UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE POSGRADOS

CUANDO EL SUMINISTRO ES DE INTERÉS PÚBLICO: ROCHE & TAMIFLÚ

Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos para optar por el título de Magister en Dirección de Operaciones y Seguridad Industrial.

AUTOR:
VARELA VILLARROEL SEBASTIÁN DANIEL.

OCTUBRE 2021

Tabla de contenidos

1. Introducción 1

2. Revisión de literatura relacionada al problema 2

2.1 La gripe aviar y su amenaza como pandemia. 2

2.2 Tamiflú. 4

2.3 Proceso de fabricación de Tamiflú. 5

2.4 Papel del Tamiflú en el planteamiento de pandemias. 8

3. Identificación del objeto de estudio 9

4. Planteamiento del Problema 12

5. Justificación y aplicación de metodología a utilizar 13

5.1 Árbol de Problemas 14

5.2 Matriz de relación (cuantificación de problemas y priorización) 14

5.3 Metodología Lean Manufacturing 15

5.4 Mapa de flujo de valor, VSM actual de la empresa. 19

5.5 Matriz de priorización 20

5.6 Ishikawa o espina de pescado 6 M 20

5.7 Lista “What If?” 21

5.8 Mapa de flujo de valor, VSM futuro de la empresa. 21

6.Propuesta de solución y resultados 23

6.1 Árbol de Problemas 24

6.2. Matriz de relación. 25

6.3 Mapa de flujo de valor (VSM actual de Tamiflú Roche). 26

6.4 Matriz de priorización. 30

6.5 Ishikawa o espina de pescado 6 M 36

6.6 Lista “What If?” 37

6.7 Toma de decisiones y soluciones 39

6.7.1 Sustitución del proceso 1 41

6.7.2. Tercerización del proceso 3 46

6.7.3 Tercerización del proceso 5 48

6.8 Mapa de flujo de valor (VSM futuro de Tamiflú Roche). 49

7. Conclusiones y recomendaciones 54

7.1 Conclusiones 54

7.2 Recomendaciones 59

8. Referencias 61

9.Anexos 68

Índice de Tablas

Tabla 1: Tipos de influenza y su mortalidad a través de los años 3
Tabla 2: Cuantificación de la relación de los efectos producidos por la alta demanda de Tamiflú con las problemáticas encontradas..... 25
Tabla 3: Matriz de relación entre efectos y problemas encontrados en el caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú. 26
Tabla 4: Tiempos de subprocesos levantados bibliográficamente para el VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú -Roche. 27
Tabla 5: Variables de priorización..... 30
Tabla 6: Matriz de evaluación de priorización de procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú 32
Tabla 7:Tabla de decisiones de Roche referente a la mejora de la causa de: “proceso de producción lenta”..... 40
Tabla 8: Costos de implementación de plantas de producción de proceso 1 en procesos 2 43
Tabla 9: Costos de insumos y materiales para la producción de AS a partir de E. coli..... 45
Tabla 10: Tabla de comparativa de tiempos en VSM actual vs VSM futuro 51
Tabla 11: Tabla de comparativa de tiempos y capacidades de producción de toda la planta de VSM actual vs VSM futuro 52

Índice de Figuras

Figura 1: Distribución geográfica de Roche a nivel mundial. 2
Figura 2 Técnica del árbol de problemas (causa-raíz) del caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú. 24
Figura 3 : VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú -Roche. 29
Figura 4: Grafica de matriz de evaluación de priorización de procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú 33
Figura 5: Espina de pescado orientada las 6M para detectar la no viabilidad del proceso 1 a partir de material vegetal 37
Figura 6: Lista “What if?” Para saber que pasaría. 39
Figura 7: VSM futuro del proceso de fabricación de Tamiflú –Roche 50

Resumen Ejecutivo

El presente proyecto de titulación de maestría se realizó a base de un caso de estudio Harvard, este caso se centra en la fabricación de Tamiflú, que presenta una alta demanda para la creación de reservas para al menos un cuarto de la población mundial por una posible pandemia de gripe aviar H1N5.

Roche tiene una capacidad de producción de 55 millones de tratamientos anualmente, producidos según sus pronósticos anuales de demanda basados en años anteriores y temporadas de gripe a nivel mundial, pero frente a esta crisis sanitaria se plantea una demanda de más de 200 millones de tratamientos para lo cual Roche no tiene la capacidad actual de producción, es aquí donde nace el problema central que es la insatisfacción de la demanda. Se tiene el 90% de la participación del mercado del antiviral por medio patentes y solo un competidor, Roche se enfrentó al brutal desafío de modificar su proceso de producción para lo cual se evaluaron muchos factores, alternativas y mejores posibles soluciones.

Dicho problema fue analizado mediante varias herramientas, llegando a la solución de: aplicación de *Lean Manufacturing*, implementar un nuevo proceso de obtención de materia prima principal ácido shikímico, tercerizar procesos peligrosos y aquellos para los cuales la empresa no esta preparada; con la finalidad de reducir el tiempo de entrega de Tamiflú, generando tiempos de ciclo corto en los procesos identificados como cuellos de botella, teniendo como resultado tiempo de ciclo de producción de 96 días y una capacidad de producción de 180 millones de tratamientos suficientes para satisfacer la demanda actual y futura de Tamiflú permitiendo que Roche mantenga y adquiera mayor participación en el mercado y siga teniendo el control de las patentes del fármaco.

Executive Summary

The present master's degree project was carried out based on a Harvard case study, this case focuses on the manufacture of Tamiflu, which presents a high demand for the creation of reserves for at least a quarter of the world population due to a possible H1N5 avian flu pandemic.

Roche has a production capacity of 55 million treatments annually, produced according to its annual demand forecasts based on previous years and flu seasons worldwide, but in the face of this health crisis there is a demand for more than 200 million treatments for which Roche does not have the current production capacity, this is where the central problem arises, which is the dissatisfaction of demand. It has 90% of the antiviral market share through patents and only one competitor, Roche faced the brutal challenge of modifying its production process for which many factors, alternatives and best possible solutions were evaluated.

This problem was analyzed using several tools, reaching the solution of: Lean Manufacturing application, implement a new process for obtaining raw material, the main shikimic acid, outsource dangerous processes and those for which the company is not prepared; in order to reduce the delivery time of Tamiflu, generating short cycle times in the processes identified as bottlenecks, resulting in a production cycle time of 96 days and a production capacity of 180 million treatments sufficient to satisfy current and future demand for Tamiflu allowing Roche to maintain and acquire more market share and continue to have control of the drug's patents.

1. Introducción

Fritz Hoffmann fundo F. Hoffmann-La Roche & Co en el año de 1896, al reconocer que la industrialización de productos farmacéuticos sería un gran avance en la lucha contra las enfermedades. Es una farmacéutica multinacional dedicada a las líneas de salud, medicina y diagnóstico de enfermedades, que tiene como objetivo brindar a sus usuarios una mejor calidad de vida. Roche produce el fármaco Tamiflú Oseltamivir, un antiviral selectivo que actúa en contra el virus de la gripe, la empresa es líder en el mercado con un 90 % de participación y protege esta participación con patentes del antiviral.

Desde los años 2000 es una de las principales compañías a nivel mundo de diagnostico y productos farmacéuticos, esta mejora y restructuración ha tardado varios, pero llevo a Roche hacia la atención médica personalizada, haciendo que la estadía en un hospital y tratamiento de enfermedades sea más corta para el paciente o que muchas enfermedades se puedan detectar antes y tratar más específicamente (Roche.Co 2019).

Su enfoque de misión y visión se basa en un modelo de negocio que prioriza el beneficio y en la mejora de la calidad de vida de cada uno de sus clientes o pacientes. Roche tiene un modelo de negocio personalizado (mezcla de sus divisiones), es por eso por lo que tiene varias áreas comerciales (Anexo 1), marcando una diferenciación en el mercado y permitiéndole alcanzar la excelencia.

A nivel mundial la empresa Roche opera en más de 150 países y su principal sede esta en Basilea, Suiza (Figura 1). Varios autores afirman que es la mayor empresa biotecnológica del mundo, dividiéndose en dos áreas Pharmaseuticals Division y Diagnostic Division, tiene una alta flexibilidad en el área de farmacología con fármacos diferenciados en las áreas de virología, inflamación oncología, metabolismo y sistema nervioso central.

En el 2005 Roche producía y distribuía alrededor de 89 fármacos (Anexo 2), de los cuales 5 eran Tamiflú en diferentes presentaciones; pionera en el análisis *in vitro*, incluido el diagnóstico cancerígeno y diabético (Cañas and Jimena Orbuela 2006; Roche.Co 2019; Watson, Rock, and Yadav 2009); como se ve en el organigrama de divisiones (Anexo 1).

Figura 1:
Distribución geográfica de Roche a nivel mundial.
Nota: En la figura se expone los puntos azules representan los centros de producción oficiales de Roche (Roche.Co, 2019).

2. Revisión de literatura relacionada al problema

2.1 La gripe aviar y su amenaza como pandemia.

Es considerado como pandemia a las epidemias que se extienden rápidamente a diferentes lugares del mundo. Es un término epidemiológico que al venir a la mente se recuerda a enfermedades como la peste negra o el cólera, pero actualmente se aplica este término a virus como: sida, gripe o covid-19 (Barricarte 2006; Gérvas 2011; Pere. Godoy 2006; Yagui 2018).

Para valorar el riesgo de la que pudo ser una potencial pandemia que suponía la existencia de una epizootia de gripe aviar (2005-2007), cuyo virus causal logro infectar y replicarse en el ser humano se debe considerar: El virus influenza o gripe se clasifica en tres tipos: A, B y C, varían en base a dos proteínas internas “M y NP” y en subtipos en base a sus 2 glicoproteínas

(*hepaglutinina* y la *neuraminidasa*), los tipos otros dos tipos son exclusivos de los humanos, pero el tipo A afecta a todas las especies.

Todas las aves en especial las que son migratorias, que van de un país a otro son los hospederos (vectores) naturales que llevan todas las variantes de virus influenza A sin ocasionarles ningún daño (Alvarez, Herrera, and Baquero 2014; Barricarte 2006; Pere. Godoy 2006).

A lo largo de los años han surgido varias pandemias por culpa de la influenza (Tabla1) y es necesario recordarlo, para así poder dimensionar los daños o repercusiones que podría traer una futura pandemia.

Tabla 1:
Tipos de influenza y su mortalidad a través de los años

Influenza	**Año**	**Tipo**	**Numero de muertos**
Estacionaria	siempre	estacionaria	500 mil /año
Española	1918-1919	H1N1	50 millones a 100 millones
Asiática	1957	H2N2	1100000
Hong Kong	1968	H3N2	1000000
Hong Kong	1977	H1N1 y H3N2	700000
Hong Kong	2001	H1N1, H3N2 y H1N2	1500000
Aviar	2005-2007	H5N1	56,4 millones/año

Nota: la columna “Influenza” representa al nombre común que se le dio a la gripe. Elaboración propia. (Herrero, 2008; Watson et al., 2009).

Actualmente la OMS monitorea y clasifica las cepas de emergentes de influenza con base en su potencial para convertirse en pandemias. Cuando un virus aparece y es altamente contagioso, es inevitable su expansión por todo el mundo, por lo tanto, los gobiernos deben adoptar diversas medidas de control como la prohibición de llegada de personas del extranjero, reservas de fármacos o medicamentos, cierre de fronteras, cierre de actividades económicas y comerciales, etc. que podrían retrasar la llegada del virus, pero no impedirla.

En el pasado, las pandemias tomaban un lapso de 7 a 10 meses para extenderse a nivel mundial ya que la mayoría de los transportes intercontinentales eran marítimos; en la actualidad, por el volumen y velocidad de transportes aéreos una pandemia podría expandirse por todo el mundo en menos de 3 meses (OMS 2017).

2.2 Tamiflú.

En el 2005 existían dos fármacos utilizados para la prevención y el tratamiento de síntomas de la gripe estacional y aviar: zanamivir (Relenza) fabricada por un solo competidos y Oseltamivir (Tamiflú) patentado por Roche, con una participación en el mercado más del 90% (Caffaratti and Briñon 2004; OMS 2006; Watson et al. 2009).

Tamiflú (Oseltamivir): es un antiviral (Anexo 3), de administración oral, con efectividad contra influenza A y B, pero no es considerado un sustituto de vacunas antigripales. El tratamiento con Tamiflú depende de el tiempo en el que se presenta sintomatologías (Anexo 4), debe comenzar a administrarse durante las primeras 48 horas después de la aparición de los primeros síntomas (Caffaratti & Briñon, 2004).

A principios del 2007, se registraron más de 48 millones de pacientes habían sido tratados con Tamiflú alrededor de 100 países en todo el mundo, el antiviral estaba patentado y protegido hasta 2016 en más de 30 países en todo el mundo, en ningún país de África, en los 50 países pertenecientes en la lista de la ONU (organización de las naciones unidas) de países menos desarrollados (Anexo 5) o en muchos países de Asia Sudoriental tales como Indonesia, Filipinas y Tailandia (Watson et al., 2009).

Aunque el Tamiflú se vendía bien en Japón, tardó en alcanzar los mismos niveles en Europa Occidental y en Estados Unidos. Los volúmenes de producción (en secuencias de tratamiento) en los primeros años después del lanzamiento fueron de 5,5 millones (total para 1999-2002), 18 millones (2003),

27 millones (2004) y 55 millones (2005), en la temporada de gripe de Japón (2004-2005) se produjo una cantidad de infecciones por influenza estimada en 16 millones.

Roche calculó que alrededor de seis millones de esas personas recibieron Tamiflú es decir que el 44% de la población fue tratada con este fármaco, este dato, podría ayudar a cuantificar la cantidad de la demanda de Tamiflú requerida en la temporada del 2005 si es que se hubiera desencadenado una pandemia de gripe aviar y por lo menos el 44% de la población hubiera sido tratada como en Japón.

Según la (ONU 2010) el número de habitantes para el 2005 era de 6454 millones con un aumento de 255 millones de habitantes para el 2007, teniendo una demanda aproximada de 300 millones de tratamientos de Tamiflú y si se quiere tratar a toda la población para reducir las muertes en un 80%, el numero de tratamientos requeridos serian equivalente al numero de habitantes del 2007 (Pere. Godoy 2006; Sandman and Lanard 2015; Tamargo 2016; Watson et al. 2009).

2.3 Proceso de fabricación de Tamiflú.

La cadena de suministro (CdA) esta formada por todos los participantes que afectan de manera indirecta o directa a un producto durante todo su ciclo de vida, como proveedores, fabricantes, mayoristas o minoristas, distribuidores y cliente meta, el CdA involucra un flujo constante de diferentes fuentes como: materias primas, productos semi terminados y terminados, información, logística y comunicación entre las diferentes etapas.

Con el objetivo de maximizar el valor total generado (que se resume como la eliminación de procesos o actividades que no generan valor al producto). Para que la administración de una cadena de servicio sea exitosa se requiere tomar un conjunto de decisiones relacionadas con las fuentes anteriormente

mencionadas. Con el objetivo de aumentar la productividad de la cadena de suministro. Decisiones que se clasifican en tres fases:

1. Diseño o estrategia de la cadena de suministro
2. Planeación de la cadena de suministro
3. Operación de la cadena de suministro (Bowersox, Closs, and Cooper n.d.; Carreño 2018; Chopra 2008).

Las organizaciones que buscan mejorar la cadena de suministro deben darle foco a la reducción de costos y mejorar la disponibilidad del producto, procesos y tiempos, pero también tienen que convertirse en los motores del progreso económico-financiero para generar la liquidez que les permita financiar futuras innovaciones en sus líneas de producción y crecimiento de sus negocios (Carreño 2018; Slone, Dittmann, and Mentzer 2018).

El director de operaciones dentro de una empresa tiene la preocupación de ubicar sus productos en canales de distribución convenientes para facilitar el proceso de venta, seguridad, correcta distribución y asegurar su posicionamiento; la dirección de operaciones debe ser algo vivo, cambiante, en evolución constante a fin de adaptar toda la cadena de suministro o sus operaciones continuamente a las necesidades y variaciones del consumidor (Fernandez and Tabares 2017; Merinero 1997; Wellhoff and Mansson 2008).

El “cycle time” o tiempo de ciclo (CT) es cantidad de tiempo en que un producto pasa por un proceso desde el inicio al fin, se puede medir en general de todo el proceso de producción de un producto o servicio, así como en cada uno de sus etapas, actividades o sub-procesos. En la dirección de operaciones es comparado con el “takt time” que es la cantidad de tiempo promedio (demanda del cliente) o que debería tardar un producto en pasar por un proceso, para así medir si la empresa se encuentra produciendo a un ritmo que pueda satisfacer la demanda de su mercado y tomar la decisiones pertinentes como aumentar o

disminuir su CT (Ali, Krapfel, and LaBahn 1995; Dongen, Crooy, and Aalst 2008; Jong 2007; Pothen and Ramalingam 2018).

(Ballou 2004; Muñoz and Mora 2005; Sastre and Perez 2012), con relación al “Lead-time” señalan : “Tiempo que normalmente transcurre entre el momento en que una orden es recibida por un proveedor y el tiempo en que se despacha” (p.56).

Es decir, la medición de tiempos durante un proceso. Es un KPI (*Key Performance Indicator*), que respaldan la facilidad para evaluar la eficacia de funciones y procesos importantes para alcanzar los objetivos de una organización.

Los cuellos de botella son los subprocesos o actividades de un proceso de un bien o servicio que producen ciclos de producción largos, es decir retardan en tiempo y costos a la elaboración de este, generan: tiempos de espera, paros de maquinaria, inventarios innecesarios, paros en procesos subsecuentes, pérdida de tiempo (horas hombre y horas maquina con un resultado de tiempos de entrega y ciclo largos (Chakravorty and Atwater 2007; Chatterjee, Mukherjee, and Chatterjee 2007; Li, Chang, and Ni 2009).

Al igual que la mayoría de los productos farmacéuticos, el proceso de producción era complejo y requería de muchos esfuerzos, todo el ciclo de producción de Tamiflú desde la producción hasta el encapsulado se realizaba en 5 procesos (Anexo 6) de los cuales:

El proceso 1: “Extracción del ácido shikímico (AS) de las vainas de *Illisium verum* anís de estrella” y el proceso 3: “Conversión del epóxido en un ácido”, eran los más complejos y demorosos; estos se realizaban en 12 sitios localizados (A por todo el mundo, algunas propiedades de Roche y otros externos, lo que hacia que existan tiempos de ciclo altos y que el “lead time” de Tamiflú se alto.

El tiempo de ciclo (CT) de manufactura era de aproximadamente ocho meses una vez obtenidos todos los materiales y materias primas, pero al ser un material vegetal (vainas de anís estrella) la materia prima principal de todo el fármaco este tiempo podía alargarse mucho más, hasta 9 meses adicional en caso de presentarse un problema con los cultivos de esta planta, el anís estrella se da en regiones especificas del planeta, su producción depende de muchas variables que no son controlables en grandes extensiones de cultivo como clima, plagas, sequias, incendios y desastres naturales que pondrían sin duda en riesgo toda la producción del fármaco.

Tener un tiempo de ciclo tan largo 240 días es desfavorable en la industria, es por esto por lo que la producción para la temporada de gripe de invierno se realizaba con 3 meses de antelación, con base en una previsión de la demanda.

Si la temporada de gripe era leve, el producto sobrante se podía almacenar y venderse en la siguiente temporada. La vida en el estante del Tamiflú era de cinco años desde el principio del encapsulado (Chandran et al. 2005; etc group 2007; Falasca, Galvani, and Bernabe 2010; Hernandez 2007; OMS 2006; ONU 2010; Tamargo 2016; Watson et al. 2009)

2.4 Papel del Tamiflú en el planteamiento de pandemias.

El desarrollo de vacunas contra una cepa particular de influenza solo puede empezar una vez que se hubiera iniciado una pandemia y que la cepa se hubiera identificado, este desarrollo podría tardar más de 8 meses para su producción y reparto según las cantidades requeridas (población mundial).

Además, la capacidad de manufactura de vacunas era limitada; se estimaba que la capacidad era de aproximadamente 85 millones de secuencias de tratamiento por año; en contraste con las vacunas, el Tamiflú estaba diseñado para ser eficaz contra cualquier cepa de influenza tipo A o B; por tanto, existía el potencial para establecer un plan de preparación basado en crear una reserva

del medicamento que actué como sabana extintora (Anexo 9) junto con un plan apropiado de distribución a la población afectada se estima que más del 25% de la población seria afectada.

Pero científicos tras el análisis de estrategias de reserva de Tamiflú llegaron a la conclusión que se podía mitigar la pandemia si se tenia una reserva que cubriera el 29% de toda la población para tratar a las personas que cayeran enfermas en el término de un día después del inicio de los síntomas, la tasa de mortalidad podía reducirse a la mitad cuantificando estas cifras se tendría que según el numero de habitantes para el 2005 determinado por la ONU se necesitarían alrededor de 1872 millones de tratamientos y para el 2007 1946 millones de secuencias de tratamientos de Tamiflú.

Si se usaba una reserva más grande, que cubriera toda la población (6709 millones de habitantes para el 2007), para tratar a las personas que enfermaran y proteger a todos los contactos de estas personas (a fin de frenar la diseminación de la enfermedad). la tasa de mortalidad podía reducirse en más de un 80%, los modelos también sugerían que la estrategia adicional de crear una reserva en regiones de alto riesgo (Anexo 9 y 12) (Barricarte 2006; Etc group 2007; Pedro Godoy 2006; ONU 2010; Watson et al. 2009).

3. Identificación del objeto de estudio

La problemática se basa en la posible aparición de una pandemia producida por el virus de la influenza H1N5, que afectaría a todo el planeta, las vacunas son el medio más eficaz para combatir los virus, pero debido a que la creación, desarrollo y producción de estas demoraría mucho tiempo, se llegó a la conclusión que frente a esta emergencia sanitaria el medicamento Tamiflú (antiviral).

Serviría como un posible tratamiento de prevención y mitigación de esta futura pandemia, ya que las vacunas para ser producidas tienen que ser investigadas, desarrolladas, formuladas, probadas y fabricadas, un proceso demasiado largo e inaceptable frente a la pandemia como se ve en el Anexo 6 y 11 (Herrero 2008; Toral, Rodriguez, and Aguirre 2014; Watson et al. 2009).

Está problemática se centra en la insatisfacción de la demanda (anormal y elevada) producida por la mayoría de los países de todo el mundo, la OMS y diversas organizaciones que buscan la creación de reservas de medicamento para al menos el 29% de la población con el fin de mitigar o contener una posible pandemia de H1N5, contra la baja producción de Tamiflú proporcionada por Roche, que es la empresa que tiene la mayor participación el mercado (>90%).

La producción de Roche es limitada y tiene tiempos de ciclo de producción elevados lo que adicional a la imposibilidad de predecir la demanda por la crisis descrita, genera no conformidades en los tiempos de entrega, despachos de pedidos y en todos los clientes o posibles clientes de Roche, generando un panorama donde la credibilidad de Roche se ve marcada por esta insatisfacción de la demanda (Watson et al. 2009).

Roche posee las patentes Tamiflú hasta el 2006, pero su proceso de producción es demasiado largo tarda 8 meses y si su materia prima si es retrasada puede tardar alargar el CT hasta 9 meses adicional a lo propuesto, es por ello por lo que Roche tiene que mejorar el “lead time” de Tamiflú, para no tener que ceder a las patentes), perder participación en el mercado y credibilidad como marca, este medicamento consta de 5 procesos claves que son:

1) extracción del principio activo (P.A.) ácido shikímico (AS) de vainas de *Illisium verum* o comúnmente conocido como anís de estrella o mediante síntesis microbiana; 2) conversión química del AS en epóxido; 3) transformación del epóxido en un ácido; 4) conversión química del ácido en el ingrediente farmacéutico activo (IFA); 5) mezcla del IFA con excipientes y conservantes,

encapsulado en sus diversas presentaciones (excepto en las presentaciones en polvo) y empaque.

De estos procesos el primero es la base de toda la producción ya que de ahí se obtiene el AS que será trasformado hasta el ingrediente farmacéutico activo (IFA) de Tamiflú que es Oseltamivir, este proceso depende de un material vegetal (planta) que por su origen es dependiente a muchas variables no controlables.

Tiene baja complejidad pero requiere de mucho tiempo para su realización, por ser un proceso tradicional farmacéutico tiene muchos subprocesos que ocupan alta cantidad de recursos (tiempo, insumos, materiales, mano de obra y maquinaria), el tercer proceso es un proceso altamente tóxico para sus manipulantes y maneja insumos altamente inflamables, por lo tanto son un gran reto para la empresa ya no esta preparada (infraestructura, maquinaria y/o equipos y recursos humanos) para realizar este proceso en sus instalaciones (Kim et al. 2010; Prado 2002).

En el análisis de operaciones existe una producción anual de 50 millones de tratamientos el cual es insuficiente para la cobertura de la demanda de sus clientes normales (influenza estacional), pero la demanda aumenta drástica y excesivamente por los gobiernos que empiezan a preocuparse por una futura pandemia y deciden crear reservas de medicamento que actúen como sabana extintora y contenedora de la diseminación de la pandemia, estas son planeadas en conjunto con la OMS y planean tener reservas para al menos el 29% de la población es decir 1946 millos de tratamientos de Tamiflú para el 2017.

Por lo tanto, el aumento de la producción para mejorar la disponibilidad de Tamiflú por parte de Roche es sumamente crítico, se observa la aparición de nuevos competidores que afirman poderlo fabricar mucho más rápido y presión por parte de gobiernos para que la patente de Roche sea liberada con el fin de producirla en cualquier planta farmacéutica.

Debido a la alta demanda de este antiviral, la materia prima que es el anís estrella de donde se obtiene dos tercios de la producción de Roche de la base del fármaco Oseltamivir que es el AS, se encuentra escaza y debido a que solo se da en esta región esta expuesta a muchos factores que alteran su calidad y disponibilidad; también mantienen la síntesis de AS por medio de *E. coli.* pero no tienen plantas para su producción y su implementación aun no ha sido contemplada, ambas cosas podrían influir a la producción de Roche directamente (Cañas and Jimena Orbuela 2006; Roche.Co 2019; Watson et al. 2009).

4. Planteamiento del Problema

Roche es una empresa flexible que tiene más de 89 productos producidos en sus diferentes plantas, de estos, Tamiflú tiene sitios de manufactura para los distintos procesos descentralizados geográficamente (Anexo 8), con plantas (especificas para cada proceso) distribuidos en varios países o continentes, lo cual implica un mayor coste de producción ya que se necesita transportar el material terminado de un proceso a otro, mayor tiempo de producción y en caso de darse una pandemia el transporte se enfrentaría a una paralización de los medios de transporte y se cerrarían fronteras lo cual haría que el proceso de producción parara.

El problema central de Roche es la insatisfacción de la demanda de Tamiflú en el mercado. Esto ha llevado a la formulación de las siguientes preguntas de investigación, que se describen a continuación:

- ¿Cuáles las principales causas del no cumplimiento de la demanda de Tamiflú a nivel mundial, frente a una posible pandemia de H5N1 en el periodo del año 2005 a 2007? De las causas identificadas,
- ¿Cuál es el orden de priorización y mejora de las causas para poder satisfacer la demanda de Tamiflú?

Se encontró que en la fabricación de Oseltamivir los procesos 1, 3 y 5 son cuellos de botella que generan tiempos de ciclo largos, costos de producción innecesarios e inestabilidad y deficiencia en la capacidad producción de Tamiflú ocasionando la no satisfacción de la demanda y ocasionando tiempos de entrega de pedidos largos.

En base a esta pregunta y la identificación de los problemas, se puede establecer que las mejoras prioritarias son en los procesos 1, 3 y 5, mediante la aplicación de *Lean Manufacturing* teniendo oportunidades de mejora en: tiempos de ciclo de producción, eliminación de cuellos de botella, distribución geográfica de las plantas de los diferentes procesos (centralización), mejora de la cadena de abastecimiento del antiviral Tamiflú.

5. Justificación y aplicación de metodología a utilizar

La amenaza de una posible pandemia y la alta demanda que esta genera, exige una mejora de producción de antivirales y Roche al tener una participación del 90% del mercado está obligada a tener una respuesta rápida a la acumulación de pedidos y demanda planteada frente a esta posible problemática mundial, si Roche no quiere perder esta participación y en caso de una emergencia sanitaria ser obligada a ceder patentes, tendrá que mejorar su proceso productivo que es la base de la competitividad en la industria farmacéutica y de manufactura.

Es por esto que se plantea el uso de herramientas asociadas a la filosofía *Lean Manufacturing*, que busca el mejoramiento y la optimización de todo el proceso productivo, a través de seleccionar, minimizar y eliminar todas la actividades que no generan valor al producto final, que son innecesarias y que gastan recursos, también conocidos como los 7 desperdicios (Figueredo, 2015).

Pero el proceso de producción del fármaco antiviral Tamiflú es un proceso largo, complejo y descentralizado por todo el mundo (12 países); el cual frente a la posible amenaza pandémica tiene una demanda alta la cual después de algunos años o al pasar esta crisis sanitaria descenderá, por lo tanto el rediseño de todo el proceso de producción es una inversión injustificada y que no sería una solución beneficiosa para la empresa, ya que la centralización de los procesos, la trasferencia de tecnología y la implementación de todos los nuevos centros de producción serian una inversión económica que no sería recuperada y el tiempo de estas mejoras sería demasiado largo.

5.1 Árbol de Problemas

Para empezar con un caso de este tipo se necesita un análisis del problema central, identificando todos los problemas reales que tienen incidencia directa con la población del estudio y no la suposición de problemas potenciales, a largo plazo; también hay que señalar que los problemas no son la falta de soluciones, sino condiciones negativas existentes.

Al analizar un caso Harvard se tiene que diferenciar: el o los problemas sus causas y efectos es por esto que se ha utilizado esta herramienta, para un mejor entendimiento de toda la problemática que envuelve a la: “no satisfacción de la demanda de Tamiflú” para tener ideas ordenadas, priorizadas y con relación entre sí para enfocar nuestros esfuerzos en una o varias de las causas que afectan al problema central (Martinez and Fernandez 2018; Sánchez 2007).

5.2 Matriz de relación (cuantificación de problemas y priorización)

Una matriz es una tabla numérica de dos dimensiones que se miden en cantidades abstractas (depende del investigador), estas cantidades pueden adicionarse o multiplicarse, según el fin de la matriz; la matriz de relación describe un sistema de ecuación lineal entre causas y efectos, que registra

categorías (interacciones) entre todos los efectos que dependen o son ocasionadas por varias causas.

Por lo tanto, al ponderar la interacción entre causa y efecto se puede valorar (a través de la suma de todas las calificaciones) que causa es la que mayor incidencia tiene en los efectos y por lo tanto está relacionada directamente a la problemática central, para así realizar una priorización de que causa es la que primera debe ser atendida para la solución de la problemática (Martinez and Fernandez 2018; Slone et al. 2018).

Al ser un caso de estudio Harvard, se encontró necesario utilizar estas dos herramientas, ya que es fundamental establecer las causas-efectos generales y la priorización de todas las problemáticas encontradas por medio de la cuantificación que brinda la matriz de relación, permitiendo hacer un correcto análisis de cuál es la causa más prioritaria o que actividad(es) influyen más en el problema central, llegando a la conclusión que la causa: Ciclo de producción largo es aquella que si es tratada, sin duda mejorara y solucionara la insatisfacción de la demanda de antiviral Tamiflú.

5.3 Metodología *Lean Manufacturing*

La metodología Lean basa su aplicación en prácticas constantes, cambio de pensamiento de toda la organización y cambio en los procesos que comprenden a esta, desde la materia prima hasta el producto terminado, de la predicción de la demanda hasta las órdenes de compra o venta.

Para implementar esta metodología existen cinco principios que pueden servir como guía para el cambio o mejora del sistema de producción, estos son:

I. **Especificación de valor:** El valor de un producto es lo que el cliente pagaría o estaría interesado en pagar; está determinado por el cliente, requisitos, expectativas y estándares de calidad del producto.

II. **Identificar el flujo de valor:** Es una de las herramientas más útiles de Lean ya que permite estudiar, determinar o mapear todos los procesos y subprocesos del proceso productivo, permitiendo identificar muchas variables que afectan la producción en distintos niveles como en diseño de planta de producción, flujo de información y flujo físico de materiales y productos terminados.

Al analizar este flujo de valor se permite identificar las actividades que generan valor, las que no y las que son necesarias (no se puede cambiarlas, pero si mejorarlas o reducirlas)

La eliminación de desperdicios o mudas que se entenderían como excesos que no son positivos para la productividad de la empresa, los desperdicios que se generan en el proceso de Tamiflú deben bien identificados y posteriormente eliminados o minimizados, cabe recalcar que esta metodología es de una aplicación diaria, mas no solo de una aplicación, permitiendo el aumento de la capacidad productiva de la empresa continuamente; las mudas que se buscaran eliminar al aplicar esta metodología en este caso son:

1. Sobreproducción: Producción más grande de la necesaria, produciendo acumulación de producto o de materias primas de subprocesos.

2. Tiempo de espera: Tiempos que la maquinaria, personal, plantas o procesos no se encuentran operativos ocasionados por la falta de materia prima, procesos anteriores demasiado largos (cuellos de botella).

3. Transporte: Movimiento innecesario del material entre un mismo proceso o entre procesos, que aumentan el “lead time” del fármaco, pero no generan valor agregado a este.

4. Procesamiento: Se realiza trabajo innecesario en procesos por metodología de obtención de principios farmacéuticos tradicional, estos procesos son largos y el cliente no está dispuesto a pagar el costo de la espera o demora ya que la calidad de Tamiflú no es afectada por estos procesos.

5. Inventario: Los inventarios excesivos son desperdicios porque generan perdida de dinero, espacio, re-trabajo, perdida de materia y no agrega valor al producto farmacéutico.

6. Movimiento: Está relacionado directamente con movimientos de trabajadores o mal uso de maquinaria en un subproceso, teniendo métodos de trabajos desfavorables para la producción.

7. Producción de productos defectuosos: Cuando el producto no cumple con todos los estándares establecidos de calidad, este puede ser el que será vendido al cliente o el producto final de un proceso que es materia prima del siguiente, que al estar mal hechos o no cumplir con los parámetros mínimos de calidad conllevan a realizar nuevamente un producto, desperdicio de material, re-trabajos o re-procesos.

Al aplicar Lean y eliminar la mayor cantidad de desperdicios a través de sus múltiples herramientas, se tiene un proceso sistemático y continuo en el cual se eliminará toda aquella actividad que no genera valor agregado al producto final, pero si valor en costos operacionales, y mejorará (en el mejor de los casos optimizar) las actividades que generan valor agregado.

Entendiéndose como aquellas que están directamente relacionadas con la calidad o en el producto final y el cliente si está dispuesto a pagar; esta aplicación se realiza con la finalidad de crear un proceso eficiente y frente a esta crisis sanitaria ser una empresa que pueda satisfacer la demanda presentada

pero sin perder rentabilidad de sus ventas y participación en el mercado (Nam Nguyen et al. 2018; Socconini 2019).

1. **Hacer que el producto fluya sin interrupciones:** La materia prima de un proceso y el producto terminado entre procesos debe fluir por el proceso en tiempos iguales o menores a los del “takt time” que es el tiempo en el que debería hacerse un producto para satisfacer la demanda.

2. **Sistema pull y push**: Llegar a la producción de Tamiflú a un sistema push con la fabricación previa de fármacos ya que se puede presentar una posible pandemia, pero tener un sistema pull es decir que cuando exista un requerimiento de clientes se pueda realizar la fabricación en el tiempo estimado y que cada proceso jale al siguiente y produciendo lo que el cliente necesita y cuando lo necesita.

3. **Perfección:** Tratar de llegar la optimización de un proceso o de algún subproceso de la fabricación de Tamiflú, mediante la constante eliminación de mudas o desperdicios que se vayan presentando (Ballou 2004; Carreño 2018; Gracanin et al. 2019; Socconini 2019; Tejeda 2011).

La insatisfacción de la demanda de antiviral Tamiflú es provocada por muchas causas ya antes analizadas (Anexo 9 y 12) pero los ciclos de producción altos son los mayores responsables de que este problema, el ciclo de producción de este fármaco, este compuesto por varios procesos y estos procesos por sub-procesos, se vio la necesidad de identificar y analizar todo el proceso de elaboración a través de la herramienta de *Lean “Value Stream Mapping”* o mapa de flujo de valor.

5.4 Mapa de flujo de valor, VSM actual de la empresa.

Mediante levantamiento bibliográfico y la información brindada del caso Harvard, se diagnosticó y se mapeo el flujo de valor del proceso de producción de Tamiflú mediante la herramienta VSM; el objetivo fue identificar los tiempos de ciclo para en un futuro acortar tiempos de producción y minimizar los costos operacionales.

Como no existe acceso a las plantas físicas de Tamiflú o Roche con los datos recolectados de la investigación bibliográfica se elaboró un diagrama de flujo que describe todo el proceso de fabricación incluyendo, tiempos de subprocesos, países en los cuales se encuentra cada planta y tiempos de transporte entre estos (Pothen and Ramalingam 2018).

Roche solo sobrevivirá y mantendrá su participación en el mercado si proporciona Tamiflú en un tiempo prudente y si abastece toda la demanda requerida, en el VSM que se desarrolló del proceso de producción es importante identificar:

- Las actividades, procesos que no agregan valor al producto.
- El flujo de las materias primas, productos terminados entre procesos y de información durante todo el proceso.
- Comunicación durante toda la cadena de suministro incluyendo pedidos, planificación de producción, predicción de la demanda, tiempos de ciclo, “takt time” y “lead time”.

Se escogió esta herramienta porque dentro del proceso de producción de Tamiflú existen muchas corrientes de valor y dada a la limitada información es necesario que mediante el VSM *(Current-state System)* se englobe todas las acciones y procesos que agregan y no valor, para así poder hacer un análisis, una cuantificación, evaluación del proceso o procesos que son prioritarios para la fabricación del fármaco y así mejorarlos u optimizarlos, así como eliminar o

minimizar en caso de ser irremplazables o necesarias aquellas acciones que no agregan valor (Tapping and Shuker 2003).

5.5 Matriz de priorización

Una vez obtenida toda la información acerca del proceso de fabricación de Tamiflú y debido a que se debe agilitar el proceso de producción se realizó esta matriz para establecer prioridades en procesos y actividades en base a criterios de ponderación previamente establecidos con el objetivo de minimizar los tiempos de ciclo más largos que se convierten en cuellos de botella y eliminar la mayor cantidad de mudas posibles, al haber utilizado ya un diagrama de árbol y una matriz de relación previamente se reduce las opciones generales posibles a las opciones de mejora más eficaces para resolver el problema (Vilar, Gomez, and Tejero 2002).

5.6 Ishikawa o espina de pescado 6 M

Una vez establecidas la prioridad se llegó a la conclusión que dos de los cinco procesos que conforman la elaboración de Tamiflú necesitaban una intervención mediante y para determinar cómo y cuál sería la intervención se realizó una espina de pez enfocado a las 6 M de cada proceso para así tomar una decisión adecuada, rentable para la empresa, rápida y que ayude a satisfacer rápidamente la demanda de Tamiflú.

Este proceso es necesario ya que ayuda a ver las causas potenciales de las 6 ramas principales que son: medición, método de trabajo, materiales, mano de obra maquinaria y medioambiente; para así saber que parte del proceso falla o si todo el proceso tiene que ser remplazado (Caffaratti and Briñon 2004; Hauser 2018; Ilie and Ciocoiu 2010).

5.7 Lista “What If?”

Debido a la drástica decisión de cambiar el proceso 1 para la elaboración del fármaco Tamiflú se realizó una lista de ¿Qué pasaría sí? En base a que pasaría en la producción de Tamiflú si no se cambia este proceso que depende de un material vegetal y se lo mantiene igual, es necesario para dimensionar y justificar el porqué de la decisión de cambio de proceso e implementación de uno nuevo (Iso Tools 2021).

5.8 Mapa de flujo de valor, VSM futuro de la empresa.

Se realizó un VSM (*Future-state System*) del proceso de fabricación de Tamiflú en el cual se contemplan los cambios realizados en el proceso de fabricación de Tamiflú, específicamente en las actividades priorizadas en la matriz antes mencionada, evidenciándose los cambios en el proceso 1 y 3, permitiendo comparar los dos VSM realizados y así analizar el antes y después de lo siguiente:

I. “Lead time” general del proceso del fármaco
II. Tiempos de ciclo de cada sub-proceso o actividad
III. Ahorro en transporte y movimientos que no agregan valor a Tamiflú
IV. Ubicación geográfica de los nuevos procesos y tercerizaciones
V. Nueva capacidad de producción de la planta
VI. Tiempo de valor agregado y no agregado del flujo de valor (Braglia, Carmignani, and Zammori 2006; Tapping and Shuker 2003; Womack 2003).

Estos puntos permiten comparar el antes y el después del proceso de fabricación y ayudara a la justificación de las siguientes implementaciones basadas en la metodología *Lean Manufacturing*:

A. **Nuevo proceso 1**: cambio de proceso dependiente de material vegetal a uno de síntesis microbiana.

B. **Tercerización del proceso 3:** debido a que este proceso es altamente tóxico y explosivo se decidió cambiar las plantas propias del proceso 3 y realizar este proceso mediante subcontratación de entidades externas, correctamente capacitas (estructura, tecnología y personal) que realicen este paso.

Haciendo que los esfuerzos de Roche se centre en su competencia básica que es la obtención de principios farmacéuticos aprovechando el nuevo proceso 1 y dejando que este proceso singular de Tamiflú sea realizado por entidades externas a la empresa (Leimeister 2010; Pedrick et al. 2015; Slone et al. 2018).

C. **Kanban Visual:** Que son tarjetas visuales que proporcionaran información para el control de producción, control del tránsito y proceso de inventarios y materias primas, teniendo tres reglas fundamentales: 1. Visualizar el flujo de trabajo (VSM), 2. Limitar el avance del proceso de fabricación en cada subproceso (Inventarios de seguridad) y 3. Medir los tiempos en los que completan las actividades de los subprocesos.

Un sistema Kanban viene acompañado de la herramienta de inventarios de seguridad que ayudaran la respuesta a los cambios de la demanda. En el proceso de fabricación de Tamiflú se utilizara *Kanban* primarios de retirada y *Kanban* de aviso de lotes de producción del proceso 1 al 2, autorizando o denegando la ejecución del proceso dos de Tamiflú (Lin, Chen, and Chen 2013; Tejeda 2011).

D. **Inventarios de Seguridad:** Frente a una demanda variable es necesario tener en stock materia prima o producto terminado frente a demandas superiores al promedio como fuera en el caso de darse una pandemia, son aquellos que justifican el costo de inventarios con el costo de faltantes que sería

lo peor, ya que esta produciría una pérdida de participación del mercado y en el caso de tener una crisis sanitaria haría que Roche seda las patentes de Tamiflú.

Estos inventarios de seguridad relacionan el tiempo de entrega de cada punto de la cadena de suministro para tener un colchón o una reserva emergente en el caso de que una parte de la producción de Roche fallara o se demorara. El inventario de seguridad que se llevaría seria por lotes de miles de tratamientos de Tamiflú o de materia prima para la elaboración de este. Garantizando que el proceso de Tamiflú este siempre activo y que la garantía de cumplimiento de la demanda esté garantizada por parte de Roche (Lin et al. 2013; Prado 2002).

E. **Tercerización del proceso 5:** Este proceso es sencillo que es maquilado por muchas empresas, lo cual es beneficioso ya que. Dependiendo de la producción se puede realizar este proceso con más o menos entidades externas.

6.Propuesta de solución y resultados

La potencial crisis sanitaria que podría ocasionar la gripe aviar H1N5, ha hecho que la demanda de Tamiflú se dispare más allá de los pronósticos normales ya que los gobiernos y las OMS plantean la creación de reservas de Tamiflú que cubran el 29% de la población mundial es decir 1946 millones de secuencias de tratamiento del antiviral, adicional a los pedidos particulares de otros clientes, como gobiernos, entidades privadas, etc.

Y si en caso de darse una pandemia y tratar de cubrir a toda la población mundial se necesitaría un aproximado de 2262 millones de secuencias de tratamientos de Oseltamivir; como se ha mencionado Roche tiene casi toda la participación en el mercado 90% teniendo solo una competencia de zanamivir (Relenza) que tiene un 10% de participación; esta demanda excesiva es momentánea debido a la aparición de la pandemia, posterior a la pandemia o en el transcurso de esta, la demanda ira bajando y no se mantendrá por lo tanto las

decisiones tomadas deben ser bien planificadas (Barricarte 2006; Tamargo 2016; Watson et al. 2009).

Al ser un caso Harvard se tiene información limitada y parte de los datos de la solución de este problema serán resultado de una búsqueda exhaustiva de fuentes bibliográficas y confiables de donde se extrajo varia información detallada en el anexo 9 y 12.

6.1 Árbol de Problemas

Para un correcto entendimiento de todas las causas que envuelve el problema central de la insatisfacción de la demanda de Tamiflú por parte de Roche se realizó un árbol de problema general de causa-efecto obteniendo las causas principales por las cuales se da el problema como se ve en la figura 2 (Helmold 2020; Pedrick et al. 2015).

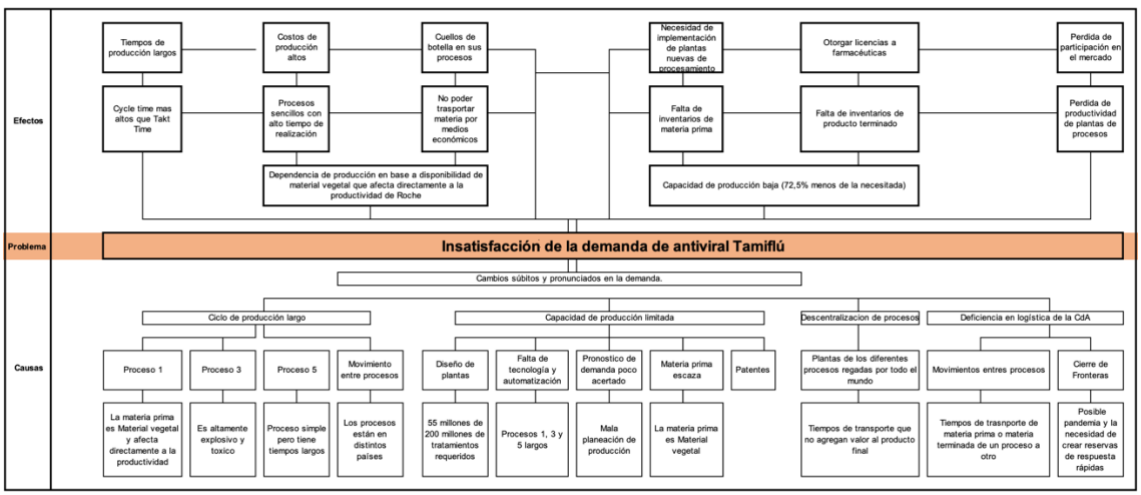


Figura 2
Técnica del árbol de problemas (causa-raíz) del caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú.

Nota: En la figura se expone la *Técnica del árbol de problemas (causa-raíz) del caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú; El autor, 2021.*

Donde se ha encontrado como resultado 4 causas principales de la insatisfacción de la demanda de Tamiflú que son: Ciclo de producción largo, Capacidad de producción limitada, descentralización de procesos y deficiencia

en la logística de la CdA, al ser las 3 causas importantes y relevantes como se detalla en el Anexo 1.

6.2. Matriz de relación.

Frente a estas cuatro causas principales del problema se realizó una matriz de relación con los efectos analizados con el fin de cuantificar y priorizar el problema que más incidencia presenta teniendo en cuenta la cuantificación de la relación observada en la tabla 2 para:

Causa 1 (C1): Ciclo de producción largo.
Causa 2 (C2): Capacidad de producción limitada.
Causa 3 (C3): Descentralización de procesos
Causa 4 (C4): Deficiencia en la logística de la CdA.

Tabla 2:
Cuantificación de la relación de los efectos producidos por la alta demanda de Tamiflú con las problemáticas encontradas.

Relación		Referencia
ALTO	**9**	El efecto causado es directamente proporcional con el problema
MEDIO	**6**	El efecto causado es medianamente proporcional con el problema
BAJO	**3**	El efecto causado es poco proporcional con el problema
NULO	**0**	El efecto causado no es proporcional con el problema

Nota: Esta tabla será utilizada para la cuantificación y priorización de las causas que ocasionan la problemática central encontradas en el caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú. El autor, 2021.

Tabla 3:
Matriz de relación entre efectos y problemas encontrados en el caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: roche & Tamiflú.

		CAUSA			
		C1	C2	C3	C4
EFECTOS	Tiempos de producción largos	9	6	3	3
	Tiempos de ciclo más altos que “Takt Time”	9	6	3	6
	Cuellos de botella	9	9	0	9
	Costos de producción altos	9	3	9	9
	Procesos sencillos con alto tiempo de realización	9	3	0	0
	Dependencia de producción en base a disponibilidad de material vegetal que afecta directamente a la calidad	9	0	0	0
	Necesidad de implementación de plantas nuevas de procesamiento	3	9	9	0
	Capacidad de producción baja (72,5% menos de la necesitada)	9	6	0	3
	No poder trasportar materia por medios económicos	0	0	9	9
	Otorgar licencias a farmacéuticas	0	6	0	9
	Perdida de participación en el mercado	3	9	3	6
	Pérdida de productividad de plantas de procesos	9	6	0	6
	Falta de inventarios	6	9	0	9
	TOTAL	**84**	**72**	**36**	**69**

Nota: en la tabla se expone la calificación hecha en base a la tabla 2. El autor, 2021.

Tras la cuantificación de la relación entre las causas de la problemática frente a los efectos causados Tabla 3, el hallazgo encontrado es que el problema definido como ciclo de producción largo, tiene la mayor relación directa proporcional con los efectos observados en la Figura 2, Anexos 9 y 12 por lo tanto, los esfuerzos deberán estar centrados en la mejora de este proceso.

6.3 Mapa de flujo de valor (VSM actual de Tamiflú Roche).

Para la mejora del “lead time” de Tamiflú es necesario conocer todos los procesos que se realizan en la causa denominada como “Ciclo de producción largo”, es decir durante todo el ciclo de vida del producto, como se mencionó anteriormente se utilizó la herramienta de *Lean Manufacturing “Value Stream Mapping”* definiendo el estado del proceso productivo del fármaco, permitiendo identificar los tiempos de ciclo de cada proceso y de actividades que no agregan valor al producto como el transporte entre procesos (Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4:
Tiempos de subprocesos levantados bibliográficamente para el VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú -Roche.

PROCESO	Tiempo /dias	Ubicación	Observaciones	Plantas	
				Roche	Otros
Transporte proveedores	7	Plantaciones China y Vietnam	maritimo, terrestre, aereo		
Proceso 1	110	China, Francia, Alemania, Japón, EEUU	EEUU plantas *E. coli*		X
Transporte	15		maritimo, terrestre, aereo		
Proceso 2	10	Alemania, India, Italia, Suiza, EEUU		X	
Transporte	10		maritimo, terrestre, aereo		
Proceso 3	15	Bélgica, Alemania, Corea, Suiza, EEUU		X	X
Transporte	9		maritimo, terrestre, aereo		
Proceso 4	15	Suiza, EEUU		X	
Transporte	4		maritimo, terrestre, aereo		
Proceso 5	30	Francia, Alemania, Japón, Suiza, EEUU		X	X
Distribución	7	Todo el mundo	maritimo, terrestre, aereo		
Total de proceso	***232***				

Nota; En la tabla se expone los Tiempos de subprocesos levantados bibliográficamente para el VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú –Roche; El autor, 2021.

Todos los transportes son realizados vía marítima, terrestre y aérea dependiendo de la ubicación, pero se realiza entre cada proceso, no existen procesos unificados o en una sola planta, las plantas de producción están por todo el mundo o que hace que el producto terminado de un proceso tenga que ser empacado y transportado al siguiente proceso y así sucesivamente hasta su distribución final, generando gastos innecesarios de tiempo, personas y dinero,

haciendo que la logística de la cadena de abastecimiento de Tamiflú sea complicada y un verdadero reto (Ballou 2004; Carreño 2018; Vázquez, Canales, and Becerril 2018).

El transporte de proveedores es el transporte del material vegetal que servirá como materia prima principal del Oseltamivir, este material son las vainas de *Illisium verum* o comúnmente conocida como anís estrella, planta que se da solo en la región de China y Vietnam, es un árbol perenne es decir que se mantiene siempre verde pero para ser productivo o ser cosechado toma alrededor de 6 años desde la semilla hasta la cosecha, florece cada 3 meses es decir que para tener disponible vainas de un cultivo o de un proveedor se tienen que esperar 90 días.

Roche compra alrededor del 90% del anís estrella cultivado, aparte de que no puede ser remplazado es decir para obtener el AS para la elaboración de Oseltamivir se necesita específicamente esta planta, por lo tanto si se llegara a dar un problema con las disponibilidad del material vegetal, no existiría otra fuente para remplazar el faltante (Ballou 2004; Garcia 2017; Walters 2006)

Las plantas son materia prima que depende de muchos factores que no son controlables a grandes escalas, como las del anís estrella es decir que las grandes extensiones de monocultivos están expuestas a variaciones y condiciones no controlables como: sequias, plagas, heladas, incendios, etc. Que sin duda pondrían en riesgo todo el proceso de producción del fármaco (Etc group 2007; Falasca et al. 2010; Hernandez 2007; Madurga Sanz 2002).

El proceso de extracción de un principio activo (PA) de un material vegetal es un proceso farmacéutico usado desde hace muchos años que ahora es industrializado y aplicado a muchas industrias, pero aun así tiene tiempos de duración largos, procesos y re procesos que requieren maquinaria, infraestructura y recursos humanos excesivos (Falasca et al. 2010; Gérvas 2014).

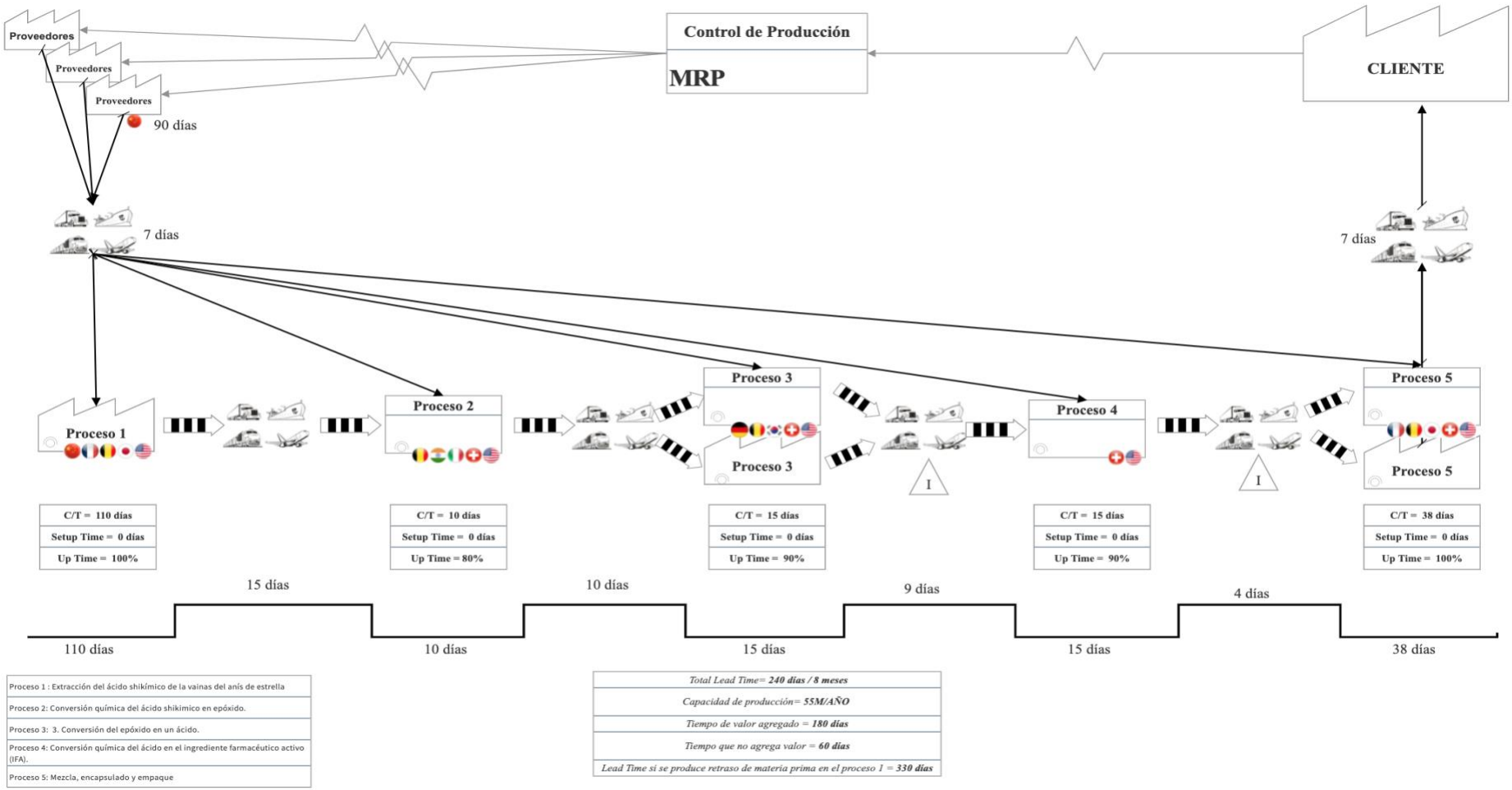


Figura 3 :
VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú -Roche.
Nota: En la figura se expone el VSM actual del proceso de fabricación de Tamiflú – Roche; El autor, 2021.

6.4 Matriz de priorización.

Una vez obtenida la información de todos los procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú, se tiene “lead time” general del proceso, Tiempos de ciclo de cada sub-proceso o actividad, tiempos de transporte, ubicación de cada proceso ya que este se encuentra descentralizado, capacidad de producción de las plantas frente a la demanda y los más importante los tiempos que componen los tiempos de ciclo: los de valor agregado y los que no agregan valor.

Los 5 procesos involucrados en la fabricación de Tamiflú serán evaluados para así priorizar el o los procesos que deben tener una principal intervención. Se evaluarán todos los procesos mediante esta cuantificación para la cual se definieron 3 variables que están acorde a la metodología de *Lean Manufacturing*, los objetivos de producción de Roche frente a esta problemática.

Tabla 5:
Variables de priorización

Variables		**Nivel**			
		Nulo	Bajo	Medio	Alto
V1	Mejora de Tiempos de ciclo (reducción de tiempos de proceso)	0	1	3	5
V2	Reducción del costo operativo	0	1	3	5
V3	Facilidad de cambio y reubicación de proceso	0	1	3	5

Nota: Esta tabla será utilizada para la cuantificación y priorización de los procesos a mejorar en el caso de estudio Harvard, cuando el suministro es de interés público: Roche & Tamiflú. El autor, 2021.

En la Tabla 4 se puede observar las tres variables más importantes en la mejora de procesos y que se usaran para la evaluación; estas a su vez buscan encontrar el o los procesos que más beneficios puedan tener al realizar una mejora en el proceso de producción de Tamiflú en las tres dimensiones que son:

I. Mejora de tiempos de ciclo: Esta variable evaluara si la mejora del tiempo de ciclo, es decir la reducción del tiempo de cada proceso contribuye a la mejora del “lead time” de Tamiflú

II. Reducción del costo operativo: Esta variable evaluara de forma positiva el impacto gradual de la reducción de los gastos de producción del fármaco.

III. Facilidad de cambio de proceso: Esta variable evaluara de forma positiva la posibilidad de cambio de un proceso o de la implementación de un proceso nuevo. Siendo 5 el proceso más fácil de cambiar o sustituir y 0 el proceso más complejo e imposible de sustituir: así como la factibilidad de cambio o de ubicación de proceso, tercerización, ya que se tiene procesos descentralizados por todo el mundo.

Las variables presentadas pueden tener una calificación de 0, 1,3 o 5, siendo una calificación de nulo, bajo, medio y alto impacto respectivamente; para esta matriz de priorización de mejora de procesos se realizaron 6 evaluaciones realizadas en distintas etapas de aprendizaje de la maestría siendo clave y fundamental la evaluación después de cruzar siguientes materias:

- M1: gestión de operaciones
- M2: gestión y simulación de procesos
- M3: gestión logística y cadena de abastecimiento
- M4: lean six sigma
- M5: optimización de modelos de transporte
- M6: sistemas de gestión de calidad.

Tabla 6:
Matriz de evaluación de priorización de procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú

		Ciclo de producción largo del antiviral Tamiflú				
		Proceso 1	Proceso 2	Proceso 3	Proceso 4	Proceso 5
V1	M1	5	3	5	1	5
	M2	5	3	5	1	4
	M3	5	1	3	3	5
	M4	5	3	5	3	3
	M5	3	1	3	1	3
	M6	5	3	3	4	3
	Prom	**4,67**	**2,33**	**4,00**	**2,17**	**3,83**
V2	M1	5	1	5	1	3
	M2	5	1	5	1	5
	M3	5	3	4	3	4
	M4	5	1	5	1	3
	M5	5	1	5	3	3
	M6	5	1	5	5	5
	Prom	**5,00**	**1,33**	**4,83**	**2,33**	**3,83**
V3	M1	5	1	3	3	5
	M2	5	3	4	3	1
	M3	5	1	3	1	3
	M4	5	1	3	1	3
	M5	5	5	5	5	5
	M6	3	1	3	1	3
	Prom	**4,67**	**2,00**	**3,50**	**2,33**	**3,33**

Nota: En la tabla se expone la Matriz de priorización de procesos. El autor, 2021.

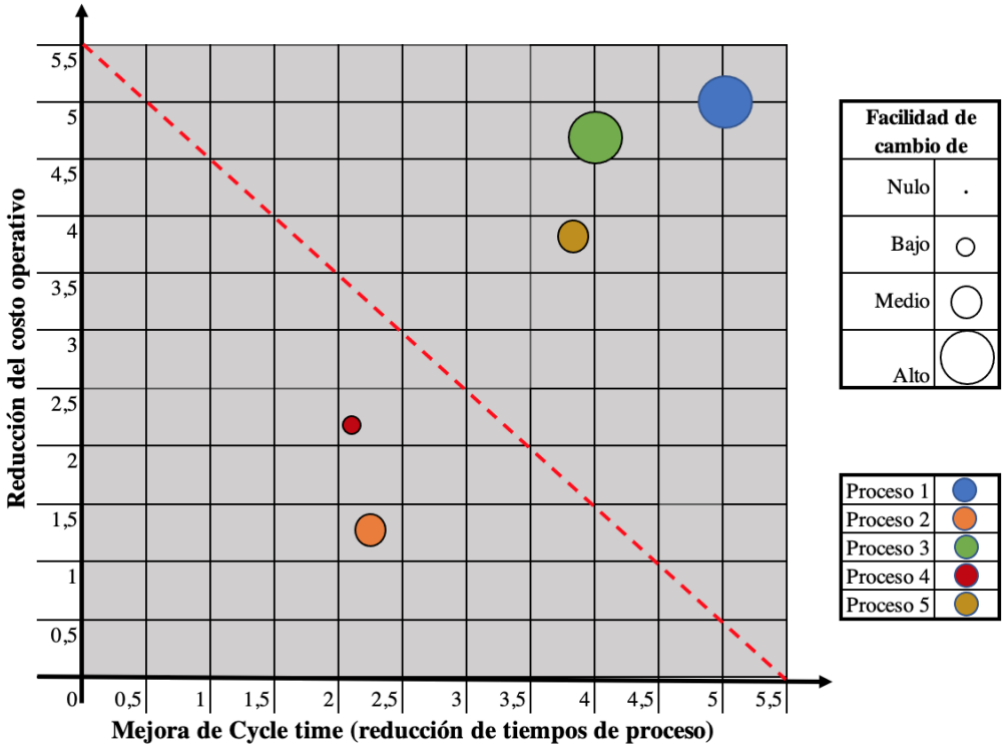


Figura 4: Grafica de matriz de evaluación de priorización de procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú
Nota: En la figura se expone una Grafica de matriz de evaluación de priorización de procesos que intervienen en la fabricación de Tamiflú; El autor, 2021.

Una vez obtenida la figura 5 producto de la interpretación de la Tabla 5 se puede apreciar la ponderación y analizar el resultado de los procesos que requieren una atención prioritaria para la mejora de estos, el orden en el que los procesos deberían ser mejorados son:

1. Proceso 1: Extracción del ácido shikímico de las vainas del anís de estrella
2. Proceso 3: Conversión del epóxido en un ácido.
3. Proceso 5: Mezcla, encapsulado y empaque.
4. Proceso 4: Conversión química del ácido en el ingrediente farmacéutico activo.
5. Proceso 2: Conversión química del ácido shikímico en epóxido.

Como es evidente el proceso 1 correspondiente a la extracción del ácido shikímico de las vainas del anís de estrella, es el proceso prioritario de mejora

ya que tiene un tiempo de ciclo alto de 110 días es decir casi la mitad del tiempo de entrega del producto, esto quiere decir que si se mejora este proceso, se podría tener una mejora grande en el tiempo de producción del fármaco; el proceso es fundamental ya que dé él se extrae la materia prima principal (principio activo PA) de Tamiflú el ácido shikímico y como se evidencia en la información del caso este PA solo se obtiene de una planta en especial *Illisium verum* comúnmente conocido como anís estrella.

Según los autores (Etc group 2007; Falasca et al. 2010; Hernandez 2007; Madurga Sanz 2002) el rendimiento de la Vainas de Anís estrella es del 20% para la obtención del ácido shikímico, y el porcentaje de rendimiento de ácido shikímico para la obtención de Oseltamivir es de 50% es decir que para la obtención de un tratamiento completo de Tamiflú 375 mg (5 pastillas de 75 mg), se necesita 10 veces su gramaje, 3750 mg de vainas de anís estrella de planta desarrollada en condiciones normales, condiciones ambientales como: temperatura, precipitación, horas/luz; bióticas como: plagas, genética del cultivo, cultivos asociados (en este caso que la planta esté en monocultivo); edáficas como: micro y macro nutrientes del sustrato o condiciones óptimas para un mejor desarrollo de la planta.

Como se evidencia son muchos factores que pueden alterar la producción de anís estrella, al estar localizado en una misma región los cultivos están expuestos casi a las mismas condiciones ambientales, las plantas son progenie de otras y están en monocultivo así que en el caso de darse algún problema con las variables o condiciones no controladas antes mencionadas la producción se vería afectada y si las plantas no se desarrollan en las condiciones óptimas la concentración de AS en ellas será más bajo por lo tanto para la producción de los mismos 55 millones de tratamientos se necesitara más kilogramos de planta, es decir que el costo de operación será mayor ya que se necesitara más materia prima (más procesos) para producir la misma cantidad habitual de AS requerido para nuestra capacidad de producción total (Etc group 2007; Falasca et al. 2010; Hernandez 2007; Madurga Sanz 2002)

Al cuantificar estos valores para la producción actual de Tamiflú (55millones de tratamiento) se utilizan alrededor de 206250 kilogramos (207 toneladas) de vainas de la planta para la producción anual de Roche, siempre y cuando las plantas estén en condiciones óptimas, si algún factor o variable como por ejemplo una helada o falta de horas/luz afecta la calidad de la planta se necesitarían más kilogramos de planta para cumplir el mismo objetivo, asumiendo que Tabla 4 y compra al año 90% de la producción total de anís estrella se tendría que al año hay una disponibilidad de 230 toneladas de planta a nivel mundial (esta disponibilidad no es modificable ya que se cosecha cada 3 meses y se demora 6 años para ser cultivada),

Para requerir más toneladas de planta el tiempo de espera sería inaceptable, se tendría que plantar cientos de hectáreas de monocultivos y esperar los seis años de crecimiento de la planta para ver resultados, por lo tanto esta opción sería descarta de inmediato; Al llevar estos parámetros a la nueva demanda de 200 millones de tratamientos, se necesitaría una cantidad de materia prima de aproximadamente de 750 toneladas de vainas de anís estrella, el cual no estaría disponible, la cantidad demandada es el equivalente a 3 años de producción total 100% de anís estrella de todo el mundo, esperar a que la materia prima principal esté disponible para la producción durante 3 años es inaceptable frente a la presente crisis sanitaria y sin duda Roche se vería obligada a ceder sus patentes.

Al estar localizado en una misma región los cultivos están expuestos casi a las mismas condiciones ambientales, las plantas son progenie de otras y están en monocultivo (cientos de hectáreas solo para este cultivo) así que en el caso de darse algún problema con las variables o condiciones no controladas antes mencionadas la producción se vería afectada y si las plantas no se desarrollan en las condiciones óptimas.

Se concluye que frente al problema de una creciente demanda del fármaco y la necesidad de tener una mayor producción para satisfacer la demanda 200 millones de tratamientos cuando la capacidad actual es de solo 55 millones (27,5% del porcentaje requerido) de tratamientos, no se puede seguir dependiendo de una fuente vegetal que solo está disponible tres veces al año.

Roche compra la mayoría de Anís estrella producido en las regiones que se da la planta y si la demanda aumenta no se podría fabricar más Tamiflú, si se mejora los procesos consecutivos al proceso 1, como implantar nuevos laboratorios, centralizar procesos, automatizar procesos, etc. No se podría satisfacer la demanda a tiempo, sin materia prima principal que es el Ácido Shikímico la satisfacción de la demanda es imposible (Pere. Godoy 2006; Olivo Vidal and Sanchez Chino 2020; Orlando A., Cuéllar, and Prieto 1996; Watson et al. 2009).

6.5 Ishikawa o espina de pescado 6 M

La producción de AS que actualmente se da: dos tercios a partir de vainas de anís estrella y un tercio por síntesis microbiana, se pasará a una producción total de AS a partir de síntesis microbiana realizada por *Eschericha coli.*

Para descartar el proceso 1 a partir de materia vegetal se realizó una espina de pescado orientada a las 6 M para así ver las causas de la deficiencia de este método de obtención de principio activo, permitiendo identificar cuáles son las cusas raíz de la inestabilidad de la dependencia de material vegetal, que en el caso de presentarse un retraso en su producción se tendría un alargamiento de tiempo de ciclo de 90 días teniendo un total de 330 días “lead time” para entregar los clientes los pedidos.

Con el cual definitivamente no se pudiera satisfacer la demanda de Tamiflú, es por esto que este proceso se considera como no viable a futuro y si Roche quiere mantener su participación en el mercado y no tener que ceder sus

licencias tendrá que renovarlo ya que existen muchas causas (Figura 6) por las cuales ya no es un proceso aceptable en la fabricación de Tamiflú (Cañas and Jimena Orbuela 2006; Chandran et al. 2005; Hernández 2019; Watson et al. 2009).

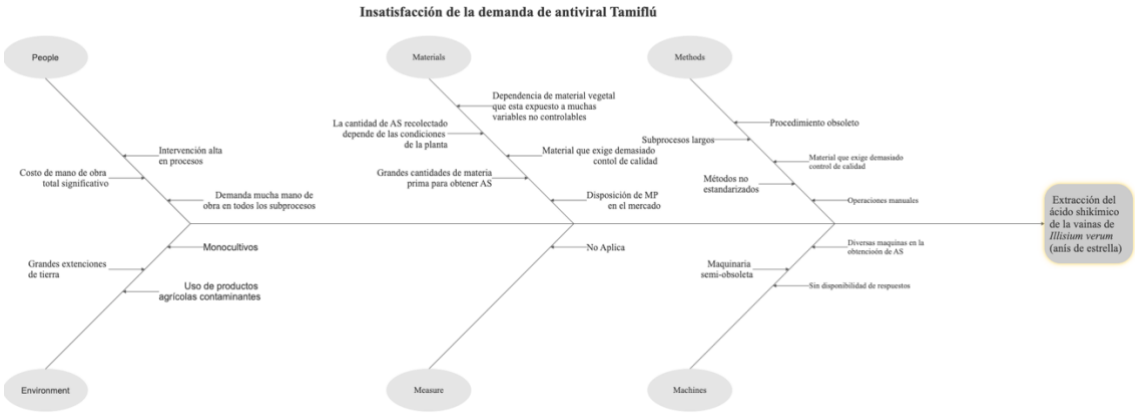


Figura 5:
Espina de pescado orientada las 6M para detectar la no viabilidad del proceso 1 a partir de material vegetal

Nota: En la figura se expone la Espina de pescado orientada las 6M para detectar la no viabilidad del proceso 1 a partir de material vegetal; El autor, 2021.

6.6 Lista “What If?”

Se menciona en la literatura que la disponibilidad de anís estrella en el año que se presenta el problema 2005-2007 de la posible pandemia es escaso, la única región donde se da esta planta no podrá abastecer a Roche de la materia prima principal para la formulación farmacéutica de Tamiflú y si frente; si no existe una fuente vegetal para la obtención de AS todo el proceso de fabricación de Tamiflú se suspendería, no se puede adelantar nada del proceso, adicional si se acepta el reto de la nueva demanda, no existiría materia prima disponible en todo el planeta para alcanzar esa capacidad de producción.

El AS es el componente principal de Tamiflú que a través de sus varios procesos solo se transforma hasta ser el ingrediente activo farmacéutico, después solo es mezclado con excipientes y encapsulados.

Si se analiza este proceso a base del AS, no se puede hacerlo por partes como en una fábrica de carros o sustituir al PA ya que es el componente principal de Tamiflú, el proceso es de secuencial, o sustituir la fuente de material vegetal porque *Illisium verum* o Anís estrella es la única planta con altas concentraciones de ese compuesto y que es producida en grandes cantidades.

Por lo tanto, ¿existe un grave problema, que es depender la producción del producto de un material vegetal es por eso que para sustentar el cambio del proceso 1 de obtención de AS a partir de Material Vegetal a obtención de AS por síntesis microbiana se realizó una lista de “what if?” Figura 7, para saber qué pasaría si la CdA se queda sin la materia prima principal (anís estrella)(ANMAT 2013; Etc group 2007; Falasca et al. 2010; García Gámiz 2014).

La implementación de esta lista “what if?” En el análisis de proceso sin duda ayuda a ratificar la drástica, pero justa decisión de la sustitución del proceso 1 a un proceso que no tiene dependencia de un material que a su vez depende de muchas variables como las explicadas anteriormente, brindando múltiples beneficios, mayor tecnología, aprovechamiento de recursos y sin duda en caso de presentarse una pandemia ayudará a satisfacer la demanda del fármaco.

Lista ¿WHAT IF?		
¿Qué ocurre sí?	**Consecuencias**	**Recomendaciones**
¿Qué ocurre si no hay materia prima principal en un proceso de producción?+B4:D22	La materia prima principal de un proceso es de donde parte todo el ciclo de producción es por esto que si falta no se puede continuar con la producción y tampoco adelantarla ya que es ecuencial	Tener mas de una fuente de materia prima principal, como mas de un proveedor o diferentes formas de obtención de materia prima.
¿Qué ocurre si falta Anís estrella?	La producción de Tamiflú se para, no se pueden adelantar procesos	No tener como materia prima principal un producto a base de materia vegetal
¿ Qué ocurre en los procesos subsecuentes al proceso 1 si no hay materia terminada de este?	Los procesos 2, 3, 4 y 5 quedarían paralizados, el proceso de producción es secuencial, lo unico que se prodia adelantar es la compra de las capsulas vacias	
¿Qué ocurre si falla la disponibilidad de Anís estrella?	No se puede seguir el proceso de producción del fármaco y toda la cadena de suministro y producción se caería	
¿Qué pasaría si la materia vegetal no crece en condiciones adecuadas?	La concentración de acido shikímico en la planta será baja, por lo tanto para la obtención de AS de la planta se necesitaría de mas materia vegetal	Descartar el proceso de obtención de AS a partir de Anís estrella
¿ Qué ocurre si se cierran las fronteras de esta zona donde se da el anís estrella ?	Como las cantidades que se necesitan para la producción son miles de toneladas el único medio de transporte es el barco y al cerrarse las fronteras frente a una pandemia la cadena de suministro quedaría parada, es decir no existiría suministro de la materia prima principal y los buques con la carga quedarían detenidos	No mantener la mayoría de producción a base de materia vegetal
¿ Qué ocurre si se transportara los miles de toneladas en avión ?	El costo del flete seria elevado y el coto de producción aumentaría	Cambiar todo el proceso de obtención del AS a síntesis microbiana
¿ Qué ocurre si aumenta la demanda y se necesita mas Anís estrella para una mayor producción de Tamiflú ?	Al ser una planta que se da en una sola región y que para su cosecha se necesita 6 años y florece cada 3 meses, la producción quedaría limitada ya que no hay proveedores de materia prima porque la mayoría de productores de anís estrella venden sus cosechas a Roche	
¿ Qué ocurre si en la región es azotada por alguna plaga?	Los cultivos se pierden y no se satisface la materia prima por lo tanto la producción de Tamiflú se para	
¿ Qué ocurre si existen desastres naturales, incendios, sequias, heladas?		

Figura 6:
Lista “What if?” Para saber que pasaría.

Nota: En la figura se expone la Lista “What if?” Para saber que pasaría; El autor, 2021.

6.7 Toma de decisiones y soluciones

Tras todos los análisis detallados anteriormente y la aplicación de diversas herramientas se tomaron las decisiones mencionadas en la tabla 5 dichas decisiones ya han sido justificadas y serán explicadas en los siguientes pasos:

Tabla 7:
Tabla de decisiones de Roche referente a la mejora de la causa de: “proceso de producción lenta”

Toma de decisiones	
Proceso 1	Sustitución total del proceso, de obtención de PA de origen vegetal a síntesis microbiana.
	Implementación y re-ubicación del nuevo proceso.
Proceso 3	Tercerización del proceso
	Eliminación de las plantas del proceso 3 de Roche y adaptación al proceso 1
Proceso 5	Tercerización del proceso 5

Nota: Las decisiones fueron tomadas a base de los análisis obtenidos de las herramientas de la metodología empleadas. El autor, 2021.

Como primera herramienta al no encontrar ninguna información referente a un proceso de control de calidad y supervisión, en el nuevo proceso de fabricación de Tamiflú es necesario que exista después de cada proceso ya que estas dos actividades son fundamentales en todo proceso de producción y más aún si es un producto farmacéutico que será consumido por seres humanos, este proceso estará enlazado con el MRP del control de producción permitiendo tener un mejor flujo de información de todo el proceso en conjunto, sin duda ayudara al manejo y recolección de datos que ayudaran a mejorar nuestra respuesta frente a los cambios de la demanda.

En segundo lugar se aplicaría un sistema de inventarios de seguridad antes de los cuatro primeros procesos con el fin de tener materia prima necesaria y mínima para tener nuestras plantas siempre operando y con stock suficiente, para que, en el caso de retrasos en algún proceso o crecimiento de la demanda, la fabricación de Tamiflú no sea afectada y sea fluida evitando roturas de stock y retrasos de pedidos del fármaco, en el último proceso de mezcla y encapsulado no sería necesario ya que todo el producto que pasa del proceso 4 al 5 puede ser procesado ya que tiene larga vida de estante (5 años) y no es necesario tener un inventario de seguridad de Oseltamivir terminado del proceso 4 ya que el encapsulado es realizado por terceros y es realizado según el ritmo de producción del proceso 4.

6.7.1 Sustitución del proceso 1

Como se ha mencionado anteriormente el proceso 1 es el sub-proceso con mayor tiempo de ciclo de todos, ocupando la mayoría de tiempo de fabricación del fármaco Tamiflú, adicional a lo expuesto anteriormente, este proceso se realizaba por medio de terceros o entidades que prestaban el servicio.

No hay plantas existentes por esto el costo de implementación será uno solo, no se tendría que desmantelar ningún laboratorio de obtención de AS a partir de material vegetal, lo que es beneficioso ya que los equipos de ese proceso son viejos, grandes, obsoletos y que ya no son utilizados por la industria, seguramente no hubieran podido ser re-utilizados; se utilizará la infraestructura y algunos equipos del proceso 3 ubicados en EEUU y Alemania para adaptarlas al proceso 1 ya que estos quedarían sin funcionamiento, así como la infraestructura de las plantas del proceso 2, que serían ampliadas y modificadas; por lo tanto, la implementación de este proceso seria solo un costo de inversión.

La trasferencia de tecnología no sería de dos años como se menciona en la problemática, seria de tan solo 3 a 4 meses, ya que este proceso biotecnológico de fermentación no necesita equipos específicos o difíciles de adquirir, los equipos necesarios para realizar el proceso 1 en una planta son los siguientes:

I. Cámara de flujo laminar con lámpara de UV.
II. Incubadora de microorganismos.
III. Biorreactor industrial con sistema de control integrado.
IV. Centrífuga industrial.
V. Tanques de Filtración.
VI. Evaporador de solventes.

De los cuales I, IV, V y VI son equipos que ya existen en las plantas del proceso 2 ubicadas en Alemania, India, Italia, Suiza, Estados Unidos, por lo

tanto, la decisión más factible y justificable sería cambiar el proceso 1 de ubicación a los países del proceso 2, para así aprovechar infraestructura, tecnología, recurso humano y equipos disponibles ya en esas plantas, los equipos utilizados serian tanques de acero inoxidable que son usados en el proceso 1 y 2 que podrían ser fácilmente compartidos ya que solo necesitan ser bien lavados, no son utilizados siempre ya que el proceso 1 es subsecuente del 2 así que a través de una correcta logística estos equipos podrían ser usados eficazmente, por lo menos hasta que las instalaciones (ampliación o adecuación) nuevas estén listas.

Para respaldar esta decisión, existe un ahorro enorme en costos de fletes o transporte de materia prima (toneladas de material vegetal) desde los proveedores al proceso 1 y de materia terminada del proceso 1 al proceso 2 que en algunos casos son costosos y mucho más en caso de una pandemia, estos procesos al ser simplificados (en la misma ubicación) no tendría ningún costo económico o de tiempo en transporte (Caffaratti and Briñon 2004; Watson et al. 2009).

Al aprovechar esta infraestructura solo se tendría que hacer una inversión inicial de adaptación o ampliación, para poder armar el nuevo centro de procesamiento que englobaría el paso 1 y 2 de elaboración de Tamiflú, en el cual se aumentaría capacidad para los equipos II que es pequeño (3m x 2m) y el III que vendría a ser un tanque cilíndrico de 20000 litros de capacidad.

Los costos de implementación de las instalaciones totalmente nuevas serían las observadas en la Tabla 6 de las cuales tras cada evaluación de las distintas plantas de los diferentes países, se determinaría que equipos pueden ser compartidos como se mencionó anteriormente o pueden ser utilizados para no comprar equipamiento nuevo, de ser este el caso el costo de implementación seria mucho menor al visualizado en la tabla y el costo total de las 5 plantas variaría dependiendo de cada planta y necesidades.

Tabla 8:
Costos de implementación de plantas de producción de proceso 1 en procesos 2

Equipos			
N°	**Equipos**	**Costo por planta**	**Costo de 5 plantas**
	Para inóculo inicial		
1	Cámara de flujo laminar con lámpara de UV	$ 2.000,00	$ 10.000,00
1	Incubadora de microorganismos	$ 2.200,00	$ 11.000,00
	Escala Industrial		
1	Biorreactor industrial 20.000L con sistema de control integrado	$ 1.000.000,00	$ 5.000.000,00
	Purificación		
2	Centrífuga industrial 10.000L	$ 500.000,00	$ 2.500.000,00
1	Tanques de Filtración 10.000L	$ 300.000,00	$ 1.500.000,00
1	Evaporador de solventes (15.000L)	$ 100.000,00	$ 500.000,00
	Infraestructura		
	Infraestructura o remodelación del proceso 2 para tener el proceso 1 en sus instalaciones	$ 300.000,00	$ 1.500.000,00
	Total	$ 2.204.200,00	$ 11.021.000,00
Único gasto para instalar una planta de producción nueva			

Nota: El costo varía dependiendo de los equipos o infraestructura que requiera cada planta. Según los equipos requeridos este sería un único gasto que haría Roche. El autor, 2021.

Adicional los biorreactores que son el equipo principal de este proceso y el más costoso, sirve para muchos procesos más y la implementación de estos en las fábricas de Roche ayudarían a la futura producción de PA de diferentes fármacos.

Ya que es un equipo que se puede utilizar para la obtención de cualquier metabolito secundario de microorganismos, sin duda esta sería una ventaja competitiva para Roche a la larga ya que contaría con equipamiento, personal capacitado y capacidad de producción de una alta gama de PA, ya que los insumos y materiales que se necesitan para producir un PA son de bajo costo (Tabla 7) y en este caso el microorganismo es el que hace la trasformación de

un sustrato a un PA a través de su metabolismo y síntesis (Ruiz, Sulleiro, and Calvo 2011; Viruete 2015).

Los cálculos de los materiales y suministros requeridos fueron calculados con los siguientes rendimientos que 1L de inóculo inicial de glucosa con *E.coli* SP1.1 pts/pSC6.090B obtengo 400 g de ácido shikímico (impuro), al ser purificado existe una pérdida de 150 g, generando por cada litro de cultivo 250 g de ácido shikímico puro listos para el proceso dos, esto significa que el porcentaje de rendimiento de cada litro es del 25%, tengo una planta en cada país del proceso dos con un biorreactor de dos mil litros, dándome una capacidad de 100 mil litros para cultivo en todo el proceso.

De cada lote de una planta obtengo 5 mil kg de AS (puro) de los 20 mil litros de capacidad, cada dos semanas y en conjunto con las 5 plantas obtengo un total de 25 mil kg de AS (en dos semanas), que después de pasar por los otros cuatro procesos daría un total de 33 millones de tratamientos, por lo tanto en cuatro semanas se podría tener la cantidad necesaria de ácido shikímico para la producción de un año, en el caso de ajustarse a la demanda de 200 millones de tratamientos de Tamiflú de 75 mg de Oseltamivir se necesitaría 150 mil kg de AS que podrían ser producidos en 12 semanas es decir 6 lotes de producción de cada una de las 5 plantas (Chandran et al. 2005; Etc group 2007; Falasca et al. 2010).

Tabla 9:
Costos de insumos y materiales para la producción de AS a partir de *E. coli.*

Insumos/Materiales		
Cantidad	**Insumos/Materiales**	**Costo**
	Para inóculo inicial	
1	Agar - Agar (Kg)	$ 10,00
1	Glucosa (Kg)	$ 0,40
1	Medio de cultivo nutritivo (Kg)	$ 20,00
1	Cepa de *E. coli* SP1.1 pts/pSC6.090B	$ 50.000,00
1	Aminoácidos y vitaminas (Kg)	$ 30,00
1	Extracto de levadura (Kg)	$ 2,58
Para escala Industrial (10 lotes de producción)		
10000	Glucosa (Kg)	$ 40.000,00
2000	Aminoácidos y vitaminas (Kg)	$ 15.000,00
2000	Extracto de levadura (Kg)	$ 5.160,00
	Purificación	
500	Resina Amberlite (Kg)	$ 1.500,00
400	Ácido cítrico (Kg)	$ 6.000,00
	TOTAL	**$ 68.230,40**

Nota: Hay que tener encuentra que el costo vario dependiendo de los equipos o infraestructura que puedan ser compartidos entre plantas. Y este sería un único gasto que haría Roche; El autor, 2021.

El gasto inicial es de $ 50.062,98, porque la bacteria *E. coli SP1.1 pts/pSC6.090B* es genéticamente modificada, su costo comercial para laboratorio es alto pero único ya que, obtenida la bacteria, en un cepario se mantiene activa la cepa mediante resiembras y no requiere de otra compra.

Los gastos mensuales totales serian de $67.660,00 para producir en un mes dos lotes en cada una de las 5 plantas dándome un total de 50.000 kg de ácido Shikímico equivalentes a 67 millones de tratamientos, asumiendo que cada dos semanas puedo tener en producción 20.000 litros de cultivo (porque tengo solo un biorreactor en cada planta) y puedo purificar una vez por semana (Garcia et al. 2021).

Si existen más biorreactores puedo tener más litros de cultivo y purificar más veces por semana, se podría programar los biorreactores (en caso de tener 5) para que cada batch salga un día a la semana y así purificar todos los días y tener operativa a toda la nueva planta siempre. Pero claro la producción siempre deberá ser planeada de acuerdo con la demanda.

La adecuación e implementación del proceso 1 en las plantas del proceso 2 que están ubicadas en: Alemania, India, Italia, Suiza, Estados Unidos estaría operativas en 4 meses y al estar juntas se implementaría un sistema visual Kanban que ayudaría a los dos subprocesos a ser consecutivos, cuando un lote salga del proceso 1 la señal visual quedaría encendida y pasaría al proceso 2 inmediatamente.

Este sistema en conjunto a los inventarios de seguridad ayudaría a señalar cual es la cantidad de stock suficiente de materia prima, en el proceso 1 ayudará a ver si se tiene o no la cantidad suficiente de materia prima para iniciar la síntesis microbiana así como la planificación de la siembra y reactivación de la cepa cada vez que se realice un nuevo lote y en el proceso 2 ayudaría a la visualización de cuando no se tiene stock suficiente o cuando el inventario de seguridad deba ser repuesto (Socconini 2019; Tapping and Shuker 2003; Tejeda 2011).

6.7.2. Tercerización del proceso 3

El proceso 3 es el segundo punto en la lista de priorización, por lo que después del cambio del proceso 1 sería el siguiente en mejorar, con el objetivo de tener un tiempo menor de fabricación, para la implementación y adaptación del nuevo proceso 1, se utilizaron plantas y equipos del proceso 3 de EEUU y Alemania y varios de los equipos de todos los procesos, estas plantas fueron desactivadas ya que contar con la ejecución de este proceso por parte de Roche es un gasto administrativo y operacional altamente grande e innecesario.

Como se observa en el VSM actual de la empresa Roche tiene plantas de procesamiento del proceso 3, pero la mayoría de procesamiento se realiza en entidades externas ya que este es un proceso altamente inflamable y tóxico para los manipuladores, el costo de inversión de nuevas plantas o de realizar este proceso en nuestras propias plantas implicaría muchos costos que no podrían ser justificados como el cambio del primer proceso.

Esto quiere decir que para la implementación de nuevos centros de proceso 3 se tendría que tomar en cuenta que: la infraestructura debe ser especial, es costosa ya que se debe realizar específicamente para este proceso, necesita niveles e inversión de ingeniería grandes; los equipos son altamente costosos, peculiares y no son de uso versátil como los biorreactores; los materiales son químicos controlados, peligrosos, que requieren de personal capacitado y con equipo de protección especial, procesos específicos, permisos, planes y control para su uso, adquisición y desecho; por todo esto mencionado los costos de implementación de nuevas plantas de procesos 3 será sumamente costoso y no sería rentable para la empresa (Ballou 2004; Garcia 2017; Tanaka 2005; Walters 2006).

Por lo tanto la tercerización es la mejor opción para Roche ya que la cantidad de producto que tendrán que pasar por este proceso peligroso es alta y tiene que ser manejada, procesada y controlada por una entidad o empresa que tenga la infraestructura, equipos, mobiliario y personas adecuadas y capacitados para este proceso, además que al tener este proceso en manos de terceros en caso del aumento o disminución de la demanda se puede depender o no de más o menos entidades que me realicen este proceso, sin duda la tercerización de este proceso teniendo prestadores del servicio necesarios ayudará a reducir el tiempo de ciclo de este proceso.

6.7.3 Tercerización del proceso 5

Como se observa en el VSM actual el proceso 5 es el tercer proceso candidato para la mejora y en caso de no tener los resultados esperados referente a la satisfacción de la demanda de Tamiflú se tendría que hacer lo siguiente:

- Mantener los centros de encapsulación ya existentes de Roche, que servirían como centros de distribución (CEDIS) del producto terminado por nuestras plantas y sobre todo de producto maquilado por terceros, evitando gastos innecesarios de almacenaje o alquiler de bodegas.

- Como es un proceso semi-tercerizado, la mejor estrategia por ser un proceso lento seria contratar más empresas o tercerizar más porcentaje de este proceso para que el tiempo de empaque sea menor, las empresas contratadas deberán tener ciertos estándares requeridos por Roche entre ellos ser automatizadas.

Este proceso al ser un proceso mecánico (mezcla) y sencillo (encapsulación) es realizado por muchas entidades por lo tanto buscar una empresa o empresas que ayuden a mezclar encapsular y empacar de una manera más rápida el producto terminado es la mejor opción, adicional que como el proceso 3 dependiendo de la demanda se puede depender o no de más o menos prestadores de este servicio de manufactura (Cañas and Jimena Orbuela 2006; Napoles et al. 2012; Olivo Vidal and Sanchez Chino 2020; Watson et al. 2009).

6.8 Mapa de flujo de valor (VSM futuro de Tamiflú Roche).

Cuando las decisiones se hayan ejecutado e implementado es necesario saber, analizar y medir aquellos cambios priorizados, en un VSM futuro de la empresa en donde se visualiza el estado futuro de la cadena de flujo de valor para poder hacer comparaciones visuales de los cambios realizados en el proceso.

Como la reubicación del proceso 1 en el 2, tercerización del proceso 3 y 5, creación de inventarios de seguridad, centros de distribución, implementación de sistema Kanban, proceso de control de calidad y supervisión y sobre todo diferenciar los tiempos de ciclo de cada subproceso, también la reducción de tiempos que agregan valor y no al producto, definidos en este caso como transporte de proveedores y entre procesos, permitiendo medir que tan eficiente fueron las decisiones tomadas (Pothen and Ramalingam 2018; Tapping and Shuker 2003).

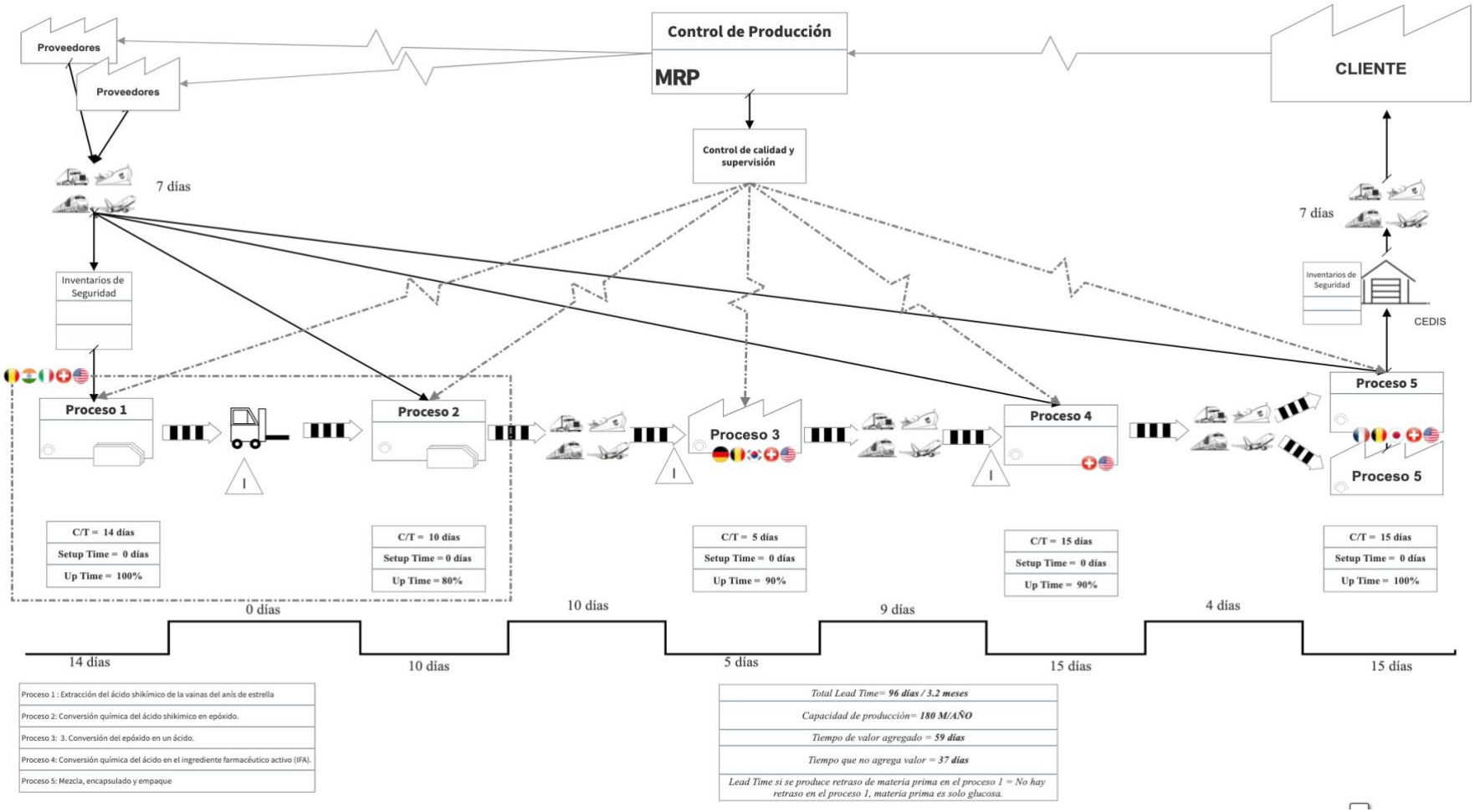


Figura 7:

VSM futuro del proceso de fabricación de Tamiflú –Roche

Nota: En la figura se expone el VSM futuro del proceso de fabricación de Tamiflú –Roche; El autor, 2021.

El análisis de tiempo ahorrado por los cambios anteriormente mencionados se ve reflejados en la tabla 8, viendo una mejora notable en el proceso de producción de Tamiflú.

Tabla 10 :
Tabla de comparativa de tiempos en VSM actual vs VSM futuro

	Sub-procesos de fabricación de Tamiflú					
	VSM Actual		***VSM Futuro***		***Mejora***	
Transporte de proveedores	7	días	7	días	0	días
Proceso 1	110	días	14	días	96	días
Transporte	15	días	0	días	15	días
Proceso 2	10	días	10	días	0	días
Transporte	10	días	10	días	0	días
Proceso 3	15	días	5	días	10	días
Transporte	9	días	9	días	0	días
Proceso 4	15	días	15	días	0	días
Transporte	4	días	4	días	0	días
Proceso 5	30	días	15	días	15	días
Transporte	7	días	7	días	0	días
Total, de proceso	***232***	***días***	***96***	***días***	***136***	***días***

Nota: La resta del estado futuro menos el estado actual es el número de días ahorrado de cada subproceso y/o actividad que no agrega valor. El autor, 2021.

En general la mejora del proceso de fabricación de Tamiflú produce los siguientes resultados (Tabla 9).

Tabla 11:
Tabla de comparativa de tiempos y capacidades de producción de toda la planta de VSM actual vs VSM futuro

	Proceso de fabricación de Tamiflú					
	VSM Actual		***VSM Futuro***		***Mejora***	
Total "*Lead Time"*	240	días	96	días	144	días
Tiempo de valor agregado	188	días	59	días	121	días
Tiempo de valor no agregado	60	días	37	días	23	días
Capacidad de producción anual	55	millones	180	millones	145	millones
Total "*lead time"* si existe retraso en el material vegetal	90	días	0	días	90	días

Nota: La resta del estado futuro menos el estado actual es el número de días ahorrado de cada subproceso y/o actividad que no agrega valor. El autor, 2021.

El análisis del estado futuro de la cadena de flujo de valor VSM futuro a comparación del VSM actual de la empresa permite identificar una notable mejora en todos los procesos que fueron intervenidos, empezando con el proceso 1 que al ser unido con el proceso 2 nos ayuda a ahorrar el tiempo de transporte entre procesos, el cambio del proceso 1 por la obtención de AS a partir de síntesis microbiana reduce el tiempo de ciclo de este proceso drásticamente ayudando a todo el ciclo de producción, también al no depender de proveedores de materia prima vegetal permite la eliminación del transporte de proveedores ya que junto a los inventarios de seguridad los materiales necesitados para sintetizar este P.A.

Son básicos y siempre existiría stock; la tercerización completa del proceso 3 permitió reducir el tiempo de ciclo de este proceso al tiempo de realización de una o más entidades que tengan infraestructura, equipos y personal aptas, eliminando el peligro, riesgo, costo operativo y tiempo que nuestras plantas que no estaban correctamente adaptadas y capacitadas, es así que dependiendo del volumen y lotes provenientes del proceso 2 se requerirá el servicio de las entidades necesarias para maquillar el producto.

La creación de centros de distribución en nuestras plantas del proceso 5 y el requerimiento del servicio de entidades necesarias para mezclar, encapsular y empacar todo el volumen de Oseltamivir producido del proceso 4 permite la reducción del tiempo de ciclo de este proceso y el ahorro del costo de bodegas de almacenamiento o de la creación de nuevos centros de distribución que serían gastos de infraestructura innecesarios ya que se cuenta con plantas propias que fácilmente pueden ser adaptadas para el almacenamiento y distribución de Tamiflú para todo el mundo.

El departamento de control de calidad y supervisión es necesario porque Roche produce un medicamento que será ingerido por humanos y necesita ciertos parámetros de aceptación y requerimientos mínimos de calidad para su uso, venta y distribución.

La supervisión que se ejercerá en cada proceso ayudará a tener control sobre cada uno, notificando cualquier problema y ayudando a solventar cualquier inconveniente, así como mantener información de cada actividad realizada, producto terminado entre procesos y tiempos de ciclo detallados de toda la cadena de producción y sus actividades permitiendo tener un proceso de producción fluido, sin sorpresas y bien informando, también ayuda a levantar datos de toda la producción que ayudaran al departamento de control de producción en la predicción de demandas futuras, planificación de producción de todas las plantas y tiempos de entrega de pedidos.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

Las crisis sanitarias como la de una pandemia de H1N5 sin duda pondrían a temblar a la mayoría de los sectores industriales, poniendo en juego sus operaciones, centros de producción y cadenas de abastecimiento, reduciendo o aumentado drásticamente su demanda, como en el caso de Roche que frente a una demanda excesiva de su fármaco antiviral Tamiflú (Oseltamivir 75 mg) se encuentra frente a un gran reto.

Se determinó con el diagrama de árbol de causas que el problema principal del caso de estudio Harvard: “Cuando el suministro es de interés público. Roche-Tamiflú”, es la no satisfacción de la demanda del antiviral, que es provocada por un aumento y acumulación de las ordenes de pedidos de todo el mundo. Dicha insatisfacción de la demanda se debe a 3 causas principales: ciclos de producción largos, capacidad de producción limitada y deficiencia de la logística de la cadena de abastecimiento, mediante una matriz de relación que tomó la incidencia de los efectos ocasionados en cada una de las causas del problema, se concluye que los tiempos de ciclo de producción largos tienen una relación mayor con el problema principal, por lo tanto, es ahí donde se deben enfocar nuestros esfuerzos.

Lean Manufacturing es una buena metodología de solución al problema central de los tiempos de ciclo de producción largos, que orienta su aplicación a la minimización de pérdidas del sistema de producción de Tamiflú, mientras se maximiza el valor agregado del producto, ahorrando materia prima innecesaria, eliminando desperdicios, mejorando los procesos mediante sus diversas herramientas y el uso de la tecnología.

Empezando por un VSM actual de la empresa, se identificó que existe un “lead time” del fármaco Tamiflú de 240 días con una capacidad de producción de 55 millones de secuencias de tratamiento de Oseltamivir 75 mg, en el cual se

encontraron 3 procesos (1,3,5) que por sus tiempos de ciclo largos y complejidad se han convertido en cuellos de botella, los cuales, tras una matriz de priorización, se determinó el orden en el que deben ser intervenidos.

Esta metodología no puede ser empleada en una sola parte del proceso de producción ya que al mejorar un solo proceso se generarían nuevos cuellos de botella en otros, es por esto por lo que su aplicación debe ser en conjunto para así evidenciar una mejora.

El proceso 1 fue identificado como aquel que requiere una intervención prioritaria, tiene un tiempo de ciclo que es casi la mitad del “lead time” de Tamiflú con 110 días, con un análisis de Ishikawa y lista “what if ?” se concluyó que el tiempo de ciclo del proceso es tan largo debido a que: depende de material vegetal que está expuesto a muchas variables no controlables con disponibilidad temporal, el proceso es obsoleto y demoroso, no es realizado por las entidades de Roche, sino por terceros, por lo tanto, el cambio del primer proceso de obtención de AS a partir de material vegetal por síntesis a partir de microorganismos en su totalidad, modificando e implementando el proceso 1 en plantas del proceso 2.

Unificando estos dos procesos en una sola planta que mediante ayudas visuales Kanban mantendrán una producción fluida sin interrupciones y utilizando plantas y equipos del proceso 3 es el más acertado. Dando como resultado, una mejora en el tiempo de ciclo del proceso a 14 días (96 días menos), disponibilidad total de AS para lotes de producción, producción y procesos continuos, tecnología con versatilidad de uso y control en la capacidad de producción de la planta llegando a un tiempo de ciclo de tan solo 14 días por lote.

El proceso 3 al ser un proceso altamente inflamable y tóxico no es viable que Roche lo realice en sus propias instalaciones, ya que tiene costos de implementación y operación altos, por esto la decisión de tercerizar por completo

el proceso 3 a entidades capacitadas es adecuada, dependiendo la cantidad de producción serán contratadas, al realizar este cambio y tener esta flexibilidad de realizar o no más manufactura de este proceso con uno o más terceros se reduce el tiempo de ciclo de este proceso de 15 a 5 días, que son los días en los cuales entidades capacitadas pueden manufacturar el ácido a partir del epóxido.

El último proceso en nuestra priorización es el proceso 5, fácil y con amplia disponibilidad de servicio en el mercado, este proceso tiene plantas propias y es maquilado por diversas entidades, se mantuvieron nuestras plantas funcionales, pero también fueron destinadas como centros de distribución del producto maquilado por las otras entidades para así no tener gastos innecesarios de almacenamiento, tener stock suficiente de producto terminado (tiempo de vida de estante de 5 años) y mejorar nuestro tiempo de ciclo de 38 a 15 días de este proceso mediante una mayor subcontratación de entidades para el mezclado, encapsulado y empaquetado de Tamiflú (Oseltamivir).

La implementación de inventarios de seguridad en todos los procesos de fabricación de Tamiflú, es una herramienta de lean es necesaria ya que ayudan a prevenir roturas de stock y de producción, haciendo que nuestras plantas siempre estén en producción, no existan gastos ni retrasos operacionales extras y las ordenes de pedido sean despachadas a tiempo, sin retrasos y generando conformidad en nuestros consumidores a través de la satisfacción de la demanda de Tamiflú, el último proceso que en nuestras plantas tienen la funcionalidad de CEDIS el inventario será todo el producto que sea empacado y maquilado de terceros porque el fármaco tiene una vida de estantería de 5 años.

Los cambios realizados en todos los procesos se ven reflejados en el VSM futuro del proceso de fabricación de Tamiflú evidenciando las siguientes mejoras:

- “Lead Time”: de 240 a 96 días evidenciando una reducción del tiempo de entrega de un pedido de 144 días menos.

- Capacidad de producción: de 55 a 180 millones de secuencias de tratamientos con una capacidad de incremento de producción ajustable a la demanda.

- Tiempo de valor agregado: se evidencia una reducción de 188 a 59 días por el acortamiento de tiempos de ciclo del proceso 1 con 96 días, proceso 2 con 10 días y proceso 3 con 23 días dando un total de 129 días de reducción de tiempos de ciclo en los tres procesos identificados como cuellos de botella, desapareciendo este problema.

- Tiempo de valor no agregado: existe una reducción del tiempo de valor no agregado traducido como tiempo de transporte de material de un proceso a otro ya que estos se encuentras descentralizados por todo el mundo, de 23 días, que es el resultado de la eliminación de material vegetal transportado de los proveedores a las plantas del proceso 1 y de este al proceso 2.

- Ahora no se necesita material vegetal, solo glucosa y otros nutrientes que siempre tenemos stock en nuestras plantas, al estar juntos ambos procesos ya no existe transporte entre los dos procesos, mediante la ayuda de sistemas de visualización Kanban e inventarios de seguridad la unión de estos dos procesos y su ejecución será fluida y sin interrupciones que no agreguen valor.

El nuevo proceso 1, tiene equipos que son versátiles para su uso, cuando la demanda de Tamiflú descienda y la producción sea menor, fácilmente podrán ser destinados para la elaboración de otros principios activos de la diversa gama de fármacos producidos por Roche, justificando la inversión del equipo e infraestructura, proporcionando una ventaja competitiva a la empresa que sin duda sería necesaria y será aprovechada en un futuro.

Mantener la manufactura de Tamiflú dependiendo de un material vegetal como principal materia prima es insostenible en la actualidad debido al incremento de la demanda por la posible pandemia y en un futuro porque este proceso en específico es un proceso obsoleto, lento y de poco rendimiento que se vería opacado con métodos de obtención de P.A. “modernos.”

Como el de la síntesis microbiana, en ambos casos la productividad, credibilidad y rentabilidad de Roche serian afectados, por esto y lo expuesto durante todo este trabajo el cambio del proceso 1 es un cambio que se daría tarde o temprano y que beneficia a Roche; actualmente, permitiéndole cumplir con la demanda, sin ceder a sus patentes o perder participación en el mercado y en un futuro dándole competitividad y versatilidad en sus procesos de producción frente al mercado y sus competidores.

En este proyecto se determinó el grado de influencia positiva de los cambios de procesos obsoletos por nuevos, reubicación y tercerización de procesos y eliminación de actividades que no generan valor al producto, en la mejora de capacidad de producción y tiempos de ciclo de producción, concluyendo que las decisiones tomadas sin duda resolverán nuestro problema central, de insatisfacción de la demanda de Tamiflú por parte de Roche con el nuevo proceso de fabricación de Tamiflú manufactura 180 millones de secuencias de tratamientos de Oseltamivir de 75 mg en 96 días (3 meses).

La demanda actual es de más de 200 millones de tratamientos, que serían cubiertos de la siguiente manera: La producción de Roche a partir de material vegetal se antela con 3 a 6 meses de anticipación por lo tanto ese pedido no sería cancelado (seguirían en marcha), mientras que la implementación y unificación del proceso 1 en las plantas 2 con equipos nuevos y de las plantas 3 empezaría una vez el proyecto sea aceptado.

Esta implementación tardaría 4 meses y se realizaría paralelamente a la producción normal, los procesos 3 y 5 al pasar a ser tercerizados tendrían más empresas maquiladoras a disposición para procesar el nuevo volumen de producción más el volumen del pedido anterior acumulado, haciendo que no se generen nuevos cuellos de botella y la producción sea fluida.

La nueva producción a partir de síntesis microbiana estaría lista en 96 días; como resultado se tendrá los 55 millones de la producción anterior, más los 180 millones de la nueva producción es decir un total de 235 millones de tratamientos de Oseltamivir en menos de 8 meses, que a comparativa con la producción anterior de 55 millones de tratamientos en 8 meses, permite ver que la capacidad de producción se ha cuadriplicado y el tiempo de ciclo de producción del fármaco se redujo en un 40 %, brindando a Roche velocidad de respuesta ante una crisis sanitaria.

7.2 Recomendaciones

Se recomienda que la aplicación de las herramientas de la *metodología Lean Manufacturing* sean aplicadas siempre ya que no son de una sola aplicación, el mantener esta mejora persiguiendo los principios es un esfuerzo diario y de toda la empresa.

La implementación de esta filosofía en cualquier empresa debe ser diseñada y adaptada al proceso o empresa deseada especifico buscando eliminar el problema central y alcanzar los objetivos del proyecto.

No generar inversiones que no sean recuperables, la demanda del fármaco solo es temporal y a través de la generación del nuevo proceso implementar tecnología e infraestructura que pueda ser utilizada en un futuro para el proceso de producción de otras líneas de Roche, todo esto teniendo en cuenta siempre la rentabilidad de la empresa.

El proceso de fabricación de Tamiflú se puede seguir mejorando mediante la aplicación de la misma filosofía, pero enfocada a otras actividades del proceso de producción como movimientos que no agregan valor o implementación de Kaizen, las 5S, TPM y otros. Que sin duda ayudarían a mejorar todo el proceso de producción no solo de Roche sino de toda la fabricación de fármacos de la empresa.

Para casos de estudio Harvard se sugiere la ampliación de disponibilidad de información como es el caso de estados financieros específicos y costos de producción para así poder cuantificar y medir los cambios realizados en costo monetario, calcular si las inversiones realizadas son factibles y otros indicadores financieros como el retorno de inversión.

8. Referencias

Ali, Abdul, Robert Krapfel, and Douglas LaBahn. 1995. “Product Innovativeness and Entry Strategy: Impact on Cycle Time and Break-Even Time.” *Journal of Product Innovation Management* 12(1):54–69. doi: 10.1111/1540-5885.T01-1-1210030.

Alvarez, Gerardo., Rocio. Herrera, and Belen. Baquero. 2014. “Las 5 Fuerzas de Porter.” *Logistica y Redes de Suministro* 1:14–18.

ANMAT. 2013. “Farmacopea Argentina.” 235. Retrieved July 1, 2019 (http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_IV/files/assets/basic-html/page235.html).

Ballou, Ronald. 2004. *Logística: Administración de La Cadena de Suministro*. Quinta. Mexico D.F.: PRENTICE FALL INC.

Barricarte, A. 2006. “Gripe Aviar: ¿La Pandemia Que Viene?” *Anales Sis San Navarra*, February.

Bowersox, Donald., David. Closs, and Bixby. Cooper. n.d. *Administración y Logística En La Cadena de Suministro* . Vol. 4. Segunda. edited by J. Hernández and R. Ortega. Michigan: McGrawHill.

Braglia, M., G. Carmignani, and F. Zammori. 2006. “A New Value Stream Mapping Approach for Complex Production Systems.” *International Journal of Production Research* 44(18–19):3929–52. doi: 10.1080/00207540600690545.

Caffaratti, M., and M. Briñon. 2004. “Oseltamivir y Zanamivir: Nuevos Antivirales Para El Tratamiento de La Gripe.” *Universidad Nacional de Córdoba, Ciencias Químicas* 13–25.

Cañas, Martin., and Jimena Orbuela. 2006. “Gripe Aviar, Antivirales y Roche.” *Farmacos* 4.

Carreño, Adolfo. 2018. *Cadena de Suministro y Logística*. Vol. 3. Primera. Lima: Editorial de la PUCP,.

Chakravorty, S. S., and J. Brian Atwater. 2007. “Bottleneck Management: Theory and Practice.” *Production Planning & Control* 17(5):441–47. doi: 10.1080/09537280600682752.

Chandran, F., S. Yi, J. Draths, K. Daeniken, R. Weber, and W. Frost. 2005.

Pathway Engineering for the Production of Aromatic Compounds in Escherichia Coli. Vol. 14. Madrid.

Chatterjee, Ashis Kumar, Saral Mukherjee, and A K Chatterjee. 2007. “The Concept of Bottleneck.” *IEEE Transactions on Communications* 11(1):3–5.

Chopra, Sunil. 2008. *Administración de La Cadena de Suministro. Estrategia, Planeación y Operación*.

Dongen, B. F. van, R. A. Crooy, and W. M. P. van der Aalst. 2008. “Cycle Time Prediction: When Will This Case Finally Be Finished?” *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 5331 LNCS(PART 1):319–36. doi: 10.1007/978-3-540-88871-0_22.

Etc group. 2007. “Anís Estrella .” *Argumento Para La Evaluación de Tecnologías* . doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.03.001.

Falasca, Silvia., Graciela. Galvani, and Maria Angelica. Bernabe. 2010. “Las Potenciales Áreas de Producción de Anís Estrellado (Illicium Verum) En Argentina.” *An American Institute of Geography and History* 148:83–96.

Fernandez, David., and Rafael. Tabares. 2017. *Técnicas Básicas de Merchandising* . Madrid: Paraninfo.

Figueredo, Francisco. 2015. “Aplicación de La Filosofía Lean Manufacturing En Un Proceso de Producción de Concreto Application of Lean Manufacturing Philosophy in a Concrete Manufacturing Process.” *Ingeniería Industrial. Actualidad y Nuevas Tendencias Año* 8(15):15.

Garcia, David. 2017. “Diseño de Un Modelo de Inventario VMI Para Productos Con Demanda Incierta En Cadenas de Suministro de Dos Niveles, Vendedor - Comprador.” *Supply Chain Management En Una Economía Global: Estrategias Financieras En Logística de Servicios y Procesos Productivos* 4.

García Gámiz, Mari Luz. 2014. *Formulación Magistral : [Farmacia y Parafarmacia : Farmacia]*. Paraninfo.

Garcia, Jose., Zelia. Santana, Lourdes. Zumalacárregui, Marisel. Quintana, Lorely. Mila, Marbel. Ramos, and Alejandro. Beldarrain. 2021. “Aplicación Del Análisis de Riesgo a La Producción de Proteínas Recombinantes Expresadas En Escherichia Coli.” *Vaccimonitor* 21(2).

Gérvas, Juan. 2011. “El Asunto Tamiflú/Relenza, La Salud Pública y Algunas Lecciones Para La Decisión y La Ética.” *Bulletin of the World Health Organization* 89(7):539. doi: 10.2471/BLT.11.089078.

Gérvas, Juan. 2014. “El Asunto Tamiflú/Relenza, La Salud Pública y Algunas Lecciones Para La Decisión y La Ética.” *Revista Cubana de Salud Pública*, 334–48.

Godoy, Pedro. 2006. “Pandemia de Gripe Aviar: Un Nuevo Desafío Para La Salud Pública.” *Gac Sanit Public Heald* 20(1):4–8.

Godoy, Pere. 2006. “Pandemia de Gripe Aviar: Un Nuevo Desafío Para La Salud Pública.” *Gaceta Sanitaria* 20(1):4–8. doi: 10.1590/S0213-91112006000100002.

Gracanin, Danijela, Danijela Ciric, Bojan Lalic, Jelena Curcic, and Nemanja Tasic. 2019. “The Impact of Lean Improvements on Cost-Time Profile.” *Procedia Manufacturing*, January 1, 316–23.

Hauser, Serda. 2018. “Analysis of Requirement Problems Regarding Their Causes and Effects for Projects with the Objective to Model Qualitative PRIs - Empirical Study.” *CEUR Workshop Proceedings* 2075(2016).

Helmold, Marc. 2020. “Kaizen: Continuous Improvements in Small Steps.” 12:25–30. doi: 10.1007/978-3-030-46981-8_3.

Hernandez, Jorge. 2007. “Anís Estrella El Nuevo Perfil de Un Viejo Ingrediente.” *Hospitalidad ESDAI* 10(11):125–33.

Hernández, Tomas. 2019. “"Ácido Shikimico, Compuesto de Partida Para La Síntesis de Quinonas Con Potencial Actividad Biológica .” Universidad técnica Federico Santa Maria, Santiago.

Herrero, Libia. 2008. “El Virus Influenza y La Gripe Aviar.” *Medical Costarrricense* 50(1).

Ilie, Gheorghe, and Carmen Nadia Ciocoiu. 2010. “Application of Fishbone Diagram to Determine the Risk of an Event with Multiple Causes Management Research Application of Fishbone Diagram to Determine the Risk of an Event with Multiple Causes.” *Management Research and Practice* 2(1):1–20.

Iso Tools, E. 2021. *OHSAS 18001 ¿Qué Es El Método “What If…?”* California: Plataforma tecnológica para la gestión de la excelencia.

Jong, J. R. 2007. “The Effects of Increasing Skill on Cycle Time and Its Consequences for Time Standards.” *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/00140135708964571* 1(1):51–60. doi: 10.1080/00140135708964571.

Kim, Choung U., Willard Lew, Matthew A. Williams, Hongtao Liu, Lijun Zhang, S. Swaminathan, Norbert Bischofberger, Ming S. Chen, Dirk B. Mendel, Chun Y. Tai, W. Graeme Laver, and Raymond C. Stevens. 2010. “Síntesis Total Del Oseltamivir.” *Journal of the American Chemical Society* 119(4):681–90. doi: 10.1021/ja963036t.

Leimeister, Stefanie. 2010. “IT Outsourcing Governance: Client Types and Their Management Strategies.” *IT Outsourcing Governance: Client Types and Their Management Strategies* 12(11):1–368. doi: 10.1007/978-3-8349-6303-1.

Li, Lin, Qing Chang, and Jun Ni. 2009. “Data Driven Bottleneck Detection of Manufacturing Systems.” *International Journal of Production Research* 47(18):5019–36. doi: 10.1080/00207540701881860.

Lin, Chia Jou, F. Frank Chen, and Yuh Min Chen. 2013. “Knowledge Kanban System for Virtual Research and Development.” *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing* 29(3):119–34. doi: 10.1016/j.rcim.2012.04.020.

Madurga Sanz, M. 2002. “Anís Estrellado, ¿una Planta Medicinal Inocua?” *Revista Pediatría de Atención Primaria* 4(16):657–64.

Martínez, Alejandro. 2003. “Aceites Esenciales.” *Facultad Química Farmacéutica* 1.

Martinez, Rodrigo., and Andres. Fernandez. 2018. “Metodologias e Instrumentos Para La Formulación, Evaluación y Monitoreo de Programas Sociales.” *Gestión DeProgramas Sociales: Del Diagnóstico a La Evaluación de Impactos”(COMFAMA / CEPAL).* 1.

Merinero, Antonio. 1997. *Marketing y Ventas En La Oficina de Farmacia*. Cuarta. Mexico: Díaz de Santos,.

Muñoz, Rubén., and Luis. Mora. 2005. *Diccionario de Logística Diccionario de Logística y Negocios Internacionales y Negocios Internacionales Dictionary of Logistics and International Business Tercera Edición Tercera Edición*. Mexico: ECOE.

Nam Nguyen, Dinh, Md Afzalul Aftab, Qin Yuanjian, Nadia Kabir, and Zapan Barua. 2018. “Super Responsive Supply Chain: The Case of Spanish Fast Fashion Retailer Inditex-Zara.” *International Journal of Managing Information Technology (IJMIT) International Journal of Business and Management* 13(5). doi: 10.5539/ijbm.v13n5p212.

Napoles, Hildelaise., Yanet. Dios, Hineidy. Perez, and Madeline. Espinosa. 2012. “Tamiflú, Fármaco Más Eficaz Para Aminorar Los Síntomas de La Gripe A H1N1.” *MEDICIEGO* 18:65–71.

Olivo Vidal, Zendy Evelyn, and Xariss M. Sanchez Chino. 2020. “Plantas Contra Virus.” *Ecofronteras* 24(70):12–14.

OMS. 2006. “Diez Cosas Que Hay Que Saber Sobre La Gripe Pandémica.” *Revista Brasileira de Epidemiologia* 9(3):384–88.

OMS. 2017. “La Resistencia a Los Antimicrobianos, Organización Mundial de La Salud.” Retrieved June 12, 2019 (https://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/).

ONU. 2010. “Países Menos Desarrollados: Clasificación de Las Naciones Unidas | Data.” *Organización de Las Naciones Unidas*. Retrieved January 1, 2021 (https://datos.bancomundial.org/region/paises-menos-desarrollados-clasificacion-de-las-naciones-unidas?view=chart).

Orlando A., C. Cuéllar, and A. Prieto. 1996. *Revista Cubana de Plantas Medicinales.* Vol. 13. Editorial Ciencias Médicas.

Pedrick, Dennis L., Emin Babakus, Wayne C. Shannon, and William R. Bowers. 2015. “Kaisen: Development and Managerial Use of A Multiple-Item Measure of Employee Perceptions of Quality Improvement Efforts.” 164–164. doi: 10.1007/978-3-319-13162-7_39.

Pothen, Lavina Susan, and Shobha Ramalingam. 2018. “Applicability of Value Stream Mapping and Work Sampling in an Industrial Project in India.” *IGLC 2018 - Proceedings of the 26th Annual Conference of the International Group for Lean Construction: Evolving Lean Construction Towards Mature Production Management Across Cultures and Frontiers* 1:516–26. doi: 10.24928/2018/0263.

Prado, Juan Ramón. 2002. “La Planeación y El Control de La Producción / Juan Ramón Prado Bustamante.” *Autonoma Metropolitana Zabamati*

8(11):139–41.

Roche.Co. 2019. “Roche.” *History* 8. Retrieved December 31, 2020 (https://www.roche.com.co/es/acerca-de-roche/nuestra-historia.html).

Ruiz, S., E. Sulleiro, and G. Calvo. 2011. “Medicamentos Biotecnológicos; from Dream to Reality.” *Farmacéuticos de Atención Primaria* 9(3):85–88. doi: 10.1016/S2172-3761(11)70040-1.

Sánchez, Norma. 2007. “El Marco Lógico. Metodología Para La Planificación, Seguimiento y Evaluación de Proyectos.” *Methodology* 14(3):328–43.

Sandman, Peter M., and Jody Lanard. 2015. “La Gripe Aviar: Cómo Comunicar El Riesgo.” *Princeton University* 5–13.

Sastre, Jesus., and Raquel. Perez. 2012. *Disposición y Venta de Productos*. Primera. Madrid: Paraninfo.

Slone, Reuben., Paul. Dittmann, and John. Mentzer. 2018. *Transformando La Cadena de Suministro: Innovando Para La Creación de Valor* . primera. edited by ESERP. Madrid: PROFIT.

Socconini, Luis. 2019. *Lean Manufacturing. Paso a Paso* . Vol. 34. 1st ed. edited by L. Socconini. Madrid: MARGE.

Tamargo, Juan. 2016. “Tratamiento de La Gripe Aviar.” *Real Academia Nacional de Farmacia de Madrid* 14(2):156–76.

Tanaka, Gustavo. 2005. *Análisis de Estados Financieros Para La Toma de Decisiones - Gustavo Tanaka Nakasone - Google Libros*. Vol. 1. Tercera. Lima: PUCP Editorial.

Tapping, Don, and Tom Shuker. 2003. “VSM for the Lean.” 87.

Tejeda, Sophie. 2011. “Productions Systems Improvements with Lean Manufacturing.” *Ciencia y Sociedad* 2 do:276–310.

Toral, Andrea., Yuri. Rodriguez, and Cristian. Aguirre. 2014. “Influenza A H1N1: Reporte de Un Caso.” *Revista Medicina* 18:95–99.

Vadecum. 2017. *Tamiflú Cáps. Dura 75 Mg - Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. España.

Vázquez, Gabriela Munguía., Rosa Azalea Canales, and Osvaldo U. Becerril. 2018. “La Competitividad Logística Del Transporte Marítimo En La

Alianza Del Pacífico: 1990-2015." *México y La Cuenca Del Pacífico* 7(20):26–31.

Vilar, Jose., Fermin. Gomez, and Miguel. Tejero. 2002. *Las Siete Nuevas Herramientas Para La Mejora de La Calidad*. 4ta ed. Mexico D.F.: Fundación CONFEMETAL.

Viruete, Segio. 2015. *Manual de Conocimientos Biotecnológicos de Farmacología*. Primera. Guadalajara: Booksmedicos.

Walters, David. 2006. "Demand Chain Effectiveness - Supply Chain Efficiencies: A Role for Enterprise Information Management." *Journal of Enterprise Information Management* 19(3):246–61. doi: 10.1108/17410390610658441.

Watson, Noel., Laura. Rock, and Prashant. Yadav. 2009. "Cuando El Suministro Es de Interés Publico: Roche & Tamiflú." *Harvard Business* 609(s14):1–24.

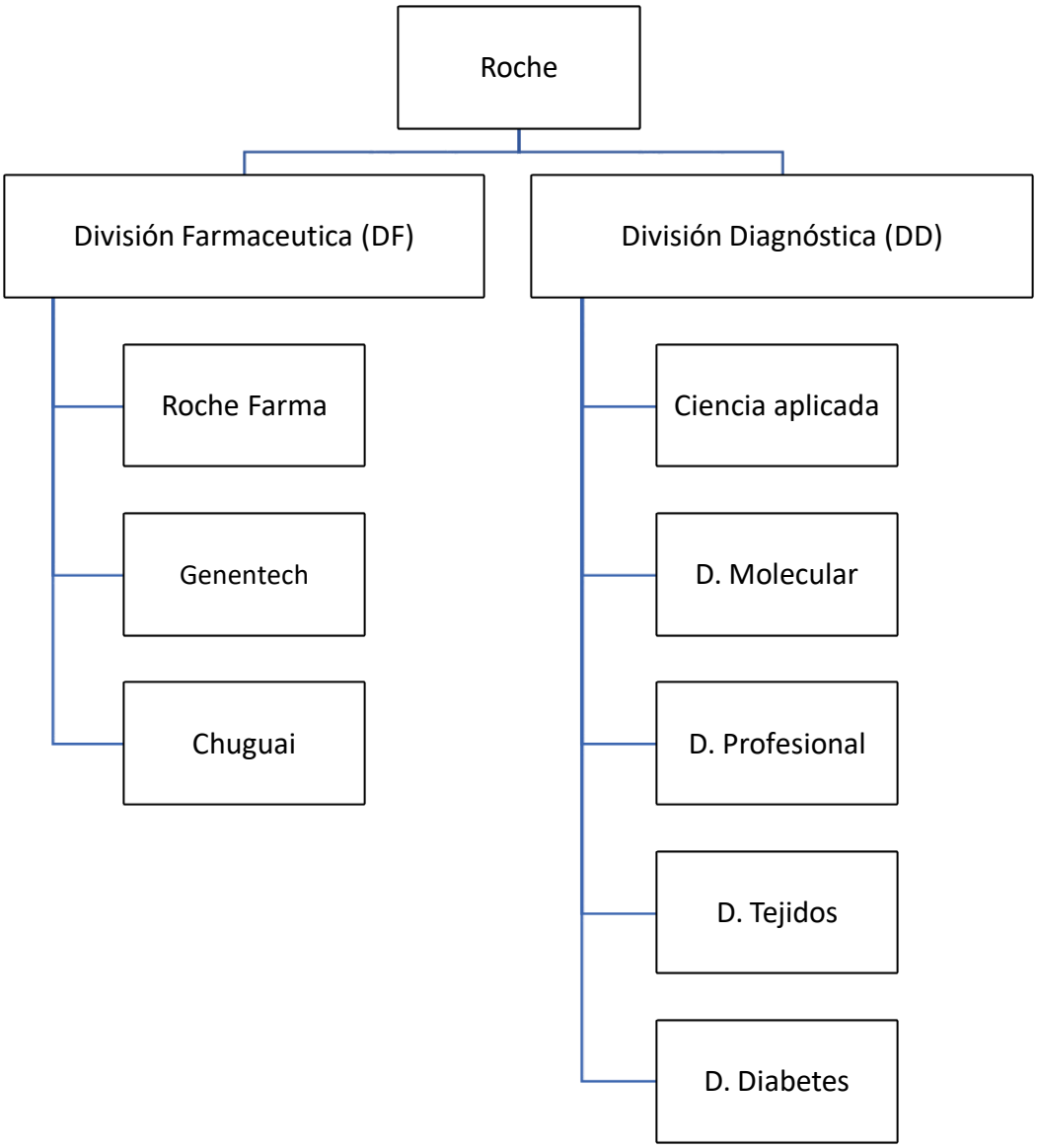
Wellhoff, Alain., and Jean. Mansson. 2008. "El 'Merchandising' ."

Womack, Jim. 2003. "Seeing the Whole the Whole Seeing." *Cambridge* 19:2–6.

Yagui, Martín. 2018. "Resistencia Antimicrobiana: Nuevo Enfoque y Oportunidad." *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 35(1):7. doi: 10.17843/rpmesp.2018.351.3594.

9.Anexos

Anexo 1: Organigrama de áreas o divisiones y operaciones comerciales de Roche.



Fuente: (Propia & Roche.Co, 2019

Anexo 2: Listado de medicamentos producidos por Roche.

1. ALECENSA Cáps. dura 150 mg
2. AVASTIN Concentrado para sol. para perfusión 25 mg/ml
3. BONDRONAT Concentrado para sol. para perfusión 2 mg/2 ml
4. BONDRONAT Concentrado para sol. para perfusión 6 mg/6 ml
5. CELLCEPT Cáps. 250 mg
6. CELLCEPT Comp. recub. con película 500 mg
7. CELLCEPT Polvo para concentrado para sol. perfusión 500 mg
8. CELLCEPT Polvo para susp. oral 1 g/5 ml
9. COPEGUS Comp. recub. 200 mg
10. COTELLIC Comp. recub. con película 20 mg
11. ERIVEDGE Cáps. dura 150 mg
12. ESBRIET Cáps. dura 267 mg
13. ESBRIET Comp. recub. con película 267 mg
14. ESBRIET Comp. recub. con película 801 mg
15. FUZEON Polvo y disolv. para sol. iny. 90 mg/ml
16. GAZYVARO Concentrado para sol. para perfusión 1000 mg
17. HEMLIBRA Sol. iny. 150 mg/ml
18. HEMLIBRA Sol. iny. 30 mg/ml
19. HERCEPTIN Polvo para concentrado para sol. para perf. 150 mg
20. HERCEPTIN Sol. iny. 600 mg/5 ml
21. INVIRASE Comp. recub. con película 500 mg
22. KADCYLA Polvo para concentrado para sol. para perf. 100 mg
23. KADCYLA Polvo para concentrado para sol. para perf. 160 mg
24. MABTHERA Concentrado para sol. para perfusión 100 mg
25. MABTHERA Concentrado para sol. para perfusión 500 mg
26. MABTHERA Sol. para iny. subcutánea 1400 mg
27. MADOPAR Comp. 200/50 mg
28. MADOPAR RETARD Cáps. dura 25/100 mg
29. MIRCERA Sol. iny. 100 mcg/0,3 ml
30. MIRCERA Sol. iny. 120 mcg/0,3 ml
31. MIRCERA Sol. iny. 150 mcg/0,3 ml
32. MIRCERA Sol. iny. 200 mcg/0,3 ml
33. MIRCERA Sol. iny. 250 mcg/0,3 ml
34. MIRCERA Sol. iny. 30 mcg/0,3 ml
35. MIRCERA Sol. iny. 360 mcg/0,6 ml
36. MIRCERA Sol. iny. 50 mcg/0,3 ml
37. MIRCERA Sol. iny. 75 mcg/0,3 ml
38. NEORECORMON Polvo y disolv. para sol. iny. 500 UI
39. NEORECORMON Sol. iny. 6000 UI/0,3 ml
40. NEORECORMON 30000 UI/SOLUCION INYECTABLE Sol. iny. 30.000 UI
41. NEORECORMON 4000 UI Sol. iny. 4.000 UI/0,3 ml
42. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 1.000 UI/0,3 ml
43. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 10.000 UI/0,6 ml
44. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 2.000 UI/0,3 ml
45. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 20.000 UI/0,6 ml
46. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 3.000 UI/0,3 ml
47. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 5.000 UI/0,3 ml
48. NEORECORMON JERINGAS PRECARGADAS Sol. iny. 500 UI/0,3 ml
49. NEORECORMON MULTIDOSIS Vial liof. 100.000 UI
50. NEORECORMON MULTIDOSIS Vial liof. 50.000 UI
51. NEORECORMON PARA RECO-PEN Sol. iny. 10.000 UI
52. NEORECORMON PARA RECO-PEN Sol. iny. 20.000 UI
53. OCREVUS Concentrado para sol. para perfusión 300 mg
54. PEGASYS Sol. iny. 135 mcg en jeringa prec
55. PEGASYS Sol. iny. 135 mcg en pluma prec
56. PEGASYS Sol. iny. 180 mcg en jeringa prec
57. PEGASYS Sol. iny. 180 mcg en pluma prec
58. PEGASYS Sol. iny. 90 mcg
59. PEGASYS Vial 135 mcg
60. PERJETA Concentrado para sol. para perfusión 420 mg
61. PULMOZYME Sol. inh. 2.500 UI/2,5 ml
62. RIVOTRIL Comp. 0,5 mg
63. RIVOTRIL Comp. 2 mg
64. RIVOTRIL Concentrado y disolv. para sol. iny. 1 mg/ml
65. RIVOTRIL Gotas orales en sol. 2,5 mg/ml
66. ROACTEMRA Concentrado para sol. para perfusión 20 mg/ ml
67. ROACTEMRA Sol. iny. en jeringa precargada 162 mg
68. ROACTEMRA Sol. iny. en pluma precargada 162 mg
69. ROCALTROL Cáps. blanda 0,25 mcg
70. ROCALTROL Cáps. blanda 0,50 mcg
71. ROFERON - A Sol. iny. 3 M UI
72. ROFERON - A Sol. iny. 9 M UI
73. TAMIFLU Cáps. dura 30 mg
74. TAMIFLU Cáps. dura 45 mg
75. TAMIFLU Cáps. dura 75 mg
76. TAMIFLU Polvo para susp. oral 12 mg/ml
77. TAMIFLU Polvo para susp. oral 6 mg/ml
78. TARCEVA Comp. recub. con película 100 mg
79. TARCEVA Comp. recub. con película 150 mg
80. TARCEVA Comp. recub. con película 25 mg
81. TECENTRIQ Concentrado para sol. para perfusión 1200 mg
82. VALCYTE Comp. recub. 450 mg
83. VALCYTE Polvo para sol. oral 50 mg/ml
84. VALIUM Comp. 10 mg
85. VALIUM Comp. 5 mg
86. VALIUM Sol. iny. 10 mg/2 ml
87. XELODA Comp. recub. con película 150 mg
88. XELODA Comp. recub. con película 500 mg
89. ZELBORAF Comp. recub. con película 240 mg

Fuente: (Cañas and Jimena Orbuela 2006; Roche.Co 2019)

Anexo 3: Características químicas de Tamiflú.

Denominación química	Fosfato de (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropoxi)-1-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (1:1)
Fórmula empírica	C16H28N2 -O4,H3PO4
Peso molecular	410,4
Código del Chemical Abstracts	196618-13-0

Fuente: (Caffaratti and Briñon 2004)

Anexo 4: Tratamiento según grupo etario con Tamiflú 75 mg.

- Para el tratamiento de la gripe: 75 mg 2 veces al día durante 5 días, (dentro de las primeras 48 h) tras la aparición de los síntomas, (750 mg, 10 pastillas por tratamiento).
- Para la prevención de la gripe post-exposición: 75 mg una vez al día durante un mínimo de 7 días; (después de las primeras 48 h a la exposición), (525 mg, 7 pastillas por tratamiento).
- Para la prevención durante una epidemia de gripe en la comunidad: La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la comunidad es de 75 mg una vez al día hasta 6 semanas, (3150 mg, 42 pastillas por tratamiento).
- Para el tratamiento de la gripe en niños: Las dosis en niños de más de 1 año se establece de acuerdo con el peso corporal (Tabla 10) durante 5 días (Roche.Co 2019; Vadecum. 2017)

Tabla 1:

Posología para administración de Tamiflú en niños menores a 1 año

Peso corporal (kg)	Dosis	Gramaje total para tratamiento (jarabe o polvo)	Pastillas (75 mg) para tratamiento
15	30 mg	150 mg	2
16 a 23	45 mg	225 mg	3
24 a 40	60mg	300 mg	4
> a 40	75 mg	375 mg	5

Nota: el tratamiento es de 5 días, el calculo de gramaje se estima para el caso de adquirir el principio activo en polvo o en jarabes, el calculo de numero de pastillas esta basado en la presentación de Tamiflú de 75 mg.
Elaboración: Propia
Fuente: (Caffaratti & Briñon, 2004; Gérvas, 2014; Watson et al., 2009)

Anexo 5: Lista de la ONU o Naciones Unidas de los 50 Países con menor desarrollo del mundo

1. AFGANISTÁN
2. ANGOLA
3. BANGLADESH
4. BENIN
5. BHUTÁN
6. BURKINA FASO
7. BURUNDI
8. CAMBOYA
9. CHAD
10. COMORAS
11. CONGO, REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DEL
12. DJIBOUTI
13. ERITREA
14. ETIOPÍA
15. GAMBIA
16. GUINEA
17. GUINEA-BISSAU
18. HAITÍ
19. ISLAS SALOMÓN
20. KIRIBATI
21. LESOTHO
22. LIBERIA
23. MADAGASCAR
24. MALAWI
25. MALÍ
26. MAURITANIA
27. MOZAMBIQUE
28. MYANMAR
29. NEPAL
30. NÍGER
31. REPÚBLICA CENTROAFRICANA
32. REPÚBLICA DEMOCRÁTICA POPULAR LAO
33. RWANDA
34. SANTO TOMÉ Y PRÍNCIPE
35. SENEGAL
36. SIERRA LEONA
37. SOMALIA
38. SUDÁN
39. SUDÁN DEL SUR
40. TANZANÍA
41. TIMOR-LESTE
42. TOGO
43. TUVALU
44. UGANDA
45. VANUATU
46. YEMEN, REP. DEL
47. ZAMBIA

Fuente: (ONU, 2010).

Anexo 6: Proceso de elaboración de Tamiflú.

1. **Extracción del ácido shikímico (AS) de las vainas de *Illisium verum* anís de estrella o mediante fermentación**: El ácido shikímico es la materia base y principal para la elaboración de oseltamivir (Tamiflú) con un rendimiento general de 17 al 22% a partir del AS, tradicionalmente se obtiene del anís estrella (*Illisium anisatum*); En el 2005 China producía entre el 80 y el 90 % de todo el anís estrella a nivel mundial, el cual en su mayoría era comprado por Roche (90%). Este proceso denominado como proceso 1 es largo, simplificado pero que incurre en altos gastos operativos, para la producción Se necesitan 1 tonelada de las vainas de *Illisium verum* para producir 1000 mg de AS, que es solo una parte de un solo tratamiento de Tamiflú para una persona. Por la amenaza de las epidemias de gripe globales (aviar en 2005- porcina en 2009) la demanda de Tamiflú subió excesivamente y la compañía Roche no pudo cubrir la demanda debido a una escasez en la producción de anís (Etc group, 2007).

Las plantas de anís eran sometidas a un largo proceso de selección de mejores vainas (sin mordeduras, heridas o plagas), secado, triturado, destilación por arrastre con vapor de agua y una vez obtenido el aceite esencial el AS era aislado mediante la utilización de uno o varios métodos cromatográficos y HPLC. Todos estos procesos hacían que esta etapa sea costosa, larga y que requería de mucho equipo, cabe recalcar que este proceso era tercerizar (Martínez 2003). Por la disminución en la producción de AS obtenido del anís, los expertos en el área aumentaron su esfuerzo por descubrir nuevas formas o alternativas de obtención de AS y encontraron una en la *E. coli* (Etc group 2007).

Mediante condiciones de estrés se ha encontrado, aislado, reproducido y cultivado cepas de *E. coli* que son capaces de sintetizar AS a partir de Glucosa, es decir estos microorganismos no son genéticamente modificados, producen este P.A. por medio de su metabolismo

secundario, se encontraron dos cepas de *E. coli* (anexo 7): PB12 y VH33, que fueron patentadas, una vez obtenida la cepa el proceso es relativamente sencillo y corto; en un biorreactor se inocula la bacteria en un medio de cultivo rico en glucosa y tras cierto tiempo (72 horas) se obtiene AS junto a otros productos de los metabolismos: primario y secundario de esta bacteria, posteriormente se aísla por métodos cromatográficos o HPLC, (Chandran et al. 2005; Hernández 2019).

2. **Conversión química del ácido shikímico en epóxido.**

3. **Conversión del epóxido en un ácido.**

Es un proceso altamente inflamable y tóxico para sus manipulantes, lo que hace que sea realizado en instalaciones adecuadas, con personal equipado y capacitado adecuadamente.

4. **Conversión química del ácido en el ingrediente farmacéutico activo (IFA):** La aziridina se transforma a Oseltamivir con una pureza buena de 99,7%(Kim et al. 2010).

5. **Mezcla, encapsulado y empaque:** el producto final es mezclado con excipientes, encapsulado y/o empaquetado para su posterior envío

Anexo 7: Taxonomía de Escherichia coli.

Tabla 2

Taxonomía de *Escherichia coli*

Dominio:	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase:	Gammaproteobacteria
Orden:	Enterobacterales
Familia:	Enterobacteriaceae
Género:	*Escherichia*
Especie:	*E. coli* (ESCHERICH, 1885)[1]

Elaboración: Propia

Fuente: (Chandran et al., 2005)

Anexo 8: Sitios de manufactura de Tamiflú por etapa de proceso.

- **Ácido Shikímico**: China, Francia, Alemania, Japón, Estados Unidos

- **Epóxido:** Alemania, India, Italia, Suiza, Estados Unidos

- **Ácido:** Bélgica, Alemania, Corea, Suiza, Estados Unidos

- **Ingrediente activo:** Suiza, Estados Unidos

- **Encapsulado:** Francia, Alemania, Japón, Suiza, Estados Unidos

Fuente:(Watson et al., 2009).

Anexo 9: Sucesos importantes del caso Roche-Tamiflú.

Línea de tiempo de sucesos o situaciones importantes (periodo 2005 – 2007).

		Situación	Ideas principales
Demanda	2005	Creación de una reserva de respuesta rápida.	Marzo, menos de 15 gobiernos tenían reservas.
			Roche dono 3000 millones de tratamientos, 21000 millones de pastillas de 75 mg, instalaciones Roche en Europa y Norteamérica
		Preocupación global	Jul, Los pedidos de reservas de gobiernos (son obligación a compra); único indicador de roche para producir con base a la predicción de la demanda
			No conformidad de la demanda por: Capacidad limitada, ubicación geográfica de platas de procesos, CT largo, y procesos complejos.
			Despacho de pedidos en base a fechas de ordenes fijas, ordenes tardías esperaban hasta un año, presionando a roche en valores y aprobaciones de regulación
			Cualquier cambio desde 0 implicaría tiempos de 2 a 3 años
			Oct, mayor pico de demanda, marketing prensa y preocupación ciudadana acerca de la ineficiencia de abasto por parte de Roche
			Pedido de producción de 200 millones de tratamientos (capacidad de Roche 50 millones/año), pedido a base de capacidad de producción de territorio (una pandemia implica transporte y fronteras cerradas).
		Respuesta de la cadena de suministros	Reserva de 20% de la población (6500 millones de habitantes), demandaría 1300 millones de tratamientos/año.
			Plan para 300 millones de tratamientos en 18 meses, más registro y disponibilidad a nivel mundial.
			Identificación de fuentes externas e internas para integración a la red, ajustes, modificación y transferencia de tecnología a estas fuentes (transferencia de tecnología duraba 12 a 18 meses y aprobación del gobierno 24 meses), la red estaba conformada por 12 entidades (5 de roche y 7 externas).
			Medidas de transporte para reducir el CT mediante transporte aéreo y postergación de producción de otros fármacos
			Nov, Roche revela detalles sobre proceso de producción, cuellos de botella, planes de expansión y filtros para selección de proveedores
M	2006		Roche cumplió con: (crear, registrar y probar la red) y (ejecutar un plan de producción para cumplir con los pedidos).
			La red o cadena se expandió a 28 entidades (8 de roche y 20 externas), los sitios de manifactura eran varios (Anexo 8).

		Nueva cadena de suministros	Dificultades en procesos 1 y 3, producía 2/3 de AS a partir de anís y 1/3 a partir de *E. coli* Tras escases del primero y amplios costos de procesos, roche opto por transferir el proceso a una industria de alimentos y el proceso 3 a otra industria adaptada adecuadamente para esto.
			Nov, Tenía una capacidad de 400 millones de tratamientos y venta en 100 países, (se manufacturaron 148 millones de tratamientos /2006) y un CT de 6 meses
Garantías	2006	Acceso	Roche determino los niveles objetivos de reservas de Tamiflú de algunos países y oscilaban entre un 5% y un 55%, adicional para el 2007, 35 países tenían planificaciones de crear reservas de un mínimo del 5 %.
			Abrió una sublicencia a 3 entidades: HEC y Shangay P de china y Hetero P. De India, pero sin ninguna responsabilidad de la producción; concedió una licencia para encapsulamiento a Aspen (Sudáfrica).
			Dono 2 millones de tratamientos para una segunda reserva de respuesta rápida, que se mantendrían en lugares estratégicos.
		Asequibilidad	Fue abordada por la fijación de precios de múltiples estratos; mientras que el Tamiflú para el tratamiento de la gripe estacional se vendía a un precio de €20 - €51 por secuencia de tratamiento (dependiendo del país de venta), el precio para cantidades de almacenamiento se fijaba en €15 para los países desarrollados y en €12 para los países de ingreso bajo y bajo medio. Como alternativa adicional, Roche vendía el ingrediente farmacéutico activo en polvo en €7,7 para los países desarrollados y €7 para los países de ingreso bajo y bajo medio
			Asimismo, Roche abordó los problemas de cobertura, en particular, dosificación y administración para niños de corta edad. Para enero de 2007 se había demostrado que el Tamiflú era eficaz para el tratamiento de esos niños (Anexo 4, Tabla 3). Roche había desarrollado tres formas alternativas de tratamiento para ellos: cápsulas de dosis más bajas que se podían abrir y poner en el agua o la comida, ingrediente farmacéutico activo y jarabe (Anexo 2).
Futuro	2007	Preparación	Ene, Roche había recibido y surtido ordenes para reserva por alrededor de 200 millones de tratamientos, los pendientes se surtieron a mediados del año
			Se esperaba una demanda solo para la gripe estacional (2007-2008) de 30 millones.
			2007, con su nivel de pedidos, no era probable que la demanda sobrepase la capacidad de producción de la red

Nota: Datos importantes para la resolución del problema
Elaboración: Propia
Fuente: (Watson et al., 2009).

Anexo 10:
Matriz de evaluación de alternativas según su aportabilidad a la problemática detectada

Matriz de Evaluación de Propuestas de solución				
Criterio	**Alternativas de Solución**			
	Propuesta A	**Propuesta B**	**Propuesta C**	**Todas las propuestas**
Ayuda a la mejora de la cadena de suministro	10	5	5	10
Disminuye CT	10	0	10	10
Recorta tiempos de producción	10	5	5	10
Elimina la posibilidad de un paro total de producción	0	10	0	10
Mejora procesos	5	0	10	10
Mejora la calidad de Tamiflú	10	0	0	10
Total	**35**	**10**	**30**	**60**

Nota: Se evaluará cada propuesta con una valoración de 0, 5 o 10, siendo 0 como ningún aporte, 5 como un aporte poco significativo y 10 como un aporte totalmente significativo, siendo 60 el puntaje más optimo, la mejor alternativa podría ser la que tenga un mayor puntaje.
Elaboración: Propia
Fuente: Propia.

Anexo 11:
Matriz de evaluación de alternativas de solución por costos

Matriz de Evaluación de Propuestas de solución por costos			
Criterio	**Alternativas de Solución**		
	Propuesta A	**Propuesta B**	**Propuesta C**
Costo de implementación	5	10	5
Costo de capacitación personal	5	0	10
Costo de fuerza laboral nuevo	0	10	5
Tiempo de implementación	5	10	10
Tiempo de Capacitación	5	0	10
Inversión justificable (retorno)	10	10	10
Total	**30**	**40**	**50**

Nota: Se evaluará cada propuesta con una valoración de 0, 5 y 10, siendo 0 como bajo, 5 como un aporte medio y 10 como un aporte alto, siendo 60 el puntaje más optimo, la mejor alternativa podría ser la que tenga un menor puntaje ya que tiene menos inversión y tiempo
Elaboración: Propia
Fuente: Propia.

Anexo 12:
Diagrama de 5 ¿Por qué? Del panorama general de Tamiflú

Problema	Pregunta 1	Respuesta 1	Pregunta 2	Respuesta 2	Pregunta 3	Respuesta 3	Pregunta 4	Respuesta 4	Pregunta 5	Respuesta 5	Pregunta 6	Respuesta 6	Resultado del análisis	Cambios a Realizar
Insatisfacción de la demanda de antiviral Tamiflú	¿Por qué no se satisface la demanda de Tamiflú?	Ciclo de producción largo	¿Por qué tengo un ciclo de producción largo	Proceso 1 largo. Extracción del ácido shikímico (AS) por vainas de Anís Estrella	¿Por qué es un proceso largo?	La obtención del P.A. depende de Material Vegetal	¿Por que depende del material vegetal?	Para utilizar el material vegetal como materia prima se usa proceso tradicional de físico- química farmacéutica	Es necesario utilizar este proceso	No, no es el único proceso para la obtención de P.A.	¿Por que no es necesario?	se puede remplazar por un proceso biotecnológico (síntesis por E. coli)	Realizar el proceso de obtención de AS por síntesis microbiana es decir un proceso sintético	CAMBIAR EL PROCESO 1 DE USAR MP DE ORIGEN VEGETAL A SÍNTESIS MICROBIANA
								La cantidad de AS recolectado depende de las condiciones de la planta	¿Qué condiciones de la planta determinan un mayor % de AS	Tipo de planta, estación, condiciones climáticas, plagas, crecimiento, horas/luz, etc.	¿Estas condiciones en que afectan?	Si la planta no tuvo todas las condiciones necesarias para un buen desarrollo, se requerirá mas toneladas de material vegetal para obtener AS	Realizar el proceso de obtención de AS por síntesis microbiana	
								Disposición de material vegetal depende de la temporada de la planta	¿Por qué depende de la temporada de la planta?	Hay temporadas del año en las cuales hay mas o menos material. Vegetal	¿En que afecta que haya mas o menos material vegetal?	En que si crece la demanda, necesito mas material vegetal	No depender del material vegetal como materia prima ya que su oferta es muy variable	
								Áreas de cultivo grandes	¿Por qué depende de áreas grande de cultivo?	Porque es un árbol y necesita de grandes espacios	¿Estos espacios pueden ser compartidos?	No, tienen que ser exclusivamente de este cultivo	No depender del material vegetal como materia prima ya que su cultivo demanda grandes espacios	
								Solo se da en ciertas regiones del planeta	¿Por qué solo se da en ciertas regiones del planeta	Tipo de planta, estación, condiciones climáticas, plagas, crecimiento, horas/luz, etc.	¿Estas condiciones en que afectan?	Si la planta no tuvo todas las condiciones necesarias para un buen desarrollo, se requerirá mas toneladas de material vegetal para obtener P.A.	Realizar el proceso de obtención de AS por síntesis microbiana	
								Al ser plantas necesitan mucha mano de obra en el ciclo de vida de la planta	¿En el ciclo de vida de la planta es necesario que exista personas?	En todos, ya que si la planta crece a condiciones optimas su porcentaje de P.A. será mayor	¿Cómo afecta un mayor numero de mano de obra?	Mientas mas personas intervengan en el proceso mas caro es el costo de producción	Realizar el proceso 1 por vía sintética reduciría el numero de mano de obra a el necesario en una planta	
								El procesamiento de material vegetal es largo y de muchos subprocesos	¿Se pueden simplificar subprocesos?	No, porque son procesos o subprocesos que necesitan acondicionamiento	¿Qué se puede hacer para simplificar el proceso y sus pasos?	Estos procesos son preestablecidos e irremplazables	Sustituir el proceso por uno mas simple, rápido y seguro	
				Proceso 3 largo. Conversión química del epóxido a	¿Por qué es un proceso largo?	Proceso químico, altamente peligroso	¿Por qué es peligroso?	Es altamente explosivo y toxico	¿Se puede remplazar el proceso?	No, pero si se puede terceriza este proceso a entidades capacitadas estructuralmente y con personal apto para este proceso	¿Se podría implementar plantas propias de este proceso?	No, la transferencia tecnológica y la implementación de infraestructura adecuado tardaría 2 años	Terceriza completamente el proceso 3 a prestadores capacitados	TERCERIZAR PROCESO 3
				Proceso 5 largo. Mezcla, encapsulado y empaque	¿Por qué es un proceso largo?	Porque es un proceso simple que en el diseño de las plantas no fue priorizado	¿Por qué es simple? ¿Se puede automatizar?	Porque los procesos pueden ser automatizados y son proceso básicos farmacéuticos	¿Se puede remplazar el proceso?	No, se puede remplazar pero si se puede crear nuevos centros de encapsulación automáticos	¿El costo de implementación es alto?, ¿La trasferencia de tecnología es demorosa?	No, se necesitaría equipos comunes y nada costosos de la industria farmacéutica	Terceriza el proceso 5 que es solo un proceso mecánico y que puede ser hecho automáticamente	TERCERIZAR EL PROCESO 5
				Movimiento entre procesos (transporte marítimo, aéreo, férreo o terrestre)	¿Por qué hay movimientos entre procesos?	Los procesos están en distintos países	¿Por que están en distintos países?	Tienen procesos descentralizados dependiendo de cada uno	¿Son necesarios tantos movimientos entre procesos?	Si, porque las plantas están en diferentes países, por lo tanto el movimiento entre fronteras es largo	En que procesos se podría eliminar estos movimientos	Unificando el proceso 1, 2 y 3 en el mismo país	**Realizar el nuevo proceso 1 en los países del proceso 2**	IMPLEMENTAR PROCESO 1 EN PAÍSES DEL PROCESO 2, USANDO MAQUINARIA DEL PROCESO 3
				Diseño de plantas	¿Cuál es la capacidad de las plantas?	55 millones de tratamientos	¿Alcanza para satisfacer la demanda?	No, necesito una capacidad de producción de 200 millones	¿Es factible ampliar las plantas para una mejor producción?	No, porque es inversión alta, después la demanda no será la misma y tendré desperdicio de espacios, trasferencia de tecnología de 18-24 meses	¿Se podría implantar nuevas plantas de producción?	No de todos los procesos pero si de el mas costoso o el mas largo para así poder minimizar CTA.	Implementar plantas para realizar el proceso de obtención de AS por síntesis microbiana	

		Capacidad de producción limitada	¿Por qué tengo capacidad de producción limitada	Patentes	¿Por qué afectan las patentes a la producción?	Tamiflú esta protegido por muchas patentes y la competencia no puede fabricarlo	¿En que afecta que nadie lo pueda reproducir?	En caso de darse una pandemia y no poder satisfacer la demanda, se necesita quien ayude a hacer la producción deseada	¿Se pude realizar licencias para producción del fármaco en caso de emergencia?	Si, pero operativamente no es una buena solución ya que Roche tiene mas del 90% de participación en el mercado	¿Cómo se podría evitar el emitir licencias del fármaco y quedarnos con toda la participación del mercado?	Acortando los tiempos de producción eliminando cuellos de botella	Acortar CTA. para no dar licencias de	
				Pronostico de demanda poco acertado	¿En que afecta un mal pronostico de demanda a mi capacidad limitada?	En que si la demanda hubiera sido prevista con mas antelación se podría tomar decisiones antes	¿Es necesario que el pronostico de demanda sea acertado para tomar decisiones?	Si porque en base a la demanda puedo calcular y programar mi producción, acortar o alargar CTA., prevenir capacidad de producción limitada y en el caso d e ser necesario poder implementar nueva infraestructura y facilitar la transferencia de tecnología				Realizar un correcto	
				Materia prima escaza	¿Por qué tengo materia prima escaza?	Porque es material vegetal y su disponibilidad esta directamente a factores	¿Qué factores intervienen en la disposición del material vegetal (Anís estrella)	Tipo de planta, estación, condiciones climáticas, plagas, crecimiento, horas/luz, etc.	¿Estas condiciones en que afectan?	Si la planta no tuvo todas las condiciones necesarias para un buen desarrollo, se requerirá mas toneladas de material vegetal para obtener P.A.	¿Se puede remplazar el Anís estrella por otra planta ?	No, el acido shikimico es exclusivo del Anís estrella	Realizar el proceso de obtención de AS por síntesis microbiana	
				Falta de tecnología y automatización	¿Es la tecnología un causante de producción limitada?	Si porque mientras menos tecnología disponga, los procesos y sus subprocesos son mas lentos o necesitan mas mano de obra	¿Se puede transferir tecnología a ciertos procesos?	Si como el proceso 1. (cambio de obtención de P.A. de origen vegetal a origen sintético o tercerización de proceso 3 con prestadores de servicio capacitado	¿Se puede automatizar procesos?	Si, el proceso 1 puede realizarse por biorreactores Bach y el proceso 5 de encapsulado puede ser totalmente automatizado	¿Al trasferir tecnología y automatizar los procesos mencionados mejoraría la capacidad de producción y aun así tener rentabilidad	Si, ya que el proceso 1 es demasiado largo, tradicional y costoso; el proceso 5 es un cuello de botella y al mejorarlos o cambiarlos definitivamente aumentaría mi capacidad de producción sin invertir mucho y obteniendo rentabilidad en mis operaciones	Trasferir tecnología al proceso 1,3 y automatizar el proceso 5	
		Deficiencia en CdA	¿Por qué tengo una deficiencia en mi cadena de abastecimiento	**Posible cierre de fronteras por pandemia**	¿Por qué nos afecta el cierre de fronteras?	Descentralización de procesos de fabricación	¿Qué procesos están lejos?	Los 5 procesos se encuentran en distintos países	¿Por qué tengo descentralizados los procesos?, ¿se pueden centralizar ?	Por estrategias de producción, si pero el costo de implementación de infraestructura y transferencia de tecnología es alto	¿Se pude centralizar ciertos procesos?	Si, si se centraliza el proceso 1 con el 2 ya que voy a implementar totalmente el proceso 1	**Realizar el nuevo proceso 1 en los países del proceso 2**	
						Capacidad de producción limitada	¿En que afecta la calidad de producción limitada?	No tengo stock necesario para satisfacer la demanda	¿Al no tener stock afecto mi CdA	Si, sin producto que ofrecer mi cadena de abastecimiento se encuentra desequilibrada, desaprovechada y sin productividad			Acortar CTA. para agilitar mi CdA	
						Necesito distribuir a todo el mundo	¿Por qué se necesita distribuir a todo el mundo?	Por una posible pandemia y la necesidad de crear reservas de respuesta rápidas	¿Si se cierran las fronteras que tipos de transporte se cerrarían?	Todos menos el transporte aéreo, siempre existen vuelos	¿Es factible y rentable solo usar ese transporte?	Para materia prima no, pero para producto terminado si, porque es pequeño y el flete costaría menos	Distribuir Tamiflú al todo el mundo vía aérea	

Nota: El porqué de toda la problemática que envuelve a la insatisfacción de la demanda de Tamiflú
Elaboración: Propia.
Fuente: Propia.