2.5 horas
Pureza de la PGK	96 %
Actividad específica media del biocatalizador	165 U/g P.H.

Para la purificación del 6-APA se utilizó la metodología 6-APA-5, recomendada por la Dra. Teresa Reguero, con las recomendaciones posteriormente incluidas en las conclusiones de su informe. Esta tecnología de purificación (a la escala estudiada por la Dra. Reguero) se basa en lo siguiente:

1.-Evaporación del líquido procedente del proceso de hidrólisis, en un evaporador al vacío, bajo las siguientes condiciones:

Presión: 23 plg.

Temperatura del baño de agua: 30 °C.

Temperatura del refrigerante: 10 - 15 °C

Agitación: posición 5.

Volumen inicial: 500 ml

Volumen final: 240 ml

Concentración de 6-APA: 88 mg/mL

2.-Adición de HCl 50% hasta pH 4,3, aumentando la agitación paulatinamente durante la operación. Volumen de HCl 50 % adicionados: 30.3 ml. Volumen final: 270.3 mL.

3.-Precipitación del 6-APA mediante la adición de EtOH al 96 %, 0.5 veces el volumen total: 135 mL. Temperatura inicial antes de adicionar el EtOH: 5 C. Temperatura del EtOH, 11 C. Tiempo de adición 5 min. Temperatura final después de la adición: 5 C.

4.-Mantener la suspensión en frío y bajo agitación durante 1 hora. Filtrar al vacío en Buchner con papel Whatman Nº 1, doble. Secar por liofilización durante la noche.

RECOMENDACIONES ADICIONALES:

a) Filtrar el líquido procedente del reactor de hidrólisis por un filtro de 0.45 μ para eliminar impurezas.

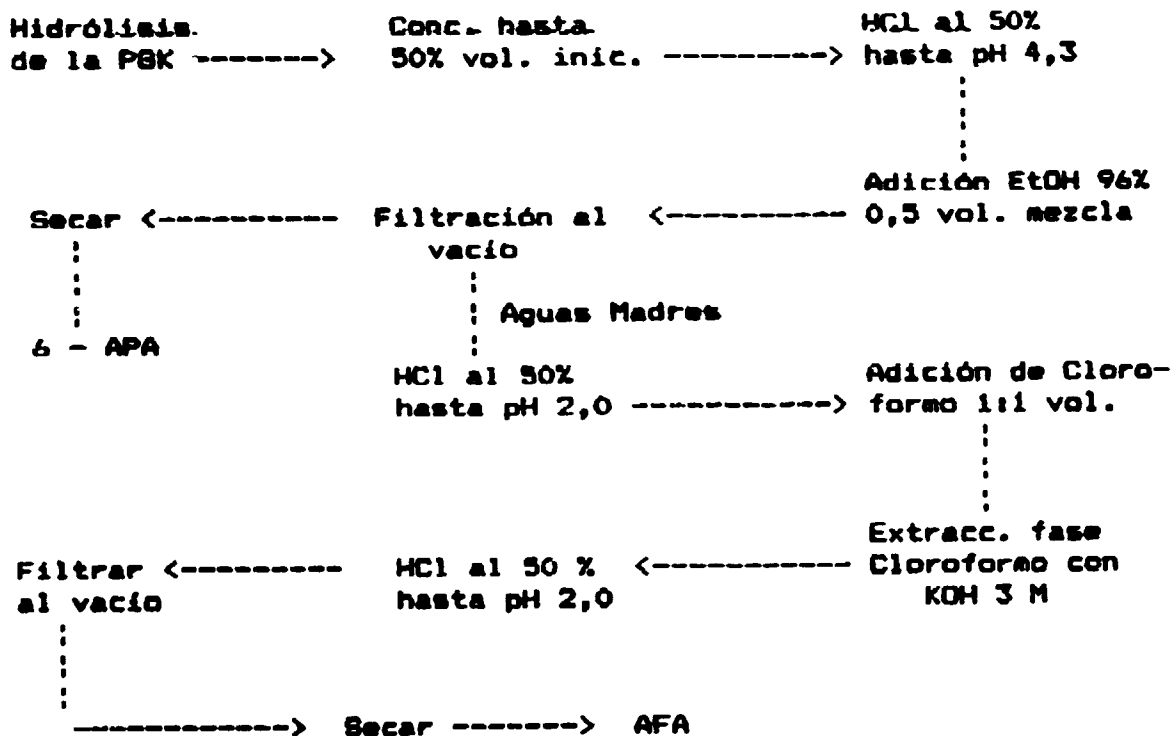
b) El ritmo de adición del EtOH debe ser de 30 mL/min (en el caso de esta escala).

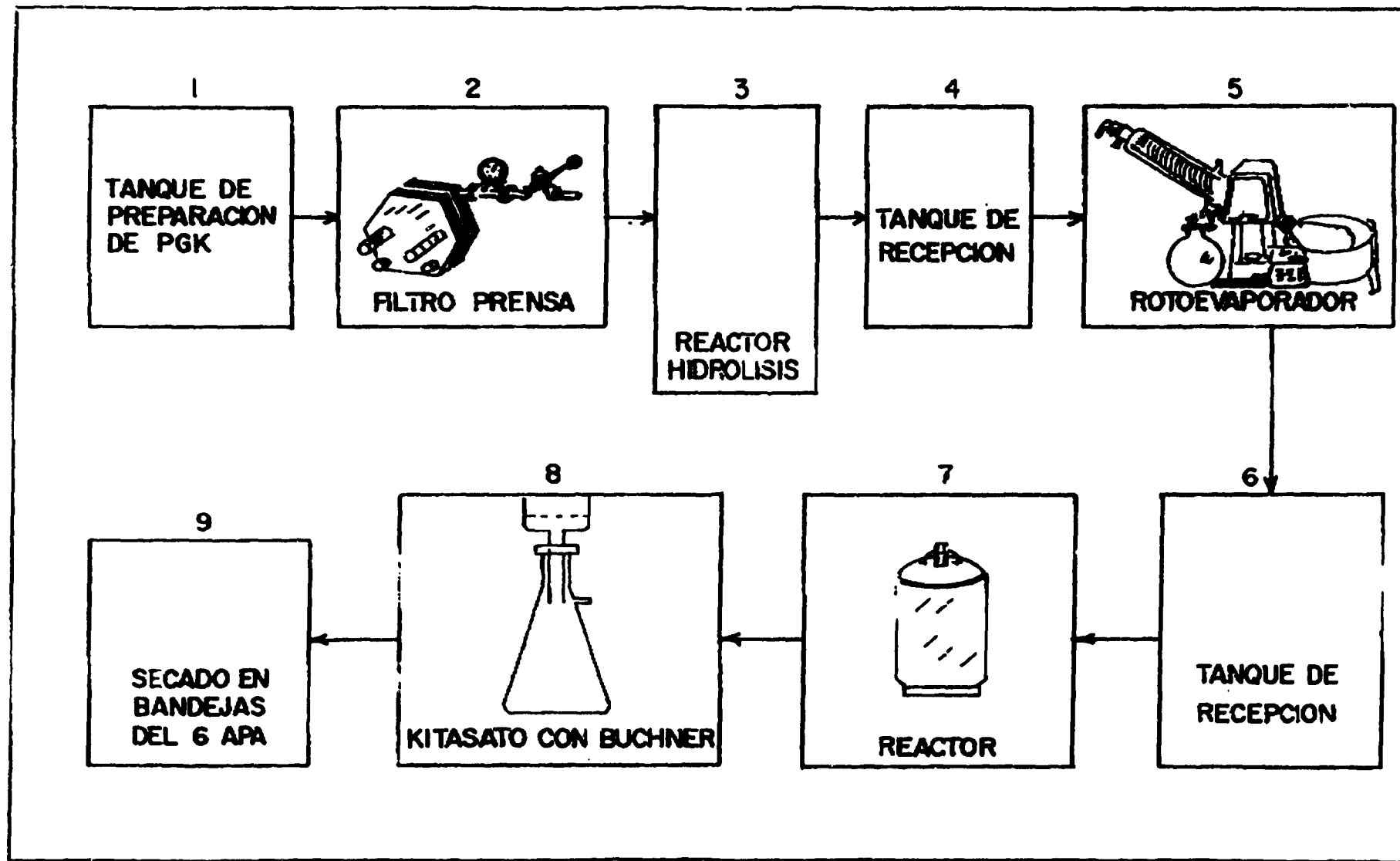
c) El almacenamiento del producto obtenido se debe hacer en frascos ámbar, cerrados y en un lugar fresco y seco.

El esquema mostrado en la Fig. 1 ilustra el procedimiento seguido.

DIAGRAMA DEL PROCESO DE EXTRACCION PURIFICACION

6-APA-AFA





Para el cumplimiento del objetivo D del Proyecto, se tomaron los datos y la experiencia de la empresa "8 de Marzo", productora de ampicilina a partir de 6-APA, junto con la información de la Empresa Medicuba, importadora de 6-APA y PGK en Cuba.

ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

En la concepción de la instalación industrial para la realización de las pruebas de hidrólisis de penicilina y la separación del 6-APA, se utilizó toda la información disponible del proyecto. Además se tuvo en consideración el acuerdo tomado en la reunión del proyecto, de agosto de 1990, donde se modifica la cantidad de penicilina G a hidrolizar a 0,1 ton.

El equipamiento empleado en las pruebas industriales fue el siguiente:

1.-Tanque de 25 L de volumen total. 20 L de volumen efectivo, con agitación acoplada, chaqueta y termómetro.

OBJETIVO: Preparación de la solución de PGK y calentamiento a la temperatura de hidrólisis (37 °C).

2.-Filtro prensa de 20 x 20 cm. con placas de Zeolita-Celulosa.

OBJETIVO: Filtrar la solución de PGK antes de alimentarla al reactor, para eliminar partículas extrañas y evitar que estas lleguen al reactor.

3.-Reactor de 25 L volumen total. 20 L volumen efectivo, con 4 baffles, agitación, puertos para electrodo de pH y termómetro. Fondo cónico con malla y válvula de descarga. Tapa con tres orificios y tubos correspondientes hasta el fondo para la entrada

de solución de PGK, Alkali y ácido. Visor.

OBJETIVO: Realizar las hidrólisis de la PGK bajo condiciones controladas.

4.-Tanque de 100 L de volumen efectivo, chaqueta y válvula de fondo.

OBJETIVO: Recepcionar la solución hidrolizada de PGK, conteniendo 6-APA, AFA y PGK residual. Este tanque se sobrediseñó con el objetivo de poder acumular el material de varias hidrólisis (si fuera necesario), considerando que la velocidad de evaporación podría ser el paso limitante del proceso.

5.-Rotoevaporadores de 5 L, con baño termostatado.

OBJETIVO: Concentrar la solución hidrolizada hasta un 50 % del volumen inicial.

6.-Tanque de 50 L de volumen efectivo, chaqueta y válvula de fondo.

OBJETIVO: Almacenaje de la solución concentrada.

7.-Reactor de 25 L volumen total, 20 l. volumen efectivo, con 4 baffles, agitación, puertos para electrodo de pH / termómetro. Válvula de descarga. Tapa con dos orificios y tubos correspondientes hasta el fondo para la entrada de HCl al 50 % y EtOH. Visor.

OBJETIVO: Acidificar la solución concentrada y posteriormente precipitar el 6-APA con etanol al 96 %.

8.-Kitesato de 10 L con embudo Buchner para filtración al vacío.

OBJETIVO: Separación del 6-APA precipitado.

9.-Bandejas de acero inoxidable, de 40 x 40 x 5 cm.

OBJETIVO: Recoger el 6-AFA separado para secarlo en una estufa al vacío.

10.-Termostato de calentamiento para el control de temperatura entre 20 y 80 C.

OBJETIVO: Controlar la temperatura de los tanques de preparación e hidrólisis de PGK.

11.-Bombas peristálticas (2).

OBJETIVO: Manipulación de las soluciones.

12.-Control de pH.

OBJETIVO: Control del pH en el reactor de hidrólisis.

13.-Tanques herméticos, presurizables, de 5 L de volumen total, para ácido y álcali (2).

14.-pH metro.

OBJETIVO: Medición del pH en la acidificación de la solución de PGK hidrolizada y posteriormente concentrada, así como en la neutralización de las aguas madres del 6-AFA precipitado.

15.-Estufa de vacío.

OBJETIVO: Secado al vacío del 6-AFA.

El AFA producido no se purificó, dejándose en solución como fenilacetato de potasio, después de neutralizar las aguas madres de la precipitación del 6-AFA con KOH 3M.

RESULTADOS Y DISCUSION

ACTIVIDADES B. C.

Durante la primera etapa del presente periodo se procedió a la adquisición del equipamiento concebido y montaje del mismo. Una vez concluido el montaje, se realizaron las pruebas funcionales y se redactaron los procedimientos patrones de operación (PPO) requeridos, para garantizar una operación estandarizada de la instalación. Como último se estimó importante, ya que en la realización de las corridas experimentales era necesaria la participación de personal no entrenado previamente y se preveía la operación por turnos.

Antes de comenzar las pruebas a esta escala, se realizó un entrenamiento del personal técnico que colaboró en esta etapa. Este entrenamiento consistió en la realización de hidrólisis a pequeña escala, así como purificaciones del 6-APA obtenido.

Una vez instalados los equipos en la Planta de Antihépticas "8 de Marzo", radicada en las afueras de Ciudad de La Habana y entrenado el personal adicional requerido, se procedió a la realización de las hidrólisis programadas.

Se programó la realización de 50 hidrólisis en un periodo de un mes. Para esto se operó con dos turnos de trabajo, a razón de tres hidrólisis diarias. El paso limitante en todo el proceso de purificación resultó ser la concentración del líquido procedente de los procesos de hidrólisis. Por esa razón se concibió la instalación de un tanque de 100 l., para la recepción de la

solución hidrolizada procedente del reactor de 20 l. No obstante, en ocasiones fue necesario detener las hidrólisis, en espera de la concentración de los productos en el rotovaporador.

Esto se conocía de antemano, y lo más correcto hubiera sido disponer de otro equipo de mayor tamaño, o en su lugar sustituirlo por otro equipo de concentración. Otra alternativa hubiera sido operar con una de las variantes sin concentrar la solución de hidrólisis. No obstante, no se siguió esta alternativa debido a que se reporta que los rendimientos a escala de laboratorio eran inferiores.

Después de la realización de las primeras hidrólisis sin dificultades, por un accidente de trabajo la carga de biocatalizador se deterioró parcialmente. Esto ocurrió producto de que el tanque que contenía el agua amoniacal para el control del pH en el reactor, quedó vacío cuando estaba terminando el proceso y el pH bajó hasta 6,8. La solución que se tomó para continuar adelante fue la de suplementar 500 g. de biocatalizador al reactor, para compensar la pérdida de actividad de la carga original del tanque.

El porcentaje promedio de conversión de las hidrólisis realizadas fue de un 93,8 %. En la Tabla 1 se muestran los resultados de las hidrólisis.

La purificación del 6-APA, como se mencionó anteriormente, se realizó siguiendo la metodología propuesta por la Dra. Teresa Reguero (variante 5).

En general se trata de un procedimiento sencillo y reproducible. No obstante la concentración en rotovaporador es una dificultad, ya que este equipo no es escalable para el procesamiento de

grandes volúmenes. Aquí lo ideal hubiera sido estudiar la posibilidad de emplear un evaporador de película o un evaporador centrífugo.

De la misma manera, se descartó de inicio el secado del 6-APA por liofilización, ya que esto encarecería la producción. En este trabajo se empleó una estufa de vacío, secando a 30-32 °C.

El recobrado promedio en peso de la purificación del 6-APA fue del 85.4 %, a diferencia del alcanzado en el laboratorio, que se reporta de un 95 %. Achromamos la diferencia obtenida al cambio de escala.

En la Tabla 2 se muestra el resumen de las purificaciones del 6-APA.

El control de calidad del 6-APA obtenido se realizó determinando el punto de fusión del producto obtenido en los diferentes lotes, así como la concentración de 6-APA por el método del p-dimetilaminobenzaldehído (Balasingham 1972), contra una curva patrón preparada con 6-APA de calidad extra puro.

La pureza del 6-APA obtenido en los procesos de purificación, se determinó pesando una cantidad fija del 6-APA producido y determinando su concentración por el método del p-dimetilaminobenzaldehído. La pureza promedio del 6-APA producido, determinada de esta manera, fue del 91.7 %.

grandes volúmenes. Aquí lo ideal hubiera sido estudiar la posibilidad de emplear un evaporador de película o un evaporador centrífugo.

De la misma manera, se descartó de inicio el secado del 6-APA por liofilización, ya que esto encarecería la producción. En este trabajo se empleó una estufa de vacío, secando a 30-32 °C.

El recobrado promedio en peso de la purificación del 6-APA fue del 85.4 %, a diferencia del alcanzado en el laboratorio, que se reporta de un 95 %. Achacamos la diferencia obtenida al cambio de escala.

En la Tabla 2 se muestra el resumen de las purificaciones del 6-APA.

El control de calidad del 6-APA obtenido se realizó determinando el punto de fusión del producto obtenido en los diferentes lotes, así como la concentración de 6-APA por el método del p-dimetilaminobenzaldehído (Balasingham 1972), contra una curva patrón preparada con 6-APA de calidad extra puro.

La pureza del 6-APA obtenido en los procesos de purificación, se determinó pesando una cantidad fija del 6-APA producido y determinando su concentración por el método del p-dimetilaminobenzaldehído. La pureza promedio del 6-APA producido, determinada de esta manera, fue del 91.7 %.

TABLA 1: HIDROLISIS EN REACTOR DE 20 L

HIDROLISIS NO	% CONVERSION	NH ₄ OH CONSUMIDO (L)
1	93.7	1.76
2	94.6	1.78
3	94.6	1.77
4	94.4	1.80
5	93.8	1.72
6	92.5	1.73
7	91.5	1.82
8	91.6	1.70
9	94.8	1.74
10	95.0	1.75
11	93.0	1.82
12	96.6	1.82
13	92.6	1.82
14	92.9	1.82
15	94.2	1.73
16	94.6	1.83
17	95.4	1.75
18	95.0	1.75
19	94.3	1.80
20	95.7	1.81
21	94.4	1.78
22	93.6	1.81
23	95.5	1.80
24	94.2	1.73
25	93.7	1.78
26	92.0	1.82
27	91.8	1.83
28	94.5	1.79
29	95.2	1.82
30	95.6	1.82
31	94.6	1.81
32	92.3	1.78
33	88.7	1.68
34	DESECHADA POR TIEMPO EXCESIVO	----
35	94.5	1.79
36	94.1	1.82
37	93.3	1.79
38	92.4	1.81
39	95.6	1.78
40	96.3	1.82
41	94.4	1.80
42	92.7	1.78
43	92.9	1.79
44	93.8	1.81
45	92.8	1.77
46	93.4	1.77
47	92.9	1.80
48	93.5	1.79
49	94.8	1.76
50	93.8	1.81

TABLA 2: PURIFICACION DEL 6-APA

PROCESO	6-APA INIC. (G)	6-APA FINAL (G)	PUREZA %	% REC. EN PESO	PTO.FUSION (°C)
1	1043.4	817.0	90.0	87.0	210
2	1053.5	824.3	92.1	85.0	211
3	1053.5	820.6	91.9	84.8	211
4	1051.2	834.1	92.7	85.6	212
5	1044.6	821.5	90.5	86.9	211
6	1030.1	777.2	91.6	84.7	212
7	1018.9	786.6	90.5	85.3	211
8	1020.1	796.6	92.3	84.6	210
9	1055.7	821.8	93.0	83.7	211
10	1057.9	810.0	90.4	84.7	210
11	1035.6	803.7	91.3	85.0	211
12	1075.7	831.2	90.8	85.1	210
13	1031.2	813.3	91.5	86.2	212
14	1034.5	803.9	92.4	84.1	211
15	1049.0	819.6	91.6	85.3	211
16	1053.5	829.0	92.8	84.8	212
17	1062.4	828.0	90.0	86.6	210
18	1057.9	857.0	92.9	87.2	211
19	1050.1	825.1	89.7	87.6	211
20	1065.7	825.9	91.5	84.7	210
21	1051.2	834.0	92.9	85.4	211
22	1042.3	822.0	93.0	84.8	212
23	1063.5	818.4	90.0	85.5	210
24	1049.0	812.2	93.4	82.9	211
25	1043.4	810.1	92.1	84.3	210
26	1024.5	755.2	88.7	83.1	210
27	1022.3	808.6	93.5	84.6	211
28	1052.5	824.9	92.1	85.1	211
29	1060.1	807.0	90.2	84.4	211
30	1064.6	821.9	90.3	85.5	212
31	1053.5	824.0	91.7	85.3	211
32	1027.9	793.3	90.9	84.9	211
33	987.8	828.4	93.6	89.6	210
34			NO SE PROCESO		
35	1052.4	872.3	92.4	89.7	211
36	1047.9	838.7	94.6	84.6	212
37	1039.0	803.6	91.1	84.9	211
38	1027.0	813.4	93.0	85.0	212
39	1064.6	837.7	92.9	84.7	211
40	1072.4	844.0	91.2	86.3	210
41	1051.2	809.9	89.9	85.7	211
42	1032.3	810.1	94.1	83.4	211
43	1034.5	800.8	89.7	86.3	210
44	1044.6	804.2	88.8	86.7	212
45	1033.4	814.9	93.1	84.7	211
46	1040.1	820.9	92.1	85.7	211
47	1034.5	792.0	90.5	84.6	211
48	1041.2	816.4	91.6	85.6	212
49	1055.7	833.5	93.0	84.9	211
50	1044.6	827.2	92.4	85.7	211

ACTIVIDAD 2

Estudio de Factibilidad Técnico-Económica

Como parte del proyecto ONUDI del programa regional de Biotecnología "Producción Industrial de Penicilina Amidasa" y su uso en la obtención del ácido 6 amino penicilánico se ha elaborado este estudio preliminar que incluye la producción del ácido 6 amino penicilánico (6 APA) a partir del biocatalizador obtenido por la tecnología desarrollada en este proyecto. La obtención de ampicillin trihidratado BP80 por una tecnología de la Planta Farmacéutica 8 de marzo de la Habana.

1.- Ácido 6 amino penicilánico (6 APA)

Base de Cálculo 1 Kg de 6 APA

Consideraciones:

a) Se considera que la hidrólisis tiene un 51% de recuperación en peso de 6APA. Esto viene dado por:

Pureza PBK= 96 %

Conversión estequiométrica 6 APA/PBK: 58%

Conversión media de la hidrólisis 92%

b) El recobrado de la purificación del 6 APA es de un 85% (a escala de Laboratorio fue de un 94% como promedio).

c) El AFÄ se deja en solución como fenilacetato de potasio (FAK), o sea, no se extrae y purifica como lo plantea el proyecto, fundamentalmente por el empleo de cloroformo, que es un insumo de importación.

d) Para producir 1 kg de 6 APA puede considerarse que se consumen 0.0047 Kg de biocatalizador. Faltó su base en considerar que una carga de biocatalizador puede utilizarse durante 400 ciclos y la

carga necesaria para batches de 2 kg de P&G es de 1.45 kg de biocatalizador base húmeda (165 U/g base húmeda).

e) Se ha considerado una recuperación de etanol del 75 %.

f) Los costos de elaboración (que incluyen energía, salarios, amortización y mantenimientos) fueron establecidos teniendo en cuenta la instalación y personal ya existente en la planta.

CALCULOS:

	Costo U.S.D	% del total
PGK	58.6355	90.1
M.Prima	1.9289	3.0
Elaboración	2.1444	3.3
Biocatalizador	2.3500	3.6

	\$ 65.0588	100.0

Nota: El costo del biocatalizador se tomó del primer reporte técnico del proyecto (2do año de actividades) presentado por Inermedios (LUK) agosto de 1970, con un costo por kg de 500 USD.

Como puede observarse, el mayor componente del costo de producción lo constituye la PGK (90.1%). De poder disponerse de esta materia prima, el costo de producción del 6-APA se abarataría en gran medida. Como es sabido, los grandes productores de PGK imponen un precio en el mercado mundial, que hace que aquellos que tienen que adquirir esta materia prima, no sean competitivos.

El precio de la penicilina es de 1991.

2.-Ampicillina trihidrato BP80

Consideraciones:

- a) Se consideró un rendimiento mínimo de 1.55 Kg de ampicillina por kg de 6 APA.
- b) Se consideró un 75% de recuperación de solventes.
- c) Los costos de elaboración son los reales de la Planta productora.
- d) El costo del 6-APA es de 1990.

Cálculos:

	Costo U.S.D	% del total
6 APA	41.7677	64.2
Otras M.Primas	21.0004	32.3
Elaboración	2.2673	3.5
Total	\$65.0354	100.0

3.- Cápsulas de Ampicillina trihidrato BP80

a) Considerando un 15% de merma en todo el proceso.

	500 mg Costo U.S.D	250 mg Costo U.S.D
Cálculo por 1000 cápsulas		
Ampicillina	37.3953	18.6977
Trihidrato BP80		
Otras M.Primas	2.7182	2.8639
Elaboración	1.8119	1.4279
Total	\$ 42.1255	\$ 23.0126

RESUMEN

Costo de producción de 1 Kg de 6 APA	65.0588 USD/kg
" " " " " de Amp.BP80 trihidrato	65.0354 "
" " " " " 1000 cap.de Amp.500 BP80	42.1255 USD
" " " " " " 250 BP80	23.0126 "

El valor de la importación de 1 Kg de ampicillina y de 1 Kg de 6 APA tienden a estabilizarse en 75.0 y 70.0 U.S.D. respectivamente en el mercado internacional.

El precio de exportación de 1000 cápsulas de ampicillina 500 mg. puede alcanzar el valor de 65 U.S.D. y el de 1000 cápsulas de 250 mg. de ampicillina el de 32 U.S.D.

Nota: No se incluye en este informe el análisis de la inversión para la producción del biocatalizador pues fue presentado en el 2do año de actividades (primer reporte técnico agosto 1990). Para el resto del proceso sería adecuación de las instalaciones ya existentes.

CONCLUSIONES

- 1.-Se proyectó y preparó una instalación piloto, donde se hidrolizaron 100 kg de PGK, utilizando el biocatalizador de penicilina amidasa, desarrollado en este proyecto.
- 2.-Se produjeron 40 kg de 6-APA, utilizando una tecnología de purificación desarrollada en este proyecto. La pureza promedio del 6-APA obtenido fue de 91.7 %. El recobrado promedio del proceso de purificación del 6-APA fue de 85.4 %.
- 3.-Los estudios de factibilidad técnico-económica muestran que la producción de 6-APA mediante la tecnología desarrollada es rentable. No obstante, el margen de rentabilidad no es muy amplio, ya que el costo de producción del 6-APA por esta tecnología resultó ser de unos 65 USD/kg, mientras que su precio en el mercado mundial está alrededor de los 70 USD/kg. Esta situación se extrapoló a la producción de ampicilina.
- 4.-Si se desea tener un proceso de producción de 6-APA y sus derivados de una buena rentabilidad, es necesario disponer también de la producción de PGK mediante un proceso rentable.
- 5.-La producción de formas terminadas de ampicilina tiene un margen de rentabilidad relativamente alto.

REFERENCIAS

- 1.- Balasingham., Warburton D., Dunnill F., y Lilly M.D.: Biochem Biophys. Acta. 276: 250 (1972).
- 2.- Lowry, O.H., Rosebrough, J.N., Farr, L.A. y Randall, J.R.: J. Biol. Chem., 193. 265 (1951).
- 3.- Genin S.A. de C.V.: Libro Negro de la Tecnología escalada a nivel de Planta Piloto. México, marzo de 1990.
- 4.- Genin S.A. de C.V.: Primer Reporte Técnico del Proyecto ONUDI No. DP/RLA/83/003 (2º año de actividades), México, D.F., diciembre de 1989.
- 5.- Kalk, J.P., Lannlykke, A.F.: Cost Estimation for Biotechnology Projects, in Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, Eds. A.L. Demain y N.A. Solomon, Am. Soc. Microb., Washington D.C., 1986.
- 6.- Ulrich, G.D.: A Guide to Chemical Engineering Process Design and Economics, John Wiley & Sons, New York, 1984.
- 7.- Peters, M.S. y Timmerhaus, K.D.: Plant Design and Economics for Chemical Engineers, Mc Graw-Hill, New York, 1980.
- 8.- Perry, J.H., y Chilton, C.H., Chemical Engineers' Handbook, 5th edition, Mc Graw-Hill, New York, 1973.
- 9.- Reguera-Ruza; Ma:lerosa: Informe sobre purificación de CAPA y AFA, Cuernavaca, Morelos, México. Nov.-Dic. 1989.