



Universidad del Desarrollo
Facultad de Ingeniería

ADOPCIÓN DE PHARMA 4.0 EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE
LITERATURA Y PROPUESTA DE HOJA DE RUTA PARA
CHILE

DANIEL EMILIO VIDAL ROJAS

PROFESOR GUÍA: MAURICIO VARAS, PhD

PROYECTO DE GRADO PRESENTADO A LA FACULTAD DE INGENIERÍA DE LA
UNIVERSIDAD DEL DESARROLLO PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER
EN INGENIERIA INDUSTRIAL Y SISTEMAS

SANTIAGO – CHILE

2025



Universidad del Desarrollo
Facultad de Ingeniería

**ADOPCIÓN DE PHARMA 4.0 EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA:
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA Y PROPUESTA DE HOJA DE
RUTA PARA CHILE**

Por: DANIEL EMILIO VIDAL ROJAS

Proyecto de Grado presentado a la Comisión integrada por los profesores:

PROFESORES GUÍA: Mauricio Varas, PhD (UDD)

PROFESOR INTEGRANTE 1: César Sandoval, PhD

PROFESOR INTEGRANTE 2: Osvaldo Benavente, MIIS

PROFESOR INTEGRANTE 3:

Para completar las exigencias del Grado de Magíster en Ciencias de la Ingeniería en
la Universidad del Desarrollo de Chile

Diciembre, 2025

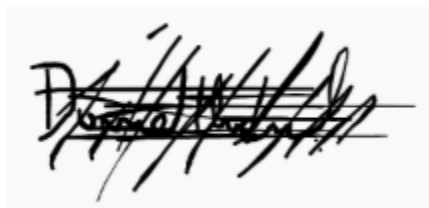
Santiago, Chile

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Por medio de la presente, declaro que el trabajo titulado **ADOPCIÓN DE PHARMA 4.0 EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA Y PROPUESTA DE HOJA DE RUTA PARA CHILE**, que presento a la Universidad del Desarrollo, es de mi autoría y no ha sido publicado previamente ni se encuentra en proceso de evaluación o consideración para publicación bajo otra filiación.

En igual sentido, declaro que el trabajo de tesis y su contenido, son originales y que todos los datos y referencias a trabajos ya publicados con anterioridad han sido debidamente identificados, referenciados o citados en el documento, y que estas citas han sido incluidas en las referencias bibliográficas. Afirmo, asimismo, que los materiales presentados no se encuentran protegidos por derechos de autor; y en caso de que así lo estuvieran, me hago responsable de cualquier litigio o reclamo relacionado con la violación de derechos de propiedad intelectual, exonerando de toda responsabilidad a la Universidad del Desarrollo.

Finalmente, me comprometo a no someter este trabajo, a consideración en ninguna revista o congreso para publicación sin contar con la aprobación y haber pasado el debido proceso de revisión en Universidad del Desarrollo. En caso de que un artículo sea aprobado para su publicación, autorizo a la Universidad del Desarrollo a incluir dicho artículo en sus revistas, y a reproducirlo, editarlo, distribuirlo, exhibirlo y comunicarlo en el país y en el extranjero, por medios impresos, electrónicos, Internet o cualquier otro medio, para propósitos científicos y sin fines de lucro.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Daniel Emilio Vidal Rojas', written over a light gray rectangular background.

DANIEL EMILIO VIDAL ROJAS

Firma

*Dedicado a don Luis
Avelin: Hombre humilde, trabajador,
inteligente, e ímpoluto, que me enseñó
que la excelencia no grita, sino, que es
silenciosa, y, con una sonrisa en forma
de resiliencia y servicio al prójimo.*

AGRADECIMIENTOS

En las siguientes líneas deseo expresar mis agradecimientos a todos mis mentores que, en diversas etapas formativas, me inspiraron a luchar con pasión, tenacidad y perseverancia, empujando mis límites y mostrándome que la mejora continua, es más que un tópico teórico, sino que una forma de vida la cual cada día, podemos encarnar.

Individualizando a las personas, en primera instancia debo agradecer al director del programa, nuestro profesor Héctor Valdés, PhD, que me entrevisto y acepto en el programa. Él fue también quien me alentó cuando mis circunstancias personales y laborales se volvieron complejas, y me dio las instancias para poder cumplir con el calendario académico. También agradezco su guía en esta etapa final de gestación del trabajo de grado. Probablemente sin su empujón no hubiera logrado ver la luz al final del camino.

También quisiera agradecer a mis compañeros de estudio en el MIIS, que son Pablo Ramos, José Jiménez y Matías Guerrero, con los cuales iniciamos esta aventura sacrificando valiosas horas con nuestras familias, amistades y mascotas, apoyándonos en largas jornadas de estudio y compartiendo experiencias de vida y laborales. En este tiempo algunos quedaron sin empleo, otros se han cambiado e incluso uno de mis colegas fue padre; es precioso ver como en poco tiempo como nuestras vidas cambian. Hemos pasado experiencias vividas a pesar de la lejanía de nuestras heterogéneas realidades.

A continuación, quiero agradecer a mi mama, Clara Rojas, a mi tía Patricia Rojas, y a mi tío Rene Sandoval. Mi mama me enseñó la importancia de luchar sin descanso, sin rendirme y sin retroceder frente a los entornos mas hostiles que he conocido. Mi tía, me enseñó la importancia del sacrificio como forma de amar, y, como forma de honrar a nuestros seres queridos, porque el amor obedece a las leyes de la energía. Finalmente, honrar a mi tío Rene, hombre modesto de pocas palabras, que, con las mínimas herramientas, ejercía la virtud, sin pedir nada y sin excusas.

Agradecer a Claudia Lerner, Yelda Morales, y Constanza Hernandez. Gracias Cony por darme la oportunidad de probarme y crecer en Abbott, mi primera casa farmacéutica. Gracias, Claudia por enseñarme el valor de la ética, la política y la estrategia, y, finalmente gracias Yelda por mostrarme la escuela de la precisión, del trabajo arduo y de la resistencia frente a la alta presión.

Finalmente, este trabajo también fue inspirado por mi futura esposa, y por mis futuros hijos, porque la idea de la superación se basa también, en lograr cierto éxito y compartirlo, porque la vida es desafiante, y, este sacrificio, lo hice pensando en brindarles mayor comodidad y mayores oportunidades.

ADOPCION DE PHARMA 4.0 EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: REVISION SISTEMATICA DE LITERATURA Y PROPUESTA DE HOJA DE RUTA PARA CHILE

DANIEL EMILIO VIDAL ROJAS

Bajo la supervisión del profesor Mauricio Varas, PhD, en la Universidad del Desarrollo

Resumen

La industria farmacéutica enfrenta una presión progresiva por mejorar la eficiencia, trazabilidad y calidad de productos que ofrece a la población mediante la adopción de Pharma 4.0, especialmente en un país emergente como Chile. En este contexto, el objetivo de este estudio es sintetizar críticamente la evidencia disponible sobre la implementación de Pharma 4.0 a nivel internacional e identificar oportunidades de mejora y lineamientos estratégicos para nuestro país. Se realizó una revisión sistemática de literatura de corte transversal sobre 49 artículos originales publicados entre 2018 y 2025, vinculados a la adopción de Pharma 4.0 en la industria farmacéutica. La información se analizó mediante estadística descriptiva y análisis de contenido temático, junto con oportunidades de mejora proyectables para nuestro país. Los resultados muestran una producción concentrada en Europa y Asia, un fuerte énfasis en Inteligencia Artificial, aprendizaje automático, tecnologías PAT, enfoques QbD, manufactura continua, trazabilidad avanzada y gestión de datos masivos en la nube. La principal conclusión es que Chile dispone de una ventana de oportunidad para diseñar una hoja de ruta por fases hacia Pharma 4.0, que articule políticas públicas, desarrollo regulatorio, inversión en infraestructura digital y fortalecimiento de competencias en datos e innovación, acompañada de estudios piloto que evalúen impacto operativo, regulatorio y sanitario.

PALABRAS CLAVE: Pharma 4.0, transformación digital, manufactura continua, cadena de suministro farmacéutica, inteligencia artificial.

HIGHLIGHTS

ADOPCIÓN DE PHARMA 4.0 EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA: REVISION SISTEMATICA DE LITERATURA Y PROPUESTA DE HOJA DE RUTA PARA CHILE

DANIEL EMILIO VIDAL ROJAS

- Sintetiza la evidencia internacional sobre Pharma 4.0 y propone lineamientos para Chile.
- Presenta una síntesis bilingüe (español/inglés) de conceptos y hallazgos clave sobre Pharma 4.0.
- Revisa 49 estudios sobre Pharma 4.0 y su adopción en la industria farmacéutica.
- Europa y Asia concentran la evidencia, con énfasis en IA, PAT, QbD y trazabilidad digital.
- Chile cuenta con una ventana estratégica para avanzar hacia Pharma 4.0 por fases.

Tabla de contenido

1	Introducción.....	8
1.1	Evolución de los enfoques productivos, de calidad y de datos	8
1.2	Digitalización de la cadena de suministro y trazabilidad avanzada	8
1.3	Capacidades organizacionales, madurez digital y contexto de países emergentes	9
1.4	Necesidad de una síntesis crítica y proyección estratégica para Chile	9
1.5	Industria farmacéutica 4.0 (Pharma 4.0): Novedad, propuesta y contribución.....	9
1.6	Objetivos de la investigación.....	10
2	Metodología	11
2.1	Unidad de análisis.....	12
2.2	Extracción de información.....	12
2.3	Categorías de análisis.....	12
2.4	Síntesis y análisis de datos.....	13
3	Resultados	14
3.1	Caracterización bibliométrica descriptiva y mapeo de conceptos clave	14
3.2	Síntesis temática	23
3.3	Discusión de resultados	27
4	Conclusiones	32
	Referencias bibliográficas.....	34
	Anexo 1: Revisión de plagio	38
	39	
	Anexo 2: Figuras adicionales explicativas de la investigación	40
	40	
	Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación, cribado y selección de los artículos incluidos en la revisión.....	40
	<i>Fuente: Elaboración propia</i>	40
	41	
	Figura 5. Hoja de ruta por etapas hacia la adopción de Pharma 4.0 en Chile.....	41
	<i>Fuente: Elaboración propia</i>	41
	Anexo 3: Glosario de términos técnicos y acrónimos.....	42

1 Introducción

La industria farmacéutica enfrenta una presión progresiva por mejorar la eficiencia, la trazabilidad y la calidad de los medicamentos que entrega a la población, en un contexto marcado por exigencias regulatorias estrictas, cadenas de suministro globalizadas y una creciente sensibilidad sanitaria frente a fallas de calidad y continuidad de abastecimiento (Arden et al., 2021; Reinhardt et al., 2020). En este escenario, el paradigma Pharma 4.0 ha emergido como una respuesta estratégica orientada a integrar digitalización, automatización y analítica avanzada en los procesos de manufactura, control de calidad y gestión logística, extendiendo los principios de Industria 4.0 a un sector altamente regulado y crítico para la salud pública (Hariry et al., 2022; Manzano & Langer, 2018).

No obstante, la literatura muestra que la adopción de Pharma 4.0 se desarrolla de manera heterogénea a nivel internacional, con diferencias significativas entre regiones, tipos de industria y niveles de madurez tecnológica. Mientras algunas economías han avanzado hacia arquitecturas productivas altamente digitalizadas, otras continúan operando con sistemas fragmentados, baja integración de datos y limitada automatización, lo que genera brechas persistentes entre las mejores prácticas internacionales y la realidad de países emergentes (Arief et al., 2022; Zaman et al., 2024).

1.1 Evolución de los enfoques productivos, de calidad y de datos

Desde una perspectiva operativa, los estudios convergen en que el núcleo técnico de Pharma 4.0 se encuentra en la evolución de los enfoques de calidad y producción, particularmente en la integración de Quality by Design (QbD), Process Analytical Technology (PAT) y manufactura continua. Estas aproximaciones permiten una comprensión más profunda de los procesos, reducen la variabilidad y facilitan la transición desde esquemas reactivos de control hacia modelos predictivos basados en datos (Barenji et al., 2019; Nagy et al., 2022).

El avance de estas estrategias se ha visto reforzado por el uso creciente de inteligencia artificial, aprendizaje automático y analítica avanzada, que permiten modelar relaciones complejas entre parámetros críticos de proceso y atributos críticos de calidad, apoyar decisiones operativas y optimizar el desempeño productivo en tiempo real (Honti et al., 2024; Liu et al., 2024). Sin embargo, la evidencia también señala que el valor de estas tecnologías depende fuertemente de la calidad de los datos, la integración entre sistemas y la existencia de marcos de validación y gobernanza adecuados, especialmente en entornos regulados (Das et al., 2024; Chen et al., 2023).

1.2 Digitalización de la cadena de suministro y trazabilidad avanzada

Más allá del ámbito estrictamente productivo, Pharma 4.0 se proyecta de manera creciente hacia la cadena de suministro farmacéutica. Tecnologías como la serialización, los sistemas Track & Trace, el Internet de las Cosas (IoT) y las soluciones basadas en blockchain han sido propuestas como mecanismos para mejorar la trazabilidad, reducir el riesgo de falsificación y aumentar la visibilidad end-to-end de los flujos logísticos (Chiacchio et al., 2019; Sardjono et al., 2023).

La literatura evidencia que estas herramientas contribuyen a fortalecer la seguridad del paciente y la resiliencia de la cadena, particularmente frente a escenarios de interrupción y alta incertidumbre (Saha et al., 2022; Schneikart et al., 2024). No obstante, también se identifican limitaciones relevantes asociadas a la interoperabilidad entre actores, los costos de implementación y la ausencia de estrategias integradas, lo que refuerza la necesidad de enfoques sistémicos, graduales y coordinados (Kostrzewski et al., 2022; Debnath et al., 2023).

1.3 Capacidades organizacionales, madurez digital y contexto de países emergentes

Un hallazgo transversal de la literatura es que la adopción efectiva de Pharma 4.0 no depende únicamente de la disponibilidad tecnológica, sino que también de un conjunto de capacidades organizacionales que incluyen liderazgo, cultura de mejora continua, competencias en datos, integración Lean 4.0 y alineación estratégica entre áreas productivas, de calidad y regulatorias (McDermott et al., 2024; Tetteh et al., 2024). En ausencia de estas condiciones, las iniciativas de digitalización tienden a fragmentarse en proyectos piloto con impacto limitado.

En países de ingreso medio, como Chile, estas dinámicas se ven condicionadas por brechas de madurez digital, restricciones de inversión, heterogeneidad productiva y marcos regulatorios en evolución, lo que plantea desafíos adicionales para la adopción de Pharma 4.0 (Adhikari et al., 2022; Phiri et al., 2025). En este contexto, resulta particularmente relevante identificar oportunidades de mejora y adaptación que permitan avanzar hacia modelos digitales de manera progresiva y contextualizada, evitando la transferencia acrítica de soluciones desarrolladas en entornos con mayores capacidades estructurales.

1.4 Necesidad de una síntesis crítica y proyección estratégica para Chile

A pesar del creciente volumen de estudios sobre Pharma 4.0, la evidencia disponible se encuentra dispersa entre múltiples áreas (manufactura, calidad, cadena de suministro y tecnologías específicas), con una escasa integración que permita traducir el conocimiento acumulado en lineamientos estratégicos para contextos nacionales concretos (Ding, 2018; Barenji et al., 2024). Esta fragmentación dificulta la formulación de hojas de ruta coherentes, especialmente en países que buscan iniciar o acelerar procesos de transformación digital en la industria farmacéutica.

En este marco, esta revisión permite sintetizar críticamente la evidencia disponible e identificar convergencias, divergencias y brechas de conocimiento, con el fin de proyectar oportunidades de mejora adaptadas al contexto nacional. En particular, el análisis de 49 investigaciones publicadas entre 2018 y 2025 ofrece una base para explorar cómo las brechas de madurez digital, las capacidades organizacionales y la adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0 condicionan la eficiencia operativa, el cumplimiento regulatorio y la capacidad de innovación del sector farmacéutico. Finalmente, estos hallazgos contribuyen a la formulación de una hoja de ruta por etapas que articule políticas públicas, desarrollo regulatorio, inversión en infraestructura digital y fortalecimiento de competencias en datos e innovación.

En consecuencia, este estudio realiza una revisión sistemática de la literatura (2018–2025) sobre Pharma 4.0 en la industria farmacéutica, integrando análisis descriptivo y análisis temático de contenido, con el propósito de sintetizar la evidencia internacional y proponer una hoja de ruta por etapas para Chile. Dado que la evidencia empírica en América Latina es limitada, este estudio adopta una perspectiva internacional para identificar prácticas, tecnologías y condiciones habilitantes transferibles, y a partir de ellas derivar oportunidades y lineamientos adaptados al contexto chileno.

1.5 Industria farmacéutica 4.0 (Pharma 4.0): Novedad, propuesta y contribución

Considerando la realidad expuesta y la revisión bibliográfica realizada, resulta pertinente formular la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo inciden las brechas de madurez digital, las capacidades organizacionales y la adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0 en el desempeño (eficiencia y capacidad de innovación) del sector farmacéutico en América Latina, con

especial énfasis en Chile?

Esta pregunta se sustenta en la motivación del presente trabajo: comprender por qué la industria farmacéutica chilena avanza de manera relativamente lenta en su transformación digital y qué factores explican la distancia entre las mejores prácticas internacionales y la realidad nacional. La literatura reciente sugiere que, en América Latina, la fragmentación de sistemas, las limitaciones de infraestructura tecnológica y la escasez de capital humano especializado restringen la adopción efectiva de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0, particularmente en países de ingreso medio donde la heterogeneidad productiva, las presiones regulatorias y la baja integración de datos condicionan el avance hacia modelos de manufactura más eficientes, trazables e innovadores.

En este contexto, se propone un estudio orientado a analizar cómo interactúan determinantes estructurales del sistema farmacéutico, capacidades organizacionales e iniciativas tecnológicas asociadas a Pharma 4.0 en la configuración de procesos productivos, de calidad y de gestión regulatoria, con especial atención al caso chileno.

La contribución del estudio radica en desarrollar un marco analítico integrador que permita caracterizar brechas de adopción de Pharma 4.0, reconocer patrones organizacionales y tecnológicos asociados a mejores desempeños y, a partir de la evidencia revisada, proponer lineamientos estratégicos ajustados a las particularidades productivas, regulatorias y tecnológicas de países de ingreso medio. En este sentido, la investigación aporta evidencia relevante para fortalecer la modernización de los sistemas de manufactura, calidad y cadena de suministro farmacéutica, promoviendo una integración digital progresiva y el desarrollo de capacidades que incrementen la eficiencia, la robustez operativa y la resiliencia del sector en Chile.

1.6 Objetivos de la investigación

En este contexto, el objetivo de este trabajo es analizar, a partir de la evidencia internacional disponible, cómo las brechas de madurez digital, las capacidades organizacionales y la adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0 se relacionan con la eficiencia operativa, el cumplimiento regulatorio y la capacidad de innovación, derivando oportunidades y lineamientos para América Latina con énfasis en Chile.

Los objetivos específicos son:

- Caracterizar la producción científica reciente sobre Pharma 4.0 entre 2018 y 2025, describiendo la distribución de las investigaciones según el año de publicación, región y continente de origen, área temática y tipo de estudio.
- Identificar las principales tecnologías habilitadoras y propuestas de implementación de Pharma 4.0, analizando sus aplicaciones en manufactura, calidad y cadena de suministro, así como las fortalezas, debilidades y factores críticos de éxito reportados en la literatura revisada.
- Formular oportunidades de mejora y lineamientos estratégicos para Chile, proponiendo elementos de una hoja de ruta por etapas hacia Pharma 4.0 que articule políticas públicas, desarrollo regulatorio, inversión en infraestructura digital y fortalecimiento de capacidades en datos, innovación y automatización.

2 Metodología

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura sobre Pharma 4.0 en la industria farmacéutica. El análisis se basa en 49 artículos originales publicados entre 2018 y 2025, relacionados con la adopción de Pharma 4.0 y de tecnologías/prácticas de Industria 4.0 en manufactura, aseguramiento de calidad, cadena de suministro y gestión organizacional y regulatoria.

La búsqueda bibliográfica se efectuó entre octubre y noviembre de 2025, siguiendo una lógica alineada con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), en las bases Scopus, Web of Science y ScienceDirect, incorporando Google Scholar como fuente complementaria. Se utilizaron combinaciones booleanas de palabras clave en inglés, tales como (“Pharma 4.0” OR “pharmaceutical industry 4.0” OR “pharmaceutical 4.0” OR “smart pharma”) AND (“manufacturing” OR “continuous manufacturing” OR “process analytical technology” OR “quality by design” OR “pharmaceutical supply chain” OR “logistics” OR “data integrity”), restringiendo la búsqueda a artículos revisados por pares, en inglés o español, con texto completo disponible.

En una primera etapa se identificaron 110 registros; tras eliminar 30 duplicados, se evaluaron 80 títulos y resúmenes y luego se revisaron 75 textos completos aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos en la sección 2.1. El corpus final de 49 artículos corresponde, por tanto, a todos los estudios que cumplieron simultáneamente dichos criterios y pudieron ser accedidos íntegramente. Algunos trabajos potencialmente relevantes quedaron fuera por falta de acceso a texto completo o por no abordar de forma suficiente el foco de Pharma 4.0, lo que se reconoce como una limitación. No obstante, a partir de cierto punto los nuevos estudios replicaban patrones temáticos y metodológicos ya presentes, por lo que el conjunto resultó suficientemente robusto y manejable para caracterizar el estado del arte e informar lineamientos para el caso chileno. El flujo detallado de identificación, cribado y selección se resume en la Figura 4 (anexo 2), que adapta el formato PRISMA para transparentar el proceso seguido.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión. Se consideraron elegibles los artículos que cumplieran con: (i) ser artículos originales (empíricos o analíticos) revisados por pares; (ii) estar publicados entre 2018 y 2025; (iii) estar disponibles en texto completo y accesibles en formato digital; (iv) estar escritos en español o inglés; y (v) abordar de manera explícita Pharma 4.0 y/o la aplicación de tecnologías y enfoques de Industria 4.0 al sector farmacéutico (manufactura, aseguramiento de calidad, trazabilidad, cadena de suministro, capacidades organizacionales o gestión regulatoria).

Criterios de exclusión. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, comentarios, notas de opinión y documentos sin acceso a texto completo o sin relación directa con Pharma 4.0.

Adicionalmente, es preciso señalar que este corpus se definió combinando pertinencia temática (en relación directa con Pharma 4.0 en manufactura, calidad, cadena de suministro y gestión organizacional) y disponibilidad de texto completo en bases académicas de acceso abierto. Durante la búsqueda se identificaron estudios potencialmente relevantes que no pudieron ser incorporados por estar tras barreras de pago o sin acceso íntegro, lo que representa una limitación que ahora se reconoce explícitamente. Para mitigar este sesgo, se priorizaron trabajos recientes, de distintas regiones y con enfoques metodológicos complementarios, buscando conformar una base de evidencia lo más robusta y representativa posible para los fines del análisis.

2.1 Unidad de análisis

La unidad de análisis corresponde a los 49 artículos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Cada artículo se consideró una unidad autónoma de evidencia conceptual, metodológica y aplicada sobre Pharma 4.0 en distintos contextos (por ejemplo, industria farmacéutica y biotecnológica, laboratorios clínicos y no clínicos, organizaciones CDMO, cadenas de suministro farmacéuticas y marcos de gestión/política sectorial), permitiendo construir una visión integradora del estado de desarrollo internacional y proyectar oportunidades de mejora para Chile.

2.2 Extracción de información

Los artículos se revisaron en texto completo y se registraron en una hoja de extracción con variables bibliográficas y analíticas. Se recopilaron, al menos, los siguientes campos:

- Año de publicación.
- Origen geográfico (país/región/continente).
- Afiliación institucional de los autores.
- Palabras clave.
- Área temática.
- Tipo de estudio.

Adicionalmente, se aplicaron preguntas directrices para orientar el análisis de contenido:

- ¿Cuál es el tema central de los trabajos?
- ¿Cuál es la unidad de análisis?
- ¿Qué metodología o marco metodológico se aplicó en la investigación?
- ¿En qué contexto, sector o región se desarrolló esta investigación?
- ¿Cuál es la estrategia desde la industria 4.0 para la manufactura farmacéutica recomendada en el trabajo?
- ¿Cuáles son los principales resultados expresados por el estudio?
- ¿Cuáles son las restricciones o debilidades de las propuestas consideradas?
- ¿Cuáles son las fortalezas de las propuestas consideradas?
- ¿Cuáles son las principales conclusiones o recomendaciones que se presentan en el artículo?
- ¿Cuáles son las oportunidades de mejora a evaluar para Chile que pueden inferirse desde este trabajo?

2.3 Categorías de análisis

Para la síntesis se definieron categorías para describir y clasificar la evidencia:

- a) Año de publicación. 2018–2025.
- b) Áreas temáticas (ejes de clasificación). Se consideraron cinco ejes:
 1. Industria farmacéutica 4.0 y transformación digital: incluye trabajos que definen el

concepto, proponen hojas de ruta, modelos de madurez, análisis de brechas y perspectivas estratégicas del sector farmacéutico en la cuarta revolución industrial.

2. Tecnologías emergentes habilitadoras: Agrupa estudios centrados en inteligencia artificial, *machine learning*, *deep learning*, Big Data, internet de las cosas (IoT), blockchain, gemelos digitales y sistemas Track & Trace como núcleos tecnológicos de Pharma 4.0.
 3. Aseguramiento de calidad y manufactura farmacéutica: Reúne investigaciones sobre manufactura farmacéutica continua, operaciones unitarias (mezclado, granulación, compresión, secado, tamizado, encapsulación, recubrimiento, entre otras), tecnología analítica de procesos (PAT), diseño desde la calidad (QbD), integridad de datos y control de calidad en línea o en tiempo real.
 4. Logística, sostenibilidad y cadena de suministro: Incluye trabajos sobre *Pharmaceutical Supply Chain* (PSC), serialización, trazabilidad, logística inteligente, economía circular, retorno de envases y desempeño sostenible de la cadena.
 5. Capital humano y gestión organizacional: Comprende estudios sobre Lean 4.0, competencias digitales, liderazgo y compromiso de la alta dirección, cultura organizacional, modelos de *digital leveling* y gestión del cambio, para la adopción de la industria farmacéutica 4.0.
- c) Tipo de estudio. Diseños cualitativos, cuantitativos, mixtos y revisiones/estudios analíticos, según lo reportado por cada artículo.

Adicionalmente, es importante señalar como breve paréntesis que para facilitar la lectura y la comprensión de los acrónimos técnicos utilizados a lo largo del documento, se incluye en el Anexo 3 un Glosario de acrónimos y siglas relacionados con Pharma 4.0 e Industria 4.0.

2.4 Síntesis y análisis de datos

La evidencia se sintetizó mediante dos estrategias complementarias:

1. Estadística descriptiva, para caracterizar la producción científica (distribución por año, origen geográfico, área temática y tipo de estudio).
2. Análisis de contenido temático, para identificar patrones, convergencias y brechas respecto de tecnologías habilitadoras, capacidades organizacionales y desafíos regulatorios.

Finalmente, los hallazgos se integraron para derivar oportunidades de mejora y proponer elementos de una hoja de ruta por etapas hacia Pharma 4.0 para Chile, articulando políticas públicas, desarrollo regulatorio, inversión en infraestructura digital y fortalecimiento de capacidades en datos, innovación y automatización.

La lista completa de artículos es la siguiente: Adhikari *et al.*, 2022; Anthwal *et al.*, 2024; Arden *et al.*, 2021; Arief *et al.*, 2022; Avinash *et al.*, 2022; Barenji *et al.*, 2019; Barenji *et al.*, 2024; Bhat *et al.*, 2025; Bose, n.d.; Bounab *et al.*, 2025; Chen *et al.*, 2023; Chiacchio *et al.*, 2019; Das *et al.*, 2024; Debnath *et al.*, 2023; Ding, 2018; Djunaedi, 2019; Durá *et al.*, 2023; Han *et al.*, 2019; Hariry *et al.*, 2022; Hole *et al.*, 2021; Honti *et al.*, 2024; Huanbutta *et al.*, 2024; Inuwa *et al.*, 2022; Iqbal *et al.*, 2025; Jaspers *et al.*, 2021; Joshi *et al.*, n.d.; Kostrzewski *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024; Malheiro *et al.*, 2023; Manzano & Langer, 2018; McDermott *et al.*, 2024; Nagy *et al.*, 2022; Nagy *et al.*, 2023; Ntamo *et al.*, 2022; Phiri *et al.*, 2025; Reinhardt *et al.*, 2020; Saha *et al.*, 2022; Sardjono *et al.*, 2023; Schneikart *et al.*, 2024; Seoane-Viano *et al.*, 2023; Sierra Espinel & Suarez Barón, 2025; Silva *et al.*, 2020; Steinwandter *et al.*, 2019; Tetteh *et al.*, 2024; Tetteh-Caesar *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025; Wu *et al.*, 2023; Zai *et al.*, 2025; Zaman *et al.*, 2024.

3 Resultados

3.1 Caracterización bibliométrica descriptiva y mapeo de conceptos clave

En este apartado se presentan los resultados descriptivos de la revisión sistemática. Por razones de espacio, se incluye únicamente la información más relevante para este artículo.

De los 49 artículos analizados en la presente revisión, el 44,9% fueron publicados en Europa, seguido de Asia y América con un 38,8% y un 10,2%, siendo la mayor proporción de estos artículos publicada en el periodo comprendido entre los años 2022 y 2025, como se evidencia en la Tabla N°1. Ésta, también, confirma el carácter emergente y reciente de la temática Pharma 4.0. Los años previos (2018–2021) agrupan 11 trabajos (22,4 %) y tres artículos no reportan claramente su año de publicación. Esta distribución respalda que el campo se encuentra en fase de consolidación, con una aceleración en los últimos años.

Tabla N ° 1: Distribución de las investigaciones analizadas según continente de origen y año de publicación

Año de Publicación	America		Asia		Europa		Mixto		Africa	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2018	0	0.0	1	2.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0
2019	0	0.0	2	4.1	2	4.1	0	0.0	0	0.0
2020	0	0.0	0	0.0	2	4.1	0	0.0	0	0.0
2021	0	0.0	1	2.0	2	4.1	0	0.0	0	0.0
2022	1	2.0	4	8.2	4	8.2	0	0.0	0	0.0
2023	1	2.0	5	10.2	2	4.1	0	0.0	0	0.0
2024	1	2.0	2	4.1	5	10.2	2	4.1	1	2.0
2025	2	4.1	4	8.2	1	2.0	0	0.0	0	0.0
s/n	0	0.0	0	0.0	3	6.1	0	0.0	0	0.0
Total	5	10.2	19	38.8	22	44.9	2	4.1	1	2.0

Fuente: Elaboración propia.

La Figura N°1 presenta la distribución de las 49 publicaciones científicas estudiadas sobre Industria Farmacéutica 4.0, clasificadas según sus conceptos clave. En ésta se observa una fuerte concentración en Industria 4.0 e Industria farmacéutica 4.0, con un 16% y un 10% del total respectivamente, lo que sugiere que el foco dominante en la literatura es la digitalización integral de la manufactura farmacéutica. En un segundo nivel aparecen inteligencia artificial e inteligencia artificial aplicada a la industria farmacéutica (con un 8% cada una), seguidas por conceptos emergentes como manufactura continua, economía circular, blockchain, gemelos digitales y sistemas de trazabilidad, aunque señalados con menor frecuencia.

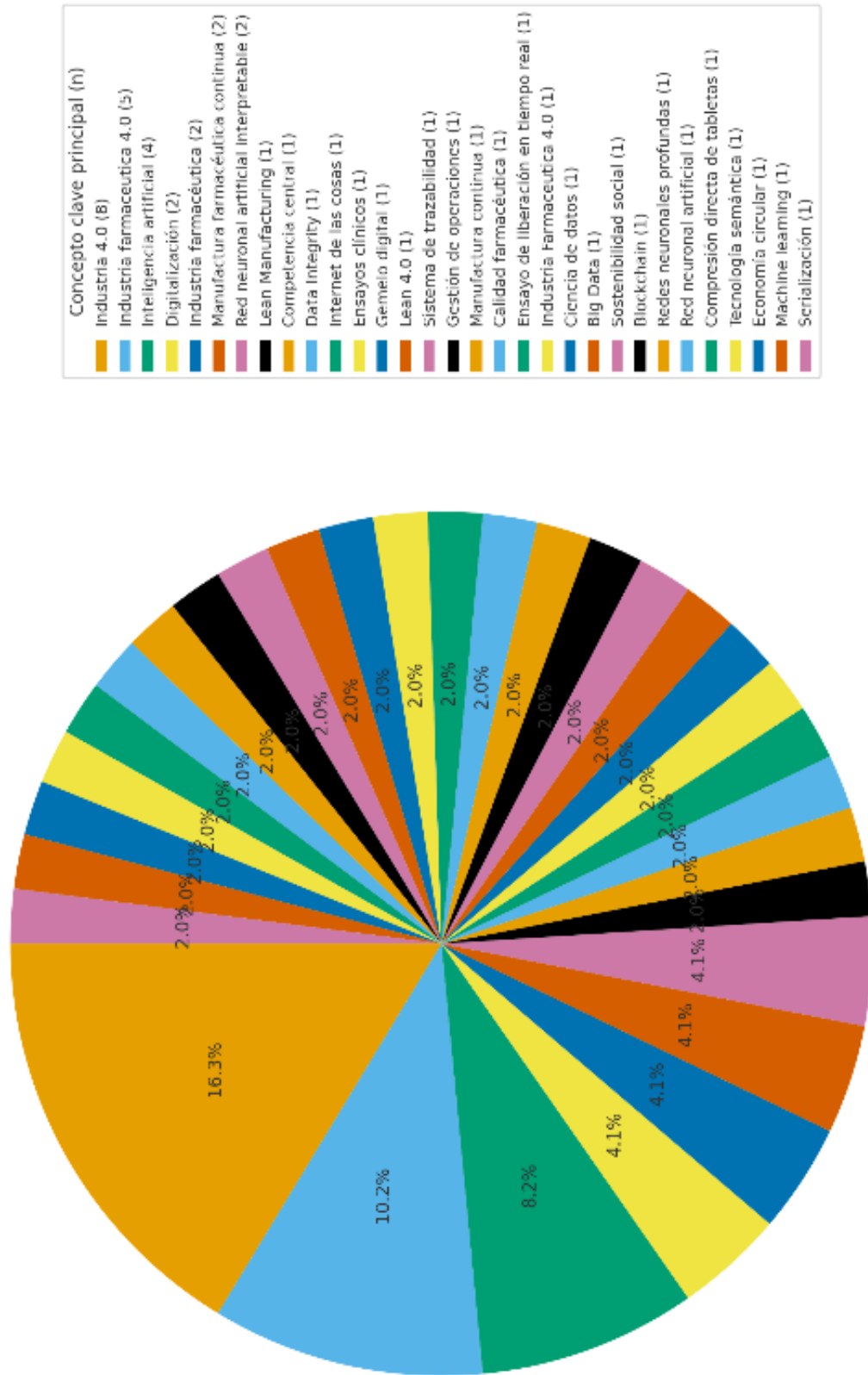


Figura 1: Distribución de investigaciones según conceptos claves.

Fuente: Elaboración propia.

Por otra parte, la Figura N°2 expone la distribución de las 49 investigaciones según el país/región asociada al estudio y el concepto clave principal. Se observa una fuerte concentración de aportes en Europa y Asia, con presencia recurrente del Reino Unido, India, Alemania, Suiza y China, además de varios trabajos en colaboración multinacional (barras con más de un país asignado). Esta concentración sugiere que el desarrollo de la Industria Farmacéutica 4.0 se encuentra liderado por polos académico-industriales específicos. En cada barra, los distintos colores evidencian la diversidad temática (inteligencia artificial, Big Data, manufactura continua, trazabilidad, sostenibilidad, entre otros), mostrando que los países con mayor producción científica cubren un espectro más amplio de conceptos tecnológicos vinculados a Pharma 4.0 además de generar mayor cantidad de publicaciones.

Adicionalmente, la Figura 3 muestra un mapa de calor que cruza países asociados a los estudios con los conceptos clave agrupados. Se observa una concentración de contribuciones en torno a inteligencia artificial y ciencia de datos (inteligencia artificial / machine learning / deep learning) e Industria farmacéutica 4.0, especialmente en Reino Unido, Estados Unidos, India y China, donde la intensidad de color refleja mayores frecuencias. Los países europeos (Alemania, Suiza, España, Portugal, Italia) destacan en trabajos sobre calidad y asuntos regulatorios, trazabilidad y Track & Trace, mientras que varias economías emergentes (India, Bangladesh, Indonesia, Pakistán) aportan con mayor fuerza en cadena de suministro, sostenibilidad y logística. Para América Latina, la baja presencia evidencia un espacio amplio para que Chile desarrolle investigación aplicada en manufactura continua, ciencia de datos y cadenas farmacéuticas digitales.

Además, en la Tabla 2, que se expone en la página siguiente, se observan patrones claros al cruzar país/región con foco tecnológico y contexto. En el set revisado, el bloque más frecuente se concentra en IA y ciencia de datos aplicada a problemas de formulación, PAT/QbD y funciones de calidad, junto con trabajos que discuten el marco general de Pharma 4.0. También se repiten temas de integridad del dato y cumplimiento (Quality 4.0, documentación y gestión de Big Data) y de manufactura avanzada, como manufactura continua, control avanzado y gemelos digitales. Por otro lado, en cadena de suministro destacan trazabilidad (Track & Trace), sostenibilidad y desempeño logístico, con presencia de tecnologías como analítica y blockchain.

Por región, se observa que en Europa aparecen con más fuerza estudios asociados a calidad, regulación y trazabilidad, además de aplicaciones industriales en manufactura y mantenimiento digital. En cambio, en varias economías emergentes la literatura se enfoca más en la adopción práctica: barreras, factores críticos de éxito, madurez digital y enfoques como Lean 4.0, especialmente en contextos de supply chain sostenible. En conjunto, esto sugiere un desarrollo en dos planos: uno tecnológico-operacional y otro organizacional-de escalamiento.

Finalmente, la evidencia localizada en América Latina es limitada dentro del conjunto, lo que abre una oportunidad para que Chile aporte con investigación aplicada en planta, especialmente en manufactura continua, Quality 4.0 basada en datos (PAT + analítica/IA), integridad de datos en GMP y trazabilidad digital en la cadena farmacéutica (véase Tabla 2).

Tabla N^o 2: Características principales de los estudios incluidos en la revisión

N ^o	Autor/año	País/región	Tipo de estudio	Área temática	Tecnologías foco	Contexto	Hallazgo clave en una frase
1	Seoane-Viano et al., 2023	Reino Unido, España y Alemania	Estudio de caso/terreno	Calidad y cumplimiento	PAT, Impresión 3D	Calidad	Demuestra la factibilidad de manufactura descentralizada de medicamentos impresos 3D con control de calidad asociado.
2	Silva et al., 2020	Portugal	Estudio de caso/terreno	Pharma 4.0 (general)	IoT/IIoT	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
3	Zaman et al., 2024	Bangladesh	Marco/Modelo propuesto	Gestión de adopción y estrategia	Tecnologías II.0 (general)	Gestión/estrategia	Prioriza barreras críticas para guiar hojas de ruta de implementación de Pharma 4.0 en países en desarrollo.
4	Wang et al., 2025	China	Marco/Modelo propuesto	IIoT y desarrollo	IA/ML/DL	IIoT	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
5	Bhat et al., 2025	India	Revisión (estado del arte)	Manufactura y operaciones	IA/ML/DL	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
6	Schneikart et al., 2024	Austria	Marco/Modelo propuesto	Cadena de suministro y logística	Tecnologías II.0 (general)	Cadena de suministro	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
7	Wu et al., 2023	Suiza y China	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Semántica/Ontologías	Mantenimiento	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
8	Adhikari et al., 2022	Emiratos Árabes Unidos e India	Artículo conceptual/aplicado	Cadena de suministro y logística	Tecnologías II.0 (general)	Cadena de suministro	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
9	Bounab et al., 2025	Finlandia	Marco/Modelo propuesto	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
10	Chen et al., 2023	Estados Unidos	Estudio de caso/terreno	Manufactura y operaciones	Gemelo digital, Big Data/Arquitectura de datos	Manufactura	Propone integrar y gobernar datos de proceso como base para control, optimización y escalamiento de manufactura continua.
11	Joshi et al., s/f	India	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	IA/ML/DL, Big Data/Arquitectura de datos	General	Discute consideraciones de arquitectura, gobernanza y cumplimiento para gestionar Big Data en manufactura farmacéutica.
12	Nagy et al., 2022	Hungría	Revisión (estado del arte)	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL, PAT	Calidad	Muestra que modelos de IA interpretables permiten predecir y explicar variabilidad del proceso para apoyar decisiones en Pharma 4.0.
13	Sierra Espinel et al., 2025	Colombia	Marco/Modelo propuesto	Cadena de suministro y logística	IA/ML/DL	Cadena de suministro	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
14	Za et al., 2025	Indonesia	Artículo conceptual/aplicado	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
15	Huanbunta et al., 2024	Tailandia	Marco/Modelo propuesto	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
16	Debnath et al., 2023	Bangladesh	Artículo conceptual/aplicado	Gestión de adopción y estrategia	Tecnologías II.0 (general)	Gestión/estrategia	Identifica factores críticos (tecnología, capacidades y gestión) que condicionan la implementación de IIoT y la sostenibilidad en la cadena.
17	Durá et al., 2023	España, Portugal e Irlanda	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Blockchain	Manufactura	Propone blockchain para fortalecer trazabilidad y/o integridad/originalidad de datos en entornos farmacéuticos.
18	Djunaedi, 2019	Indonesia	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	Tecnologías II.0 (general)	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
19	Das et al., 2024	Estados Unidos	Artículo conceptual/aplicado	Calidad y cumplimiento	IoT/IIoT, PAT, Gemelo digital, Big Data/Arquitectura de datos	Calidad	Discute consideraciones de arquitectura, gobernanza y cumplimiento para gestionar Big Data en manufactura farmacéutica.
20	Reinhardt et al., 2020	Irlanda	Revisión (estado del arte)	IIoT y desarrollo	Tecnologías II.0 (general)	IIoT	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
21	Barenji et al., 2019	Turquía	Marco/Modelo propuesto	Calidad y cumplimiento	PAT, QbD, CPS	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
22	Steinwandter et al., 2019	Austria	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	IA/ML/DL, IoT/IIoT, CPS	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
23	Hole et al., 2021	Noruega	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Tecnologías II.0 (general)	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
24	Han et al., 2019	Estados Unidos	Artículo conceptual/aplicado	Calidad y cumplimiento	PAT, Gemelo digital	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.

Fuente: Elaboración propia.

Continuación de la Tabla N^o 2: Características principales de los estudios incluidos en la revisión

N ^o	Autor/año	País/región	Tipo de estudio	Área temática	Tecnologías foco	Contexto	Hallazgo clave en una frase
25	Honti et al., 2024	Hungría	Experimental / datos de proceso	Manufactura y operaciones	IA/ML/DL	Manufactura	Muestra que modelos de IA interpretables permiten predecir y explicar variabilidad del proceso para apoyar decisiones en Pharma 4.0.
26	Malheiro et al., 2023	Portugal	Marco/Modelo propuesto	Manufactura y operaciones	IA/ML/DL, Gemelo digital	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
27	Henry et al., 2022	Turquía y Reino Unido	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	Tecnologías IA, 0 (general)	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
28	Manzano et al., 2018	España	Artículo conceptual/aplicado	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL, Big Data/Arquitectura de datos	Calidad	Discute consideraciones de arquitectura, gobernanza y cumplimiento para gestionar Big Data en manufactura farmacéutica.
29	Kostrzewski et al., 2022	Polonia	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Tecnologías IA, 0 (general)	Manufactura	Evalúa rentabilidad/ROI de soluciones IA, 0 en fábricas de blíster bajo supuestos productivos y de inversión.
30	Isperis et al., 2021	Alemania y Suiza	Experimental / datos de proceso	Manufactura y operaciones	Tecnologías IA, 0 (general)	Manufactura	Cuantifica cómo excipientes y condiciones de proceso afectan desempeño de muestreo de mezclado batch vs. continuo.
31	Sardjono et al., 2023	Indonesia	Artículo conceptual/aplicado	Cadena de suministro y logística	Track & Trace / Trazabilidad	Cadena de suministro	Destaca que Track & Trace mejora visibilidad y control en la cadena, pero exige integración de datos extremo a extremo.
32	Tetteh-Caesar et al., 2024	Reino Unido e India	Revisión (estado del arte)	Pharma 4.0 (general)	Lean 4.0	General	Muestra que Lean 4.0 genera mejoras cuando se integra con digitalización y gestión del cambio.
33	Ardan et al., 2021	Estados Unidos	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Tecnologías IA, 0 (general)	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
34	Ntamo et al., 2022	Reino Unido	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Gemelo digital	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
35	Anthwal et al., 2024	India y Arabia Saudita	Revisión (estado del arte)	Manufactura y operaciones	Gemelo digital	I+D	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
36	Nagy et al., 2023	Hungría	Experimental / datos de proceso	Calidad y cumplimiento	IA/ML/DL, QbD	Calidad	Muestra que modelos de IA interpretables permiten predecir y explicar variabilidad del proceso para apoyar decisiones en Pharma 4.0.
37	Mirhash et al., 2022	India	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	IoT/IoT	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
38	Iqbal et al., 2025	China y Pakistán	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	IA/ML/DL	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
39	Tetteh et al., 2024	Suecia, Reino Unido e India	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	Lean 4.0	Manufactura	Evidencia que el compromiso de la alta dirección es clave para capturar beneficios de Lean 4.0 en manufactura farmacéutica.
40	Arief et al., 2022	Indonesia	Artículo conceptual/aplicado	Gestión de adopción y estrategia	Tecnologías IA, 0 (general)	Gestión/estrategia	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
41	Bose, s/f	India	Artículo conceptual/aplicado	Manufactura y operaciones	IA/ML/DL	Manufactura	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
42	McDermott et al., 2024	Irlanda, Noruega, Reino Unido e India	Estudio de caso/terreno	Gestión de adopción y estrategia	Tecnologías IA, 0 (general)	Gestión/estrategia	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
43	Ding, 2018	Reino Unido	Revisión (estado del arte)	Cadena de suministro y logística	Tecnologías IA, 0 (general)	Cadena de suministro	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
44	Liu et al., 2024	China	Artículo conceptual/aplicado	Calidad y cumplimiento	PAT, Auto-optimización	Calidad	Revisa cómo PAT y algoritmos de auto-optimización habilitan control y mejora continua en manufactura farmacéutica automatizada.
45	Barenj et al., 2024	Reino Unido, Turquía, Estados Unidos y Taiwan	Revisión (estado del arte)	Calidad y cumplimiento	PAT, QbD	Calidad	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
46	Inuwa et al., 2022	India	Artículo conceptual/aplicado	Pharma 4.0 (general)	Tecnologías IA, 0 (general)	General	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
47	Saha et al., 2022	Catar e India	Empírico	Cadena de suministro y logística	Tecnologías IA, 0 (general)	Cadena de suministro	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.
48	Chiacchio et al., 2019	Italia	Artículo conceptual/aplicado	Cadena de suministro y logística	Blockchain, Track & Trace / Trazabilidad	Cadena de suministro	Propone blockchain para fortalecer trazabilidad y/o integridad/originalidad de datos en entornos farmacéuticos.
49	Phiri et al., 2025	Marruecos	Marco/Modelo propuesto	Gestión de adopción y estrategia	Tecnologías IA, 0 (general)	Gestión/estrategia	Sintetiza oportunidades y desafíos para adoptar Pharma 4.0, destacando requisitos de datos, capacidades y alineamiento regulatorio.

Fuente: Elaboración propia.

3.2 Síntesis temática

3.2.1 ¿Cuál es el tema central de los trabajos?

En conjunto, una proporción importante de los estudios se articula en torno a la configuración de la industria farmacéutica 4.0 (Pharma 4.0 o P4.0) como marco para digitalizar procesos a lo largo del ciclo de vida del medicamento, con énfasis en manufactura, aseguramiento de calidad y cadena de suministro. Mediante tecnologías como IA, IoT, gemelos digitales, analítica de Big Data y fabricación aditiva, se exploran nuevos modelos de producción, control de calidad y trazabilidad. En este sentido, el tema predominante es la transición desde plantas y cadenas de suministro tradicionales hacia sistemas ciberfísicos más autónomos, interconectados y robustos desde el punto de vista regulatorio (Arden *et al.*, 2021; Hariry *et al.*, 2022; Manzano & Langer, 2018; Anthwal *et al.*, 2024; Huanbutta *et al.*, 2024; Bhat *et al.*, 2025; Steinwandter *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2024; Seoane-Viano *et al.*, 2023; Malheiro *et al.*, 2023).

De manera complementaria, una parte relevante del corpus problematiza las condiciones organizacionales, regulatorias y de infraestructura que posibilitan o bloquean dicha transformación. Se analizan barreras y factores críticos de éxito en países desarrollados y emergentes, el rol del liderazgo y la cultura, la madurez digital de las organizaciones y las competencias del capital humano. Paralelamente, se estudia cómo marcos regulatorios basados en principios GxP (Buenas Prácticas regulatorias) y ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate y atributos adicionales de la integridad de datos) son reinterpretados a la luz de arquitecturas de datos en la nube, blockchain y analítica avanzada, evidenciando tensiones entre innovación, integridad de datos y cumplimiento normativo (Adhikari *et al.*, 2022; Debnath *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2020; McDermott *et al.*, 2024; Tetteh *et al.*, 2024; Phiri *et al.*, 2025; Ding, 2018; Das *et al.*, 2024; Durá *et al.*, 2023; Chiacchio *et al.*, 2019; Zai *et al.*, 2025; Zaman *et al.*, 2024).

Desde el punto de vista académico, los trabajos aportan marcos conceptuales y modelos de referencia para la adopción de Pharma 4.0, instrumentos de medición de preparación y desempeño, y estudios de caso que demuestran factibilidad técnico-económica y regulatoria. Metodológicamente, articulan revisiones sistemáticas, análisis bibliométricos, métodos multicriterio, modelos de ecuaciones estructurales, aprendizaje automático y experimentación piloto en plantas reales. Esta diversidad consolida un campo interdisciplinario donde ingeniería, ciencias farmacéuticas, gestión y ciencia de datos se integran en torno a la fábrica farmacéutica inteligente y la cadena de suministro 4.0 (Ding, 2018; Barenji *et al.*, 2024; Debnath *et al.*, 2023; Saha *et al.*, 2022; Tetteh-Cesar *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2023; Zaman *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2025; Honti *et al.*, 2024; Sierra Espinel & Suárez Barón, 2025; Ntamo *et al.*, 2022).

Finalmente, los trabajos proyectan un cambio de paradigma hacia sistemas farmacéuticos más resilientes, sostenibles y centrados en el paciente, abordando manufactura flexible, personalización terapéutica, economías circulares y cadenas de suministro transparentes. Se identifican lagunas en interoperabilidad semántica, gobernanza de datos, estandarización, formación avanzada y evaluación de impacto en salud pública. En consecuencia, se plantea como agenda futura el diseño de gemelos digitales regulatoriamente aceptables, la integración profunda entre Pharma 4.0 y Healthcare 4.0, y la generación de evidencia cuantitativa sobre beneficios, riesgos y equidad en contextos de alta y baja renta (Inuwa *et al.*, 2022; Saha *et al.*, 2022; Schneikart *et al.*, 2024; Djunaedi, 2019; Ding, 2018; Malheiro *et al.*, 2023; Anthwal *et al.*, 2024; Adhikari *et al.*, 2022).

3.2.2 ¿Cuál es el objeto de estudio?

En los 49 artículos analizados, el objeto de estudio se centra en el paradigma Pharma 4.0 (la integración de digitalización y automatización en manufactura farmacéutica) y su despliegue a lo

largo del ciclo de vida del medicamento. Se examinan tecnologías como inteligencia artificial (IA), internet de las cosas (IoT), tecnología analítica de procesos (PAT), el diseño basado en la calidad (QbD) y gemelos digitales, aplicadas al desarrollo de formulaciones, manufactura continua, control de calidad, trazabilidad y logística. Coexisten aproximaciones centradas en casos de uso muy específicos (como, por ejemplo: blísteres, mezclado continuo, líneas de granulación, printlets) con visiones holísticas que conceptualizan fábricas inteligentes, cadenas de suministro extendidas y ecosistemas Healthcare/Pharma 4.0 (Arden *et al.*, 2021; Nagy *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024; Jaspers *et al.*, 2021; Seoane-Viano *et al.*, 2023; Malheiro *et al.*, 2023; Bounab *et al.*, 2025; Steinwandter *et al.*, 2019; Anthwal *et al.*, 2024).

Otro eje temático sitúa el sujeto de estudio en los factores organizacionales, humanos e institucionales que condicionan la adopción de Industria 4.0 (I4.0) y P 4.0. Se analizan percepciones gerenciales, competencias del capital humano, cultura organizacional, liderazgo, compromiso de la alta dirección y madurez digital en múltiples geografías, junto con barreras y factores críticos de éxito en economías emergentes. Asimismo, se exploran la sostenibilidad de la cadena de suministro farmacéutica, la logística circular y la integridad de datos, incorporando blockchain y soluciones de serialización. Persisten brechas entre el potencial teórico de estas tecnologías y su despliegue efectivo, en particular en pequeñas y medianas empresas reguladas (Silva *et al.*, 2020; Arief *et al.*, 2022; Tetteh *et al.*, 2024; Tetteh-Caesar *et al.*, 2024; Adhikari *et al.*, 2022; Debnath *et al.*, 2023; Djunaedi, 2019; Saha *et al.*, 2022; Sardjono *et al.*, 2023; Chiacchio *et al.*, 2019; Durá *et al.*, 2023).

En términos académicos, el corpus muestra alta densidad metodológica y contribuye a consolidar un campo interdisciplinario. Se emplean modelos multicriterio, análisis de ecuaciones estructurales, métodos Delphi, estudios cuantitativos, revisiones sistemáticas tipo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) y experimentación en plantas piloto y hospitales, además de prototipos de gemelos digitales, algoritmos de auto-optimización y marcos semánticos. Estas aproximaciones generan escalas de medición, arquitecturas de datos, marcos de gobernanza e instrumentos diagnósticos de madurez P4.0. La originalidad radica en adaptar herramientas de I4.0 a los requerimientos GxP (buenas prácticas regulatorias), integrando cumplimiento regulatorio, integridad de datos y gestión de riesgos con analítica avanzada, automatización y control autónomo (Ding, 2018; Barenji *et al.*, 2024; Debnath *et al.*, 2023; Zaman *et al.*, 2024; Zai *et al.*, 2025; Wu *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2025; Honti *et al.*, 2024; Sierra Espinel & Suárez Barón, 2025; Ntamo *et al.*, 2022).

Las proyecciones teóricas y prácticas posicionan el sujeto de estudio como un sistema sociotécnico complejo que reconfigura la calidad farmacéutica, la eficiencia operacional y la personalización terapéutica. Se sugieren líneas futuras en evaluación longitudinal de desempeño de fábricas inteligentes, integración plena de QbD (diseño basado en la calidad), PAT (tecnología analítica de procesos) y liberación en tiempo real en arquitecturas en la nube, y coevolución entre competencias humanas y sistemas de IA explicable. También se vislumbran agendas de investigación sobre interoperabilidad, ciberseguridad, gobernanza de datos en entornos multinorma y modelos de negocio para cadenas de suministro sostenibles. El campo demanda marcos de referencia globalmente armonizados y evidencia cuantitativa robusta del impacto de P4.0 (Nagy *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2023; Steinwandter *et al.*, 2019; Das *et al.*, 2024; Inuwa *et al.*, 2022; Phiri *et al.*, 2025; Arden *et al.*, 2021).

3.2.3 ¿Qué metodología o marco metodológico se aplicó en la investigación?

En el conjunto de investigaciones se observa un núcleo metodológico fuertemente anclado en revisiones de literatura y marcos conceptuales. Se identifican revisiones narrativas y críticas, junto con revisiones sistemáticas de la literatura (SLR, por sus siglas en inglés) que aplican protocolos estructurados, en algunos casos bajo el marco PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses). Estas se combinan con análisis bibliométricos/cienciométricos para mapear la producción científica y derivar modelos teóricos sobre Pharma 4.0, gobernanza de datos y la configuración de fábricas inteligentes y cadenas de suministro farmacéuticas digitalizadas (Ding, 2018; Barenji *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2025; Reinhardt *et al.*, 2020).

En paralelo, se despliega un conjunto robusto de metodologías de apoyo a la decisión y medición organizacional. Se emplean métodos Delphi para consensuar barreras y competencias, junto con marcos multicriterio como ISM (Interpretive Structural Modelling) y MICMAC (Matriz de Impactos Cruzados cuya multiplicación se aplica a una clasificación) y el Bayesian Best–Worst Method (Best–Worst Method bayesiano) para priorizar factores críticos. Las encuestas estructuradas se analizan mediante PLS-SEM (Partial Least Squares Structural Equation Modeling) y otras variantes de modelamiento de ecuaciones estructurales, generando escalas validadas y modelos explicativos sobre adopción de Pharma 4.0, sostenibilidad y desempeño organizacional (Debnath *et al.*, 2023; Zaman *et al.*, 2024; Adhikari *et al.*, 2022; Saha *et al.*, 2022; Tetteh *et al.*, 2024; Arief *et al.*, 2022).

Un tercer bloque metodológico corresponde a estudios de caso de ingeniería, experimentación y ciencia de datos aplicada. Se diseñan y validan arquitecturas digitales, gemelos de proceso y marcos Cyber-Physical-based based Process Analytical Technology en plantas piloto, integrando control avanzado, diseño de experimentos automatizado y gemelos digitales. En paralelo, se aplican metodologías de ciencia de datos y QbD retrospectivo, entrenando modelos de aprendizaje automático y profundo sobre datos industriales para predecir atributos críticos, optimizar procesos continuos y desarrollar sistemas explicables de soporte a decisiones en manufactura y cadena de suministro (Barenji *et al.*, 2019; Ntamo *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2023; Honti *et al.*, 2024; Nagy *et al.*, 2023; Nagy *et al.*, 2022; Steinwandter *et al.*, 2019; Seoane-Viano *et al.*, 2023; Malheiro *et al.*, 2023).

La combinación de revisiones rigurosas, marcos multicriterio, encuestas estructurales y casos de ingeniería configura un paisaje metodológico híbrido que articula teoría, modelamiento y validación empírica. Esta diversidad abre líneas futuras como estudios longitudinales y multinivel sobre madurez digital, integración de gemelos digitales con marcos regulatorios, estandarización de métricas para evaluar impacto de Pharma 4.0 y generación de repositorios abiertos de datos industriales. Metodológicamente, se perfila la necesidad de diseños mixtos más integrados que conecten evidencia conceptual, ensayos piloto y resultados clínicos y logísticos en contextos regulados heterogéneos (Debnath *et al.*, 2023; Barenji *et al.*, 2024; Phiri *et al.*, 2025; McDermott *et al.*, 2024; Ding, 2018; Silva *et al.*, 2020; Inuwa *et al.*, 2022).

3.2.4 ¿En qué contexto, sector o región se desarrolló esta investigación?

Las investigaciones se distribuyen en un mosaico geográfico amplio que combina estudios empíricos en Europa, América, Asia y África con revisiones de alcance explícitamente global. Fábricas y plantas piloto en Alemania, Suiza, Italia, Irlanda, Reino Unido y centros reguladores asociados a la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense anclan el discurso en contextos altamente regulados, mientras universidades de Estados Unidos, Finlandia, Hungría y Portugal consolidan la manufactura continua, y, el control avanzado. En paralelo, múltiples revisiones conceptuales y cienciométricas adoptan una perspectiva global sobre la adaptación farmacéutica de la Industria 4.0, sin restringirse a una región específica (Arden *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2020; Reinhardt *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2019; Ntamo *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2024; Wu *et al.*, 2023; Barenji *et al.*, 2024).

Un rasgo distintivo es la centralidad de economías emergentes como Bangladesh, India, Indonesia, Pakistán, Tailandia y Ghana, donde la Industria 4.0 y Pharma 4.0 se investigan como palancas de competitividad y autosuficiencia. Estos trabajos abordan barreras, competencias y madurez digital en cadenas de suministro farmacéuticas nacionales y sectores como genéricos, vacunas y productos

herbales. Tal énfasis contrasta con la relativa ausencia de estudios empíricos en América Latina, más allá del caso hospitalario en Colombia, configurando una laguna territorial relevante para futuras investigaciones comparadas (Adhikari *et al.*, 2022; Debnath *et al.*, 2023; Djunaedi, 2019; Arief *et al.*, 2022; Avinash *et al.*, 2022; Saha *et al.*, 2022; Tetteh *et al.*, 2024; Sierra Espinel & Suárez Barón, 2025).

Sectorialmente, los estudios se despliegan desde la manufactura de formas sólidas orales, bioprocesos y non-biological complex drugs hasta la logística farmacéutica, la cadena de suministro hospitalaria y el control de calidad químico y microbiológico. Se documentan contextos específicos como CDMO (Contract Development and Manufacturing Organizations), plantas “lighthouse” y fabricantes concretos de genéricos, oftálmicos o comprimidos de colesterol, junto con laboratorios no clínicos bajo GLP (Good Laboratory Practice) y GDP (Good Distribution Practice). Esta diversidad sectorial refuerza la validez externa de los marcos de Pharma 4.0 al ser probados en escenarios industriales heterogéneos (Malheiro *et al.*, 2023; Jaspers *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2024; Ntamo *et al.*, 2022; Schneikart *et al.*, 2024; Saha *et al.*, 2022; Sardjono *et al.*, 2023; Zai *et al.*, 2025; Bounab *et al.*, 2025; Bhat *et al.*, 2025).

Académicamente, la combinación de contextos regulados de alta renta y ecosistemas industriales de países en desarrollo permite contrastar trayectorias de adopción tecnológica, capacidades institucionales y brechas de infraestructura. Ello habilita la formulación de marcos conceptuales y guías de implementación transferibles, pero también revela vacíos empíricos en regiones clave y en la interfaz con sistemas de salud. Como proyección, se vislumbra la necesidad de estudios multicéntricos y comparativos Norte/Sur, de análisis longitudinales de madurez digital y de investigaciones que integren evidencia de desempeño clínico, logístico y ambiental bajo el paraguas de Pharma 4.0 (Ding, 2018; Inuwa *et al.*, 2022; Phiri *et al.*, 2025; McDermott *et al.*, 2024; Silva *et al.*, 2020; Debnath *et al.*, 2023; Saha *et al.*, 2022).

3.2.5 ¿Cuál es la estrategia desde la industria 4.0 para la manufactura farmacéutica recomendada en el trabajo?

Las estrategias convergen en concebir una manufactura farmacéutica data céntrica, continua y fuertemente sensorizada, donde la Industria 4.0 se operacionaliza mediante inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático (Machine Learning), aprendizaje profundo (Deep Learning), Tecnologías Analíticas de Proceso y enfoques de Quality by Design. Se promueve sustituir procesos batch por líneas continuas, apoyadas en modelos predictivos, soft-sensors, pruebas de liberación en tiempo real (Real Time Release Testing) y gemelos digitales, con el objetivo de optimizar parámetros críticos, reducir variabilidad, desperdicios y tiempos de ciclo, y reforzar simultáneamente la robustez regulatoria (Arden *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2024; Nagy *et al.*, 2022; Honti *et al.*, 2024; Nagy *et al.*, 2023; Steinwandter *et al.*, 2019; Malheiro *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2025).

En un nivel arquitectónico, la estrategia se despliega como ecosistemas ciberfísicos basados en sistemas ciberfísicos (CPS), Internet de las Cosas (IoT), nubes público/privadas y data lakes, que integran equipos de planta, sistemas de control (distribuidos y de supervisión, control y adquisición de datos), historiadores, laboratorios, sistemas MES (Manufacturing Execution System) y ERP (Enterprise Resource Planning). Marcos como CPbPAT (PAT basadas en CPS), DQCIS (Data Quality Centric Information System) y gemelos digitales industriales articulan control avanzado, mantenimiento predictivo, automatización del control de calidad 4.0 y protección de la integridad de datos mediante blockchain y ciberseguridad inspirada en marcos NIST (National Institute of Standards and Technology), configurando fábricas inteligentes trazables y auditables “by design” (Barenji *et al.*, 2019; Steinwandter *et al.*, 2019; Das *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2023; Durá *et al.*, 2023; Chiacchio *et al.*, 2019; Barenji *et al.*, 2024).

De modo complementario, se impulsa una estrategia de cadena de suministro farmacéutica (PSC, Pharmaceutical Supply Chain) 4.0 que integra pronósticos de demanda basados en Machine Learning/Deep Learning, sistemas de Track & Trace (tecnologías y procesos que permiten seguir y

reconstruir la historia completa de un producto) con serialización unitaria, tecnologías auto-ID (RFID, identificación por radiofrecuencia; GPS, Global Positioning System) y logística circular mediante RTI (Returnable Transport Items). Estas capacidades se combinan con Lean 4.0, economías circulares y Supply Chain 4.0 para reducir quiebres de stock, inventarios, residuos y emisiones, al tiempo que se fortalecen trazabilidad, resiliencia y prevención de falsificación, articulando así la manufactura continua con la sostenibilidad operacional y ambiental (Saha *et al.*, 2022; Schneikart *et al.*, 2024; Sardjono *et al.*, 2023; Sierra Espinel & Suárez Barón, 2025; Adhikari *et al.*, 2022; Djunaedi, 2019; Tetteh-Caesar *et al.*, 2024; Tetteh *et al.*, 2024; Ding, 2018).

Finalmente, los trabajos subrayan que la estrategia I4.0 no se limita a la tecnología: requiere hojas de ruta graduales, evaluación de madurez y retorno, marcos multicriterio, políticas públicas y gobernanza de datos, junto con desarrollo de competencias avanzadas en capital humano (pensamiento crítico, bioinformática, habilidades digitales y ética de datos). Se proyectan como líneas futuras la medición longitudinal del impacto de Pharma 4.0, la estandarización de arquitecturas interoperables, la adaptación a pymes y economías emergentes y la integración plena entre manufactura farmacéutica, sistemas de salud y objetivos de sostenibilidad (Phiri *et al.*, 2025; McDermott *et al.*, 2024; Arden *et al.*, 2021; Hariry *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2020; Tetteh *et al.*, 2024; Arief *et al.*, 2022; Inuwa *et al.*, 2022; Adhikari *et al.*, 2022).

3.3 Discusión de resultados

3.3.1 ¿Cuáles son los principales resultados expresados por el estudio?

Los estudios sugieren que la manufactura farmacéutica habilitada por Industria 4.0 es técnicamente factible y, en ciertos casos, económicamente prometedora. Se reporta la fabricación descentralizada de comprimidos 3D con perfiles de disolución robustos, la superioridad del mezclado continuo frente a procesos batch y la utilidad de gemelos digitales y control avanzado para reducir variabilidad y desperdicios. Casos de fábricas inteligentes muestran mejoras en capacidad y desempeño económico con inversiones acotadas. En conjunto, estos resultados posicionan la manufactura continua sensorizada como un estándar emergente, aunque la implementación a gran escala sigue limitada por la complejidad tecnológica y su integración con marcos regulatorios exigentes.

En el plano de datos y algoritmos, los trabajos evidencian que la inteligencia artificial, el machine learning (ML) y el deep learning (DL) predicen con alta precisión atributos críticos de calidad, perfiles de disolución, desperdicio y demanda, superando modelos clásicos. Se muestra el potencial de la tecnología analítica de proceso (PAT) combinada con redes neuronales para habilitar liberación en tiempo real (RTRT) y control predictivo. Sin embargo, se constata escasa implementación en línea plenamente integrada y persistentes problemas de datos, interpretabilidad, ciberseguridad e interoperabilidad, configurando un gap entre capacidad algorítmica y adopción industrial efectiva.

A nivel de cadena de suministro farmacéutica (PSC) y logística, los resultados indican que servicios intensivos en información, pronósticos avanzados y Track & Trace pueden mejorar coordinación, reducir quiebres de stock y mitigar falsificación, especialmente cuando se combinan con blockchain y estrategias de economía circular mediante contenedores retornables. Estudios cuantitativos reportan asociaciones estadísticamente significativas entre I4.0 y desempeño de la PSC, aunque moduladas por barreras financieras y organizacionales. En consecuencia, la evidencia respalda una transición hacia Supply Chain 4.0 farmacéutica, pero subraya la necesidad de modelos de negocio y marcos regulatorios que internalicen beneficios ambientales y de seguridad.

Finalmente, los estudios sobre adopción organizacional muestran niveles de conocimiento y despliegue heterogéneos y priorizan barreras en países en desarrollo. Se identifican factores críticos de éxito mediante métodos multicriterio, destacando inversión tecnológica, trazabilidad digital y

capacidades de I+D. Asimismo, se proponen escalas para medir preparación digital y competencias del capital humano, evidenciando baja madurez en diversos contextos. Varias revisiones concluyen que los marcos existentes son fragmentarios y proponen esquemas faseados de adopción (p. ej., DQCIS y CPbPAT), cuya validación longitudinal y multinivel emerge como una línea relevante de investigación futura.

3.3.2 *¿Cuáles son las restricciones o debilidades de las propuestas consideradas?*

Las propuestas comparten restricciones metodológicas que acotan su validez externa. Abundan estudios de caso únicos, pilotos en plantas o líneas específicas y simulaciones en entornos controlados, sin validación en operaciones GMP (Good Manufacturing Practice) a gran escala. Muchas contribuciones son revisiones o marcos conceptuales sustentados en SLR (Systematic Literature Review) y juicios de pocos expertos, con sesgos de selección, dependencia de autopercepción y ausencia de evaluaciones longitudinales o comparativas entre sitios. Ello limita la extrapolación a otras formulaciones, tecnologías, regiones y modelos de negocio, y deja abierto el interrogante sobre el desempeño real bajo condiciones industriales complejas y auditorías regulatorias exigentes.

Desde la perspectiva tecnológica y de datos, las propuestas se enfrentan a la fragmentación, baja estandarización y calidad desigual de los datos industriales, así como al típico escenario $n \ll p$, donde el número de observaciones n es mucho menor que el número de variables/parámetros p , en bioprocesos. La dependencia de IA, el Machine Learning y el Deep Learning introduce riesgos de sobreajuste, modelos “caja negra” (modelos que predicen muy bien, pero de alta dificultad para entender cómo llegan a ese razonamiento) poco explicables y sensibilidad a ruido y outliers (observaciones que se alejan del patrón general de los datos notoriamente). A lo anterior se suman las limitaciones de las tecnologías PAT como los costos, resolución, efectos de matriz, escasa adopción de cloud por preocupaciones de ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate y atributos extendidos) y ciberseguridad, junto con arquitecturas heredadas poco interoperables, las cuales dificultan escalar gemelos digitales, blockchain y analítica en tiempo real.

En el plano organizacional, económico y regulatorio, las debilidades se concentran en la resistencia cultural al cambio, la baja alfabetización digital y la escasez de competencias avanzadas en datos, automatización y sostenibilidad. Los altos costos de inversión y operación, la dificultad de construir casos de negocio claros y la incertidumbre sobre el retorno entretienen la adopción. Marcos regulatorios concebidos para paradigmas 2.0–3.0, heterogeneidad entre agencias y ausencia de precedentes para validación de modelos de IA limitan la automatización de decisiones GxP (Good Practice). En países en desarrollo, estas restricciones se agravan por debilidades institucionales, infraestructura digital insuficiente y escasos incentivos para Pharmaceutical Supply Chain sostenibles.

Finalmente, se evidencian lagunas conceptuales y de gobernanza que condicionan la factibilidad de Pharma 4.0. Predominan marcos fragmentados, focalizados en manufactura, calidad o cadena de suministro por separado, con poca articulación “end-to-end” (integración punta a punta del sistema) y escasa integración Lean 4.0/Industria 4.0. La baja madurez digital inicial, la convivencia con sistemas legacy (tecnología obsoleta empleada actualmente) y la falta de métricas estandarizadas impiden medir rigurosamente impacto operativo, ambiental y social. Como agenda futura emergen la validación multicéntrica en entornos reales GMP, el diseño de arquitecturas interoperables y regulatoriamente aceptables, y el desarrollo de políticas, estándares y modelos educativos que permitan superar las restricciones hoy identificadas.

3.3.3 *¿Cuáles son las fortalezas de las propuestas consideradas?*

Las propuestas convergen en una sólida demostración de factibilidad tecnológica para la manufactura inteligente: desde la impresión 3D descentralizada mediante DPE (Direct Powder Extrusion) hasta líneas continuas soportadas en PAT (Process Analytical Technology), QbD (Quality by Design), gemelos digitales y control MPC (Model Predictive Control). Una fortaleza relevante es el uso de datos reales y validaciones cuantitativas (por ejemplo, altos coeficientes de determinación y reducciones de variabilidad), junto con arquitecturas alineadas con requerimientos GMP (Good Manufacturing Practices) y 21 CFR Part 11 (registros y firmas electrónicas). Ello trasciende la mera conceptualización y muestra rutas concretas para habilitar manufactura continua, control en tiempo real y liberación en línea en contextos regulados.

En el ámbito de la analítica avanzada, las propuestas destacan por integrar Inteligencia Artificial, Machine Learning y Deep Learning en marcos multitarea y explicables, aplicados a formulación, tableteado, predicción de disolución y pronóstico de desperdicio. El uso de ANN (Artificial Neural Networks), LSTM (Long Short-Term Memory) y arquitecturas con atención, combinado con técnicas de interpretabilidad (por ejemplo, análisis de sensibilidad), fortalece la capacidad para identificar CMAs (Critical Material Attributes) y CPPs (Critical Process Parameters), mejorar la robustez de los modelos y apoyar esquemas de RTRT (Real-Time Release Testing), articulando ciencia de datos y exigencias regulatorias.

En la dimensión organizacional y de gobernanza, resaltan marcos jerárquicos y escalas rigurosamente validadas: SLR (Systematic Literature Review) combinadas con Delphi, Modelamiento estructural interpretativo, Best–Worst Method bayesiano y modelos PLS-SEM (Partial Least Squares–Structural Equation Modeling). Estas contribuciones generan instrumentos confiables para medir madurez digital, competencias, liderazgo y factores críticos de adopción, tanto en países desarrollados como emergentes. Su valor académico reside en traducir conceptos de Pharma 4.0 en constructos operacionales, escalables y comparables, ofreciendo bases empíricas para diseñar políticas, roadmaps y programas de formación alineados con marcos GLP/GDP (Good Laboratory/Distribution Practice).

Finalmente, las propuestas muestran fortalezas al ampliar el foco hacia la PSC y la sostenibilidad: economía circular con RTI, Track & Trace avanzado, blockchain como apoyo a trazabilidad y registros, y análisis de impacto sobre desempeño social, ambiental y logístico. El uso de métodos mixtos, estudios multicontinente y marcos TRL permite vincular tecnologías habilitadoras (IoT, CPS, nube, Big Data) con resultados cuantificados en servicio, resiliencia y reducción de residuos. Ello abre líneas futuras para modelar cadenas globales bajas en carbono, PSC resilientes y marcos regulatorios que incorporen métricas de sostenibilidad en Pharma 4.0.

3.3.4 ¿Cuáles son las principales conclusiones o recomendaciones que se presentan en el artículo?

Las conclusiones sugieren que la manufactura farmacéutica puede transformarse mediante arquitecturas digitales integradas, combinando manufactura continua, impresión 3D y gemelos digitales, soportados por tecnologías de Industria 4.0 (I4.0). Varios estudios reportan evidencia sobre la viabilidad de modelos descentralizados basados en “pharma-inks” (materiales farmacéuticos previamente diseñados y fabricados bajo GMP/BPM, usados como insumo para impresión 3D), líneas continuas y fábricas inteligentes con robots, sensores y trazabilidad avanzada. El rol articulador de PAT y QbD se destaca como núcleo para habilitar control en tiempo real y esquemas de RTRT, recomendándose extender estas soluciones a más formas farmacéuticas, etapas del ciclo de vida y contextos regulatorios diversos.

En el plano de datos y analítica, los estudios concluyen que la Inteligencia Artificial (IA), particularmente Machine Learning y Deep Learning, así como las ANN (Artificial Neural Networks), constituyen pilares para optimizar formulación, tableteado, pronóstico de demanda y aseguramiento de la calidad. Se recomiendan infraestructuras robustas de Big Data, integración del Internet de las

Cosas (IoT), y marcos de ciberseguridad tipo NIST, junto con modelos explicables y gobernanza de datos alineada con ALCOA+. Se subraya la necesidad de avanzar hacia marcos integrados como DQCIS y CPbPAT que conecten sensores, modelos predictivos y decisiones automatizadas a escala planta.

Las conclusiones organizacionales enfatizan que el éxito de Pharma 4.0 depende tanto de la tecnología como de marcos de adopción y capital humano. Se recomiendan hojas de ruta por fases, evaluaciones de madurez y retorno, y el uso de modelos ISM–MICMAC, BWM (Best–Worst Method) y PLS–SEM (Partial Least Squares–Structural Equation Modeling) para priorizar barreras y factores críticos. Los trabajos proponen instrumentos validados para medir liderazgo, cultura, capacidades digitales y competencias clave, incluyendo pensamiento crítico, habilidades digitales avanzadas y dominio regulatorio. Se concluye que la transformación debe ser gradual, apoyada en Lean, con fuerte gestión del cambio, en recapacitar a colaboradores para un empleo distinto y colaboración industria/academia/reguladores.

En la cadena de suministro farmacéutica, los artículos recomiendan integrar Track & Trace avanzado, serialización unitaria, blockchain y economías circulares con RTI (Returnable Transport Items), articulando sostenibilidad, resiliencia y seguridad del paciente. Se demuestra que estas intervenciones pueden mejorar desempeño social, ambiental y económico, aunque su efectividad está mediada por inversión tecnológica, coordinación entre diversos actores y marcos regulatorios robustos. Como proyección, se plantea profundizar la validación en plantas reales y economías emergentes, explorar ensayos clínicos virtuales mediante metaverso y gemelos digitales, y diseñar políticas e incentivos que aceleren una adopción de Pharma 4.0 equitativa y basada en evidencia.

3.3.5 ¿Cuáles son las oportunidades de mejora a evaluar para Chile que pueden inferirse desde este trabajo?

Para Chile, las oportunidades tecnológicas se concentran en transitar desde plantas centralizadas y por lotes hacia manufactura continua y descentralizada, incorporando impresión 3D por extrusión directa de polvo y “pharma-inks” producidos bajo GMP (Good Manufacturing Practices, buenas prácticas de manufactura). Ello exige desplegar PAT (Process Analytical Technology, tecnología analítica de proceso) in-line como NIR (espectroscopía de infrarrojo cercano), gemelos digitales y laboratorios de QC (Quality Control) digitalizados para habilitar liberación en tiempo real y personalización de dosis. Evaluar pilotos en acondicionamiento, mezclado continuo y Track & Trace avanzado permitiría elevar la trazabilidad, reducir mermas e incrementar la flexibilidad productiva en el ecosistema farmacéutico nacional (véase anexo 2, figura número 5).

En el plano de datos, los trabajos sugieren para Chile una agenda de fortalecimiento de infraestructuras de Big Data (macrodatos) e integración de fuentes heterogéneas mediante lagos y almacenes de datos, ontologías y principios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). Ello se vincula con adoptar de manera sistemática la calidad desde el diseño y modelos de AI y ML (Machine Learning) para formulación, pronóstico de demanda y mantenimiento predictivo, asegurando además integridad ALCOA+ (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, etc.) y ciberseguridad robusta. Evaluar marcos tipo DQCIS (sistema integrado de datos y calidad) permitiría converger hacia esquemas regulatorios basados en datos y vigilancia continua (véase anexo 2, figura número 5).

Las oportunidades organizacionales para Chile se orientan a diseñar hojas de ruta de Pharma 4.0 e Industria 4.0 que aborden liderazgo, cultura, estrategia y competencias del capital humano, más allá de proyectos aislados. Los estudios muestran el valor de escalas validadas para diagnosticar grado de adopción y madurez digital, así como de modelos que priorizan factores críticos de éxito e inversión. Evaluar sistemáticamente brechas en habilidades digitales, bioinformática, gestión de datos y cumplimiento regulatorio permitiría orientar programas de formación, reconversión laboral

y gestión del cambio que hagan viable la integración tecnológica en plantas, laboratorios y organismos reguladores chilenos (véase anexo 2, figura número 5).

Finalmente, a nivel de cadena de suministro farmacéutica (PSC), las oportunidades incluyen evaluar economía circular con embalajes retornables inteligentes, pronósticos avanzados basados en series de tiempo e IA, e integración de IoT, blockchain y serialización unitaria para trazabilidad extremo a extremo. En el contexto chileno, ello abre líneas para modelar impactos económico-ambientales de RTI, medir efectos de la digitalización sobre sostenibilidad social y diseñar marcos regulatorios e incentivos que articulen Estado, industria y academia en torno a una PSC resiliente, transparente y centrada en la seguridad del paciente (véase anexo 2, figura número 5).

4 Conclusiones

La evidencia sintetizada en esta revisión confirma que las brechas de madurez digital, las capacidades organizacionales y la adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0 influyen de manera decisiva en la eficiencia operativa, la calidad regulatoria y la capacidad de innovación de la industria farmacéutica, particularmente en países de ingreso medio como Chile. El análisis de 49 artículos originales evidencia que las oportunidades de Pharma 4.0 se asocian a la transición desde modelos productivos reactivos hacia arquitecturas data-céntricas y predictivas, aunque su impacto se encuentra condicionado por la calidad de los datos, la interoperabilidad de los sistemas y la gobernanza en entornos regulados. De este modo, se responde directamente a la pregunta de investigación y se constata el cumplimiento del objetivo del estudio, al evidenciar cómo estos factores estructurales, organizacionales y tecnológicos condicionan el desempeño operativo, regulatorio y de innovación de la industria farmacéutica en el contexto nacional. Dado el bajo número de estudios empíricos en América Latina, las recomendaciones para Chile se presentan como lineamientos derivados de evidencia internacional y requieren validación local mediante pilotos y evaluaciones económicas.

Respecto del cumplimiento de los objetivos específicos, se puede señalar que el estudio logró caracterizar de manera sistemática la producción científica reciente sobre Pharma 4.0 entre 2018 y 2025. Se describió la distribución de los 49 artículos según año de publicación, región y continente de origen, evidenciando una concentración creciente en Europa y Asia y un aumento marcado de publicaciones a partir de 2022, lo que confirma el carácter emergente del campo. Asimismo, se clasificaron las investigaciones según área temática y tipo de estudio, identificando ejes dominantes en transformación digital, calidad, logística y cadena de suministro, tecnologías habilitadoras y gestión organizacional lo que proporciona un mapa actualizado y estructurado del estado del arte global.

Adicionalmente, esta investigación permitió formular un conjunto de oportunidades de mejora y lineamientos estratégicos para Chile, extraídos del análisis crítico de la evidencia estudiada. A partir de las brechas detectadas, se propuso avanzar hacia una hoja de ruta por etapas que articule políticas públicas, actualización regulatoria, inversión en infraestructura digital y fortalecimiento de competencias en datos, automatización e innovación. Estas propuestas se orientan a una implementación gradual y contextualizada de Pharma 4.0, reconociendo las restricciones propias de un país de ingreso medio y la necesidad de validación mediante estudios piloto y experiencias demostrativas.

En cuanto al tercer objetivo específico, el estudio identificó las principales tecnologías habilitadoras y propuestas de implementación de Pharma 4.0 reportadas en la literatura contemporánea. Se analizaron sus aplicaciones en manufactura, calidad y cadena de suministro, destacando el rol de la inteligencia artificial, el aprendizaje automático, la manufactura continua, la tecnología analítica de procesos, los sistemas de trazabilidad avanzada y los marcos de gestión de datos masivos. Paralelamente, se sistematizaron fortalezas, debilidades y factores críticos de éxito, incluyendo barreras regulatorias, culturales, económicas y humanas, y, donde este análisis proporciona una base conceptual y práctica para orientar decisiones estratégicas y priorizar inversiones tecnológicas en el contexto chileno.

La contribución principal de este estudio radica en ofrecer un marco analítico integrador, de carácter regulatorio, organizacional y operativo, que articula brechas de madurez digital, capacidades organizacionales y adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0, aportando un referente conceptual y metodológico transferible al análisis de la transformación digital de la industria farmacéutica y al diseño de políticas públicas y estrategias regulatorias orientadas al fortalecimiento

del sector.

Este estudio presenta limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos. En primer lugar, la evidencia analizada se concentra en Europa y Asia, con baja representación de estudios empíricos en América Latina, lo que restringe la generalización directa al contexto chileno. En segundo lugar, una proporción relevante del corpus corresponde a revisiones, marcos conceptuales, estudios de caso y pilotos, con escasa validación longitudinal o multicéntrica en entornos GMP a gran escala. Finalmente, la heterogeneidad metodológica y de métricas reportadas limita comparaciones directas entre tecnologías y dificulta estimar con precisión efectos costo-beneficio y desempeño operacional en condiciones reales.

Finalmente, en cuanto a trabajos futuros, se propone abordar las siguientes acciones prioritarias:

- Desarrollar estudios longitudinales que permitan evaluar empíricamente el impacto de la adopción de tecnologías habilitadoras de Pharma 4.0 sobre la eficiencia operativa, la calidad del producto, la trazabilidad y el cumplimiento regulatorio a lo largo del ciclo de vida del medicamento.
- Realizar evaluaciones económicas rigurosas orientadas a analizar la costo-efectividad de distintas estrategias de digitalización farmacéutica, considerando arquitecturas híbridas que integren sistemas heredados con soluciones avanzadas de automatización, analítica y gestión de datos
- Incorporar enfoques de investigación de implementación y cambio organizacional que examinen barreras, facilitadores y procesos de escalamiento de iniciativas de Pharma 4.0, poniendo especial énfasis en el rol del capital humano, el liderazgo y el desarrollo de competencias digitales.
- Profundizar en el estudio de arquitecturas de datos, estándares de interoperabilidad y marcos de gobernanza digital, con el fin de asegurar la validación, integridad y uso confiable de la información en entornos farmacéuticos altamente regulados.

Referencias bibliográficas

- Adhikari, A., Maddulety, K., & Riaz, S. (2022). A study to identify the Pharma 4.0 influencing factors within the pharma supply chain. Available at SSRN 4050444.
- Anthwal, A., Uniyal, A., Gairolla, J., Singh, R., Gehlot, A., Abbas, M., & Akram, S. V. (2024). Industry 4.0 technologies adoption for digital transition in drug discovery and development: A review. *Journal of Industrial Information Integration*, 38, 100562.
- Arden, N. S., Fisher, A. C., Tyner, K., Yu, L. X., Lee, S. L., & Kopcha, M. (2021). Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. *International journal of pharmaceutics*, 602, 120554.
- Arief, N. N., Gustomo, A., Roestan, M. R., Putri, A. N. A., & Islamiaty, M. (2022). Pharma 4.0: analysis on core competence and digital levelling implementation in pharmaceutical industry in Indonesia. *Heliyon*, 8(8).
- Avinash, P., Anusha, M., Suchitra, K., Harika, C. N., & Mounika, J. (2022). IOT STATE-OF-THE-ART FOR SMART INDIAN PHARMA.
- Barenji, R. V., Akdag, Y., Yet, B., & Oner, L. (2019). Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0. *International journal of pharmaceutics*, 567, 118445.
- Barenji, R. V., Hariry, R. E., Demirkol, D., & Daim, T. U. (2024). Research landscape analysis for quality in Pharma 4.0 era. *Technology in Society*, 76, 102472.
- Bhat, V. N., Bharati, S., Bothiraja, C., Sangshetti, J., & Gaikwad, V. (2025). A Review on Intervention of AI in Pharmaceutical Sector: Revolutionizing Drug Discovery and Manufacturing. *Intelligent Pharmacy*.
- Bose, P. Pharma 4.0: Shaping the Future of Pharmaceutical Manufacturing.
- Bounab, Y., Antikainen, O., Sivén, M., & Juppo, A. (2025). Advancing Direct Tablet Compression with AI: A multi-task framework for quality control, batch acceptance, and causal analysis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107142.
- Chen, Y., Sampat, C., Huang, Y. S., Ganesh, S., Singh, R., Ramachandran, R., ... & Ierapetritou, M. (2023). An integrated data management and informatics framework for continuous drug product manufacturing processes: A case study on two pilot plants. *International Journal of Pharmaceutics*, 642, 123086.
- Chiacchio, F., D'urso, D., Compagno, L., Chiarenza, M., & Velardita, L. (2019, August). Towards a blockchain based traceability process: a case study from pharma industry. In *IFIP International Conference on Advances in Production Management Systems* (pp. 451-457). Cham: Springer International Publishing.
- Das, J., Fisher, A. C., Hughey, L., O'Connor, T. F., Pai, V., Soto, C., & Wan, J. (2024). Considerations for Big Data management in pharmaceutical manufacturing. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 46, 101051.
- Debnath, B., Shakur, M. S., Bari, A. M., Saha, J., Porna, W. A., Mishu, M. J., ... & Rahman, M. A. (2023). Assessing the critical success factors for implementing industry 4.0 in the pharmaceutical industry: implications for supply chain sustainability in emerging economies. *Plos one*, 18(6), e0287149.

- Ding, B. (2018). Pharma Industry 4.0: Literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. *Process Safety and Environmental Protection*, 119, 115-130.
- Djunaedi, D. (2019). Building social sustainability of pharmaceutical industry through industry 4.0 implementation. *Polish Journal of Management Studies*, 20(1), 149-158.
- Durá, M., Leal, F., Sánchez-García, Á., Sáez, C., García-Gómez, J. M., Chis, A. E., & González-Vélez, H. (2023). Blockchain for data originality in pharma manufacturing. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(4), 1745-1763.
- Han, Y., Makarova, E., Ringel, M., & Telpis, V. (2019). Digitization, automation, and online testing: The future of pharma quality control. McKinsey & Company Report.
- Hariry, R. E., Barenji, R. V., & Paradkar, A. (2022). From Industry 4.0 to Pharma 4.0. In *Handbook of Smart Materials, Technologies, and Devices: Applications of Industry 4.0* (pp. 215-236). Cham: Springer International Publishing.
- Hole, G., Hole, A. S., & McFalone-Shaw, I. (2021). Digitalization in pharmaceutical industry: What to focus on under the digital implementation process?. *International Journal of Pharmaceutics*: X, 3, 100095.
- Honti, B., Farkas, A., Nagy, Z. K., Pataki, H., & Nagy, B. (2024). Explainable deep recurrent neural networks for the batch analysis of a pharmaceutical tableting process in the spirit of Pharma 4.0. *International Journal of Pharmaceutics*, 662, 124509.
- Huanbutta, K., Burapapadh, K., Kraisit, P., Sriamornsak, P., Ganokratanaa, T., Suwanpitak, K., & Sangnim, T. (2024). Artificial intelligence-driven pharmaceutical industry: A paradigm shift in drug discovery, formulation development, manufacturing, quality control, and post-market surveillance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 203, 106938.
- Inuwa, H. M., Raja, A. R., Kumar, A., Singh, B., & Singh, S. (2022). Status of Industry 4.0 applications in healthcare 4.0 and Pharma 4.0. *Materials Today: Proceedings*, 62, 3593-3598.
- Iqbal, M. A., Ali, A., Liaqat, I., Mudassar, M., Din, G. M., & Iram, S. (2025). Management in Healthcare Sector: Artificial Intelligence Methodology in Pharma 4.0. *European Journal of Management, Economics and Business*, 2(2), 230-240.
- Jaspers, M., de Wit, M. T., Kulkarni, S. S., Meir, B., Janssen, P. H., van Haandel, M. M., & Dickhoff, B. H. (2021). Impact of excipients on batch and continuous powder blending. *Powder Technology*, 384, 195-199.
- Joshi, M., Sinha, R., & Dhuri, M. Analysis of Industry 4.0 and Transformative Trends in Pharma.
- Kostrzewski, M., Sompolski, K., & Królikowski, T. (2022). How profitable is it to apply Industry 4.0 solutions in blister factories?. *Procedia Computer Science*, 207, 3281-3289.
- Liu, P., Jin, H., Chen, Y., Wang, D., Yan, H., Wu, M., ... & Zhu, W. (2024). Process analytical technologies and self-optimization algorithms in automated pharmaceutical continuous manufacturing. *Chinese Chemical Letters*, 35(3), 108877.
- Malheiro, V., Duarte, J., Veiga, F., & Mascarenhas-Melo, F. (2023). Exploiting Pharma 4.0 Technologies in the Non-Biological Complex Drugs Manufacturing: Innovations and Implications. *Pharmaceutics*, 15(11), 2545.
- Manzano, T., & Langer, G. (2018). Getting ready for pharma 4.0. *Pharm Eng*, 38, 72-9.

- McDermott, O., Wojcik, A. M., Trubetskaya, A., Sony, M., Antony, J., & Kharub, M. (2024). Pharma industry 4.0 deployment and readiness: a case study within a manufacturer. *The TQM Journal*, 36(9), 456-476.
- Nagy, B., Galata, D. L., Farkas, A., & Nagy, Z. K. (2022). Application of artificial neural networks in the process analytical technology of pharmaceutical manufacturing—a review. *The AAPS journal*, 24(4), 74.
- Nagy, B., Szabados-Nacsá, A., Fülöp, G., Nagyne, A. T., Galata, D. L., Farkas, A., ... & Marosi, G. (2023). Interpretable artificial neural networks for retrospective QbD of pharmaceutical tablet manufacturing based on a pilot-scale developmental dataset. *International Journal of Pharmaceutics*, 633, 122620.
- Ntamo, D., Lopez-Montero, E., Mack, J., Omar, C., Highett, M. I., Moss, D., ... & Zandi, M. (2022). Industry 4.0 in action: Digitalisation of a continuous process manufacturing for formulated products. *Digital Chemical Engineering*, 3, 100025.
- Phiri, V. J., Battas, I., Semmar, A., Medromi, H., & Moutaouakkil, F. (2025). Towards Enterprise-wide Pharma 4.0 Adoption. *Scientific African*, e02771.
- Reinhardt, I. C., Oliveira, J. C., & Ring, D. T. (2020). Current perspectives on the development of industry 4.0 in the pharmaceutical sector. *Journal of Industrial Information Integration*, 18, 100131.
- Saha, E., Rathore, P., Parida, R., & Rana, N. P. (2022). The interplay of emerging technologies in pharmaceutical supply chain performance: An empirical investigation for the rise of Pharma 4.0. *Technological Forecasting and Social Change*, 181, 121768.
- Sardjono, W., Arum, I. R. M., Rahmasari, A., & Lusía, E. (2023). Impact of track and trace (T&T) in industrial revolution 4.0 of the pharmaceutical industry (Pharma 4.0). In *E3S Web of Conferences* (Vol. 388, p. 03014). EDP Sciences.
- Schneikart, G., Mayrhofer, W., Löffler, C., & Frysak, J. (2024). A roadmap towards circular economies in pharma logistics based on returnable transport items enhanced with Industry 4.0 technologies. *Resources, Conservation and Recycling*, 206, 107615.
- Seoane-Viano, I., Xu, X., Ong, J. J., Teyeb, A., Gaisford, S., Campos-Álvarez, A., ... & Goyanes, A. (2023). A case study on decentralized manufacturing of 3D printed medicines. *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, 100184.
- Sierra Espinel, A. I., & Suarez Barón, M. J. (2025). Applying Deep Learning and Forecasting Techniques to the Pharmaceutical Supply Chain.
- Silva, F., Resende, D., Amorim, M., & Borges, M. (2020). A field study on the impacts of implementing concepts and elements of industry 4.0 in the biopharmaceutical sector. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 6(4), 175.
- Steinwandter, V., Borchert, D., & Herwig, C. (2019). Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. *Drug discovery today*, 24(9), 1795-1805.
- Tetteh, M. G., Gupta, S., Kumar, M., Trollman, H., Salonitis, K., & Jagtap, S. (2024). Pharma 4.0: A deep dive top management commitment to successful Lean 4.0 implementation in Ghanaian pharma manufacturing sector. *Heliyon*, 10(17).
- Tetteh-Caesar, M. G., Gupta, S., Salonitis, K., & Jagtap, S. (2024). Implementing Lean 4.0: a review of case studies in pharmaceutical industry transformation. *Technological Sustainability*, 3(3), 354-372.

- Wang, X., Liu, Z., Lin, X., Hong, Y., Shen, L., & Zhao, L. (2025). A novel paradigm on data and knowledge-driven drug formulation development: Opportunities and challenges of machine learning. *Journal of Industrial Information Integration*, 100796.
- Wu, J., Zheng, X., Madlena, M., & Kyritsis, D. (2023). A Semantic-driven Approach for Maintenance Digitalization in the Pharmaceutical Industry. *arXiv preprint arXiv:2310.15417*.
- Zai, K., Mukti, A. P., Notty, G. S., Niswah, S. U., & Oktivendra, F. (2025). Artificial intelligence in the non-clinical laboratory: enhancing good laboratory and documentation practices. *International Journal of Pharmaceutics*, 126266.
- Zaman, A., Jerin, I., Ghosh, P., Akther, A., Shrity, S. S., & Sarwar, F. (2024). A hierarchical multi-criteria model for analyzing the barriers to Pharma 4.0 implementation in developing countries. *Healthcare Analytics*, 5, 100334.

Anexo 1: Revisión de plagio



017 PG2 Daniel Vidal MIIS 2025 Libro enviado a evaluación.docx

Universidad del Desarrollo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trnoid::3117:544092942

Fecha de entrega

3 ene 2026, 1:59 p.m. GMT-3

Fecha de descarga

3 ene 2026, 2:02 p.m. GMT-3

Nombre del archivo

017+PG2+Daniel+Vidal+MIIS+2025+Libro+enviado+a+evaluaci%C3%B3n.docx

Tamaño del archivo

1.3 MB

47 páginas

13.358 palabras

80.650 caracteres






15% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía

Fuentes principales

- 13%  Fuentes de Internet
- 5%  Publicaciones
- 11%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Anexo 2: Figuras adicionales explicativas de la investigación

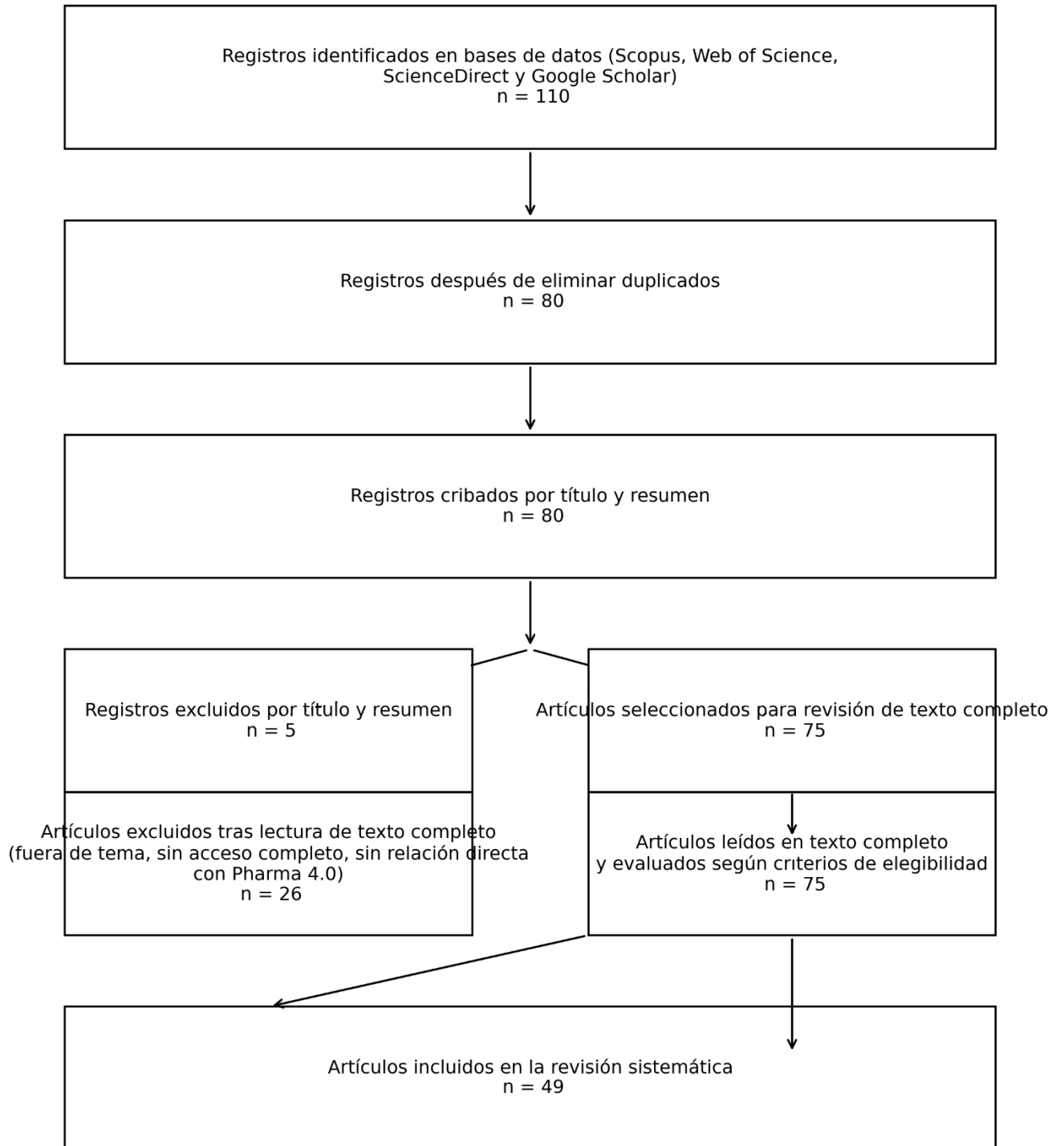


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación, cribado y selección de los artículos incluidos en la revisión.

Fuente: Elaboración propia

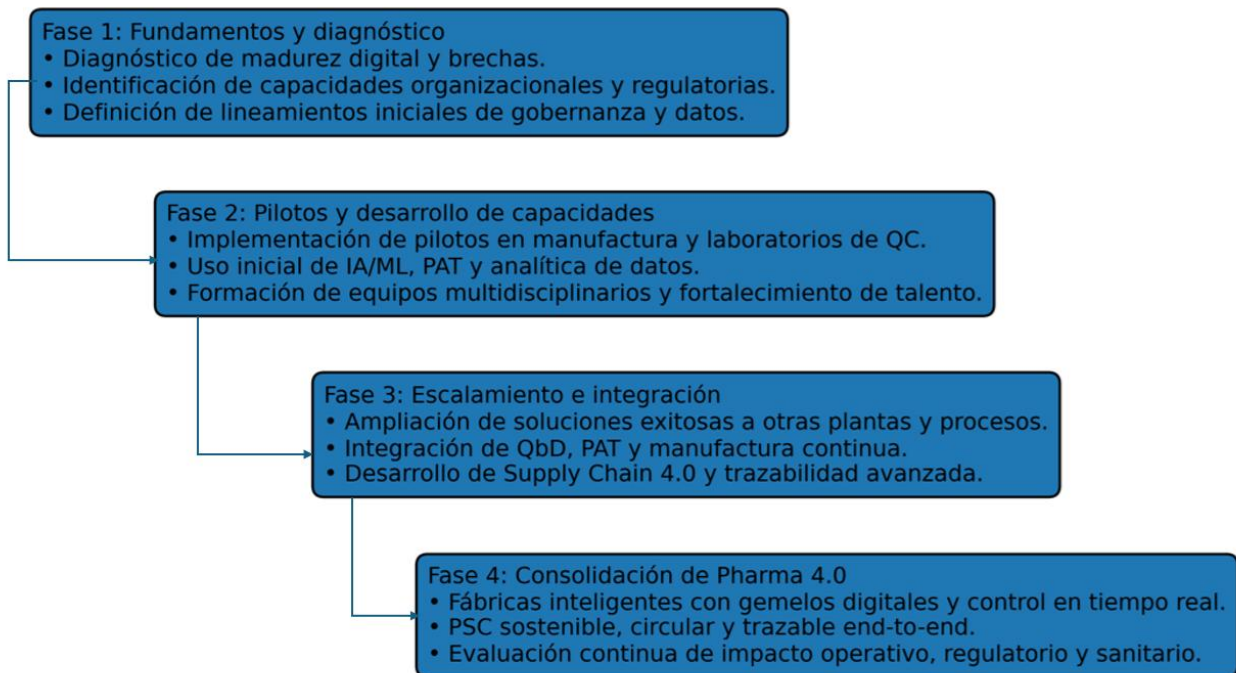


Figura 5. Hoja de ruta por etapas hacia la adopción de Pharma 4.0 en Chile.

Fuente: Elaboración propia

La Figura 5 sintetiza, en cuatro etapas, la hoja de ruta propuesta para la adopción gradual de Pharma 4.0 en Chile. En la Fase 1 se plantea un diagnóstico de madurez digital y de brechas regulatorias y organizacionales. La Fase 2 se orienta al desarrollo de pilotos tecnológicos y al fortalecimiento de capacidades humanas y de gestión. La Fase 3 enfatiza el escalamiento e integración de soluciones en manufactura, calidad y cadena de suministro. Finalmente, la Fase 4 corresponde a la consolidación de fábricas inteligentes y de una cadena farmacéutica sostenible y trazable, con evaluación continua de impacto operativo, regulatorio y sanitario.

Anexo 3: Glosario de términos técnicos y acrónimos

AI (Artificial Intelligence / Inteligencia Artificial)

Conjunto de técnicas computacionales que permiten que sistemas aprendan a partir de datos y apoyen o automaticen decisiones.

ALCOA+

Acrónimo de *Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate* más principios extendidos. Conjunto de criterios para asegurar la integridad de datos en entornos GxP.

ANN (Artificial Neural Network)

Red neuronal artificial utilizada para modelar relaciones complejas y no lineales entre variables de proceso y de calidad.

Big Data

Conjuntos de datos masivos, de alta velocidad y variedad, que requieren infraestructuras y herramientas avanzadas de almacenamiento y análisis.

BWM (Best–Worst Method)

Método multicriterio que utiliza la comparación entre la “mejor” y la “peor” alternativa para derivar pesos de criterios y priorizar factores críticos.

CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization)

Organización de desarrollo y manufactura por contrato que ofrece servicios de I+D y producción farmacéutica a terceros.

Cloud (computación en la nube)

Modelo de provisión remota de servicios de cómputo y almacenamiento de datos a través de internet, sin necesidad de infraestructura local propia.

CPS (Cyber-Physical Systems)

Sistemas ciberfísicos que integran equipos físicos, sensores y actuadores con software y redes de comunicación para monitoreo y control avanzados.

CPbPAT (Cyber-Physical based Process Analytical Technology)

Marco de Tecnología Analítica de Procesos soportado en sistemas ciberfísicos para el control en línea/en tiempo real de procesos farmacéuticos.

DL (Deep Learning)

Subcampo del aprendizaje automático basado en redes neuronales profundas, utilizado para extraer patrones complejos desde grandes volúmenes de datos.

DQCIS (Data Quality Centric Information System)

Sistema de información centrado en asegurar la calidad, trazabilidad e integridad de los datos a lo largo del ciclo de vida del producto.

ERP (Enterprise Resource Planning)

Sistema integrado de planificación de recursos empresariales que articula finanzas, logística, producción, compras y otros módulos de gestión.

FDA (Food and Drug Administration)

Agencia reguladora de Estados Unidos responsable de la supervisión de medicamentos, alimentos y otros productos para la salud.

GDP (Good Distribution Practice)

Buenas Prácticas de Distribución aplicadas a la manipulación, almacenamiento y transporte de productos farmacéuticos.

GLP (Good Laboratory Practice)

Buenas Prácticas de Laboratorio para el diseño, realización, registro y reporte de estudios de laboratorio bajo estándares de calidad.

GMP (Good Manufacturing Practice)

Buenas Prácticas de Manufactura que regulan el diseño, operación y control de procesos productivos farmacéuticos.

GPS (Global Positioning System)

Sistema global de posicionamiento satelital utilizado para geolocalización y seguimiento en aplicaciones logísticas.

GxP (Good Practice)

Término paraguas que agrupa distintas “buenas prácticas” reguladas (GMP, GLP, GDP, entre otras) en la industria farmacéutica y afines.

Healthcare 4.0

Aplicación de los principios de Industria 4.0 a servicios de salud y sistemas sanitarios, integrando digitalización, datos e inteligencia distribuida.

I4.0 (Industry 4.0)

Cuarta revolución industrial basada en automatización avanzada, conectividad, datos masivos y sistemas ciberfísicos.

IIoT (Industrial Internet of Things)

Internet de las Cosas aplicado al entorno industrial, conectando equipos, sensores y sistemas para monitoreo y control en tiempo real.

IoT (Internet of Things)

Red de objetos físicos equipados con sensores, software y conectividad, capaces de recolectar e intercambiar datos.

LSTM (Long Short-Term Memory)

Tipo de red neuronal recurrente diseñada para modelar secuencias y dependencias de largo plazo en series de datos.

MES (Manufacturing Execution System)

Sistema de ejecución de manufactura que gestiona y registra en detalle la producción en planta, conectando el nivel de control con el nivel empresarial.

MICMAC (Matrice d'Impacts Croisés Multiplication Appliquée à un Classement)

Técnica para analizar y clasificar factores según su influencia y dependencia dentro de un sistema, usada en estudios estructurales.

ML (Machine Learning / Aprendizaje automático)

Conjunto de métodos que permiten que los modelos aprendan patrones a partir de datos, sin ser programados de manera explícita para cada tarea.

MPC (Model Predictive Control)

Estrategia de control avanzado basada en modelos que optimiza la acción de control anticipando la evolución futura del proceso.

NIST (National Institute of Standards and Technology)

Instituto nacional de estándares y tecnología de Estados Unidos; referencia frecuente en marcos de ciberseguridad y buenas prácticas.

PAT (Process Analytical Technology)

Enfoque regulatorio y tecnológico para diseñar, analizar y controlar procesos de manufactura mediante mediciones en línea/en tiempo real.

Pharma 4.0

Adaptación de Industry 4.0 al sector farmacéutico, integrando digitalización, automatización y analítica de datos en manufactura, calidad y cadena de suministro.

PLS-SEM (Partial Least Squares Structural Equation Modeling)

Enfoque de modelamiento de ecuaciones estructurales basado en mínimos cuadrados parciales, útil para analizar relaciones entre constructos latentes.

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

Guía metodológica y de reporte para revisiones sistemáticas y metaanálisis que estandariza el proceso de búsqueda y selección de estudios.

PSC (Pharmaceutical Supply Chain)

Cadena de suministro farmacéutica que abarca producción, distribución, almacenamiento y dispensación de medicamentos.

QC (Quality Control)

Control de calidad; conjunto de actividades de muestreo, análisis y verificación para asegurar que el producto cumple especificaciones.

QbD (Quality by Design)

Enfoque que propone diseñar la calidad desde el origen, identificando atributos críticos de calidad y parámetros críticos de proceso de manera explícita.

RFID (Radio-Frequency Identification)

Tecnología de identificación automática mediante etiquetas y lectores por radiofrecuencia, usada en trazabilidad y logística.

RTI (Returnable Transport Items)

Unidades de transporte retornables (contenedores, bandejas, pallets, etc.) empleadas en logística y economía circular.

RTRT (Real Time Release Testing)

Liberación de producto en tiempo real basada en datos de proceso y mediciones en línea, en lugar de depender exclusivamente de ensayos finales off-line.

SEM (Structural Equation Modeling)

Modelamiento de ecuaciones estructurales, técnica estadística para analizar relaciones causales entre variables observadas y latentes.

SLR (Systematic Literature Review)

Revisión sistemática de literatura que sigue un protocolo explícito de búsqueda, selección y análisis de estudios.

T&T (Track & Trace)

Conjunto de procesos y tecnologías que permiten seguir y reconstruir la historia completa de un producto a lo largo de la cadena de suministro.