



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Aplicaciones de la Manufactura Continua y la Química Verde en la producción
de Fármacos y Medicamentos”

TESIS

MAESTRÍA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICAS

Presenta

Ingeniero Químico Luis Alberto Aranda Hernández

Directora: Dra. Mariana Ortiz Reynoso

Co-tutora: Dra. María Magdalena García Fabila

Asesor externo: Dr. Alfonso Durán Moreno



Firma Vo. Bo. de comité de tutores

INDICE

“Aplicaciones de la Manufactura Continua y la Química Verde en la producción de Fármacos y Medicamentos”	1
INDICE	2
INDICE DE ECUACIONES	7
INDICE DE TABLAS	7
ESTADO DEL ARTE	9
INTRODUCCIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
<i>Características y problemas de los procesos de manufactura por lote de fármacos (API) y medicamentos</i>	14
OBJETIVOS	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
JUSTIFICACIÓN	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
HIPÓTESIS	19
METODOLOGÍA	20
CAPITULO 1	22
LA MANUFACTURA POR LOTES O TRADICIONAL	22
1. La Manufactura por Lotes.....	22
CAPITULO 2	24
LA MANUFACTURA CONTINUA	24
2. La Manufactura Continua	24
2.1. Antecedentes de la Manufactura Continua	24
2.2. ¿Qué es la Manufactura Continua?	29
2.3. Implementación de la Manufactura Continua	31
2.3.1. Conocimiento sobre el proceso y el producto	31
2.3.2. Implementación de la Tecnología Analítica de Procesos	35
2.3.3. Herramientas del control de procesos	39
2.3.4. Herramientas de mejora continua y gestión del conocimiento	41

2.4.	<i>Ventajas de la Manufactura Continua</i>	42
2.5.	<i>La Manufactura Continua implementada en la Industria Farmacéutica</i>	44
2.6.	<i>La investigación, desarrollo e implementación de la Manufactura Continua a partir de la Academia</i>	56
2.7.	<i>Expectativas de la Manufactura Continua a futuro</i>	57
CAPITULO 3		60
3.	La Química Verde	60
3.1.	<i>Los doce principios de la Química Verde</i>	64
3.2.	Acciones de los gobiernos y organizaciones gubernamentales	67
3.3.	Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Organización de las Naciones Unidas	68
CAPITULO 4		94
4.	La Manufactura Continua y la Química Verde aplicadas en la producción de Fármacos (API) y medicamentos	94
4.1.	<i>Tecnologías empleadas en la manufactura continua, las cuales impulsan la Química Verde en la producción de fármacos</i>	97
4.1.1.	<i>Química de flujo</i>	98
4.1.1.1.	<i>Intensificación de procesos</i>	102
4.1.1.2.	<i>Síntesis telescópicas</i>	103
4.1.2.	<i>Equipos en escala mini/micro</i>	105
4.1.3.	<i>Fotoquímica</i>	107
4.1.4.	<i>Catálisis / biocatálisis</i>	109
CAPITULO 5		111
5.	RESULTADOS	111
5.1.	<i>Casos de estudio</i>	113
5.1.1.	<i>Producción en flujo continuo, bajo demanda, de productos farmacéuticos líquidos en un sistema compacto y reconfigurable</i>	113
5.1.2.	<i>Producción en flujo continuo, bajo demanda, de productos farmacéuticos sólidos (tabletas) en un sistema compacto y reconfigurable</i>	117
5.1.3.	<i>Plataforma avanzada de flujo continuo para la manufactura farmacéutica bajo demanda</i>	119
5.1.4.	<i>Fabricación continua bajo demanda de ciprofloxacina en equipos portátiles conecte y use (Plug-and-Play).</i>	125
5.1.5.	<i>Diseño de un sistema continuo para la recuperación de solventes para la Manufactura Continua integrada de extremo a extremo de un fármaco y su medicamento.</i>	131

5.1.6. <i>Impresión en 3D de reactores de PEEK para procesos de química de flujo y manufactura continua</i>	135
5.1.7. <i>Resumen</i>	¡Error! Marcador no definido.
CAPITULO 6	145
6. CONCLUSIONES	145
BIBLIOGRAFÍA	¡Error! Marcador no definido.
ANEXOS	161
ANEXO 1 – PRESENTACIÓN DEL TRABAJO EN EL “IV FORO INTERNACIONAL DE EXCELENCIA ORGANIZACIONAL - QUALITY SESSIONS” LIMA, PERÚ, 2021	161
ANEXO 2 – PRESENTACIÓN DEL TRABAJO EN EL WEBINAR “LA MANUFACTURA CONTINUA Y LA QUÍMICA VERDE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”, ORGANIZADO POR LA SOCIEDAD QUÍMICA AMERICANA (ACS) Y COPRODUCIDO POR LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO (SQM), 2023.	189

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Documentos encontrados en el meta-buscador Scopus, relacionados con la Manufactura Continua en la industria farmacéutica.....	9
Figura 2. Documentos encontrados en el meta-buscador Scopus, relacionados con la Química verde en la industria farmacéutica.	10
Figura 3. Secuencia de manufactura tradicional por lote, modificado de: (Lee, 2015). 23	
Figura 4. (a)Planta farmacéutica de ML, nótese el gran tamaño que tiene, ya que dentro tiene varios cuartos dedicados por operaciones unitarias y/o por equipos, tomado de (teva.com/, s.f.). (b) y (c) equipos de manufactura por lote, de gran tamaño, por lo que requieren cuartos dedicados para su uso tomado de (istockphoto.com, s.f.). (d)Flujo de materiales de una planta farmacéutica de ML, el flujo de proceso va pasando de un cuarto a otro, dependiendo de la operación unitaria que se esté realizando tomado de (istockphoto.com, s.f.).	23
Figura 5. Secuencia conceptual integrada de la manufactura continua, modificado de: (Lee, 2015).....	29
Figura 6. Plataforma de Manufactura Continua instalada en la Universidad de Rutgers, Nueva Jersey, E.U.A. tomada de (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	30
Figura 7. Planta piloto de Manufactura Continua de fármacos (API) suministrada por Zeton a GSK. Tomada de (Zeton Homepage , 2019).....	30
Figura 8. Elementos clave en la implementación de la Manufactura Continua. (Elaboración propia con datos de (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021)y (Lee, 2015))......	31

Figura 9. Uso de un sensor y controlador de una plataforma de MC. El uso de los datos es analizado con diferentes configuraciones de nivel de llenado para determinar cuál presente la menor variación en el proceso. Adaptado de (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	34
Figura 10. Mezclador continuo. Adaptado de (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	35
Figura 11. Plataforma de Manufactura Continua, donde se observa un sensor que mide la composición de la mezcla y que mediante un controlador realiza los ajustes necesarios en la alimentación de los componentes de la mezcla adaptado de: (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	36
Figura 12. Esquema de control de lazo cerrado, adaptado de: (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	36
Figura 13. Definición de las cuatro categorías de herramientas PAT, adaptado de (Morin, 2021).	37
Figura 14. Esquema de control de proceso, adaptado de (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	39
Figura 15. (a) Gráfica de monitoreo de proceso en una Manufactura Continua, se obtienen hasta 12,633 mediciones mientras que en (b) el proceso de Manufactura por Lote se tienen 500 (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).	40
Figura 16. Comparación del consumo del recurso exergético en la granulación del producto Tramacet® en la etapa de granulación empleando el proceso por lote y el proceso continuo; en este último se observa una reducción del 29% de los recursos requeridos. Traducido de (De Soete, 2013).	53
Figura 17. Comparación del recurso exergético utilizado en la manufactura del producto Tramacet® empleando manufactura por lote y manufactura continua. Como se observa, al emplearse la manufactura continua se obtiene una reducción en el consumo energético. Traducido de (De Soete, 2013).	54
Figura 18. Plataforma de Manufactura Continua de Teva en Ulm, Alemania. Tomada de (Streil, 2019).	58
Figura 19. Diseño de Ingeniería de la Plataforma de Manufactura Continua de Teva en Ulm, Alemania. Tomada y traducida de (Streil, 2019).	58
Figura 20. Costos de los desperdicios, adaptado de (Clark, 1999).	63
Figura 21. Tecnologías empleadas en la manufactura continua que impulsan los principios de la Química Verde.	97
Figura 22. Reactores convencionales, empleados en la Manufactura por Lote. Se puede observar que son de gran tamaño y volumen y que generalmente solo tienen una entrada de carga y una salida para su descarga. Imágenes tomadas de (esferaingenieria.com, s.f.), (Inoxtorres.com, s.f.), (grupoacura.com, s.f.) y (sctpharma.com, s.f.).	99
Figura 23. Reactor en estante portátil de la planta piloto de BMS. Las piezas de transferencia de calor se encuentran aisladas. Tomado de (LaPorte, y otros, 2014). ...	100
Figura 24. Reactor de flujo continuo para Hidrogenación de alto caudal utilizado en el Centro de Innovación de Procesos. Tomado de (Buisson, y otros, 2009).	100
Figura 25. Reactores de flujo conectables (Plug Flow Reactors) de Eli Lilly para reacciones líquido-gas con tiempo de residencia prolongado: (arriba a la izquierda)	

reactor de bobinas en serie de 32 L; (arriba a la derecha) reactores de tubos verticales en serie de 14 L; (abajo) reactor de tubos horizontales en serie de 32 L. Tomado (Johnson, y otros, 2016).	101
Figura 26. Reactor de flujo de tubos paralelos (PTFR), volumen interno = 60 ml. Tomado de (Elliott, y otros, 2016).	101
Figura 27. Columna de acetato de metilo integrada (intensificación de proceso) comparada con respecto al proceso de una planta convencional. Traducido de (Stankiewicz, 2000).	103
Figura 28. Secador por nebulización construido a partir de piezas comunes de laboratorio. La corriente de solución de entrada fue nebulizada en un fino aerosol mediante una corriente gaseosa dentro de la columna de vidrio. Cualquier solución que se acumule en el interior de la columna se remueve con una bomba peristáltica. Tomado y traducido de (Ley, 2015).	104
Figura 29. Sistema de microreactor telescópico de cuatro etapas para la preparación de producto de Heck, tomado y traducido de (Ley, 2015).	105
Figura 30. Microreactor que contiene 3 módulos de reacción para realizar reacciones en serie. Tomado de (Roberge, 2008).	106
Figura 31. Reactor fotoquímico de Sanofi para la síntesis de Artemisinina. Tomado de (Turconi, 2014).	108
Figura 32. Comparación de las rutas de biocatálisis y química sintética para sitagliptina. La ruta enzimática que emplea una amina transaminasa es superior al proceso de hidrogenación química, lo que resulta en un mayor rendimiento, en un producto ópticamente puro, con mayor productividad, reducción del desperdicio total y la eliminación de un catalizador metálico de transición.	110
Figura 33. Plataforma reconfigurable para la manufactura continua de fármacos, desarrollada por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (Adamo, 2016).	113
Figura 34. Módulos reconfigurables y diagramas de flujo de proceso de los fármacos fabricados en la plataforma conecte y use desarrollada por el Instituto Tecnológico de Massachusetts, tomada y traducida de (Adamo, 2016).	115
Figura 35. Unidad de fabricación de tabletas compactas, portátiles y reconfigurables (Azad, 2018).	117
Figura 36. Plataforma avanzada de flujo continuo, donde se manufacturaron 4 fármacos, tomado y traducido de (Zhang P. W., 2018).	120
Figura 37. a) Microreactor a temperatura ambiente, b) microreactor con calentamiento, c) evaporador en línea con 1) intercambiador de calor, 2) regulador de presión y 3) separador de membrana. Tomado y traducido de (Zhang P. W., 2018).	120
Figura 38. a) Unidad de precipitación con filtro en la base. b) Cristalizador en flujo dirigido por presión. c) Diseño del tanque de alimentación/formulación. d) Unidad de secado filtrado y lavado (FWD por sus siglas en inglés: Filter-washing drying) con cámara de recolección. Tomado y traducido de (Zhang P. W., 2018).	121
Figura 39. Síntesis en flujo continuo de clorhidrato de nicardipina (Zhang P. W., 2018).	122
Figura 40. Síntesis en flujo continuo de clorhidrato de ciprofloxacino (Zhang P. W., 2018).	122

Figura 41. Síntesis en flujo continuo de metilsulfato de neostigmina (Zhang P. W., 2018).	123
Figura 42. Síntesis en flujo continuo de rufinamida (Zhang P. W., 2018).....	123
Figura 43. Etapas de síntesis en proceso continuo de ciprofloxacino (Capellades, 2021).	128
Figura 44. a) Fármaco en polvo obtenido en este proceso. b) Tableta obtenida de ciprofloxacino con 250 mg del fármaco (Capellades, 2021).....	130
Figura 45. Flujo de operación de la planta piloto de Manufactura Continua empleada en este caso. Tomada y traducida de (Shores, y otros, 2020).....	132
Figura 46. Fotografía de la planta piloto de Manufactura Continua empleada en este caso y su configuración general. Tomada y traducida de (Shores, y otros, 2020).	133
Figura 47. Comparación de los factores-E de los procesos de Manufactura por Lote y Manufactura Continua con y sin recuperación de solvente. Tomado y traducido de (Shores, y otros, 2020).....	134

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1.	13
-------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valor actual del factor E para diferentes sectores industriales	13
Tabla 2. 12 Principios de la Química Verde.....	64
Tabla 3. Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Organización de las Naciones Unidas.....	68
Tabla 4. Integración de los principios de la Química Verde y los beneficios económicos en las empresas en donde se implementa la Manufactura Continua. (Rogers L. K., 2019)	96
Tabla 5. Resumen de los Parámetros de Proceso y su impacto en el rendimiento del proceso y en los Atributos Críticos de Calidad del producto Ciprofloxacino. Tomado y traducido de (Capellades, 2021).	129
Tabla 6. Características y beneficios que se obtienen de la manufactura continua (Lee, 2015); (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021); (Rogers L. K., 2019); (Armstrong, 2021). Se marcan en negritas los beneficios relacionados con los principios de la Química Verde (marcados en negritas).....	141

RESUMEN

Existen dos enfoques que han tomado relevancia en los años recientes y que marcarán la tendencia futura hacia donde se dirigen los procesos de manufactura de la industria farmacéutica, especialmente la dirigida a la producción de Fármacos (API, por sus siglas en inglés: *Active Pharmaceutical Ingredient*) y medicamentos: la Manufactura Continua (MC) y la Química Verde (QV) (Rogers & Jensen, 2019); (Muzzio, 2021); (Diab & Gerogiorgis, 2020). La Manufactura Continua es una metodología cuyo objetivo es optimizar los procesos de manufactura desde su diseño, haciéndolos más veloces, eficientes, con mejor calidad y consistencia (Khinast, Kleinebudde, & Rantanen, 2017); adicionalmente, tiene la virtud de que converge con los principios de la Química Verde (Rogers & Jensen, 2019). La implementación de la Manufactura Continua y la Química Verde se ha limitado por el desconocimiento por parte de la comunidad farmoquímica y farmacéutica, incluyendo directivos y accionistas de las empresas, así como por la escasez de personal con conocimientos suficientes sobre las mismas (Muzzio, 2021). Estas razones nos llevaron a plantear el objetivo principal de este trabajo de investigación: contribuir a la difusión de la Manufactura Continua y la Química Verde, explicando en qué consisten y cuál es su entorno y mostrar ejemplos de los resultados y beneficios que brindan a las organizaciones que las implementan en cuestiones de productividad, rentabilidad, sostenibilidad y responsabilidad social. La mejora en los procesos, al hacerlos continuos, para la obtención de fármacos y medicamentos, ayuda a asegurar que estos se encuentren disponibles para los pacientes que los requieren; asimismo la mitigación de efectos ambientales que deterioran el medio ambiente en la industria farmacéutica es una acción clave en la mejora de las condiciones climáticas y de calidad de vida de las generaciones actuales y futuras, por lo que debe impulsarse su implementación con seriedad y compromiso.

ESTADO DEL ARTE

Con respecto al estado del arte de los temas referidos, con el meta-buscador Scopus de Elsevier, en marzo de 2022 realizamos una búsqueda de las publicaciones relacionadas con la manufactura continua en la industria farmacéutica, con la que se encontraron 659 documentos, de los cuales 654 fueron publicados después del año 2010. Se observa en la Figura 1, estas publicaciones han ido en aumento cada año, lo que muestra que es un tema actual, que se está implementando y ha ganado relevancia, ya que implica un cambio en la tecnología y la metodología que se emplean en los procesos de manufactura, y en donde se ha visto que su mayor aplicación se ha dado en fármacos y medicamentos solidos orales (Hughes, 2018) (Muzzio, 2021).

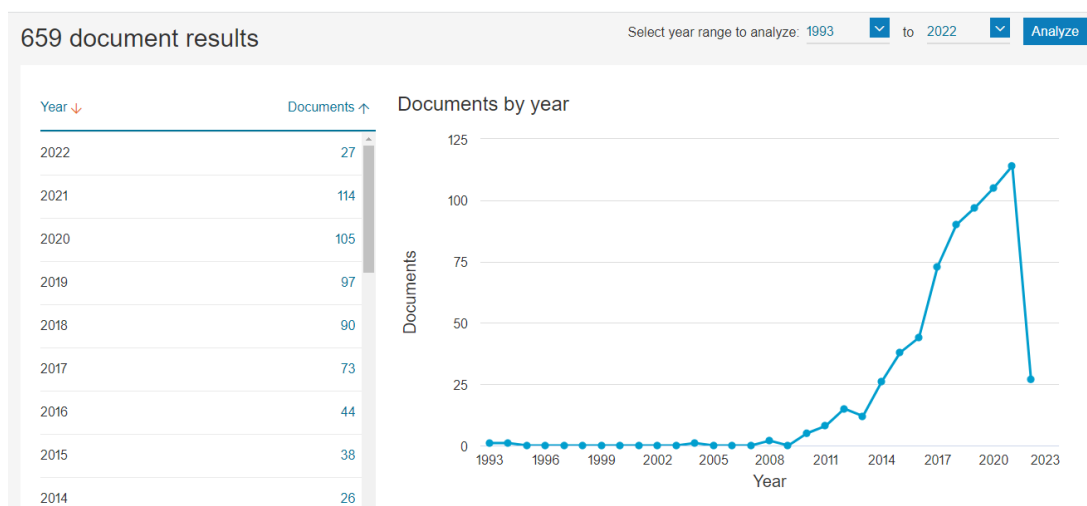


Figura 1. Documentos encontrados en el meta-buscador Scopus, relacionados con la Manufactura Continua en la industria farmacéutica.

Realizamos una búsqueda similar para la química verde en la industria farmacéutica en el meta-buscador Scopus de Elsevier en el mes de marzo de 2022, encontrando 1,477 documentos, de los cuales 1,351 se publicaron después del año 2010, como se aprecia en la Figura 2, este tema tiene más tiempo desarrollándose, ya que comenzó a gestarse en la década de los 90's (Anastas & Warner, 1998), pero en la última década ha habido un auge en su implementación en la industria farmacéutica.

(TITLE-ABS-KEY ("green chemistry") AND TITLE-ABS-KEY ("pharmaceutical"))

1,477 document results

Select year range to analyze: 2000 to 2022 Analyze

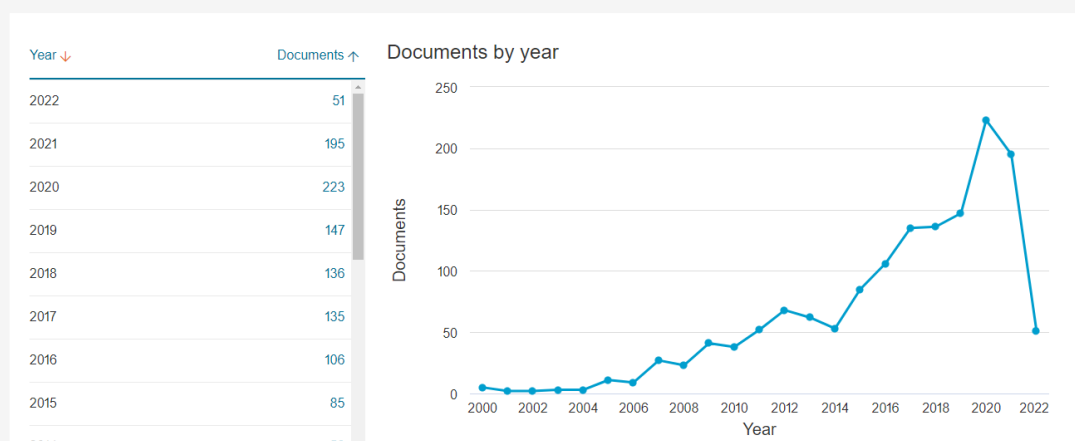


Figura 2. Documentos encontrados en el meta-buscador Scopus, relacionados con la Química verde en la industria farmacéutica.

Resulta novedoso realizar una investigación de revisión sobre la relación entre ambos temas, ya que como se ha podido apreciar, ambos son temas de actualidad que han tenido auge en la última década, siendo un tema de interés el presentar aquellos casos donde la implementación de la manufactura continua en la industria farmacéutica resulta en mejoras relacionadas con la química verde, obteniendo beneficios económicos, productivos, ambientales y de sostenibilidad (Rogers & Jensen, 2019).

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo nació cuando en la clase de temas selectos de farmacia tuve la oportunidad de acceder al seminario de ingeniería farmacéutica impartido por la Universidad Rutgers de los Estados Unidos. En él pude conocer y entender lo que es la Manufactura Continua, tema que rápidamente captó mi atención y entusiasmo, ya que en 18 años que llevo laborando en la industria farmacéutica en México he podido conocer y ver muy cercanamente cómo funciona la metodología llamada Manufactura por Lotes, la cual ha sido el método tradicional para obtener medicamentos prácticamente desde que se estableció la industria en nuestro país. En cambio, el método de Manufactura Continua representa un parteaguas y un cambio importante en la forma de fabricar fármacos y medicamentos, cambiando esquemas, rompiendo paradigmas y empujando una visión donde se tiene un proceso continuo que representa mejoras sustanciales con respecto al método tradicional. Esto generó que quisiera conocer más sobre el tema, pues lo visualicé como el camino futuro de la industria farmacéutica y conforme fui adentrándome en el tema, fui constatando, con base en los artículos y libros revisados, que existe una clara y creciente tendencia en su desarrollo e implementación. Por ahora, el mayor avance con este tipo de metodología y tecnología se ha desarrollado en universidades de Estados Unidos y Europa, y en algunas de las compañías farmacéuticas más grandes y con presencia internacional; por ello consideré que puedo dejar un legado y aportar conocimiento a la comunidad farmacéutica mexicana, latinoamericana e internacional, con la difusión de estas metodologías.

Adicionalmente, y con la dirección de mi comité tutorial, se planteó el enriquecer este tema, enfocándolo en cómo se puede relacionar con la Química Verde y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, los cuales tienen como principal objetivo buscar el diseño de productos y procesos químicos que sean más benignos ambientalmente y que reduzcan los impactos negativos a la salud humana y el medio ambiente y adoptar un conjunto de objetivos globales para erradicar la pobreza, proteger el planeta y asegurar la prosperidad para todos, respectivamente.

Afortunadamente, encontré que hay una relación natural entre estos temas, ya que tienen objetivos en común, como la mejora de procesos y su eficiencia, y al hacer los procesos continuos se reduce el tamaño de los equipos, servicios e instalaciones, reduciendo la huella de carbono y ayudando a tener procesos que son más fáciles de controlar y

optimizar, consiguiendo con ello beneficios no solo en productividad, sino en sostenibilidad y en la responsabilidad social que debemos tener con el medio ambiente y con la humanidad.

Es mi deseo que este trabajo detone la curiosidad y el conocimiento sobre estos temas y que eventualmente veamos y formemos parte de su aplicación, no solo en los países desarrollados, sino en la industria farmacéutica mexicana, latinoamericana y mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La industria farmacéutica es uno de los sectores que genera mayor cantidad de desperdicios en masa, con respecto a la masa de producto manufacturado (Albini & Protti, 2016).

Para cuantificar y poder medir la cantidad de desperdicio con respecto a la cantidad producida se calcula el Factor-E (*Enviromental-Factor en inglés, Factor Ambiental en español*), el cual se define como la relación que hay entre la masa de los desperdicios producidos entre la masa del producto final (Ecuación 1):

Ecuación 1.

$$E = \frac{\text{Masa de desperdicio (kg)}}{\text{Masa de producto (kg)}}$$

Como se puede observar en la Tabla 1, la Industria Farmacéutica es uno de los sectores industriales con un Factor-E mayor, con respecto a otros sectores industriales químicos:

Tabla 1. Valor actual del factor E para diferentes sectores industriales. (Albini & Protti, 2016)

Sector Industrial	Producción (Ton/año)	Factor E (kg/kg)	Desperdicio producido (Ton/año)
Petroquímico	10^6 - 10^8	0.1	10^6
Químicos a granel	10^4 - 10^6	1-5	10^5
Químicos procesados	10^2 - 10^4	5-50	10^4
Farmacéutico	10 - 10^3	25-100	10^3

Por ello es importante buscar métodos y tecnologías que busquen reducir el impacto ambiental de la Industria Farmacéutica y ahí es donde la Manufactura Continua y la Química Verde pueden realizar una gran aportación, impulsando a su vez, los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Adicionalmente, se señala a la Industria Farmacéutica como una industria con poca innovación, lenta en el suministro de productos (lo que conlleva a escasez del producto para los pacientes que lo requieren), contaminante y con altos costos de investigación y desarrollo y de operación (Muzzio, 2021). En particular, este trabajo se enfocará en la manufactura de fármacos, ya que se tienen las siguientes características y problemas:

Características y problemas de los procesos de manufactura por lote de fármacos (API) y medicamentos

La industria farmacéutica vive un cambio constante, al cual se debe adaptar para sobrevivir y mejorar, en un entorno donde hay una enorme presión para lanzar fármacos y medicamentos nuevos que sean exitosos. Por ello, se necesitan nuevas estrategias y soluciones innovadoras en todos los frentes para mejorar y acelerar su ciclo de vida.

La manufactura de fármacos y medicamentos se realiza principalmente empleando la Manufactura por Lotes (Wood, 2009); (Hörmann, Suzzi, & Khinast, 2011). En la manufactura de fármacos, típicamente se cargan los materiales químicos de partida y los solventes en un reactor, se realiza una reacción química de síntesis (en donde, usualmente, se libera energía y la reacción es exotérmica), para posteriormente realizar operaciones unitarias de separación (como extracción o filtración), para después purificarlo y cristalizarlo y finalmente se aísla mediante filtración y secado. (McLaughlin, Robertson, & Ni, 2019). Una vez que se tiene el fármaco, este es el componente principal de un medicamento, típicamente este se mezcla con los excipientes y a partir de ahí sigue una serie de operaciones unitarias para tener la forma farmacéutica final; la gran mayoría de los medicamentos en el mercado son formas sólidas orales, como las tabletas, las cuales usualmente llevan un proceso de granulación, compresión (tableteado) y pueden ser recubiertas o no recubiertas.

Algunas características de la manufactura de fármacos y medicamentos, que a su vez se visualizan como sus grandes problemas (y por lo tanto en áreas de oportunidad), en el modelo de manufactura por lote son:

- La investigación y desarrollo es muy costosa y lleva un tiempo prolongado para su término, a menudo, se requiere manufacturar lotes piloto o de desarrollo, para ir retando los parámetros críticos de proceso y los atributos de calidad del

producto; una vez establecidos, se requiere un proceso de transferencia de tecnología desde investigación y desarrollo hacia el área de producción, donde se realizará la manufactura del producto terminado, y desde investigación y desarrollo hacia el laboratorio de control de calidad, quien realizará el análisis del producto. Una vez completada la transferencia de tecnología, se planea y ejecuta la validación del proceso, para asegurar la consistencia y reproducibilidad del mismo, típicamente, con al menos 3 lotes de validación y es hasta después de la validación de proceso que se puede realizar la manufactura de lotes comerciales. Sin embargo, a pesar de este largo proceso, lograr consistencia entre el mismo lote y en diferentes lotes es complicado, por la variabilidad intrínseca y perturbaciones de los procesos de manufactura.

- El sistema de calidad típico, de la industria farmacéutica, es un sistema reactivo, donde se toman acciones una vez que ha sucedido una desviación, lo que puede resultar en que, al momento de establecer estas acciones, el lote involucrado ya no puede ajustarse y una cantidad del lote, e incluso la totalidad del lote, debe ser rechazada por incumplimiento a sus especificaciones de calidad.
- Es una industria altamente regulada, donde cambios en procesos, instalaciones, formulación, materiales clave, incluyendo materiales de envase y empaque, requieren ser evaluados y aprobados por parte de las agencias regulatorias de cada país donde se distribuye el fármaco y/o el medicamento.
- Suelen requerir mucho tiempo; requieren una alta intervención de los operadores y supervisores;
- Involucran reacciones exotérmicas, que requieren un alto consumo energético para su control y que además puede representar riesgos de seguridad en el proceso y al personal del sitio de manufactura;
- Puede tener una pobre economía atómica, por lo que no se aprovechan todos los materiales empleados, y esto resulta en tener rendimientos bajos o regulares en las diferentes etapas de manufactura;
- Utiliza una gran cantidad de solventes, reactivos y puede generar de derivados y residuos contaminantes, cuyo tratamiento implica costos adicionales de

almacenamiento, tratamiento y recuperación; presenta variaciones de lote a lote en la calidad del producto (McLaughlin, Robertson, & Ni, 2019).

En otros sectores, la industria ha respondido a la creciente demanda de acceso y calidad de productos, desarrollando tecnologías más pequeñas, más limpias y de mayor eficiencia energética, avanzando hacia la Manufactura Continua. La Industria Farmacéutica ha seguido esta estrategia, pero esta transformación ha sido lenta. Aunque las tecnologías de Manufactura Continua han estado disponibles comercialmente por más de 25 años, hoy en día se continúa con su investigación y desarrollo.

En años recientes, se tiene ha mostrado mayor interés en la Manufactura Continua como una alternativa que puede impactar fuertemente en operaciones como la reacción de síntesis, la cual es clave en el proceso de desarrollo de fármacos (Malet-Sanz & Susanne, 2012). Aunado a ello, en la última década, se han reportado investigaciones sustanciales en reacción, cristalización y filtración (Lawton, et al., 2009); (Ferguson, Morris, Hao, Barrett, & Glennon, 2013); (Mascia, et al., 2013); (Gutmann, Cantillo, & Kappe, 2015); (Besenhard, Neugebauer, Scheibelhofer, & Khinast, 2017); (McLaughlin, Robertson, & Ni, 2019); por ello es importante explorar y difundir estas alternativas, como la Manufactura Continua y la Química Verde para realizar los cambios necesarios y ser una industria productiva, ágil, innovadora, limpia, verde y con responsabilidad social; para ello es importante realizar la difusión de estos métodos y tecnologías que ayuden a facilitar estos cambios.

OBJETIVOS

Objetivo general

Difundir a los distintos integrantes de la comunidad farmacéutica (la cual engloba a la industria farmoquímica y farmacéutica) y áreas relacionadas (sectores industrial, regulatorio y académico), esta investigación de revisión basada en estudio de casos que muestra cómo se correlacionan la Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmoquímica y los resultados que se obtienen.

Objetivos específicos

- I. Explicar y dar a conocer a la comunidad farmacéutica qué es la Manufactura Continua y en qué casos es viable su implementación.
- II. Explicar y dar a conocer a la comunidad farmacéutica qué es la Química Verde y cuáles son sus 12 principios.
- III. Explicar y dar a conocer a la comunidad farmacéutica cómo puede relacionarse la Manufactura Continua con el enfoque de la Química Verde, mediante la exposición de casos de estudio.
- IV. Establecer qué resultados se obtienen de la correlación Manufactura Continua y la Química Verde y si éstos marcan la tendencia a seguir en la industria farmoquímica y farmacéutica.
- V. Analizar como la correlación de Manufactura Continua y la Química Verde impulsan los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

JUSTIFICACIÓN

Derivado de la problemática expuesta, resulta importante difundir a la comunidad farmacéutica los conceptos y ejemplos de cómo se relaciona la implementación de la Manufactura Continua y la Química Verde y cuáles pueden ser sus efectos.

Resulta relevante encontrar casos que muestren cómo se relacionan estas metodologías y los efectos que generan, dado que la Manufactura Continua y la Química Verde tienen objetivos comunes y buscan crear resultados que beneficien a las empresas u organizaciones involucradas, pero principalmente a los pacientes y a la comunidad en general, ya que aunque no sean necesariamente las personas que consumen el medicamento, reciben el beneficio de la mitigación del daño ambiental y por ende la mejora de nuestro entorno ambiental, el cual aspiramos que sea benigno para la población actual y para las generaciones futuras.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación de revisión busca responder a las siguientes preguntas:

¿La Manufactura Continua puede relacionarse y ser compatible con la Química Verde?

¿Puede diseñarse un producto o proceso considerando ambas perspectivas?

¿Existen casos documentados de su relación?

¿La Manufactura Continua y la Química Verde representan una tendencia al alza en los últimos años y se visualizan como el futuro hacia donde se dirige la Industria farmacéutica?

¿Existen ejemplos en la bibliografía en los que se hayan implementado procesos de Manufactura Continua que se relacionen con la Química Verde?

¿Dónde se están desarrollando estos casos (países y sitios) en la industria farmacéutica?

¿Qué efectos se obtienen si se implementan y se relacionan ambos enfoques en la Industria Farmacéutica?

¿Hay algún beneficio/sinergia al relacionar la Manufactura Continua con la Química Verde?

¿La Manufactura Continua y la Química Verde impulsa uno o varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible?

HIPÓTESIS

La implementación de la Manufactura Continua, realizando ajustes en el diseño del producto y/o el proceso farmacéutico, impulsan uno o varios de los principios de la Química Verde y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, obteniendo resultados benéficos que impulsan a estas metodologías como el futuro de la Industria Farmacéutica.

- Se han diseñado procesos farmacéuticos de Manufactura Continua con enfoque en la Química Verde.
- Es posible diseñar un proceso farmacéutico de Manufactura Continua que impulse los principios de la Química Verde.
- No se han diseñado procesos farmacéuticos de Manufactura Continua que impulsen los principios de la Química Verde.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo las guías de los elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA, por sus siglas en inglés: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica abarcó los años 2010 a 2022 y fue realizada utilizando el metabuscador Scopus y revisiones previas. Se eligió a Scopus de Elsevier porque tiene una mayor cobertura de revisión por pares que la red de ciencia de Thomson Reuters (WoS, por sus siglas en inglés: *Web of Science*) (Mongeon & Paul-Hus, 2016). La búsqueda en Scopus se realizó el 29 de marzo de 2022.

Se realizó la búsqueda bibliográfica en el título del artículo, resumen (*abstract*), y palabras clave; usando los siguientes términos de búsqueda para tres conceptos:

1. Manufactura Continua que se representó como:
 - "*Continuous manufacturing*" O
 - "*Continuous process*"
2. Química Verde se buscó como:
 - "*Green chemistry*" O
 - "*Flow chemistry*" O
 - "*Green engineering*"
3. La industria farmacéutica se definió como:
 - "*Pharmaceutical*"

Esta búsqueda arrojó un resultado de 87 documentos, a los cuales se aplicaron los siguientes criterios de elegibilidad.

Criterios de elegibilidad y selección de estudios

De los 87 documentos enlistados se realizó una pre-selección de 66 documentos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos publicados en una revista indexada o capítulos de libro, escritos en inglés,
- Contribución original y
- Texto completo disponible.

Los criterios de exclusión fueron:

- Textos no escritos en inglés,
- Textos anteriores a 2010 o posteriores a diciembre de 2021 (se excluyeron las publicaciones de 2022, ya que, por la fecha de búsqueda, se encontraban en proceso de revisión o no se encontraban disponibles) y
- Documentos no publicados en revistas científicas o libros.

Finalmente, se realizó otra selección, donde el criterio fue considerar sólo aquellas publicaciones relacionadas a la manufactura de fármacos (API) y de medicamentos que ya se manufacturan de forma continua, lo que resultó en 37 publicaciones que se revisaron para este trabajo de investigación.

CAPITULO 1

LA MANUFACTURA POR LOTES O TRADICIONAL

1. La Manufactura por Lotes

La industria farmacéutica es reconocida por realizar inversiones multimillonarias en la investigación de nuevos fármacos (API) y medicamentos para tratar enfermedades y buscar soluciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes, lo que ha dirigido la ciencia médica hacia una terapia cada vez más personalizada; sin embargo, los métodos de manufactura tradicionales han cambiado muy lentamente con el paso del tiempo, lo cual deja un amplio margen de mejora para la innovación de la manufactura en esta industria (Pisano, 2020).

La manufactura tradicional de fármacos y medicamentos que predomina en las industrias farmoquímica y farmacéutica es la que conocemos como Manufactura por Lotes (ML) o *Batch* en inglés, la cual implica los siguientes pasos: una cantidad predefinida de material se procesa durante un tiempo determinado y luego se analiza para liberarse como un lote. Para llevarlo a cabo, previamente se establecen condiciones de manufactura en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Este ciclo de producción de lote involucra típicamente varias operaciones unitarias consecutivas; los productos intermedios se analizan fuera de la línea de producción y se liberan para poder pasar a la siguiente etapa de producción. El producto terminado normalmente se libera en función de su inspección y de sus resultados de análisis que demuestren (*a posteriori*) que cumple con sus especificaciones. En la Figura 3 se muestra la secuencia de manufactura tradicional por lote de un fármaco y el medicamento donde se utiliza (Lee, et al., 2015). En la Figura 4. se muestran imágenes típicas planta farmacéutica de manufactura por lote.

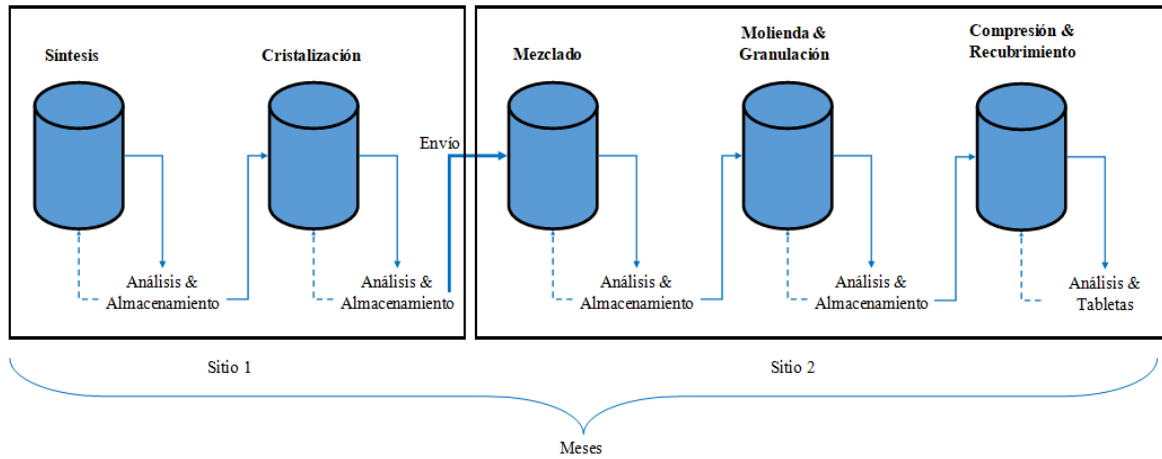


Figura 3. Secuencia de manufactura tradicional por lote, modificado de: (Lee, et al., 2015).

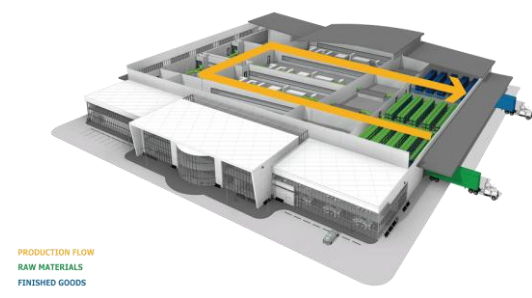


Figura 4. (a) Planta farmacéutica de ML, nótese el gran tamaño que tiene, ya que dentro tiene varios cuartos dedicados por operaciones unitarias y/o por equipos, tomado de (teva.com). (b) y (c) equipos de manufactura por lote, de gran tamaño, por lo que requieren cuartos dedicados para su uso tomado de (istockphoto.com). (d) Flujo de materiales de una planta farmacéutica de ML, el flujo de proceso va pasando de un cuarto a otro, dependiendo de la operación unitaria que se esté realizando tomado de (istockphoto.com).

CAPITULO 2

LA MANUFACTURA CONTINUA

2. La Manufactura Continua

2.1. Antecedentes de la Manufactura Continua

Históricamente, la Industria Farmacéutica ha sido conservadora y reacia a adoptar nuevas tecnologías de producción, probablemente debido a la sobrerregulación a la que está sujeta por parte de las autoridades gubernamentales y a la creencia de que la introducción de nuevas tecnologías de producción puede generar nuevas cargas para la empresa o retrasos en los procesos de aprobación regulatoria de los medicamentos. Eso es una situación paradójica; por un lado, la Industria Farmacéutica espera importantes desafíos regulatorios relacionados con la implementación de tecnologías continuas, mientras que, por otro lado, los reguladores continúan fomentando su desarrollo (Badman, et al., 2019).

En el pasado, uno de los principales obstáculos para la implementación de la Manufactura Continua de productos farmacéuticos fue la falta de un marco normativo. Sin embargo, debido a las iniciativas de la Agencia de Medicamentos y Alimentos norteamericana (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) durante la década del 2000, se ha dado mayor claridad, proporcionando un fuerte apoyo para explorar las posibilidades de la Manufactura Continua (Khinast, Kleinebudde, & Rantanen, 2017).

Como parte de su misión, la FDA se ha comprometido a apoyar y permitir la innovación y modernización farmacéutica, esperando que estos esfuerzos también puedan ayudar a reducir la escasez de medicamentos (FDA, 2013). Como parte de este apoyo, en 2002, la FDA lanzó una iniciativa titulada “BPF actuales (CGMP, por sus siglas en inglés, *Current Good Manufacturing Practices*) farmacéuticas para el siglo XXI: un enfoque basado en el riesgo” (FDA, 2004), para alentar la implementación de un sistema moderno de evaluación de la calidad farmacéutica basado en la ciencia y el riesgo. En este documento, la FDA plantea los siguientes objetivos:

- Fomentar la adopción temprana de nuevos avances tecnológicos por parte de la industria farmacéutica.

- Facilitar la aplicación industrial de técnicas modernas de gestión de calidad, incluyendo la implementación de enfoques de sistemas de calidad, en todos los aspectos del aseguramiento de la calidad y la producción farmacéutica.
- Fomentar la implementación de enfoques basados en riesgo que se centren tanto en la atención de la industria como de la Agencia (FDA) en áreas críticas.
- Asegurar que las políticas de inspección, revisión y cumplimiento regulatorio se basen en la ciencia farmacéutica más avanzada.
- Mejorar la consistencia y coordinación de los programas regulatorios de calidad de los medicamentos de la FDA, integrando los enfoques de sistemas de calidad mejorados en la estrategia, los procesos de negocio y las políticas regulatorias de la FDA relativas a las actividades de revisión e inspección.

Para lograr estos objetivos, la FDA planteó los siguientes principios como guía:

- Orientación basada en riesgos
- Políticas y estándares basados en la ciencia
- Orientación a sistemas integrados de calidad.
- Cooperación internacional
- Fuerte protección de la salud pública

Como parte de la cooperación internacional planteada, en noviembre de 2003, acordó trabajar con el Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés: *International Council for Harmonisation*) en un plan armonizado para desarrollar un sistema de calidad farmacéutico basado en un enfoque integrado de la gestión de riesgos y la ciencia.

Para implementar su visión, el ICH estableció Grupos de Trabajo de Expertos (EWG, por sus siglas en inglés: *Expert Working Groups*) en desarrollo farmacéutico. Uno de estos grupos (ICH Q8 EWG) buscó incorporar los elementos de riesgo y Calidad por Diseño (QbD, por sus siglas en inglés: *Quality by Design*) durante todo el ciclo de vida del producto. El ICH Q8 EWG definió el “estado deseado” para la manufactura de productos farmacéuticos en el siglo XXI como:

“La calidad y el desempeño del producto se logran y aseguran mediante el diseño de procesos de manufactura efectivos y eficientes.” (Berridge, 2004).

En este reporte también se indica que la Calidad por Diseño (QbD) y la Tecnología Analítica de Procesos (PAT, por sus siglas en inglés: *Process Analytical Technology*), son elementos clave para promover una visión de un sector de manufactura flexible, ágil y de máxima eficiencia que manufacture de manera confiable productos farmacéuticos de alta calidad. Las ganancias que se obtengan por su implementación se verán reflejadas en calidad y eficiencia, y su impacto variará dependiendo del proceso y el producto, las cuales son:

- Reducir los tiempos de ciclo de producción mediante el uso de mediciones y controles en línea, dentro de línea y/o junto a la línea.
- Prevención de rechazos, desperdicios y reprocesamientos.
- Liberación de producto al mercado en tiempo real.
- Aumento de la automatización para mejorar la seguridad del operador y reducir los errores humanos.
- Mejorar el uso de energía y materiales y aumentar la capacidad de proceso.
- Facilitar el procesamiento continuo para mejorar la eficiencia y reducir la variabilidad.

Derivada de la iniciativa “BPF actuales (cGMP, por sus siglas en inglés, *current Good Manufacturing Practices*) farmacéuticas para el siglo XXI: un enfoque basado en el riesgo”, en septiembre de 2004, la FDA emite la guía para la industria PAT: un marco para el desarrollo, la fabricación, y el aseguramiento de calidad farmacéutico innovador (FDA, 2004). Este marco consta de dos componentes:

- (1) un conjunto de principios y herramientas científicas que apoyan la innovación y
- (2) una estrategia para la implementación regulatoria que se adapte a la innovación.

Al estado deseado para la manufactura de productos farmacéuticos en el siglo XXI:

- La calidad y el desempeño del producto se logran y aseguran mediante el diseño de procesos de manufactura efectivos y eficientes.

Agregó los siguientes puntos:

- Las especificaciones de productos y procesos se basan en una comprensión mecánica de cómo los factores de formulación y proceso afectan el desempeño del producto.
- El aseguramiento continuo de calidad en tiempo real.
- Las políticas y procedimientos regulatorios relevantes están diseñados para adaptarse al nivel más actual de conocimiento científico.
- Los enfoques regulatorios basados en el riesgo reconocen:
 - el nivel de entendimiento científico de cómo los factores de formulación y procesos de manufactura afectan la calidad y el desempeño del producto,
 - la capacidad de las estrategias de control de procesos para prevenir o mitigar el riesgo de producir un producto de pobre calidad.

Esta guía también establece que el objetivo de PAT es mejorar el entendimiento y el control del proceso de manufactura, el cual es consistente con nuestro sistema actual de calidad farmacéutico: *“la calidad no se puede probar en los productos; debe estar incorporada o debe ser por diseño”*.

Por ello, la FDA ha apoyado la adopción de tecnologías de manufactura modernas, como base para mejorar la calidad general de los productos farmacéuticos y su disponibilidad para los pacientes. La FDA ha reconocido que la Manufactura Continua es una tecnología emergente que puede permitir la modernización farmacéutica y ofrecer beneficios potenciales tanto para la industria como para los pacientes. Textualmente la FDA indica lo siguiente: *“La Manufactura Continua puede mejorar la manufactura farmacéutica, por ejemplo, utilizando un proceso integrado con menos pasos y tiempos de procesamiento más cortos; requiriendo equipos más pequeños; apoyados en un enfoque de desarrollo mejorado (p. ej., calidad por diseño (QbD) y en el uso de la tecnología analítica de procesos (PAT) y modelos); permitiendo el monitoreo de la calidad del producto en tiempo real; y proporcionando una operación flexible para permitir el escalamiento y adaptarse a las cambiantes demandas del suministro. También esperamos que esta flexibilidad operativa pueda disminuir la necesidad de sometimientos regulatorios posteriores”* (FDA, 2019). Por lo tanto, la FDA espera que la adopción de la Manufactura Continua para la producción farmacéutica reduzca los problemas de calidad del producto farmacéutico, disminuya los costos de manufactura y mejore la disponibilidad de medicamentos de calidad para los pacientes.” (FDA, 2019). Como

resultado de ello, en febrero de 2019, la FDA publicó el borrador de la Guía para la Industria: Consideraciones de calidad para la Manufactura Continua, donde establece el pensamiento actual de la FDA sobre las consideraciones de calidad para la MC de productos farmacéuticos, describe varias consideraciones clave de calidad y brinda recomendaciones sobre cómo los solicitantes deben abordar estas consideraciones en las solicitudes y sometimientos regulatorios. En marzo de 2023 este borrador se convirtió en una guía final, en la cual se establecen lineamientos para la implementación de la MC, que revisaremos más adelante.

Otro ejemplo del impulso que están otorgando organismos de referencia de la industria farmacéutica, es el del Consejo Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés, *International Council for Harmonisation*) de requisitos técnicos para productos farmacéuticos para uso humano, quien en noviembre de 2018 publicó el plan para emitir la guía ICH Q13: Manufactura Continua para fármacos y medicamentos (*Continuous Manufacturing for Drug Substances and Drug Products*), cuya versión final se publicó en noviembre de 2022, y en la que se describen las consideraciones científicas y regulatorias para el desarrollo, la implementación, la operación y la gestión del ciclo de vida de la Manufactura Continua de fármacos y medicamentos (ICH, 2022).

Otros organismos regulatorios internacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA, por sus siglas en inglés, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) y la Agencia de Medicamentos y Alimentos de China (FDA, por sus siglas en inglés, *Food and Drug Administration*) también han emitido su postura, favorable hacia la implementación de la Manufactura Continua, indicando que adoptarán los lineamientos establecidos en la guía Q13 de la ICH, que se mencionó en la página anterior (Muzzio, 2021). Cabe señalar que también, la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, por sus siglas en inglés, *United States Pharmacopeia*) seleccionó a la Manufactura continua como una prioridad estratégica (Muzzio, 2021).

Con este contexto, es claro que los organismos que marcan la tendencia a nivel regulatorio se han preocupado por establecer guías que ayudan a tener claridad de los requerimientos y consideraciones necesarias para implementar la Manufactura Continua.

2.2. ¿Qué es la Manufactura Continua?

La característica esencial de la Manufactura Continua es que el material fluye a un ritmo predefinido a través de todas las operaciones unitarias involucradas. Sólo una relativa pequeña cantidad se procesa en un tiempo dado. Durante el proceso de manufactura, las materias primas se introducen continuamente y el producto terminado también se analiza y libera en tiempo real, en función de los resultados de la PAT, la cual es un sistema para diseñar, analizar y controlar la manufactura a través de mediciones en tiempo real (Lee, et al., 2015).

La Manufactura Continua también echa mano de los controles del sistema de lazo cerrado, es decir que los sistemas de control del proceso (controladores) son capaces de realizar ajustes con base en los datos que van obteniéndose en tiempo real. (Khinast, Kleinebudde, & Rantanen, 2017). En la Figura 5 se ilustra la secuencia conceptual integrada de la manufactura continua (Lee, et al., 2015), que considera de la manufactura del fármaco hasta la obtención del medicamento.

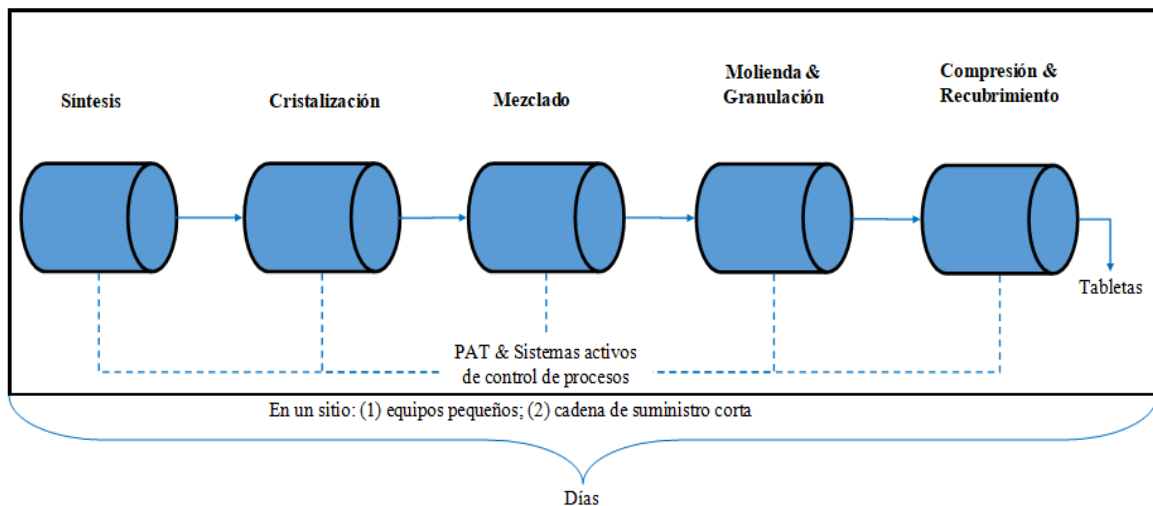


Figura 5. Secuencia conceptual integrada de la manufactura continua, modificado de: (Lee, et al., 2015).

Como se puede observar, en el modelo continuo, los tiempos de espera entre etapas pueden ser eliminados, lo cual representa una ventaja importante para los fármacos o intermedios susceptibles a degradarse con el tiempo o que sean sensibles a las condiciones ambientales, mejorando directamente la calidad del producto. Además, una de las características de la Manufactura Continua es que se realiza a pequeña escala, lo cual implica disminuir los riesgos de seguridad asociados con materiales altamente energéticos

o peligrosos y permitir para una mayor flexibilidad en el uso de equipos e instalaciones (Malet-Sanz & Susanne, 2012); (Lee, et al., 2015).

En las Figuras 6 y 7, se muestra como son las plataformas de Manufactura Continua.



Figura 6. Plataforma de Manufactura Continua instalada en la Universidad de Rutgers, Nueva Jersey, E.U.A. tomada de (Muzzio, 2021).



Figura 7. Planta piloto de Manufactura Continua de fármacos (API) suministrada por Zeton a GSK. Tomada de (Zeton.com, 2019).

2.3. Implementación de la Manufactura Continua

Para implementar el método de Manufactura Continua de forma exitosa se deben considerar los elementos clave mostrados en la Figura 8, los cuales desglosaremos en esta sección.

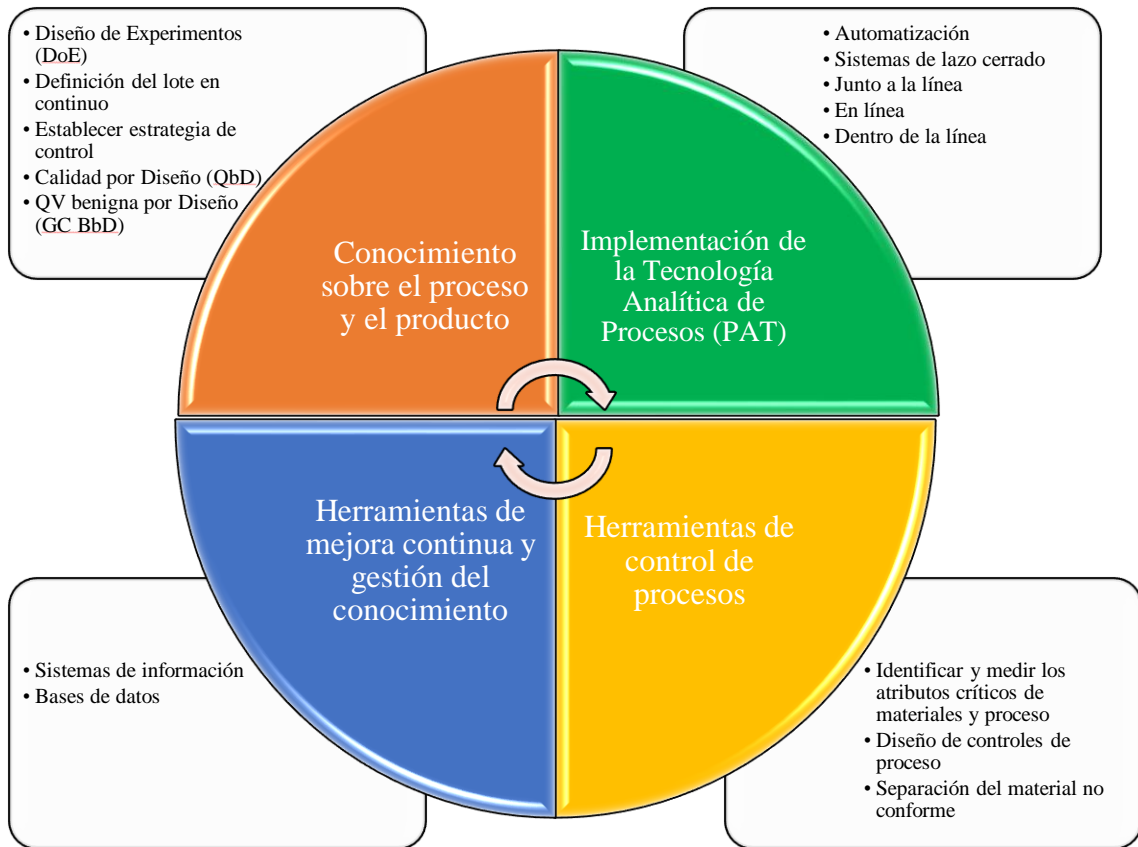


Figura 8. Elementos clave en la implementación de la Manufactura Continua. (Elaboración propia con datos de (Muzzio, 2021) y (Lee, et al., 2015)).

2.3.1. Conocimiento sobre el proceso y el producto

El primer elemento clave para la implementación de la Manufactura Continua es mejorar el entendimiento, el conocimiento y el control del proceso de manufactura, alineado a la premisa de que la calidad no se debe probar en los productos; debe estar integrada desde su diseño alineado a los conceptos de Calidad por Diseño (QbD) (Muzzio, 2021). A este elemento se adiciona el considerar la Química Verde, Benigna por Diseño (BbD, por sus siglas en inglés: *Benign by Design*), para dar paso a la Manufactura Continua Verde (*Green Continuous Manufacturing*), mencionada por (Bennett, Campbell, & Abolhasani, 2019).

Una base de conocimiento puede ser de mayor beneficio cuando consiste en una comprensión científica de las relaciones multifactoriales relevantes (por ejemplo, entre la formulación, el proceso y los atributos de calidad), así como un medio para evaluar la aplicabilidad de este conocimiento en diferentes escenarios. Esto se puede lograr mediante el uso de enfoques matemáticos multivariados, como el diseño de experimentos (DoE, por sus siglas en inglés: *Design of Experiments*), metodologías de superficies de respuesta, programas de simulación de procesos, herramientas de reconocimiento de patrones, en conjunto con sistemas de gestión del conocimiento. La aplicabilidad y confiabilidad del conocimiento en forma de relaciones y modelos matemáticos se puede evaluar mediante la evaluación estadística de las predicciones de los modelos (FDA, 2004).

Los experimentos realizados durante el desarrollo de los productos y procesos pueden servir como componentes básicos de conocimiento que crecen para adaptarse a un mayor grado de complejidad a lo largo de la vida de un producto, ellos nos permitirán establecer:

- Condiciones ideales del proceso
- Efecto de las perturbaciones
- Rol de sensores / estructuras de control
- Parámetros de diseño y de operación
- Optimización del proceso
- Diseño de controles

Para lograr un entendimiento exhaustivo de nuestro proceso y nuestro producto, debemos conocer:

- Los objetivos esperados en la población
- Ruta de administración
- Farmacología
- Toxicología
- Farmacocinética
- El diseño del producto y la selección de sus ingredientes de manufactura y empaque

- Las características de los materiales, que incluyan, sin limitarse, a los siguientes:
 - Físicas - Tamaño de partícula, cohesión, higroscopia, densidad, área superficial, forma, electroestática.
 - Mecánicas - resistencia, dureza, ductilidad y rigidez
 - Químicas - Viscosidad, concentración, naturaleza multifase (presencia de sólidos), contenido de sales, metales o impurezas
 - Biológicas – compatibilidad, toxicidad, citotoxicidad, sensibilidad, genotoxicidad
- El diseño del proceso de manufactura para asegurar un producto aceptable y reproducible durante su vida de anaquel.

Para identificar, analizar y conocer mejor nuestro proceso, nos podemos valer de sensores, controladores y métodos que nos permitirán realizar el análisis de datos y así determinar:

- Parámetros de diseño de los equipos, instrumentos, servicios y sistemas requeridos
- Parámetros de proceso, como velocidad de agitación, flujo de masa, concentración del fármaco, temperaturas, presión, tiempos de residencia
- Propiedades de los materiales, como cohesión, tamaño y forma de las partículas

Esto se ilustra en la Figura 9, donde se muestra como un sensor en las celdas de carga, mide el peso de la alimentación y envía este dato a un controlador, que regula la tasa de alimentación del material. Estos datos son analizados, como se observan en las gráficas de la figura, evaluando el impacto de las perturbaciones y los resultados empleando diferentes porcentajes de llenado, con ello se puede determinar que con un porcentaje de llenado de 60% la perturbación y variación del proceso es menor, con lo que se tiene un mejor desempeño y consistencia del proceso.

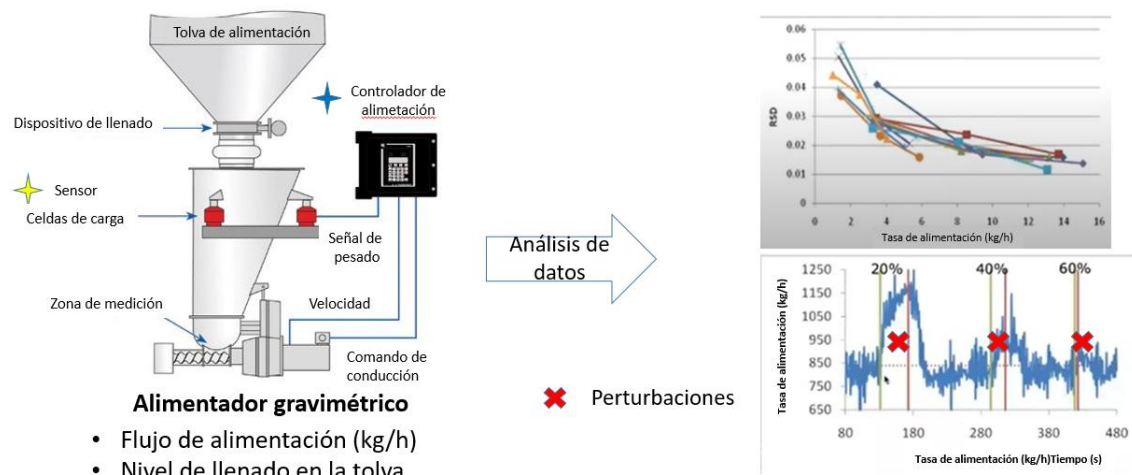


Figura 9. Uso de un sensor y controlador de una plataforma de MC. El uso de los datos es analizado con diferentes configuraciones de nivel de llenado para determinar cuál presente la menor variación en el proceso. Adaptado de (Muzzio, 2021).

Otro ejemplo se presenta en la figura 10, en la cual se observa un equipo de mezclado continuo. En este es posible medir y analizar parámetros como:

- Parámetros de diseño:
 - Agitador – tamaño, ángulo, dirección de las aspas
 - Descarga – ángulo, posición de la válvula de descarga
- Parámetros de proceso:
 - Velocidad de agitación
 - Flujo de masa
 - Concentración del activo
- Propiedades de los materiales:
 - Cohesión
 - Tamaño y forma de las partículas



Figura 10. Mezclador continuo. Adaptado de (Muzzio, 2021).

Con todo el conocimiento que se vaya desarrollando sobre el producto y el proceso, se puede continuar con la definición de la formulación, es decir, que ingredientes serán empleados para obtener el producto deseado, el proceso que será empleado para su manufactura, incluyendo la estrategia para su control, para lo anterior podemos auxiliarnos en programas, ya existente de modelado y simulación. Por último se debe definir el lote en continuo, el cual puede ser establecido por tamaño de lote o por tiempo de corrida, todo esto considerando que el producto y el proceso cumplan con las premisas de Calidad por Diseño (QbD) y Benigno por Diseño (BbD) (Muzzio, Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021, 2021).

2.3.2. Implementación de la Tecnología Analítica de Procesos

Un componente recurrente en la Manufactura Continua es el uso de equipos automatizados, los cuales hacen uso de sensores, controladores y mecanismos de monitoreo en línea. En la figura 11, se muestra un ejemplo de plataforma de Manufactura Continua, donde se integra un sistema de alimentación, uno de mezclado y uno de compresión, en el cual se tienen sensores y controladores, que componen la Tecnología Analítica de Procesos (PAT), que miden y adquieren señales de los equipos, por ejemplo, la composición de la mezcla o los atributos de calidad de la tableta y realiza el ajuste y control de proceso de lazo cerrado, el cual abordaremos más adelante.

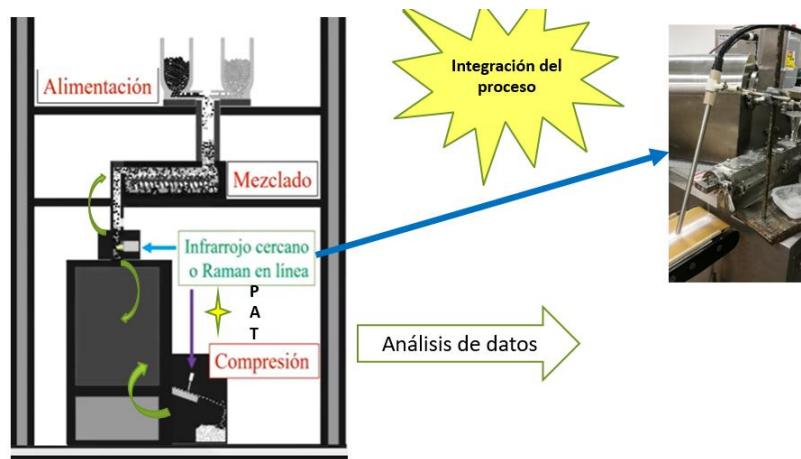


Figura 11. Plataforma de Manufactura Continua, donde se observa un sensor que mide la composición de la mezcla y que mediante un controlador realiza los ajustes necesarios en la alimentación de los componentes de la mezcla adaptado de: (Muzzio, 2021).

Los ejemplos mostrados en las Figuras 9 y 10, se ligan con la implementación de la Tecnología Analítica de Procesos (PAT), la cual nos permitirá realizar la integración de las operaciones unitarias del proceso, al realizar un monitoreo continuo durante todo el proceso, lo cual genera mayor cantidad de datos y conocimiento sobre el proceso, para ello se emplean sensores, equipos automatizados y controladores que permiten establecer un sistema de lazo cerrado, esquematizado en la Figura 12, en el que se realizan ajustes en tiempo real por parte de los sistemas de control, y con ello se obtiene un proceso consistente y con un control de calidad superior.

CONTROL DE LAZO CERRADO

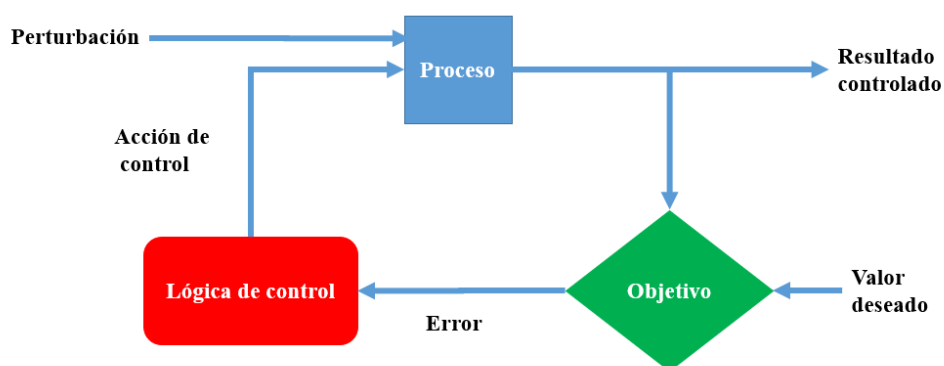


Figura 12. Esquema de control de lazo cerrado, adaptado de: (Muzzio, 2021).

Una de las características de la PAT es el análisis de muestras que se toman en línea (on-line), junto a la línea (at-line), dentro de la línea (in-line), fuera de la línea (off-line), los cuales se muestran en la Figura 13, la cuales explicaremos a continuación.

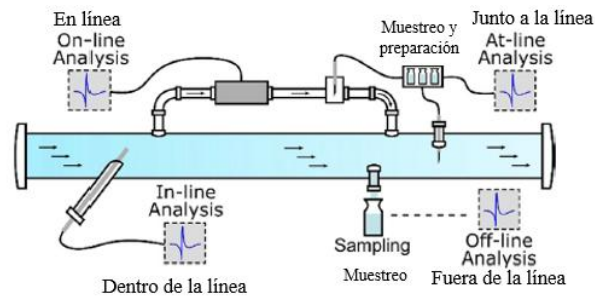


Figura 13. Definición de las cuatro categorías de herramientas PAT, adaptado de (Morin, Zhang, Mallik, & Organ, 2021).

- **En línea (*on-line*):** Medición en la que la muestra se desvía del flujo del proceso de manufactura y puede devolverse al mismo. El monitoreo en línea, es similar al monitoreo dentro de la línea. Incluye mecanismos de detección que permanecen en comunicación continua con el flujo de manufactura en todo momento. En el análisis en línea, una parte del flujo de proceso principal se desvía a una línea alterna donde se realiza la medición; esta separación del flujo de proceso principal, permite a los ingenieros de proceso monitorear algunos parámetros físicos o analíticos sin afectar los Parámetros Críticos de Proceso (CPP, por sus siglas en inglés: *Critical Process Parameters*) de la línea principal de proceso. Por ejemplo, una herramienta PAT que utiliza una línea de flujo más estrecha que la línea de proceso principal puede recibir una porción del producto en proceso, a una velocidad reducida para una adquisición y análisis más confiable de datos (Morin, Zhang, Mallik, & Organ, 2021).
- **Junto a la línea (*at-line*):** El análisis junto a la línea requiere la extracción y entrega de muestras, de forma automática, de la línea de proceso a un analizador, con o sin una etapa de preparación de la muestra entre el proceso y el análisis. Las muestras de Control En Proceso (IPC, por sus siglas en inglés: *In Process Control*), es el término común con el que se hace referencia a las muestras de la línea de proceso, no se devuelven a la línea después del análisis. La mayoría de los tipos de métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía de gases (GC, por sus siglas en inglés: *Gas Chromatography*), cromatografía de líquidos (LC, por sus siglas en inglés: *Liquid Chromatography*), cromatografía de iones (IC, por sus siglas en inglés: *Ion Chromatography*) que utilizan uno o más detectores, por ejemplo, un detector de arreglo de fotodiodos (PDA, por sus siglas en inglés: *photodiode array detector*) o un detector de espectrometría de masas (MS, por sus

siglas en inglés: *Mass Spectrometer*) entran en la clasificación de junto a la línea (Morin, Zhang, Mallik, & Organ, 2021).

- Dentro de la línea (*in-line*): Medición en la que la muestra no se retira del flujo del proceso y puede ser invasiva o no invasiva (FDA, 2004). Una herramienta PAT en línea consta de una celda o sonda inmersa en la corriente de flujo principal. El análisis dentro de línea normalmente utiliza analizadores que son capaces de hacer mediciones rápidas (por ejemplo, sondas de infrarrojo (IR) o Raman), lo cual permite que el análisis se realice en la corriente de flujo de proceso principal. Algunas de las ventajas de su implementación son:
 - Fácil implementación,
 - Bajo costo del hardware y
 - La capacidad de hacer rápidamente correcciones de las desviaciones del proceso.

Técnicas analíticas espectroscópicas como IR, Raman, con detectores ultravioleta/visible/fotodiodos (UV/Vis/PDA), y espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear son muy adecuadas como PAT dentro de línea. Técnicas analíticas que requieran preparación adicional de muestras que altere la composición de la materia a través de métodos de detección destructiva, por ejemplo, análisis de espectrometría de masas (MS) o cromatografía de separación, por ejemplo, cromatografía de líquidos, gases o iónica, no son recomendables para su uso como PAT dentro de línea (Morin, Zhang, Mallik, & Organ, 2021).

- Fuera de línea (*off-line*): el análisis fuera de línea implica el análisis de las muestras de control en proceso (IPC) en una instalación analítica fuera de línea (es decir, la PAT no incluye una tecnología de entrega de muestras automatizada). Típicamente, se extrae una muestra de IPC de la línea, se prepara y suministra al instrumento analítico por operadores humanos. Similar al análisis junto a la línea, se requiere realizar la preparación de las muestras posterior a su extracción de la línea. Dado que el análisis fuera de línea no se beneficia de la automatización total, a menudo conlleva más tiempo su ejecución que el análisis junto a la línea equivalente. Sin embargo, el análisis fuera de línea es útil cuando la preparación de las muestras o de los instrumentos analíticos no pueden ser fácilmente

automatizados, ni conectados fácilmente al flujo de la línea de proceso (Morin, Zhang, Mallik, & Organ, 2021).

Este tipo de análisis es el que se emplea regularmente en la Manufactura por Lotes, con una muestra que no es analizada inmediatamente sino en un esquema similar a la manufactura por lotes, es decir, se programa el análisis de acuerdo a la capacidad de los instrumentos analíticos, insumos y analistas, lo cual puede representar el tener los resultados analíticos después de horas en el caso de los IPC y en días, horas o semanas cuando es el análisis completo del producto terminado, lo que es evidencia de tiempos muertos, inventarios en espera y pobre respuesta ante emergencias y cambios en la demanda.

2.3.3. *Herramientas del control de procesos*

El control de procesos es el tercer elemento clave de la manufactura continua, ya que permite identificar qué puede fallar y cuál es el efecto en el proceso y producto y establecer qué acción corresponde para su corrección, tal como se observa en la Figura 14, hay parámetros o atributos que se miden y se pueden ajustar o controlar para mantenerlos dentro de sus límites.

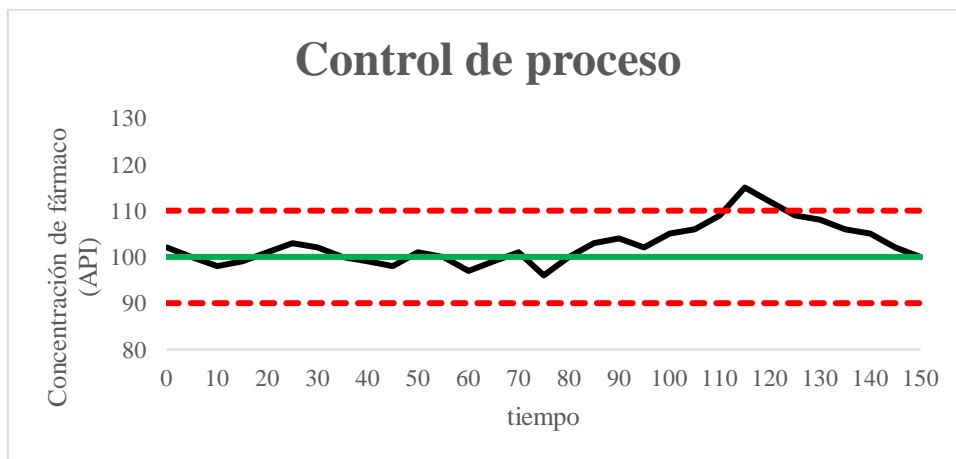


Figura 14. Esquema de control de proceso, adaptado de (Muzzio, 2021).

Es importante enfatizar que un vínculo fuerte entre el diseño del producto y el desarrollo del proceso es esencial para garantizar un control efectivo de todos los atributos críticos de calidad. Las estrategias de monitoreo y control de procesos tienen como objetivo monitorear el estado de un proceso y manejarlo activamente para mantener un estado deseado. Las estrategias deben adaptarse a los atributos de los materiales de entrada, la capacidad y confiabilidad de los analizadores de procesos para medir atributos críticos y

el logro de los puntos finales del proceso para asegurar una calidad constante de los materiales de salida y del producto final. Algunos pasos para establecer el control del proceso son:

- Identificar y medir atributos críticos de materiales y procesos relacionados con la calidad del producto.
- Diseñar un sistema de medición de procesos para permitir el monitoreo, en el caso de la MC y la QV el objetivo es que sea en tiempo real o casi en tiempo real (por ejemplo, en línea, en línea) de todos los atributos críticos.
- Diseñar controles de proceso que realicen los ajustes necesarios para asegurar el control de todos los atributos críticos.
- Desarrollar relaciones matemáticas entre los atributos de calidad del producto y las mediciones de los materiales críticos y los atributos de proceso.
- Para poder controlar el proceso, primero hay que identificar y medir los atributos críticos calidad y los parámetros críticos de proceso

Cuando se utilizan PAT abarca todo el proceso de fabricación, la fracción de materiales en proceso y producto final evaluados durante la producción podría ser sustancialmente mayor que lo que se logra actualmente mediante pruebas de laboratorio, tal como se ilustra en la Figura 15, donde se puede observar la cantidad de datos que se monitorean en una Manufactura Continua, comparada con una Manufactura por Lote. Por lo tanto, se brinda la oportunidad de utilizar principios estadísticos más rigurosos para una decisión de calidad.

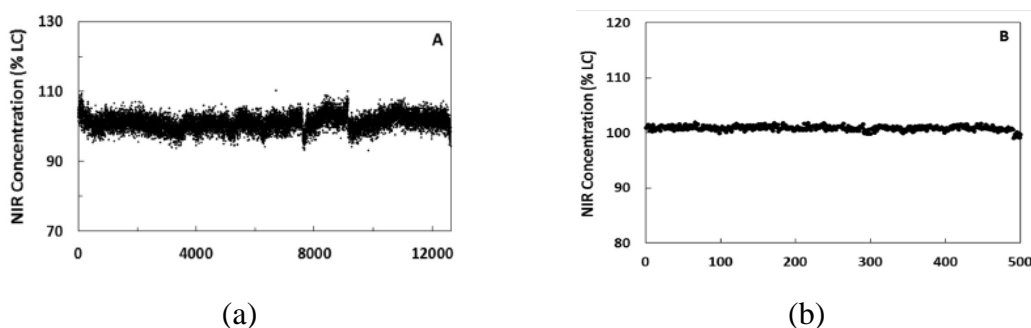


Figura 15. (a) Gráfica de monitoreo de proceso en una Manufactura Continua, se obtienen hasta 12,633 mediciones mientras que en (b) el proceso de Manufactura por Lote se tienen 500 (Muzzio, 2021).

Se deben utilizar principios estadísticos rigurosos para definir criterios de aceptación para atributos de punto final que consideren. Asimismo, se deben establecer parámetros que nos permitan separar el producto no conforme en tiempo real, lo que significa que solo el producto que se identifique en conformidad podrá continuar a las siguientes etapas de proceso.

2.3.4. *Herramientas de mejora continua y gestión del conocimiento*

El último elemento clave es la mejora continua y la gestión del conocimiento, lo cual consiste en recopilar, analizar y resguardar toda la información y conocimiento obtenido sobre el proceso y el producto, y emplearlo en optimizar continuamente el proceso, teniendo mayor control sobre el mismo y disminuyendo las perturbaciones. Asimismo, se pueden utilizar los datos e información generada para aplicar las mejoras y el conocimiento en otros procesos, incluidos aquellos que se realizan por lote o en productos y procesos con características similares. Por ello es valioso resguardar estos datos en sistemas de información o bases de datos e ir generando una biblioteca de herramientas y mejoras (Muzzio, 2021).

2.4. *Ventajas de la Manufactura Continua*

La Manufactura Continua ofrece varias ventajas sobre la tradicional Manufactura por Lotes (Muzzio, 2021). Algunas de ellas se enlistan a continuación:

- Elimina el escalamiento desde el desarrollo hasta la escala de manufactura comercial. Debido a que los equipos donde se realiza la etapa de desarrollo son prácticamente los mismos que se emplean para la manufactura comercial.
- Las operaciones no dependen de mano de obra de bajo costo, sino de tecnología avanzada. Al ser procesos automatizados, se reduce la intervención, y, por lo tanto, el error humano.
- Provee una producción más segura, eficiente y rentable de productos y sistemas de administración de fármacos. Se reduce el margen de error y aumenta la productividad y el rendimiento del proceso. Implica menor costo de capital y menos materiales en proceso.
- Tiene requerimientos mínimos de mantenimiento. Se tiene un mejor entendimiento del tren de manufactura y por lo tanto se puede implementar un enfoque de mantenimiento predictivo / preventivo.
- Requiere de servicios e instalaciones de producción más pequeñas y verdes (ecológicas), ya que dejan una menor huella de carbono. Los equipos requeridos para procesos continuos son más pequeños y fáciles de controlar, presentan ventajas como el requerir áreas, sistemas críticos y servicios auxiliares más pequeños, que tienen un menor impacto ambiental y facilitan el tener procesos más controlados que requieren un menor gasto de energía y de materiales, facilitando procesos de síntesis química, más amigables ecológicamente, ya que se realizan a escala pequeña en tubos o reactores pequeños, donde se puede controlar el flujo y la energía de reacción, llamados química de flujo (*Flow chemistry*). Es un motor de la innovación en tecnología farmacéutica.
- Mejora de la calidad, consistencia y seguridad del producto debido a tiempos de residencia reducidos, a la ausencia de interrupciones del proceso y al control de calidad integrado en tiempo real, así como el análisis para liberación en tiempo

real. Aumenta la cantidad de datos que se monitorean durante el proceso, haciendo que se tenga un control sobre todo el proceso y no solamente de una pequeña fracción de este, como ocurre en la manufactura por lote. Reduce el costo del aseguramiento de la calidad.

- Las líneas de operación continua son plataformas más flexibles, adaptables y configurables, que pueden ser efectivas con respecto a la implementación de soluciones personalizadas y orientadas al paciente para la manufactura de medicamentos personalizados y productos farmacéuticos complejos (por ejemplo, líneas celulares y terapia de genes, nucleótidos, proteínas recombinantes, etc.).
- Los medicamentos se pueden producir sobre demanda, lo que reduce inventarios y riesgo de desabastecimiento. Esto se debe a que los lotes ya no dependen de cantidades preestablecidas sino a la cantidad requerida de medicamento, la cual se controla con la cantidad de insumos que son suministrados al proceso.
- Otorga capacidad para realizar el desarrollo del fármaco o del medicamento más rápido, así como para manufacturar el producto en menos tiempo y así tener disponible el producto en el mercado y responder rápidamente a la escasez de fármacos y medicamentos. Al ser un proceso automatizado y controlado en línea, se puede manufacturar de forma continua y sin paros, reduciendo los tiempos de proceso. Se elimina el análisis fuera de línea el cual representa días donde el producto se encuentra en espera, aun cuando ya ha sido manufacturado.
- Ayuda a agilizar el desarrollo de nuevos medicamentos para atender emergencias sanitarias, como la reciente pandemia de COVID-19. Se pueden realizar rápidamente ajustes durante la fase de desarrollo, las cuales se analizan y se obtienen resultados en tiempo real, ahorrando días – semanas en espera de resultados.

En resumen, la Manufactura Continua elimina los cuellos de botella que a menudo se presentan en la Manufactura por Lotes tradicional y hace posible la producción de muchos medicamentos innovadores y que salvan vidas (Khinast, Kleinebudde, & Rantanen, 2017) (Badman, et al., 2019) (Muzzio, 2021).

2.5. *La Manufactura Continua implementada en la Industria Farmacéutica*

En los últimos años, la comunidad farmacéutica ha admitido que la Manufactura Continua puede competir con la Manufactura por Lote, tanto en precio como en calidad, y puede cumplir mejor los requisitos establecidos por las autoridades regulatorias. Esta situación ha fomentado la entrada a la competencia de las grandes empresas que han liderado el cambio, mediante la implementación de la Manufactura Continua, y quienes recientemente, están viendo los resultados de sus esfuerzos: actualmente existen en el mercado al menos seis productos farmacéuticos que incluyen tecnologías continuas en su infraestructura de manufactura:

- **Daurismo (glasdegib) de Pfizer:** empleado para el tratamiento de Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada para quienes la quimioterapia intensiva no es una opción. De acuerdo con la información publicada por Pfizer en su sitio web, Daurismo es el primer y único inhibidor de la vía Hedgehog aprobado para el tratamiento de la LMA. En un ensayo aleatorizado de fase 2, DAURISMO más quimioterapia de baja dosis mejoró significativamente la mediana de supervivencia general en pacientes que no pudieron recibir quimioterapia intensiva debido a la edad o las comorbilidades: una población de pacientes difíciles de tratar, generalmente adultos mayores de 75 años o más. La AML es un cáncer de la médula ósea que progresa rápidamente con bajas tasas de supervivencia en comparación con otras leucemias (National Cancer Institute. Bethesda, MD., 2017). El estándar de atención para las personas con AML es la quimioterapia intensiva; sin embargo, para muchos pacientes de edad avanzada con LMA, así como para aquellos que tienen ciertas condiciones de salud antes de recibir su diagnóstico, el tratamiento intensivo no es una opción (Döhner, et al., 2017). Históricamente, la mayoría de estas personas no reciben tratamiento y enfrentan un mal pronóstico (Medeiros, et al., 2015).

De acuerdo al reporte de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) EMA/CHMP/284008/2020 ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2020), el núcleo de las tabletas de maleato de glasdegib se fabrica por compresión directa, utilizando una plataforma de fabricación de Manufactura Continua diseñada por Pfizer llamada Portátil, Continua, Miniatura y Modular (PCMM, por sus siglas en inglés, *Portable, Continuous, Miniature and Modular*).

El proceso de fabricación continua implica los primeros tres pasos:

1. alimentación continua y
2. mezclado continuo, seguido de
3. compresión de tabletas usando una prensa de tabletas rotativa convencional.

La última operación unitaria es un proceso de recubrimiento de película que se realiza como un proceso de manufactura por lote usando equipo convencional.

El flujo de proceso y el tren de equipos utilizado en el sitio de manufactura propuesto para abastecer el mercado de la Unión Europea es el mismo que fue utilizado en la manufactura de lotes clínicos y de lotes para estudios de estabilidad.

De acuerdo a la información publicada por Pfizer en su sitio web (Pfizer.com), “para que los medicamentos estén disponibles para los pacientes con mayor rapidez, Pfizer Global Supply está evolucionando desde los procesos tradicionales de manufactura por lotes a procesos continuos para ciertos productos de Pfizer.”

En este sitio se indica que la primera plataforma de fabricación portátil continua en miniatura modular (PCMM) de Pfizer para medicamentos sólidos de dosis oral se utilizó para el desarrollo y lanzamiento de un producto oncológico (Daurismo), lo que acortó el proceso de fabricación de semanas a minutos. Asimismo, indica que se están fabricando otros tres candidatos clínicos en esta plataforma PCMM en Groton, Connecticut, y Friburgo, Alemania.

Por último, Pfizer estima que el 70% de su cartera de dosis orales sólidas de molécula pequeña se fabricará en PCMM, lo que producirá tiempos de ciclo más cortos, transferencias de tecnología más rápidas y una variabilidad de proceso reducida, para ello estima que esto ocurra dentro de los próximos 10 años.

- **Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) de Vertex:** es un medicamento que se prescribe por receta, que se usa para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 1 año que tienen dos copias de la mutación F508del (F508del/F508del) en su gen CFTR.

De acuerdo con el reporte de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos EMEA/H/C/003954/0000 ((CHMP), Committee for Medicinal Products for

Human Use, 2015), la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva crónicamente debilitante asociada con morbilidad grave y una alta tasa de mortalidad prematura y, en la actualidad, no tiene cura. La FQ afecta aproximadamente 70,000 personas en todo el mundo, incluidas aproximadamente 30,000 personas en los Estados Unidos, 32,000 personas en la Unión Europea, 4,000 personas en Canadá y 3,100 personas en Australia. La incidencia y prevalencia de la FQ varía entre los grupos raciales; la FQ es considerablemente más común en las poblaciones caucásicas de Norteamérica y Europa que en las poblaciones asiáticas y africanas.

La falla del CFTR mutado para funcionar correctamente en los pulmones da como resultado un ciclo de obstrucción mucoso, infección, e inflamación que conduce a cambios estructurales irreversibles en los pulmones y eventualmente una falla en las vías respiratorias, la causa más común de muerte en pacientes con FQ. La mediana de edad prevista de supervivencia de individuos que nacen con FQ en la actualidad es de aproximadamente 40 años, mientras que la edad media al morir es generalmente de 20 años.

Lumacaftor se ha desarrollado clínicamente en combinación con ivacaftor como una tableta de combinación de dosis fija (FDC, por sus siglas en inglés, *Fixed Dose Combination*) de administración oral para el tratamiento de la FQ. Lumacaftor es un nuevo fármaco, mientras que ivacaftor es un fármaco conocido que está autorizado para el tratamiento de la FQ en pacientes mayores de 6 años.

Lumacaftor es un corrector CFTR mientras que ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilitan a la proteína CFTR llegar a la superficie celular. El producto terminado es manufacturado como tabletas recubiertas de combinación de dosis fija de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg.

La manufactura de Orkambi es un proceso de dos etapas. En la primera etapa, el fármaco en cristal de ivacaftor se disuelve con un polímero y un tensoactivo en los solventes de proceso, luego se secan por aspersion para formar un polvo, que se somete a un segundo secado secundario para remover los solventes del proceso hasta límites aceptables. Esto da como resultado un producto intermedio amorfo, que es un polvo comprimible de flujo libre.

La segunda etapa, que implica la manufactura de las tabletas de dosis fija combinada (FDC), consta de siete pasos:

1. mezclado intragranular,
2. granulación húmeda (continua) de doble tornillo,
3. secado y molienda en lecho fluido,
4. mezclado extragranular,
5. compresión,
6. recubrimiento de película e
7. impresión.

El fabricante cuenta con tres sitios de fabricación diferentes que utilizan un proceso continuo de granulación húmeda, con diferentes sistemas y capacidades de Tecnología Analítica de Procesos (PAT), para las tabletas FDC:

- El primer sitio emplea un granulador continuo de doble tornillo alimentado por un mezclado de manufactura por lote, seguido de un secador de lecho fluido independiente que opera por manufactura por lote.
- El segundo sitio tiene una línea de tableteo continuo que opera en modo continuo desde la granulación hasta la compresión, con el mezclado inicial y el recubrimiento de película realizados en modo de manufactura por lote.
- El tercer sitio utiliza un sistema que opera en modo continuo desde la alimentación individual de cada componente hasta el recubrimiento de las tabletas y está habilitado con la capacidad para realizar el análisis de liberación en tiempo real (RTRT, por sus siglas en inglés, *real-time release testing*).

El impacto de la tasa de flujo en la línea y los ajustes automáticos que requiere el sistema se estudiaron como parte de los experimentos de desarrollo del espacio de diseño. En estos procesos de manufactura se utilizan Tecnologías Analíticas de Proceso espectroscópicas y no espectroscópicas para controles en proceso y en uno de los sitios se usan para pruebas de liberación en tiempo real (RTRT).

Los espacios de diseño se desarrollaron en los equipos de manufactura a emplear en escala comercial, en los cuales se realizaron experimentos para demostrar la

validez de los modelos desarrollados. Por lo tanto, los datos de desarrollo disponibles, la estrategia de control propuesta y los datos de análisis de lotes a escala comercial soportan por completo los espacios de diseño propuestos y las principales etapas del proceso de manufactura han sido validadas por una serie de estudios, que han demostrado que el proceso es capaz de producir el producto terminado con la calidad requerida de manera reproducible, en tres lotes consecutivos a escala comercial.

- **Symdeko (tezacaftor / ivacaftor) de Vertex:** es un medicamento huérfano, en un régimen combinado con Kalydeco (ivacaftor comprimido de 150 mg) para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años o más que son homocigotos para la Mutación del gen F508.

De acuerdo con el reporte de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos EMEA/H/C/004682/0000 ((CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use, 2018), la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva con morbilidades graves y crónicamente debilitantes, con una alta mortalidad prematura, que actualmente no tiene cura. La fibrosis quística es causada por mutaciones en el gen CFTR que resultan en una función ausente o deficiente de la proteína CFTR en la superficie celular. La proteína CFTR es un canal de cloruro epitelial responsable de ayudar en la regulación de la absorción y secreción de sal y agua. La falta de regulación del transporte de cloruro en estos órganos da como resultado la patología multisistémica asociada a la FQ. En pacientes con FQ, la pérdida del transporte de cloruro debido a defectos en la proteína CFTR resulta en la acumulación de moco espeso y pegajoso en los bronquios de los pulmones, pérdida de función pancreática exocrina, alteración de la absorción intestinal, disfunción reproductiva y elevación de la concentración de cloruro en el sudor. La enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con FQ.

La FQ afecta aproximadamente a 30,000 personas en los Estados Unidos y 32,000 personas en la Unión Europea. La incidencia y prevalencia de la FQ varía entre los grupos raciales; la FQ es considerablemente más común en las poblaciones caucásicas de Norteamérica y Europa que en las poblaciones asiáticas y africanas.

Se utilizó un enfoque de Calidad por Diseño (QbD) para el desarrollo de ivacaftor. El proceso de fabricación consta de cuatro etapas principales que utilizan materiales de partida bien definidos disponibles comercialmente.

El proceso de fabricación de los primeros estudios clínicos de fase III (desarrollo previo a la autorización del medicamento por parte de las autoridades regulatorias) de Symdeko era un proceso de Manufactura tradicional por Lotes, con los mismos pasos de proceso que el proceso de Manufactura Continua (MC) propuesto; los lotes de fase III se fabricaron según el proceso de Manufactura Continua, cuyos resultados demostraron que ambos procesos son comparables.

La fabricación comercial de las tabletas de dosis fija combinada (FDC), de tezacaftor/ivacaftor utiliza un proceso de MC, que comienza con la introducción de componentes individuales y termina con tabletas recubiertas, combinadas con pruebas de liberación en tiempo real (RTRT). El equipo está equipado con tecnología analítica de procesos (PAT) espectroscópica y no espectroscópica, la cual se utiliza para el control en proceso (IPC) y la liberación en tiempo real (RTRT).

El sistema de MC utiliza alimentación por gravedad para la transferencia de material entre las etapas unitarias, además, utiliza un sistema de transporte neumático para transferir gránulos y un sistema de transporte con elevación de contenedores para mover los núcleos de las tabletas. Se usan alimentadores gravimétricos para ir dosificando los materiales que requiere el proceso. La cantidad deseada de cada componente se introduce en el mezclador en línea 1.

Los componentes individuales en el mezclador 1 se mezclan y transportan mediante un sistema de tornillo sin fin (mezclado convectivo) y la mezcla final se alimenta luego a un compactador de rodillos. La mezcla intragranular es un granulado seco el cual se muele hasta obtener gránulos, los cuales se transportan mediante transferencia neumática a la unidad de acondicionamiento de gránulos para una molienda adicional y en donde se tiene un punto de segregación para remover el material no conforme.

Luego se agregan los excipientes extragranulares (EG) usando un segundo conjunto de alimentadores gravimétricos y estos componentes se introducen en el mezclador en línea 2.

La mezcla final se transfiere por gravedad a la prensa rotativa de tabletas (llamada comúnmente como tableteadora rotativa), para su compresión; las tabletas resultantes se transfieren mecánicamente a un desempolvador/detector de metal seguido de la unidad de relajación de tabletas (TRU, por sus siglas en inglés: *tablet relaxation unit*). El segundo punto de segregación para material no conforme se encuentra en la TRU.

Desde la TRU, las tabletas se transportan al sistema de recubrimiento de bandeja perforada) para la aplicación de una capa de película. Las tabletas recubiertas finales son descargadas a contenedores.

- **Prezista (darunavir) de Janssen-Cilag (JSC):** Es un medicamento aprobado en 12 países, incluyendo EUA, Brasil, Canadá y Australia.

De acuerdo con el reporte resumen al público de la Agencia Europea de Medicamentos EMEA/ H/C/000707 ((EMA), European Medicines Agency, 2020), Prezista se utiliza junto con dosis bajas de ritonavir y otros medicamentos contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) para tratar a pacientes a partir de 3 años (que pesen al menos 15 kg) infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), un virus que causa el Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida (SIDA). En adultos y adolescentes (de 12 años o más y que pesen al menos 40 kg), Prezista también se utiliza con otro medicamento, cobicistat, en combinación con otros medicamentos contra el VIH para tratar la infección por VIH-1. Se toma por vía oral con o poco después de una comida y está disponible en forma de tabletas o en forma líquida (suspensión oral) para pacientes que no pueden tragar tabletas.

El 8 de abril de 2016 la FDA aprobó la actualización en la manufactura de tabletas Prezista (darunavir) de 600 mg, JSC ahora puede producir tabletas en una línea de producción de Manufactura Continua en sus instalaciones en Gurabo, Puerto Rico. El uso de la Manufactura Continua reemplaza el proceso de Manufactura por Lotes, y se da como resultado de una asociación de cinco años con la Universidad de Rutgers y la Universidad de Puerto Rico para desarrollar un proceso que integre todos los pasos de manufactura (pesado, molienda, mezclado, compresión y recubrimiento) en una sola línea (Khinast, Kleinebudde, & Rantanen, 2017).

JSC colaboró con investigadores del Centro de Investigación de Ingeniería para Sistemas de Partículas Orgánicas Estructuradas (C-SOPS) para desarrollar una línea de producción de compactación directa y Manufactura Continua a escala completa en las instalaciones de Rutgers para realizar pruebas, y la línea de Manufactura Continua en las instalaciones de JSC se construyó utilizando este diseño. En mayo de 2015, JSC amplió su asociación con C-SOPS para continuar la investigación de Manufactura Continua.

Este cambio es parte de la estrategia de JSC para suministrar medicamentos a los mercados de todo el mundo, conectando el suministro global para satisfacer la demanda regional y local; así como para fortalecer las capacidades y procesos de su planta con una asignación óptima de recursos y una complejidad reducida en los procedimientos de fabricación para acelerar la capacidad de anticipar y responder a las necesidades de los clientes. Al incorporar una de las primeras instalaciones de fabricación de dosis orales sólidas de compresión directa continua a escala de producción completa de la industria en Puerto Rico, JSC reducirá el tiempo del ciclo de fabricación y prueba, reducirá los desechos y el impacto ambiental, y disminuirá el riesgo del proceso, todo mientras mantiene la calidad del producto existente. La fabricación continua redujo un plazo de producción de dos semanas a un plazo de producción de un día y permite un seguimiento continuo de la calidad (Pharmtech.com, 2023).

JSC también está investigando la aplicación de técnicas de Manufactura Continua en otras terapias farmacéuticas, lo que podría reducir el tiempo de escalamiento y de comercialización de otros medicamentos. Con la integración de la Manufactura Continua, Janssen y J&J pretenden fabricar el 70% de los productos de mayor volumen utilizando la Manufactura Continua en un plazo de ocho años, aumentar el rendimiento reduciendo los residuos en un 33% y reducir el tiempo del ciclo de fabricación y prueba en un 80%. Janssen en Bélgica invirtió 21 millones de euros en la nueva tecnología de la Manufactura Continua. Lo que les ayudará a producir medicamentos más rápidamente y a responder más eficazmente a la demanda de nuevos medicamentos importantes. Esto significa que en la producción de medicamentos se necesitan considerablemente menos materias primas. El plazo

de entrega total se reduce a la mitad y la calidad del producto se puede medir y controlar continuamente. Al desarrollo de la tecnología de la Manufactura Continua se incorporó a la Universidad de Gante y la Universidad de Rutgers. En el sitio web de Janssen, indican: “Esta nueva tecnología nos permite acortar los tiempos de los ciclos de producción y prueba, reducir los residuos y el impacto ambiental y disminuir los riesgos del proceso. Y todo esto manteniendo la calidad del producto existente al ofrecer terapias innovadoras a los pacientes. De esta manera, la tecnología es de enorme importancia para el futuro de la producción farmacéutica, ya que puede reducir los tiempos de procesamiento y la huella de las instalaciones de manufactura.” (janssen.com, 2023).

- **Verzenio (abemaciclib) de Eli Lilly:** Es un medicamento para el tratamiento de mujeres con receptores hormonales (HR) positivos, cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). De acuerdo con el reporte ((EMA), European Medicines Agency, 2018), el desarrollo del proceso de fabricación siguió los principios de Calidad por Diseño (QbD). Se seleccionó el proceso de manufactura por compresión directa continua para el producto terminado como tableta.

El proceso de fabricación consiste en una premezcla, alimentación de materiales por pérdida de peso de la premezcla y otros componentes individuales, mezclado continuo de polvo y compresión de las tabletas (núcleos). Los núcleos de las tabletas son recubiertos con una película empleando un proceso por lotes tradicional.

Cada alimentador de pérdida de peso (LIW) utiliza un control de proceso activo donde los parámetros del proceso (por ejemplo, la velocidad del tornillo) se ajustan automáticamente en respuesta a la variabilidad del proceso para mantener su caudal másico real cerca de su punto de ajuste. La operación también tiene un sistema de control de nivel que hace que todos los alimentadores trabajen juntos para garantizar la uniformidad de la fórmula.

Se desarrolló un método de infrarrojo cercano (NIR) para proporcionar una predicción de la concentración de la sustancia activa en la mezcla de polvo en la alimentación y la compresión de las tabletas. El desarrollo siguió un enfoque basado en ciencia y riesgo, que incluye evaluaciones de riesgos y estudios de

diseño de experimentos (DoE) para determinar que variables pueden afectar la medición NIR. La descripción del método está en línea con la monografía incluida en la farmacopea europea (Ph. Eur.) 2.2.40 y la guía “Directrices sobre el uso de espectroscopia de infrarrojo cercano por parte de la industria farmacéutica y los requisitos para nuevas presentaciones y variaciones” (EMA, 2014).

La fórmula del producto fue justificada adecuadamente. Como se describió, se aplica PAT para predecir la concentración del API en línea en la alimentación y la compresión.

- Tramacet (tramadol, paracetamol) de Johnson & Johnson:** el cual es un Analgésico indicado para el manejo del dolor moderado a severo. El tramadol es un compuesto analgésico de acción central. Al menos dos mecanismos complementarios parecen aplicables: unión del metabolito padre y M1 a receptores μ -opioides e inhibición débil de la recaptura de norepinefrina y serotonina. El paracetamol es otro analgésico de acción central. Cuando se evaluó en un modelo animal estándar, la combinación de tramadol y paracetamol mostró un efecto sinérgico.

Tramacet es un medicamento analgésico de dosis altas, producido en una planta de manufactura farmacéutica de Janssen-Cilag SpA (parte del grupo de empresas Johnson & Johnson). Este medicamento ya se encuentra aprobado para ser manufacturado en continuo por parte de PMDA de Japón (Matsuda). De Soete, et al. (De Soete, et al., 2013), realizaron una comparación de la termodinámica en la etapa de la granulación, del proceso empleando la Manufactura por Lote y del proceso empleando la Manufactura Continua., el cual se presenta en la Figura 16.

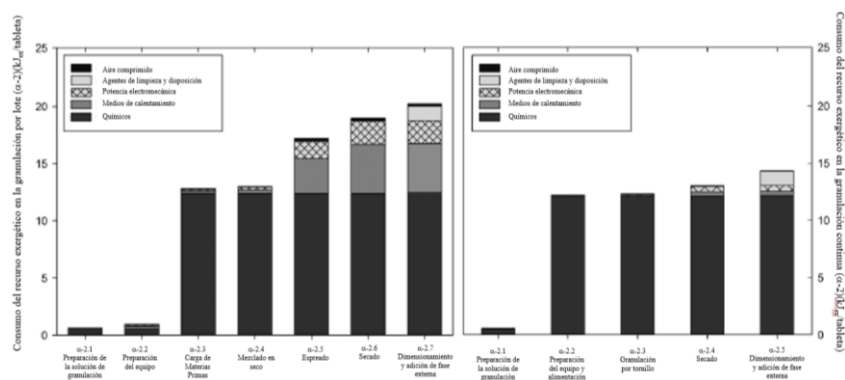


Figura 16. Comparación del consumo del recurso exergético en la granulación del producto Tramacet® en la etapa de granulación empleando el proceso por lote y el

proceso continuo; en este último se observa una reducción del 29% de los recursos requeridos. Traducido de (De Soete, et al., 2013).

Como se observa en la Figura 16, la etapa de granulación, realizada mediante Manufactura Continua, consume un 29% menos de recursos energéticos, esto se debe principalmente a un calentamiento más eficiente en el barril del granulador y a una reducción en el consumo de energía en su operación. Al cambiar de la manufactura por lotes a la manufactura continua, se obtuvo una reducción total del consumo de recursos, a nivel proceso del 34.0% (19.0 a 12.5 kJex/tableta), tal como se observa en la Figura 17, teniendo en cuenta todos los insumos de recursos en el nivel del proceso (De Soete, et al., 2013), siendo este un claro ejemplo de cómo la manufactura continua impulsa el principio de la Química Verde relacionado a un **Diseño energético eficiente** y del ODS **Energía asequible y no contaminante**, los cuales detallaremos más adelante.

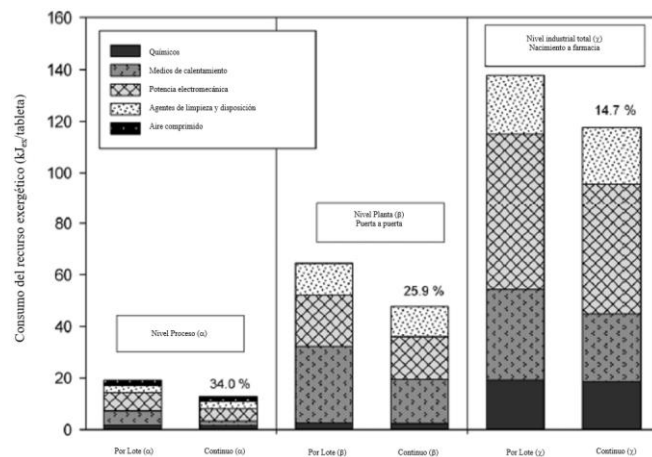


Figura 17. Comparación del recurso exergético utilizado en la manufactura del producto Tramacet® empleando manufactura por lote y manufactura continua. Como se observa, al emplearse la manufactura continua se obtiene una reducción en el consumo energético. Traducido de (De Soete, et al., 2013).

Como hemos revisado, las grandes empresas farmacéuticas están liderando el camino para demostrar la factibilidad y los beneficios de este nuevo modelo de manufactura.

Esto, ha ido allanando el camino a otros competidores, por ejemplo, la empresa líder en la manufactura de medicamentos genéricos como Teva, con su plataforma de manufactura continua en su sitio de Ulm (Streil, 2019); el fabricante de Activos e intermedios WuXi STA, quien ha abierto un sitio de Manufactura Continua en Changzhou, China (stapharma.com, 2022); el líder de maquilas de manufactura (Patheon) construyó un sitio de Manufactura Continua en Greenville, EE.UU. (patheon.com, 2022). Así, la transición de operaciones por lotes a operaciones continuas es el nuevo desafío de la manufactura

de productos farmacéuticos. La fuerza más poderosa que impulsa esta transición es la nueva competencia global en rendimiento y calidad. Un ejemplo es la operación de liofilización, en la que, a pesar de que el proceso no ha cambiado en los últimos 80 años, se espera que el mercado de equipos de liofilización duplique su valor a \$4.8 miles de millones de dólares. También destaca el caso de la introducción de nuevos productos biológicos y biosimilares, lo que incrementará aún más la demanda de medicamentos y, por ende, de equipos (Badman, et al., 2019).

Debido a lo anterior, los proveedores de equipos han dado pasos importantes para desarrollar conceptos innovadores de Manufactura Continua y cada día demuestran un enorme y mayor interés (GEA, Bosch, Glatt, Bohle, Hosokawa, Fette, Lodige, Gericke, Ktron, Schenk, entre otros). Más aún, varios proveedores ofrecen ahora plataformas de monitoreo PAT y de control de proceso integrados. Recientemente, han entrado en el mercado nuevos proveedores de equipos y soluciones de control de calidad, creando más competencia y, como consecuencia, mejores soluciones para la industria (Badman, et al., 2019).

2.6. La investigación, desarrollo e implementación de la Manufactura Continua a partir de la Academia

La academia está involucrada activamente en la investigación de procesos de Manufactura Continua (Muzzio, 2016):

- La Universidad de Rutgers, EUA, desde 2002, centrado en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas;
- El Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, por sus siglas en inglés, Massachusetts Institute of Technology) EUA – Proyecto Novartis – enfoque en la implementación de Manufactura Continua de principio a fin;
- El Centro de Investigación de Ingeniería Farmacéutica (RCPE, por sus siglas en inglés, Research Center Pharmaceutical Engineering), de la Universidad Tecnológica de Graz y la Universidad de Graz, Austria – enfoque en Extrusión por Fusión en Caliente (HME, por sus siglas en inglés, Hot Melt Extrusion);
- La Universidad de Gante, Bélgica: enfoque en Manufactura Continua de granulación húmeda;
- El organismo de Manufactura Continua y Cristalización Avanzada (CMAC, por sus siglas en inglés, Continuous Manufacturing and Advanced Crystallisation), del Reino Unido – con enfoque en la Manufactura Continua en fármacos (API) y procesos de cristalización.

Con lo mencionado anteriormente, es claro que se han ido creando las condiciones que impulsan la adopción y la implementación de la Manufactura Continua, lo que se ve reflejado en la creación de nuevas tecnologías que la soportan, así como de un marco académico que apoya su investigación y desarrollo, colaborando en muchos casos con la industria; y un marco normativo que está facilitando el entendimiento de sus requisitos, mediante la emisión de guías que eliminan las dudas y que fomentan su implementación, al aceptar que presentan mejoras con respecto a los procesos por lote, mostrando su tendencia a favor del proceso en continuo.

2.7. Expectativas de la Manufactura Continua a futuro

Como hemos observado, la promoción y el impulso de la Manufactura Continua se está dando desde la academia, organismos y empresas líderes, que marcan las tendencias futuras, por ello se visualiza un panorama favorable, donde se espera vayan permeando este entusiasmo y tendencia hacia otras empresas y otros organismos normativos internacionales, incluyendo los latinoamericanos como Cofepris de México, ANVISA de Brasil, Invima de Colombia, ANMAT de Argentina, Digemid de Perú, entre otros, para que en un futuro se convierta en una tecnología que se pueda encontrar en diferentes países y empresas.

A continuación, se presentan algunas expectativas de la Manufactura Continua a futuro:

- Mejor marco regulatorio con respecto al entendimiento y control del proceso, lo que impulsará la adopción de la Manufactura Continua empleando sistemas de control avanzados.
- La investigación farmacéutica se involucrará cada vez en los procesos continuos de productos nuevos y existentes.
- Las empresas de genéricos se involucrarán siguiendo los pasos de Teva, quien es la empresa farmacéutica líder en manufactura de genéricos. Frank Streil, Director Técnico y de Asuntos Científicos de Teva, en 2019 expuso la ponencia titulada “no se puede detener el futuro” en la cual presentó como la compañía implementó y validó una plataforma de Manufactura Continua para la fabricación de tabletas en la planta de Ulm en Alemania, ver figuras 18 y 19 (Streil, 2019).



Figura 18. Plataforma de Manufactura Continua de Teva en Ulm, Alemania. Tomada de (Streil, 2019).

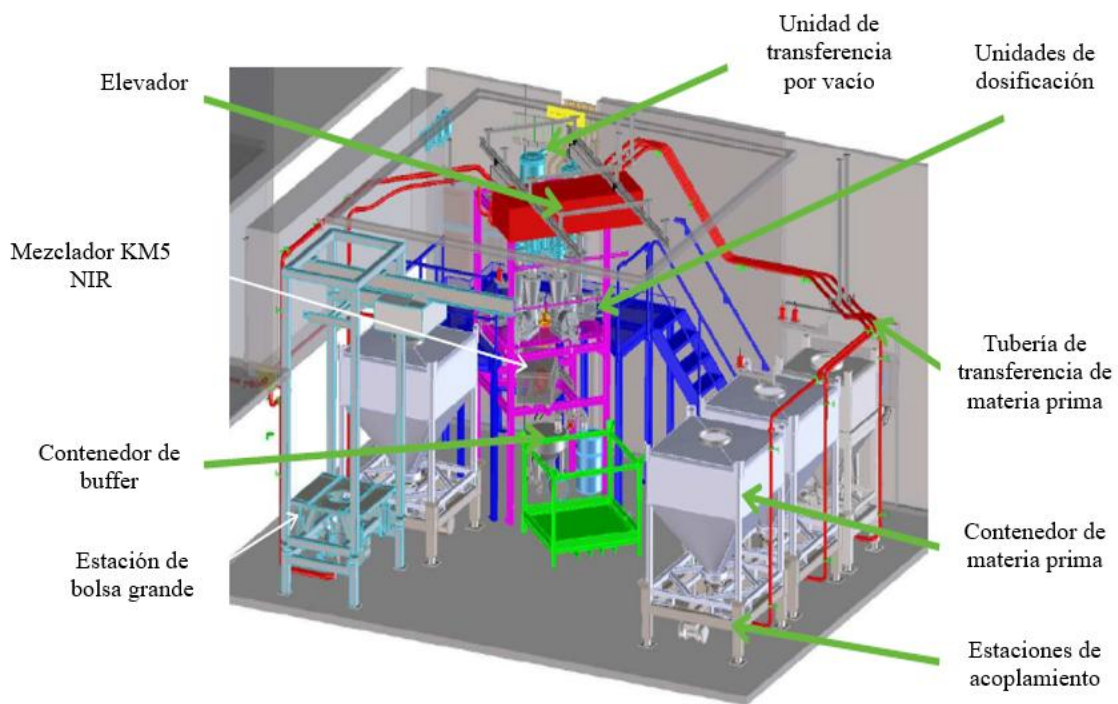


Figura 19. Diseño de Ingeniería de la Plataforma de Manufactura Continua de Teva en Ulm, Alemania. Tomada y traducida de (Streil, 2019).

La explicación que da Streil sobre el porqué Teva realizó la implementación de esta plataforma de Manufactura Continua, es porque la gran ventaja de este tipo de procesos es la consistencia continua en la calidad de los productos; una menor cantidad de mano de obra, requerida para la manufactura; y el costo de la inversión es bueno de acuerdo con los volúmenes requeridos de producción, ya que es una

tecnología con un alto potencial de ahorros en los costos de manufactura y de calidad. En el caso de Teva, la implementación la realizó sobre productos que ya eran parte de su portafolio comercial, y realizó el cambio de Manufactura por Lote a Manufactura Continua. Con respecto al retorno de inversión (ROI, por sus siglas en inglés - *Return of Investment*) este se calculó inicialmente en 2 años, sin embargo, ya en la práctica el ROI fue de 3 años.

- Los terceros de manufactura (CMOs, por sus siglas en inglés, *Contract Manufacturing Operators*), incluyendo fabricantes chinos e indios, adoptarán la tecnología continua para abastecer a sus clientes, siguiendo los pasos de Patheon de Canadá, quien ya ofrece el servicio para desarrollar e implementar procesos de manufactura continua para sus clientes (Patheon.com, 2020).
- Múltiples sometimientos de solicitudes de registro de medicamentos con procesos de Manufactura Continua.
- Predicción de 50 % de penetración para 2025, lo que representa:
 - \$300 mil millones por año en todo el mundo en valor de mercado de productos manufacturados
 - \$100 mil millones en inversiones requeridas para actualizar los sistemas de fabricación
 - Nuevos excipientes, nuevas modalidades de formulación, nuevas plataformas tecnológicas

En resumen, se puede concluir que la Manufactura Continua es una realidad que ha ido tomando fuerza y que empieza a madurar, sus múltiples beneficios y ventajas han impulsado su desarrollo e implementación, y han facilitado que las autoridades regulatorias reconozcan estas ventajas, por lo que también han ganado su aval, lo que ha resultado en que se establezca el marco normativo para este método y en la promoción ante la industria del empleo de la Manufactura Continua. Es justo decir que son las compañías multinacionales más grandes quienes llevan la batuta en este proceso de cambio, y que la inversión inicial para dicha revolución farmacéutica es elevada. Queda preguntarnos como afrontaran las compañías medianas y pequeñas esta revolución.

CAPITULO 3

3. La Química Verde

Uno de los grandes problemas de la humanidad es el daño al medio ambiente que se ve reflejado en sucesos, como los que ha mencionado Heine (Pájaro & Olivero, 2011): el cambio climático, la dispersión de elementos tóxicos y contaminantes en tierra, aire y agua, el agotamiento de recursos no renovables, la deforestación, la destrucción de la biodiversidad y de la capa de ozono, entre los más relevantes, los cuales se han agudizado en los años recientes. Gran parte de estos problemas se genera por la puesta en marcha de procesos químicos, el uso indiscriminado de recursos naturales y el manejo inadecuado de residuos domésticos e industriales (Pájaro & Olivero, 2011).

Existe una percepción creciente de que estas prácticas materiales son insostenibles; derivado de ello, estamos en camino de transición a una época de conciencia verde en pro de cuidar del medio ambiente con materiales y procesos sustentables. Como parte de este cambio se ha dado el surgimiento de la Química Verde, la cual se refiere al estudio de la metodología general para la síntesis de productos y procesos químicos de una forma benigna y ambientalmente segura (Kulkarni, Rawat, & Haghi, 2021).

El malestar social por los daños al medio ambiente y la salud humana causados por la industria, en particular la industria química, y sobre el desperdicio de recursos naturales no renovables ha sido un problema principal desde 1950. La creciente conciencia de que se había producido un grave daño al medio ambiente y a los valiosos recursos consumidos ha agitado la conciencia social y política sobre la preservación del medio ambiente, lo cual se convirtió en uno de los temas clave en la arena política durante la década de 1960. Lo que impresionó más a la gente común fue la destrucción del ecosistema por compuestos fuertemente tóxicos, como, por ejemplo, los pesticidas en la agricultura o el surgimiento de nuevos productos industrializados como los plásticos. Grandes cantidades de productos e intermedios agresivos fueron enterrados en plantas químicas, y las fugas de tales depósitos han causado la contaminación de cuerpos de agua.

Esto generó que una nueva generación que fue educada en una época en la que la conciencia ambiental estaba creciendo, tomara un camino más innovador y propusiera

prevenir la contaminación como una mejor opción con respecto a tener que remediarla después. En 1983, un comité independiente encabezado por la primera ministra noruega Gro Harlem Brundtland se estableció dentro de la asamblea general de la Organización de las Naciones Unidas (ONU). El principal objetivo de dicha Comisión Mundial de Medio Ambiente y el Desarrollo era examinar las cuestiones ambientales mundiales hasta el año 2000, mientras reevaluaba problemas críticos y formulaba propuestas realistas para resolverlos. El resultado de este trabajo fue la agenda “*Our Common Future*” (*Nuestro futuro común*) de 1987, en la que se propusieron políticas nuevas, no perjudiciales para el medio ambiente, sobre las cuales el crecimiento económico y social debería basarse; en el reporte de la Comisión Brundtland sobre esta agenda se expresó la primera definición de desarrollo sostenible como “un proceso de cambio en que la explotación de los recursos, la dirección de las inversiones, la orientación del desarrollo tecnológico y cualquier cambio institucional estén en armonía conjunta”, por lo que se mejora "tanto el potencial actual como el futuro para satisfacer las necesidades y aspiraciones humanas". El primer simposio sobre Química Verde se organizó en enero 1993 en colaboración con la Fundación Nacional de Ciencia (NSF, por sus siglas en inglés *National Science Foundation*) y el Consejo para la Investigación Química (CCR, por sus siglas en inglés *Council for Chemical Research*), ambos organismos de los Estados Unidos de América (EE. UU.). La mayoría de los pasos clave en la evolución de la química verde están relacionados con actividad de la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés *Environmental Protection Agency*) de EE. UU. Durante la década de 1980, la prevención de la contaminación se convirtió en prioridad, en lugar del control al final de la cadena, lo que llevó a la aprobación en 1990 del Acta de Prevención de la Contaminación del Congreso Americano. Grupos especializados, como la Oficina de Prevención de la contaminación y tóxicos, establecida dentro de la EPA en 1988, y organismos internacionales como la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo (OCDE) favorecieron la orquestación de un esfuerzo cooperativo para mejorar los procesos químicos existentes e introducir la prevención de la contaminación. Estos primeros esfuerzos comunes llevaron a la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (Río de Janeiro, 1992), durante la cual se formularon la “Declaración de Río sobre el medio ambiente y el desarrollo” y el programa de acción de la Agenda 21. Como señaló Metzger, se instó a los científicos a contribuir lo mejor que pudieran al programa de la Agenda 21 (por ejemplo, "el rol y el uso de las ciencias en el

apoyo a la gestión prudente del medio ambiente y el desarrollo para la supervivencia diaria y el desarrollo futuro de la humanidad”) (Metzger, 2004).

El avance más importante que surgió del trabajo tanto de la Comisión Brundtland y de la Reunión de Río fue la conciencia de que el objetivo debe ser la prevención de la contaminación en lugar de la remediación de la contaminación, y debe reconocerse como la estrategia más eficaz para revertir los problemas ambientales. Fue la EPA el organismo que acuñó el lema "benigno por diseño" y la frase "química verde". (Albini & Protti, 2016)

Desde la década de 1990, algunos practicantes de química comenzaron a publicar estudios en los que el desempeño ambiental de los procesos químicos se consideró explícitamente. Más adelante en esta década, la definición más conocida de la Química Verde de: "diseñar química para el medio ambiente" fue presentada por Anastas y Williamson, quienes al respecto comentaron que "la Química Verde ha sido impulsada por nuevos conocimientos" (Anastas & Williamson, 1996). En 1998 Paul T. Anastas y John C. Warner publicaron el libro *Química Verde: Teoría y Práctica*, donde definen a la Química Verde como "el diseño de productos y procesos químicos que son más ambientalmente benignos y que reducen los impactos negativos a la salud humana y el medio ambiente" (Anastas & Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, 1998).

La Química Verde está involucrada entonces en la optimización de la síntesis de materiales, el uso de recursos renovables en lugar de recursos no renovables (tanto químicos como energéticos) y el control cualitativo y cuantitativo de los materiales artificiales empleados y producidos (así como de sus residuos) (Cannon, Pont, & Warner, 2012). Como consecuencia, la Química Verde implica replantear las reacciones y los procesos químicos de tal manera que los científicos e ingenieros estén capacitados para "proteger y beneficiar la economía, las personas y el planeta, al encontrar soluciones creativas y formas innovadoras de reducir los desperdicios, conservar energía y descubrir reemplazos para sustancias peligrosas" (Linthorst, 2009). Por lo tanto, el objetivo no se limita a controlar la toxicidad química, sino que incluye "la conservación de la energía, la reducción de los desechos y las consideraciones de ciclo de vida, como el uso de materias primas más sustentables o renovables y el diseño para el final de vida o la disposición final del producto" (Linthorst, 2009).

La filosofía de la Química Verde se centró en minimizar la formación de residuos (expresada por el paradigma de la economía atómica) e idear condiciones menos agresivas (la mayoría de las veces mediante procesos catalíticos). Como Clark dijo "el desafío para los químicos y otros profesionistas es desarrollar nuevos productos, procesos y servicios que logren los beneficios sociales, económicos y ambientales que ahora se requieren" (Clark, 1999) pág. 1. Esto requiere un nuevo enfoque que propone reducir los materiales y la intensidad energética de los procesos y productos químicos, minimizar o eliminar la dispersión de productos químicos nocivos en el medio ambiente, maximizar el uso de recursos renovables y extender la durabilidad y reciclabilidad de productos de manera que aumente la competitividad industrial". En la Figura 20, se muestra el costo de los desperdicios, donde se ilustran los diversos factores de causa y efecto derivados de su generación.

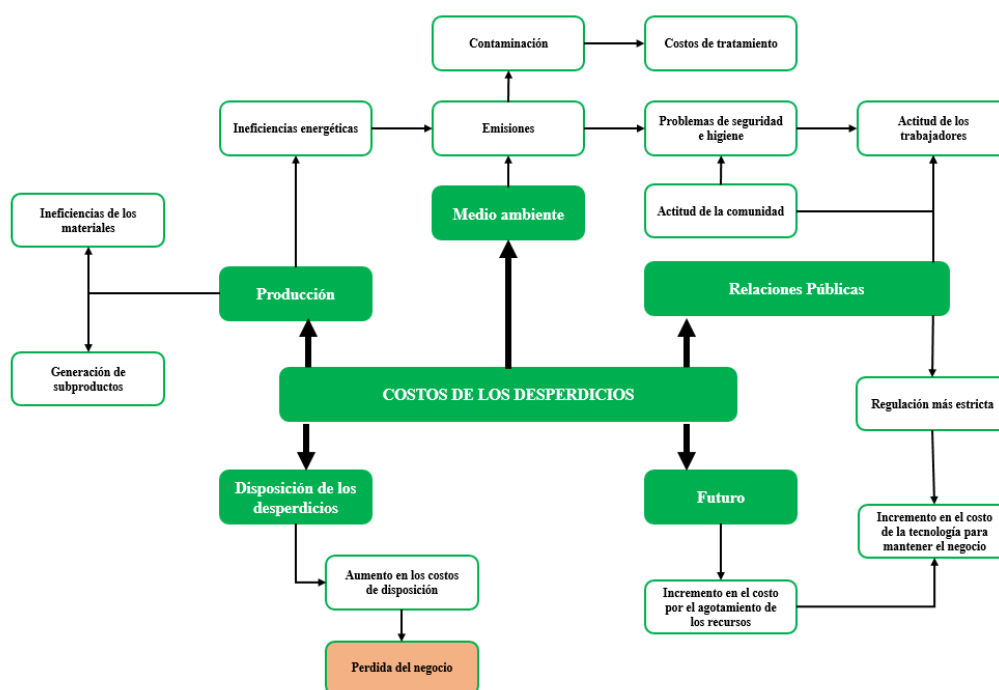


Figura 20. Costos de los desperdicios, adaptado de (Clark, 1999).

Es claro que el enfoque de la química eficiente y con poco desperdicio existía mucho antes de la década de 1990, pero fue a partir de la década del 2000 que la Química Verde empezó a aplicarse en procesos de Investigación y Desarrollo y de Manufactura en la industria farmacéutica, lo cual ha resultado en el descubrimiento y publicación de síntesis verdes de productos farmacéuticos como el caso del clorhidrato de sertralina (Cue & Zhang, 2009), del citrato de sildenafil (Dunn, Galvin, & Hettenbach, 2004), paclitaxel (Mountford, 2010) y del fosfato de sitagliptina monohidrato (Hansen, et al., 2009).

3.1. Los doce principios de la Química Verde

Estos conceptos se ofrecieron de forma compacta en los 12 principios de la Química Verde que se describen a continuación. En realidad, en lugar de principios ("Leyes" o "reglas"), estas deben ser consideradas como guías (indicaciones sobre cómo realizar una acción) (Anastas & Warner, 1998):

Tabla 2. 12 Principios de la Química Verde, tomado de (Anastas & Warner, 1998).

No.	Principio	Descripción
1	Prevención	Es mejor prevenir la formación de desechos que tratar o limpiar el desperdicio después de que se haya creado.
2	Economía atómica	Deben diseñarse métodos sintéticos para maximizar la incorporación de todos los materiales utilizados en el proceso en los productos finales.
3	Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas	Siempre que sea posible, utilizar métodos sintéticos, los cuales deben ser diseñados para usar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4	Diseño de productos químicos más seguros	Los productos químicos deben diseñarse para mantener su función deseada mientras se minimiza su toxicidad.
5	Solventes y auxiliares más seguros	El uso de sustancias auxiliares (por ejemplo, disolventes, agentes de separación, etc.) debe hacerse innecesario siempre que sea posible y éstas deben ser inocuas cuando se usan.
6	Diseño energético eficiente	Los requerimientos energéticos de los procesos químicos deben ser reconocidos por sus impactos ambientales y económicos y deben ser minimizados. Si es posible, los métodos sintéticos deben realizarse a temperatura y presión ambiente. Debe minimizarse el uso de energía consistentemente más cara, y deben introducirse nuevos procesos que se produzcan en

		condiciones más amigables, siguiendo el camino enseñado por la naturaleza.
7	Uso de materia prima renovable	Una materia prima debe ser renovable en lugar de agotarse, siempre que sea técnica y económicamente viable. El objetivo es convertir la biomasa en productos químicos útiles de manera que no genere más carbono (C) del que se elimina. La diferencia entre el C (de entrada) del aire y el C (de salida) de la energía utilizada es la huella de carbono ΔC . Idealmente, la huella de carbono total debe diseñarse como positiva, de modo que $C(\text{entrada}) > C(\text{salida})$.
8	Reducción de derivados	Uno de los principios clave de la química verde es reducir el uso de derivados como grupos bloqueadores, de protección / desprotección, de modificación temporal de procesos físicos / químicos, en la síntesis de las moléculas objetivo, porque para su generación, se requieren reactivos adicionales y pueden generar desperdicios. Una de las mejores formas de hacerlo es el uso de enzimas. Las enzimas son tan específicas que a menudo pueden reaccionar con un sitio de la molécula y dejar el resto de la molécula sin cambio y, por lo tanto, a menudo no se requieren grupos protectores.
9	Catálisis	Los reactivos catalíticos (lo más selectivo posible) son superiores a los reactivos estequiométricos.
10	Diseño para la degradación	Los productos químicos deben diseñarse de manera tal que al final de su función se descompongan en productos de degradación inocuos y que no permanezcan en el ambiente. Los avances en la comprensión de los mecanismos que relacionan las características moleculares con los peligros y la degradabilidad permitirán una aplicación más completa de la Química Verde para controlar el efecto sobre el ambiente. Las herramientas de toma de decisiones predictivas deben brindar confianza sobre los riesgos y peligros de una forma que esté alineada con el momento y la magnitud de tales decisiones y,

		lo más importante, mientras aún hay flexibilidad para modificar el diseño molecular o la formulación del producto.
11	Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación	Las metodologías analíticas deben desarrollarse aún más para permitir el monitoreo y control en tiempo real durante el proceso y antes de la formación de sustancias peligrosas. La retroalimentación en tiempo real es esencial para el correcto funcionamiento de los procesos químicos para no perder el control del impacto ambiental de los procesos.
12	Química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes	Las sustancias utilizadas en un proceso químico deben elegirse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluidos escapes, explosiones e incendios.

La adherencia a los principios de la Química Verde dará como resultado un escenario que también es más seguro. La Química Verde es una aspiración, y el avance en este campo debe ser reconocido y evaluado cuantitativamente. Varias propuestas de una métrica verde se han planteado, a partir del consumo de recursos, la coproducción de residuos y el desempeño ambiental (Albini & Protti, 2016).

En resumen, la Química Verde es el diseño, desarrollo e implementación de procesos y productos químicos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas para la salud humana y el medio ambiente. Como hemos dicho, es un enfoque innovador, no regulatorio, impulsado por la economía hacia la sostenibilidad, cuyo valor inequívoco para la empresa y el medio ambiente se ilustra a través de ejemplos industriales. La Química Verde debe ser reconocida por su capacidad para abordar la sostenibilidad a nivel molecular. Diseñando para la sostenibilidad en este nivel fundamental, se desafía a los innovadores a diseñar y utilizar la materia y la energía de una manera que aumente el desempeño y el valor al mismo tiempo que protege la salud humana y el medio ambiente. Los principios de la Química Verde de hoy deben convertirse en el núcleo de la química del mañana integrando la sostenibilidad en la ciencia y sus innovaciones.

3.2. Acciones de los gobiernos y organizaciones gubernamentales

Se ha definido al desarrollo sostenible como un objetivo necesario por parte de los gobiernos. Dentro de este objetivo, la química tiene un papel clave que desempeñar en el mantenimiento y mejora de nuestra calidad de vida, la competitividad de la industria química y el medio ambiente natural (Clark, 1999).

Como contexto tenemos la encuesta del Consejo Europeo de la Industria Química (CEFIC, por sus siglas en francés: *Conseil Européen des Fédérations de l'Industrie Chimique*) en 1994 mostró que el 60% del público en general tenía una opinión desfavorable de la industria química y en los Estados Unidos de América, una encuesta realizada por la Asociación de Fabricantes de Productos Químicos (CMA, por sus siglas en inglés: *Chemical Manufacturers Association*) en 1993 mostró que sólo el 26% tenía una opinión favorable hacia la industria; Las principales razones para las opiniones desfavorables son la preocupación por el impacto ambiental adverso, su transporte, seguridad y los residuos que genera, así como la creencia de que la industria química no está preocupada por proteger el medio ambiente ni por trabajar en desarrollar técnicas para resolver los problemas ambientales, lo cual contrasta con su éxito económico. Los sectores del plástico y farmacéutico obtuvieron mejores puntuaciones que la industria química en su conjunto, posiblemente porque el público en general es más consciente de sus productos y sus beneficios.

Como se ha mencionado anteriormente, existen esfuerzos y reconocimiento gubernamentales para impulsar mejoras ambientales como los premios de Desafío Presidencial de Química Verde (*Presidential Green Chemistry Challenge* en inglés) de EE. UU., a éste se suman los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Organización De Las Naciones Unidas, cuyos objetivos describiremos a continuación.

3.3. Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Organización de las Naciones Unidas

El 25 de septiembre de 2015, los líderes mundiales adoptaron un conjunto de 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) globales e interconectados diseñados para ser un “plan para lograr un futuro mejor y más sostenible para todos” (United Nations Organization, 2023) y así erradicar la pobreza, proteger el planeta y asegurar la prosperidad para todos como parte de una nueva agenda de desarrollo sostenible. Cada objetivo tiene metas específicas que deben alcanzarse en el año 2030. Están incluidos en una Resolución de la Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) llamada Agenda 2030.

Los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) se enlistan en la Tabla 3:

Tabla 3. Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Organización de las Naciones Unidas.

No.	Objetivo	Metas del objetivo (United Nations Organization, 2023)
1	Fin de la pobreza	<p>1.1 Para 2030, erradicar la pobreza extrema para todas las personas en el mundo, actualmente medida por un ingreso por persona inferior a 1,25 dólares al día.</p> <p>1.2 Para 2030, reducir al menos a la mitad la proporción de hombres, mujeres y niños y niñas de todas las edades que viven en la pobreza en todas sus dimensiones con arreglo a las definiciones nacionales.</p> <p>1.3 Poner en práctica a nivel nacional sistemas y medidas apropiadas de protección social para todos y, para 2030, lograr una amplia cobertura de los pobres y los más vulnerables.</p> <p>1.4 Para 2030, garantizar que todos los hombres y mujeres, en particular los pobres y los más vulnerables, tengan los mismos derechos a los recursos económicos, así como acceso a los servicios básicos, la propiedad y el control de las tierras y otros</p>

		<p>bienes, la herencia, los recursos naturales, las nuevas tecnologías y los servicios económicos, incluida la microfinanciación.</p> <p>1.5 Para 2030, fomentar la resiliencia de los pobres y las personas que se encuentran en situaciones vulnerables y reducir su exposición y vulnerabilidad a los fenómenos extremos relacionados con el clima y a otros desastres económicos, sociales y ambientales.</p> <p>1.a Garantizar una movilización importante de recursos procedentes de diversas fuentes, incluso mediante la mejora de la cooperación para el desarrollo, a fin de proporcionar medios suficientes y previsibles para los países en desarrollo, en particular los países menos adelantados, para poner en práctica programas y políticas encaminados a poner fin a la pobreza en todas sus dimensiones.</p> <p>1.b Crear marcos normativos sólidos en el ámbito nacional, regional e internacional, sobre la base de estrategias de desarrollo en favor de los pobres que tengan en cuenta las cuestiones de género, a fin de apoyar la inversión acelerada en medidas para erradicar la pobreza.</p>
2	Hambre cero	<p>2.1 Para 2030, poner fin al hambre y asegurar el acceso de todas las personas, en particular los pobres y las personas en situaciones vulnerables, incluidos los lactantes, a una alimentación sana, nutritiva y suficiente durante todo el año</p> <p>2.2 Para 2030, poner fin a todas las formas de malnutrición, incluso logrando, a más tardar en 2025, las metas convenidas internacionalmente sobre el retraso del crecimiento y la emaciación de los niños menores de 5 años, y abordar las necesidades de nutrición de las adolescentes, las mujeres embarazadas y lactantes y las personas de edad</p> <p>2.3 Para 2030, duplicar la productividad agrícola y los ingresos de los productores de alimentos en pequeña escala, en particular las mujeres, los pueblos indígenas, los agricultores familiares, los pastores y los pescadores, entre otras cosas mediante un ac-</p>

		<p>ceso seguro y equitativo a las tierras, a otros recursos de producción e insumos, conocimientos, servicios financieros, mercados y oportunidades para la generación de valor añadido y empleos no agrícolas</p> <p>2.4 Para 2030, asegurar la sostenibilidad de los sistemas de producción de alimentos y aplicar prácticas agrícolas resilientes que aumenten la productividad y la producción, contribuyan al mantenimiento de los ecosistemas, fortalezcan la capacidad de adaptación al cambio climático, los fenómenos meteorológicos extremos, las sequías, las inundaciones y otros desastres, y mejoren progresivamente la calidad del suelo y la tierra</p> <p>2.5 Para 2020, mantener la diversidad genética de las semillas, las plantas cultivadas y los animales de granja y domesticados y sus especies silvestres conexas, entre otras cosas mediante una buena gestión y diversificación de los bancos de semillas y plantas a nivel nacional, regional e internacional, y promover el acceso a los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos y los conocimientos tradicionales y su distribución justa y equitativa, como se ha convenido internacionalmente</p> <p>2.a Aumentar las inversiones, incluso mediante una mayor cooperación internacional, en la infraestructura rural, la investigación agrícola y los servicios de extensión, el desarrollo tecnológico y los bancos de genes de plantas y ganado a fin de mejorar la capacidad de producción agrícola en los países en desarrollo, en particular en los países menos adelantados</p> <p>2.b Corregir y prevenir las restricciones y distorsiones comerciales en los mercados agropecuarios mundiales, entre otras cosas mediante la eliminación paralela de todas las formas de subvenciones a las exportaciones agrícolas y todas las medidas de exportación con efectos equivalentes, de conformidad con el mandato de la Ronda de Doha para el Desarrollo</p>
--	--	--

		<p>2.c Adoptar medidas para asegurar el buen funcionamiento de los mercados de productos básicos alimentarios y sus derivados y facilitar el acceso oportuno a información sobre los mercados, en particular sobre las reservas de alimentos, a fin de ayudar a limitar la extrema volatilidad de los precios de los alimentos.</p>
3	Salud y bienestar	<p>3.1 Para 2030, reducir la tasa mundial de mortalidad materna a menos de 70 por cada 100.000 nacidos vivos</p> <p>3.2 Para 2030, poner fin a las muertes evitables de recién nacidos y de niños menores de 5 años, logrando que todos los países intenten reducir la mortalidad neonatal al menos hasta 12 por cada 1.000 nacidos vivos, y la mortalidad de niños menores de 5 años al menos hasta 25 por cada 1.000 nacidos vivos</p> <p>3.3 Para 2030, poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles</p> <p>3.4 Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar</p> <p>3.5 Fortalecer la prevención y el tratamiento del abuso de sustancias adictivas, incluido el uso indebido de estupefacientes y el consumo nocivo de alcohol</p> <p>3.6 Para 2020, reducir a la mitad el número de muertes y lesiones causadas por accidentes de tráfico en el mundo</p> <p>3.7 Para 2030, garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, incluidos los de planificación de la familia, información y educación, y la integración de la salud reproductiva en las estrategias y los programas nacionales</p>

		<p>3.8 Lograr la cobertura sanitaria universal, en particular la protección contra los riesgos financieros, el acceso a servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todos</p> <p>3.9 Para 2030, reducir sustancialmente el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y la contaminación del aire, el agua y el suelo</p> <p>3.a Fortalecer la aplicación del Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud para el Control del Tabaco en todos los países, según proceda</p> <p>3.b Apoyar las actividades de investigación y desarrollo de vacunas y medicamentos para las enfermedades transmisibles y no transmisibles que afectan primordialmente a los países en desarrollo y facilitar el acceso a medicamentos y vacunas esenciales asequibles de conformidad con la Declaración de Doha relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública, en la que se afirma el derecho de los países en desarrollo a utilizar al máximo las disposiciones del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio en lo relativo a la flexibilidad para proteger la salud pública y, en particular, proporcionar acceso a los medicamentos para todos</p> <p>3.c Aumentar sustancialmente la financiación de la salud y la contratación, el desarrollo, la capacitación y la retención del personal sanitario en los países en desarrollo, especialmente en los países menos adelantados y los pequeños Estados insulares en desarrollo</p> <p>3.d Reforzar la capacidad de todos los países, en particular los países en desarrollo, en materia de alerta temprana, reducción de riesgos y gestión de los riesgos para la salud nacional y mundial.</p>
4	Educación de calidad	<p>4.1 De aquí a 2030, asegurar que todas las niñas y todos los niños terminen la enseñanza primaria y secundaria, que ha de ser gratuita, equitativa y de</p>

		<p>calidad y producir resultados de aprendizaje pertinentes y efectivos</p> <p>4.2 De aquí a 2030, asegurar que todas las niñas y todos los niños tengan acceso a servicios de atención y desarrollo en la primera infancia y educación preescolar de calidad, a fin de que estén preparados para la enseñanza primaria</p> <p>4.3 De aquí a 2030, asegurar el acceso igualitario de todos los hombres y las mujeres a una formación técnica, profesional y superior de calidad, incluida la enseñanza universitaria</p> <p>4.4 De aquí a 2030, aumentar considerablemente el número de jóvenes y adultos que tienen las competencias necesarias, en particular técnicas y profesionales, para acceder al empleo, el trabajo decente y el emprendimiento</p> <p>4.5 De aquí a 2030, eliminar las disparidades de género en la educación y asegurar el acceso igualitario a todos los niveles de la enseñanza y la formación profesional para las personas vulnerables, incluidas las personas con discapacidad, los pueblos indígenas y los niños en situaciones de vulnerabilidad</p> <p>4.6 De aquí a 2030, asegurar que todos los jóvenes y una proporción considerable de los adultos, tanto hombres como mujeres, estén alfabetizados y tengan nociones elementales de aritmética</p> <p>4.7 De aquí a 2030, asegurar que todos los alumnos adquieran los conocimientos teóricos y prácticos necesarios para promover el desarrollo sostenible, entre otras cosas mediante la educación para el desarrollo sostenible y los estilos de vida sostenibles, los derechos humanos, la igualdad de género, la promoción de una cultura de paz y no violencia, la ciudadanía mundial y la valoración de la diversidad cultural y la contribución de la cultura al desarrollo sostenible</p> <p>4.a Construir y adecuar instalaciones educativas que tengan en cuenta las necesidades de los niños y las personas con discapacidad y las diferencias de</p>
--	--	--

		<p>género, y que ofrezcan entornos de aprendizaje seguros, no violentos, inclusivos y eficaces para todos</p> <p>4.b De aquí a 2020, aumentar considerablemente a nivel mundial el número de becas disponibles para los países en desarrollo, en particular los países menos adelantados, los pequeños Estados insulares en desarrollo y los países africanos, a fin de que sus estudiantes puedan matricularse en programas de enseñanza superior, incluidos programas de formación profesional y programas técnicos, científicos, de ingeniería y de tecnología de la información y las comunicaciones, de países desarrollados y otros países en desarrollo</p> <p>4.c De aquí a 2030, aumentar considerablemente la oferta de docentes calificados, incluso mediante la cooperación internacional para la formación de docentes en los países en desarrollo, especialmente los países menos adelantados y los pequeños Estados insulares en desarrollo</p>
5	Igualdad de género	<p>5.1 Poner fin a todas las formas de discriminación contra todas las mujeres y las niñas en todo el mundo</p> <p>5.2 Eliminar todas las formas de violencia contra todas las mujeres y las niñas en los ámbitos público y privado, incluidas la trata y la explotación sexual y otros tipos de explotación</p> <p>5.3 Eliminar todas las prácticas nocivas, como el matrimonio infantil, precoz y forzado y la mutilación genital femenina</p> <p>5.4 Reconocer y valorar los cuidados y el trabajo doméstico no remunerados mediante servicios públicos, infraestructuras y políticas de protección social, y promoviendo la responsabilidad compartida en el hogar y la familia, según proceda en cada país</p> <p>5.5 Asegurar la participación plena y efectiva de las mujeres y la igualdad de oportunidades de liderazgo a todos los niveles decisorios en la vida política, económica y pública</p>

		<p>5.6 Asegurar el acceso universal a la salud sexual y reproductiva y los derechos reproductivos según lo acordado de conformidad con el Programa de Acción de la Conferencia Internacional sobre la Población y el Desarrollo, la Plataforma de Acción de Beijing y los documentos finales de sus conferencias de examen</p> <p>5.a Empezar reformas que otorguen a las mujeres igualdad de derechos a los recursos económicos, así como acceso a la propiedad y al control de la tierra y otros tipos de bienes, los servicios financieros, la herencia y los recursos naturales, de conformidad con las leyes nacionales</p> <p>5.b Mejorar el uso de la tecnología instrumental, en particular la tecnología de la información y las comunicaciones, para promover el empoderamiento de las mujeres</p> <p>5.c Aprobar y fortalecer políticas acertadas y leyes aplicables para promover la igualdad de género y el empoderamiento de todas las mujeres y las niñas a todos los niveles</p>
6	Agua limpia y saneamiento	<p>6.1 De aquí a 2030, lograr el acceso universal y equitativo al agua potable a un precio asequible para todos</p> <p>6.2 De aquí a 2030, lograr el acceso a servicios de saneamiento e higiene adecuados y equitativos para todos y poner fin a la defecación al aire libre, prestando especial atención a las necesidades de las mujeres y las niñas y las personas en situaciones de vulnerabilidad</p> <p>6.3 De aquí a 2030, mejorar la calidad del agua reduciendo la contaminación, eliminando el vertimiento y minimizando la emisión de productos químicos y materiales peligrosos, reduciendo a la mitad el porcentaje de aguas residuales sin tratar y aumentando considerablemente el reciclado y la reutilización sin riesgos a nivel mundial</p> <p>6.4 De aquí a 2030, aumentar considerablemente el uso eficiente de los recursos hídricos en todos los</p>

		<p>sectores y asegurar la sostenibilidad de la extracción y el abastecimiento de agua dulce para hacer frente a la escasez de agua y reducir considerablemente el número de personas que sufren falta de agua</p> <p>6.5 De aquí a 2030, implementar la gestión integrada de los recursos hídricos a todos los niveles, incluso mediante la cooperación transfronteriza, según proceda</p> <p>6.6 De aquí a 2020, proteger y restablecer los ecosistemas relacionados con el agua, incluidos los bosques, las montañas, los humedales, los ríos, los acuíferos y los lagos</p> <p>6.a De aquí a 2030, ampliar la cooperación internacional y el apoyo prestado a los países en desarrollo para la creación de capacidad en actividades y programas relativos al agua y el saneamiento, como los de captación de agua, desalinización, uso eficiente de los recursos hídricos, tratamiento de aguas residuales, reciclado y tecnologías de reutilización</p> <p>6.b Apoyar y fortalecer la participación de las comunidades locales en la mejora de la gestión del agua y el saneamiento</p>
7	Energía asequible y no contaminante	<p>7.1 De aquí a 2030, garantizar el acceso universal a servicios energéticos asequibles, fiables y modernos</p> <p>7.2 De aquí a 2030, aumentar considerablemente la proporción de energía renovable en el conjunto de fuentes energéticas</p> <p>7.3 De aquí a 2030, duplicar la tasa mundial de mejora de la eficiencia energética</p> <p>7.a De aquí a 2030, aumentar la cooperación internacional para facilitar el acceso a la investigación y la tecnología relativas a la energía limpia, incluidas las fuentes renovables, la eficiencia energética y las tecnologías avanzadas y menos contaminantes de</p>

		<p>combustibles fósiles, y promover la inversión en infraestructura energética y tecnologías limpias</p> <p>7.b De aquí a 2030, ampliar la infraestructura y mejorar la tecnología para prestar servicios energéticos modernos y sostenibles para todos en los países en desarrollo, en particular los países menos adelantados, los pequeños Estados insulares en desarrollo y los países en desarrollo sin litoral, en consonancia con sus respectivos programas de apoyo</p>
8	Trabajo decente y crecimiento económico	<p>8.1 Mantener el crecimiento económico per cápita de conformidad con las circunstancias nacionales y, en particular, un crecimiento del producto interno bruto de al menos el 7% anual en los países menos adelantados</p> <p>8.2 Lograr niveles más elevados de productividad económica mediante la diversificación, la modernización tecnológica y la innovación, entre otras cosas centrándose en los sectores con gran valor añadido y un uso intensivo de la mano de obra</p> <p>8.3 Promover políticas orientadas al desarrollo que apoyen las actividades productivas, la creación de puestos de trabajo decentes, el emprendimiento, la creatividad y la innovación, y fomentar la formalización y el crecimiento de las microempresas y las pequeñas y medianas empresas, incluso mediante el acceso a servicios financieros</p> <p>8.4 Mejorar progresivamente, de aquí a 2030, la producción y el consumo eficientes de los recursos mundiales y procurar desvincular el crecimiento económico de la degradación del medio ambiente, conforme al Marco Decenal de Programas sobre modalidades de Consumo y Producción Sostenibles, empezando por los países desarrollados</p> <p>8.5 De aquí a 2030, lograr el empleo pleno y productivo y el trabajo decente para todas las mujeres y los hombres, incluidos los jóvenes y las personas con discapacidad, así como la igualdad de remuneración por trabajo de igual valor</p>

		<p>8.6 De aquí a 2020, reducir considerablemente la proporción de jóvenes que no están empleados y no cursan estudios ni reciben capacitación</p> <p>8.7 Adoptar medidas inmediatas y eficaces para erradicar el trabajo forzoso, poner fin a las formas contemporáneas de esclavitud y la trata de personas y asegurar la prohibición y eliminación de las peores formas de trabajo infantil, incluidos el reclutamiento y la utilización de niños soldados, y, de aquí a 2025, poner fin al trabajo infantil en todas sus formas</p> <p>8.8 Proteger los derechos laborales y promover un entorno de trabajo seguro y sin riesgos para todos los trabajadores, incluidos los trabajadores migrantes, en particular las mujeres migrantes y las personas con empleos precarios</p> <p>8.9 De aquí a 2030, elaborar y poner en práctica políticas encaminadas a promover un turismo sostenible que cree puestos de trabajo y promueva la cultura y los productos locales</p> <p>8.10 Fortalecer la capacidad de las instituciones financieras nacionales para fomentar y ampliar el acceso a los servicios bancarios, financieros y de seguros para todos</p> <p>8.a Aumentar el apoyo a la iniciativa de ayuda para el comercio en los países en desarrollo, en particular los países menos adelantados, incluso mediante el Marco Integrado Mejorado para la Asistencia Técnica a los Países Menos Adelantados en Materia de Comercio</p> <p>8.b De aquí a 2020, desarrollar y poner en marcha una estrategia mundial para el empleo de los jóvenes y aplicar el Pacto Mundial para el Empleo de la Organización Internacional del Trabajo</p>
9	Industria, innovación e infraestructura	<p>9.1 Desarrollar infraestructuras fiables, sostenibles, resilientes y de calidad, incluidas infraestructuras regionales y transfronterizas, para apoyar el desarrollo económico y el bienestar humano, haciendo especial hincapié en el acceso asequible y equitativo para todos</p>

		<p>9.2 Promover una industrialización inclusiva y sostenible y, de aquí a 2030, aumentar significativamente la contribución de la industria al empleo y al producto interno bruto, de acuerdo con las circunstancias nacionales, y duplicar esa contribución en los países menos adelantados</p> <p>9.3 Aumentar el acceso de las pequeñas industrias y otras empresas, particularmente en los países en desarrollo, a los servicios financieros, incluidos créditos asequibles, y su integración en las cadenas de valor y los mercados</p> <p>9.4 De aquí a 2030, modernizar la infraestructura y reconvertir las industrias para que sean sostenibles, utilizando los recursos con mayor eficacia y promoviendo la adopción de tecnologías y procesos industriales limpios y ambientalmente racionales, y logrando que todos los países tomen medidas de acuerdo con sus capacidades respectivas</p> <p>9.5 Aumentar la investigación científica y mejorar la capacidad tecnológica de los sectores industriales de todos los países, en particular los países en desarrollo, entre otras cosas fomentando la innovación y aumentando considerablemente, de aquí a 2030, el número de personas que trabajan en investigación y desarrollo por millón de habitantes y los gastos de los sectores público y privado en investigación y desarrollo</p> <p>9.a Facilitar el desarrollo de infraestructuras sostenibles y resilientes en los países en desarrollo mediante un mayor apoyo financiero, tecnológico y técnico a los países africanos, los países menos adelantados, los países en desarrollo sin litoral y los pequeños Estados insulares en desarrollo</p> <p>9.b Apoyar el desarrollo de tecnologías, la investigación y la innovación nacionales en los países en desarrollo, incluso garantizando un entorno normativo propicio a la diversificación industrial y la adición de valor a los productos básicos, entre otras cosas</p>
--	--	--

		<p>9.c Aumentar significativamente el acceso a la tecnología de la información y las comunicaciones y esforzarse por proporcionar acceso universal y asequible a Internet en los países menos adelantados de aquí a 2020</p>
10	Reducción de las desigualdades	<p>10.1 De aquí a 2030, lograr progresivamente y mantener el crecimiento de los ingresos del 40% más pobre de la población a una tasa superior a la media nacional</p> <p>10.2 De aquí a 2030, potenciar y promover la inclusión social, económica y política de todas las personas, independientemente de su edad, sexo, discapacidad, raza, etnia, origen, religión o situación económica u otra condición</p> <p>10.3 Garantizar la igualdad de oportunidades y reducir la desigualdad de resultados, incluso eliminando las leyes, políticas y prácticas discriminatorias y promoviendo legislaciones, políticas y medidas adecuadas a ese respecto</p> <p>10.4 Adoptar políticas, especialmente fiscales, salariales y de protección social, y lograr progresivamente una mayor igualdad</p> <p>10.5 Mejorar la reglamentación y vigilancia de las instituciones y los mercados financieros mundiales y fortalecer la aplicación de esos reglamentos</p> <p>10.6 Asegurar una mayor representación e intervención de los países en desarrollo en las decisiones adoptadas por las instituciones económicas y financieras internacionales para aumentar la eficacia, fiabilidad, rendición de cuentas y legitimidad de esas instituciones</p> <p>10.7 Facilitar la migración y la movilidad ordenadas, seguras, regulares y responsables de las personas, incluso mediante la aplicación de políticas migratorias planificadas y bien gestionadas</p> <p>10.a Aplicar el principio del trato especial y diferenciado para los países en desarrollo, en particular los países menos adelantados, de conformidad con</p>

		<p>los acuerdos de la Organización Mundial del Comercio</p> <p>10.b Fomentar la asistencia oficial para el desarrollo y las corrientes financieras, incluida la inversión extranjera directa, para los Estados con mayores necesidades, en particular los países menos adelantados, los países africanos, los pequeños Estados insulares en desarrollo y los países en desarrollo sin litoral, en consonancia con sus planes y programas nacionales</p> <p>10.c De aquí a 2030, reducir a menos del 3% los costos de transacción de las remesas de los migrantes y eliminar los corredores de remesas con un costo superior al 5%</p>
11	Ciudades y comunidades sostenibles	<p>11.1 De aquí a 2030, asegurar el acceso de todas las personas a viviendas y servicios básicos adecuados, seguros y asequibles y mejorar los barrios marginales</p> <p>11.2 De aquí a 2030, proporcionar acceso a sistemas de transporte seguros, asequibles, accesibles y sostenibles para todos y mejorar la seguridad vial, en particular mediante la ampliación del transporte público, prestando especial atención a las necesidades de las personas en situación de vulnerabilidad, las mujeres, los niños, las personas con discapacidad y las personas de edad</p> <p>11.3 De aquí a 2030, aumentar la urbanización inclusiva y sostenible y la capacidad para la planificación y la gestión participativas, integradas y sostenibles de los asentamientos humanos en todos los países</p> <p>11.4 Redoblar los esfuerzos para proteger y salvaguardar el patrimonio cultural y natural del mundo</p> <p>11.5 De aquí a 2030, reducir significativamente el número de muertes causadas por los desastres, incluidos los relacionados con el agua, y de personas afectadas por ellos, y reducir considerablemente las pérdidas económicas directas provocadas por los desastres en comparación con el producto interno bruto mundial, haciendo especial hincapié en la</p>

		<p>protección de los pobres y las personas en situaciones de vulnerabilidad</p> <p>11.6 De aquí a 2030, reducir el impacto ambiental negativo per cápita de las ciudades, incluso prestando especial atención a la calidad del aire y la gestión de los desechos municipales y de otro tipo</p> <p>11.7 De aquí a 2030, proporcionar acceso universal a zonas verdes y espacios públicos seguros, inclusivos y accesibles, en particular para las mujeres y los niños, las personas de edad y las personas con discapacidad</p> <p>11.a Apoyar los vínculos económicos, sociales y ambientales positivos entre las zonas urbanas, periurbanas y rurales fortaleciendo la planificación del desarrollo nacional y regional</p> <p>11.b De aquí a 2020, aumentar considerablemente el número de ciudades y asentamientos humanos que adoptan e implementan políticas y planes integrados para promover la inclusión, el uso eficiente de los recursos, la mitigación del cambio climático y la adaptación a él y la resiliencia ante los desastres, y desarrollar y poner en práctica, en consonancia con el Marco de Sendai para la Reducción del Riesgo de Desastres 2015-2030, la gestión integral de los riesgos de desastre a todos los niveles</p> <p>11.c Proporcionar apoyo a los países menos adelantados, incluso mediante asistencia financiera y técnica, para que puedan construir edificios sostenibles y resilientes utilizando materiales locales</p>
12	Producción y consumo responsables	<p>12.1 Aplicar el Marco Decenal de Programas sobre Modalidades de Consumo y Producción Sostenibles, con la participación de todos los países y bajo el liderazgo de los países desarrollados, teniendo en cuenta el grado de desarrollo y las capacidades de los países en desarrollo</p> <p>12.2 De aquí a 2030, lograr la gestión sostenible y el uso eficiente de los recursos naturales</p> <p>12.3 De aquí a 2030, reducir a la mitad el desperdicio de alimentos per cápita mundial en la venta al</p>

		<p>por menor y a nivel de los consumidores y reducir las pérdidas de alimentos en las cadenas de producción y suministro, incluidas las pérdidas posteriores a la cosecha</p> <p>12.4 De aquí a 2020, lograr la gestión ecológicamente racional de los productos químicos y de todos los desechos a lo largo de su ciclo de vida, de conformidad con los marcos internacionales convenidos, y reducir significativamente su liberación a la atmósfera, el agua y el suelo a fin de minimizar sus efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente</p> <p>12.5 De aquí a 2030, reducir considerablemente la generación de desechos mediante actividades de prevención, reducción, reciclado y reutilización</p> <p>12.6 Alentar a las empresas, en especial las grandes empresas y las empresas transnacionales, a que adopten prácticas sostenibles e incorporen información sobre la sostenibilidad en su ciclo de presentación de informes</p> <p>12.7 Promover prácticas de adquisición pública que sean sostenibles, de conformidad con las políticas y prioridades nacionales</p> <p>12.8 De aquí a 2030, asegurar que las personas de todo el mundo tengan la información y los conocimientos pertinentes para el desarrollo sostenible y los estilos de vida en armonía con la naturaleza</p> <p>12.a Ayudar a los países en desarrollo a fortalecer su capacidad científica y tecnológica para avanzar hacia modalidades de consumo y producción más sostenibles</p> <p>12.b Elaborar y aplicar instrumentos para vigilar los efectos en el desarrollo sostenible, a fin de lograr un turismo sostenible que cree puestos de trabajo y promueva la cultura y los productos locales</p> <p>12.c Racionalizar los subsidios ineficientes a los combustibles fósiles que fomentan el consumo an-</p>
--	--	--

		<p>tieconómico eliminando las distorsiones del mercado, de acuerdo con las circunstancias nacionales, incluso mediante la reestructuración de los sistemas tributarios y la eliminación gradual de los subsidios perjudiciales, cuando existan, para reflejar su impacto ambiental, teniendo plenamente en cuenta las necesidades y condiciones específicas de los países en desarrollo y minimizando los posibles efectos adversos en su desarrollo, de manera que se proteja a los pobres y a las comunidades afectadas</p>
13	Acción por el clima	<p>13.1 Fortalecer la resiliencia y la capacidad de adaptación a los riesgos relacionados con el clima y los desastres naturales en todos los países</p> <p>13.2 Incorporar medidas relativas al cambio climático en las políticas, estrategias y planes nacionales</p> <p>13.3 Mejorar la educación, la sensibilización y la capacidad humana e institucional respecto de la mitigación del cambio climático, la adaptación a él, la reducción de sus efectos y la alerta temprana</p> <p>13.a Cumplir el compromiso de los países desarrollados que son partes en la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático de lograr para el año 2020 el objetivo de movilizar conjuntamente 100.000 millones de dólares anuales procedentes de todas las fuentes a fin de atender las necesidades de los países en desarrollo respecto de la adopción de medidas concretas de mitigación y la transparencia de su aplicación, y poner en pleno funcionamiento el Fondo Verde para el Clima capitalizándolo lo antes posible</p> <p>13.b Promover mecanismos para aumentar la capacidad para la planificación y gestión eficaces en relación con el cambio climático en los países menos adelantados y los pequeños Estados insulares en desarrollo, haciendo particular hincapié en las mujeres, los jóvenes y las comunidades locales y marginadas</p> <p>* Reconociendo que la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático es el principal foro intergubernamental internacional</p>

		para negociar la respuesta mundial al cambio climático.
14	Vida submarina	<p>14.1 De aquí a 2025, prevenir y reducir significativamente la contaminación marina de todo tipo, en particular la producida por actividades realizadas en tierra, incluidos los detritos marinos y la contaminación por nutrientes</p> <p>14.2 De aquí a 2020, gestionar y proteger sosteniblemente los ecosistemas marinos y costeros para evitar efectos adversos importantes, incluso fortaleciendo su resiliencia, y adoptar medidas para restaurarlos a fin de restablecer la salud y la productividad de los océanos</p> <p>14.3 Minimizar y abordar los efectos de la acidificación de los océanos, incluso mediante una mayor cooperación científica a todos los niveles</p> <p>14.4 De aquí a 2020, reglamentar eficazmente la explotación pesquera y poner fin a la pesca excesiva, la pesca ilegal, no declarada y no reglamentada y las prácticas pesqueras destructivas, y aplicar planes de gestión con fundamento científico a fin de restablecer las poblaciones de peces en el plazo más breve posible, al menos alcanzando niveles que puedan producir el máximo rendimiento sostenible de acuerdo con sus características biológicas</p> <p>14.5 De aquí a 2020, conservar al menos el 10% de las zonas costeras y marinas, de conformidad con las leyes nacionales y el derecho internacional y sobre la base de la mejor información científica disponible</p> <p>14.6 De aquí a 2020, prohibir ciertas formas de subvenciones a la pesca que contribuyen a la sobrecapacidad y la pesca excesiva, eliminar las subvenciones que contribuyen a la pesca ilegal, no declarada y no reglamentada y abstenerse de introducir nuevas subvenciones de esa índole, reconociendo que la negociación sobre las subvenciones a la pesca en el marco de la Organización Mundial del Comercio</p>

		<p>debe incluir un trato especial y diferenciado, apropiado y efectivo para los países en desarrollo y los países menos adelantados ¹</p> <p>14.7 De aquí a 2030, aumentar los beneficios económicos que los pequeños Estados insulares en desarrollo y los países menos adelantados obtienen del uso sostenible de los recursos marinos, en particular mediante la gestión sostenible de la pesca, la acuicultura y el turismo</p> <p>14.a Aumentar los conocimientos científicos, desarrollar la capacidad de investigación y transferir tecnología marina, teniendo en cuenta los Criterios y Directrices para la Transferencia de Tecnología Marina de la Comisión Oceanográfica Intergubernamental, a fin de mejorar la salud de los océanos y potenciar la contribución de la biodiversidad marina al desarrollo de los países en desarrollo, en particular los pequeños Estados insulares en desarrollo y los países menos adelantados</p> <p>14.b Facilitar el acceso de los pescadores artesanales a los recursos marinos y los mercados</p> <p>14.c Mejorar la conservación y el uso sostenible de los océanos y sus recursos aplicando el derecho internacional reflejado en la Convención de las Naciones Unidas sobre el Derecho del Mar, que constituye el marco jurídico para la conservación y la utilización sostenible de los océanos y sus recursos, como se recuerda en el párrafo 158 del documento “El futuro que queremos”</p> <p>¹ Teniendo en cuenta las negociaciones en curso de la Organización Mundial del Comercio, el Programa de Doha para el Desarrollo y el mandato de la Declaración Ministerial de Hong Kong.</p>
15	Vida de ecosistemas terrestres	<p>15.1 Para 2020, velar por la conservación, el restablecimiento y el uso sostenible de los ecosistemas terrestres y los ecosistemas interiores de agua dulce y los servicios que proporcionan, en particular los bosques, los humedales, las montañas y las zonas</p>

		<p>áridas, en consonancia con las obligaciones contraídas en virtud de acuerdos internacionales</p> <p>15.2 Para 2020, promover la gestión sostenible de todos los tipos de bosques, poner fin a la deforestación, recuperar los bosques degradados e incrementar la forestación y la reforestación a nivel mundial</p> <p>15.3 Para 2030, luchar contra la desertificación, rehabilitar las tierras y los suelos degradados, incluidas las tierras afectadas por la desertificación, la sequía y las inundaciones, y procurar lograr un mundo con una degradación neutra del suelo</p> <p>15.4 Para 2030, velar por la conservación de los ecosistemas montañosos, incluida su diversidad biológica, a fin de mejorar su capacidad de proporcionar beneficios esenciales para el desarrollo sostenible</p> <p>15.5 Adoptar medidas urgentes y significativas para reducir la degradación de los hábitats naturales, detener la pérdida de la diversidad biológica y, para 2020, proteger las especies amenazadas y evitar su extinción</p> <p>15.6 Promover la participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de la utilización de los recursos genéticos y promover el acceso adecuado a esos recursos, como se ha convenido internacionalmente</p> <p>15.7 Adoptar medidas urgentes para poner fin a la caza furtiva y el tráfico de especies protegidas de flora y fauna y abordar la demanda y la oferta ilegales de productos silvestres</p> <p>15.8 Para 2020, adoptar medidas para prevenir la introducción de especies exóticas invasoras y reducir de forma significativa sus efectos en los ecosistemas terrestres y acuáticos y controlar o erradicar las especies prioritarias</p>
--	--	---

		<p>15.9 Para 2020, integrar los valores de los ecosistemas y la diversidad biológica en la planificación nacional y local, los procesos de desarrollo, las estrategias de reducción de la pobreza y la contabilidad</p> <p>15.a Movilizar y aumentar de manera significativa los recursos financieros procedentes de todas las fuentes para conservar y utilizar de forma sostenible la diversidad biológica y los ecosistemas</p> <p>15.b Movilizar un volumen apreciable de recursos procedentes de todas las fuentes y a todos los niveles para financiar la gestión forestal sostenible y proporcionar incentivos adecuados a los países en desarrollo para que promuevan dicha gestión, en particular con miras a la conservación y la reforestación</p> <p>15.c Aumentar el apoyo mundial a la lucha contra la caza furtiva y el tráfico de especies protegidas, en particular aumentando la capacidad de las comunidades locales para promover oportunidades de subsistencia sostenibles</p>
16	Paz, justicia e instituciones sólidas	<p>16.1 Reducir significativamente todas las formas de violencia y las correspondientes tasas de mortalidad en todo el mundo</p> <p>16.2 Poner fin al maltrato, la explotación, la trata y todas las formas de violencia y tortura contra los niños</p> <p>16.3 Promover el estado de derecho en los planos nacional e internacional y garantizar la igualdad de acceso a la justicia para todos</p> <p>16.4 De aquí a 2030, reducir significativamente las corrientes financieras y de armas ilícitas, fortalecer la recuperación y devolución de los activos robados y luchar contra todas las formas de delincuencia organizada</p> <p>16.5 Reducir considerablemente la corrupción y el soborno en todas sus formas</p>

		<p>16.6 Crear a todos los niveles instituciones eficaces y transparentes que rindan cuentas</p> <p>16.7 Garantizar la adopción en todos los niveles de decisiones inclusivas, participativas y representativas que respondan a las necesidades</p> <p>16.8 Ampliar y fortalecer la participación de los países en desarrollo en las instituciones de gobernanza mundial</p> <p>16.9 De aquí a 2030, proporcionar acceso a una identidad jurídica para todos, en particular mediante el registro de nacimientos</p> <p>16.10 Garantizar el acceso público a la información y proteger las libertades fundamentales, de conformidad con las leyes nacionales y los acuerdos internacionales</p> <p>16.a Fortalecer las instituciones nacionales pertinentes, incluso mediante la cooperación internacional, para crear a todos los niveles, particularmente en los países en desarrollo, la capacidad de prevenir la violencia y combatir el terrorismo y la delincuencia</p> <p>16.b Promover y aplicar leyes y políticas no discriminatorias en favor del desarrollo sostenible</p>
17	Alianzas para lograr los objetivos	<p>Finanzas</p> <p>17.1 Fortalecer la movilización de recursos internos, incluso mediante la prestación de apoyo internacional a los países en desarrollo, con el fin de mejorar la capacidad nacional para recaudar ingresos fiscales y de otra índole</p> <p>17.2 Velar por que los países desarrollados cumplan plenamente sus compromisos en relación con la asistencia oficial para el desarrollo, incluido el compromiso de numerosos países desarrollados de alcanzar el objetivo de destinar el 0,7% del ingreso nacional bruto a la asistencia oficial para el desarrollo de los países en desarrollo y entre el 0,15% y el</p>

		<p>0,20% del ingreso nacional bruto a la asistencia oficial para el desarrollo de los países menos adelantados; se alienta a los proveedores de asistencia oficial para el desarrollo a que consideren la posibilidad de fijar una meta para destinar al menos el 0,20% del ingreso nacional bruto a la asistencia oficial para el desarrollo de los países menos adelantados</p> <p>17.3 Movilizar recursos financieros adicionales de múltiples fuentes para los países en desarrollo</p> <p>17.4 Ayudar a los países en desarrollo a lograr la sostenibilidad de la deuda a largo plazo con políticas coordinadas orientadas a fomentar la financiación, el alivio y la reestructuración de la deuda, según proceda, y hacer frente a la deuda externa de los países pobres muy endeudados a fin de reducir el endeudamiento excesivo</p> <p>17.5 Adoptar y aplicar sistemas de promoción de las inversiones en favor de los países menos adelantados</p> <p>Tecnología</p> <p>17.6 Mejorar la cooperación regional e internacional Norte-Sur, Sur-Sur y triangular en materia de ciencia, tecnología e innovación y el acceso a estas, y aumentar el intercambio de conocimientos en condiciones mutuamente convenidas, incluso mejorando la coordinación entre los mecanismos existentes, en particular a nivel de las Naciones Unidas, y mediante un mecanismo mundial de facilitación de la tecnología</p> <p>17.7 Promover el desarrollo de tecnologías ecológicamente racionales y su transferencia, divulgación y difusión a los países en desarrollo en condiciones favorables, incluso en condiciones concesionarias y preferenciales, según lo convenido de mutuo acuerdo</p> <p>17.8 Poner en pleno funcionamiento, a más tardar en 2017, el banco de tecnología y el mecanismo de apoyo a la creación de capacidad en materia de</p>
--	--	--

		<p>ciencia, tecnología e innovación para los países menos adelantados y aumentar la utilización de tecnologías instrumentales, en particular la tecnología de la información y las comunicaciones</p> <p>Creación de capacidad</p> <p>17.9 Aumentar el apoyo internacional para realizar actividades de creación de capacidad eficaces y específicas en los países en desarrollo a fin de respaldar los planes nacionales de implementación de todos los Objetivos de Desarrollo Sostenible, incluso mediante la cooperación Norte-Sur, Sur-Sur y triangular</p> <p>Comercio</p> <p>17.10 Promover un sistema de comercio multilateral universal, basado en normas, abierto, no discriminatorio y equitativo en el marco de la Organización Mundial del Comercio, incluso mediante la conclusión de las negociaciones en el marco del Programa de Doha para el Desarrollo</p> <p>17.11 Aumentar significativamente las exportaciones de los países en desarrollo, en particular con miras a duplicar la participación de los países menos adelantados en las exportaciones mundiales de aquí a 2020</p> <p>17.12 Lograr la consecución oportuna del acceso a los mercados libre de derechos y contingentes de manera duradera para todos los países menos adelantados, conforme a las decisiones de la Organización Mundial del Comercio, incluso velando por que las normas de origen preferenciales aplicables a las importaciones de los países menos adelantados sean transparentes y sencillas y contribuyan a facilitar el acceso a los mercados</p> <p>Cuestiones sistémicas</p> <p><i>Coherencia normativa e institucional</i></p>
--	--	---

		<p>17.13 Aumentar la estabilidad macroeconómica mundial, incluso mediante la coordinación y coherencia de las políticas</p> <p>17.14 Mejorar la coherencia de las políticas para el desarrollo sostenible</p> <p>17.15 Respetar el margen normativo y el liderazgo de cada país para establecer y aplicar políticas de erradicación de la pobreza y desarrollo sostenible</p> <p><i>Alianzas entre múltiples interesados</i></p> <p>17.16 Mejorar la Alianza Mundial para el Desarrollo Sostenible, complementada por alianzas entre múltiples interesados que movilicen e intercambien conocimientos, especialización, tecnología y recursos financieros, a fin de apoyar el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible en todos los países, particularmente los países en desarrollo</p> <p>17.17 Fomentar y promover la constitución de alianzas eficaces en las esferas pública, público-privada y de la sociedad civil, aprovechando la experiencia y las estrategias de obtención de recursos de las alianzas</p> <p><i>Datos, supervisión y rendición de cuentas</i></p> <p>17.18 De aquí a 2020, mejorar el apoyo a la creación de capacidad prestado a los países en desarrollo, incluidos los países menos adelantados y los pequeños Estados insulares en desarrollo, para aumentar significativamente la disponibilidad de datos oportunos, fiables y de gran calidad desglosados por ingresos, sexo, edad, raza, origen étnico, estatus migratorio, discapacidad, ubicación geográfica y otras características pertinentes en los contextos nacionales</p> <p>17.19 De aquí a 2030, aprovechar las iniciativas existentes para elaborar indicadores que permitan medir los progresos en materia de desarrollo sostenible y complementen el producto</p>
--	--	--

		interno bruto, y apoyar la creación de capacidad estadística en los países en desarrollo
--	--	--

Para alcanzar estas metas, todo el mundo tiene que hacer su parte: los gobiernos, el sector privado y la sociedad civil.

Consideramos que tanto la Manufactura Continua y la Química Verde apoyan varios de estos objetivos, lo cual revisaremos y analizaremos como parte de este trabajo.

CAPITULO 4

4. La Manufactura Continua y la Química Verde aplicadas en la producción de Fármacos (API) y medicamentos

Tras la revisión de las publicaciones sobre Manufactura Continua y Química Verde, detectamos que ambos procesos son adecuados en la producción de fármacos o principios activos farmacéuticos (API, por sus siglas en inglés: *Active Pharmaceutical Ingredient*) y medicamentos mediante diversas tecnologías. La integración de la Química Verde al desarrollo temprano de los fármacos, es decir que sea “benigno por diseño”, proporcionará un valor agregado a través de su ciclo de vida. Por ejemplo, para mitigar los costos adicionales asociados a la generación de residuos (la compra de productos químicos que no se convierten en producto, así como los costos por el tratamiento y/o la disposición / destrucción de los residuos), se deben aplicar los doce principios de la Química Verde, en las primeras etapas del desarrollo del producto. Es justo en la etapa de desarrollo donde la Química Verde se puede relacionar con la Manufactura Continua. Combinándolas, la Manufactura Continua y la Química Verde, pueden resultar en un mejor rendimiento, capacidades adicionales y eficiencias añadidas a los productos y procesos a los que se aplica, al mismo tiempo que abordan las preocupaciones con respecto al medio ambiente, la seguridad y a la salud humana; esto a su vez impulsa varias metas de los objetivos de desarrollo sostenible, como salud y bienestar, energía asequible y no contaminante, industria, innovación e infraestructura, ciudades y comunidades sostenibles, producción y consumo responsables, acción por el clima y alianzas para lograr los objetivos.

El objetivo de este trabajo es revisar las bases científicas y de ingeniería de la Manufactura Continua y la Química Verde y analizar los fundamentos de la Manufactura Continua asociados con los 12 principios de la Química Verde para establecer su relación a través de estudios de casos con aplicaciones específicas.

Encontramos 37 publicaciones, en el periodo de 2010 a 2021, que cumplen con los criterios de inclusión y que confirman que la Química Verde se relaciona y converge con

la Manufactura Continua de fármacos (Rogers & Jensen, 2019), (Falß, et al., 2019), (Martin, et al., 2018), (Domokos, et al., 2020), (Bennett, Campbell, & Abolhasani, 2019), (May, 2017), (Cole, et al., 2017). El impacto ambiental de la manufactura farmacéutica ha sido típicamente mayor que el del resto de las industrias químicas (Albini & Protti, 2016). Las empresas que cumplan con los principios de la Química Verde, a través de la Manufactura Continua, tendrán mejor reputación, lo que podrá ser una ventaja competitiva, además de que serán más eficientes en términos económicos y de rapidez de reacción. La calidad por diseño (QbD) y el benigno por diseño impulsan la búsqueda de oportunidades de intensificar mejoras en los procesos; por ejemplo, una mayor producción con un menor uso de espacio, energía y materias primas. La industria farmacéutica está explorando a la manufactura continua en operaciones unitarias individuales y en la manufactura de inicio a fin. Con respecto a la Química Verde, las compañías productoras de fármacos (API) y medicamentos han buscado migrar hacia prácticas de negocios más sustentables, encontrando un camino atractivo en las mejoras en los procesos. Una producción sustentable incrementa los portafolios de producción para que sean más amplios y competitivos. La implementación de un proceso continuo y el uso de herramientas de PAT ayuda en la prevención de desperdicios a través de un aumento en el entendimiento del proceso, junto con el control de lazo cerrado y la optimización en línea, impulsan el primer principio de la Química Verde: la prevención de desperdicios (Rogers & Jensen, 2019).

En la Tabla 4, como un resumen introductorio, se muestra cómo se integran los principios de la Química Verde y los beneficios económicos para las empresas que implementan la Manufactura Continua. (Falß, et al., 2019)

Tabla 4. Integración de los principios de la Química Verde y los beneficios económicos en las empresas en donde se implementa la Manufactura Continua (Rogers & Jensen, 2019).

	Pensamiento ambiental	Pensamiento económico	Pensamiento de manufactura continua
Economía atómica	Formación mínima de subproductos. Reducción de carga ambiental.	Más de menos, incorporar valor total de los materiales. Costo reducido.	Caja de herramientas de reacciones más grande debido al aumento de seguridad e intensificación de procesos
Reducción de solventes	Menos solvente requerido, menos residuos de solventes. Reducción de carga ambiental.	Requisitos de capacidad reducidos, menos energía requerida. Costo reducido.	Volúmenes de solvente reducidos a través de la eliminación de grandes reactores.
Optimización de reactivos	Catálisis, reciclaje. Carga ambiental reducida	Mayor eficiencia, mayor selectividad. Costo reducido.	Mayor comprensión del proceso y, por lo tanto, mayor rendimiento del proceso.
Convergencia	Carga ambiental reducida relacionada con la mejora de la eficiencia del proceso	Mayor eficiencia, menos operaciones. Costo reducido.	Menor productos intermedios y / o separaciones potenciales.
Reducción de energía	Carga ambiental reducida relacionada con la generación, el transporte y el uso de energía.	Mayor eficiencia, procesos más cortos, condiciones más suaves. Costo reducido.	Requisitos de energía menores para operar plataformas continuas.
Análisis en línea	Potencial exposición o liberación reducidas para el medio ambiente	Los datos en tiempo real aumentan el rendimiento y eficiencia, menos retrabajos. Costo reducido.	Amplia utilización de PAT para Manufactura Continua para asegurar la calidad del producto y reducir la carga para las pruebas finales del producto.
Seguridad	Materiales y procesos no peligrosos, reducir el riesgo de exposición, liberación, explosiones e incendios	Mayor seguridad del trabajador, menor tiempo de exposición y controles especiales. Costo reducido.	Volúmenes pequeños de materiales peligrosos que se procesan, mayor control sobre los parámetros de proceso.

Del análisis de los 37 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, se identificaron diversas tecnologías empleadas en la Manufactura Continua que además impulsan la Química Verde en el campo específico de la producción de fármacos. A continuación, se describen estas tecnologías.

4.1. *Tecnologías empleadas en la manufactura continua, las cuales impulsan la Química Verde en la producción de fármacos*

Existen diversas tecnologías que se emplean en la Manufactura Continua y que al usarse impulsan los principios de la Química Verde en la producción de fármacos (API) y medicamentos. En la Figura 21, se muestran aquellas que son mencionadas en mayor medida en las publicaciones y de las cuales se dará una breve explicación en seguida.

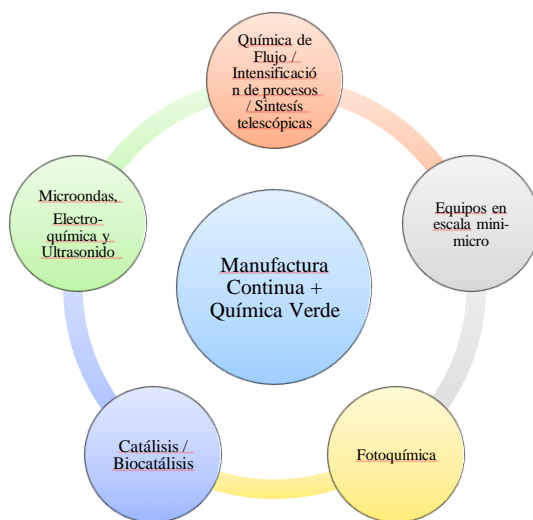


Figura 21. Tecnologías empleadas en la manufactura continua que impulsan los principios de la Química Verde.

4.1.1. *Química de flujo*

La química de flujo implica el uso de pequeños canales o tubos para realizar una reacción en una corriente continua en lugar de usar un matraz o reactor. Los equipos de flujo brindan a los químicos un control único sobre los parámetros de reacción que mejoran la reactividad o, en algunos casos, permiten nuevas reacciones (Plutschack, Pieber, Gilmore, & Seeberger, 2017). Esta tecnología relativamente joven ha recibido una notable atención en la última década con muchos informes sobre lo que se puede hacer en el flujo, ya que provee a los investigadores la oportunidad de disminuir el uso de solventes a través de la implementación en aumento de síntesis libres de solventes (los problemas típicos de transferencia de masa relacionados a estas condiciones pueden superarse más rápidamente en flujo) y reacciones más eficientes atómicamente (Economía atómica). El aumento de las vías de reacción en flujo ha permitido una disminución de la generación de desperdicios al minimizar las etapas de cambio de solvente y/o aislamiento de productos (Prevención), ya que en ambos casos se aumenta la complejidad del proceso. Los investigadores han observado una reducción de 10 veces en el consumo de solventes en su laboratorio de flujo en comparación con su equipo tradicional de síntesis (US Dept. of Energy, 2015).

Con la aparición de la química de flujo, los investigadores pueden adquirir equipos con diferentes configuraciones de flujo realizadas por un número creciente de empresas (Syrris, Vapourtec, Ehrfeld y Corning) a nivel comercial o bien prototipos de manufactura interna. Como ejemplo, se han desarrollado reactores de flujo conectables (PFR, por sus siglas en inglés, Plug Flow Reactors) (Berton, de Souza, Abdiaj, McQuade, & Snead, 2020), los cuales se pueden conectar y desconectar a otros equipos para poder así configurar distintos trenes de manufactura en continuo.

En la Figura 22, se pueden observar algunos ejemplos de reactores convencionales y en las Figuras 23 a 26, se muestran ejemplos de reactores de flujo continuo.



Figura 22. Reactores convencionales, empleados en la Manufactura por Lote. Se puede observar que son de gran tamaño y volumen y que generalmente solo tienen una entrada de carga y una salida para su descarga. Imágenes tomadas de (esferaingenieria.com), (Inoxtorres.com), (grupoacura.com) y (sctpharma.com).

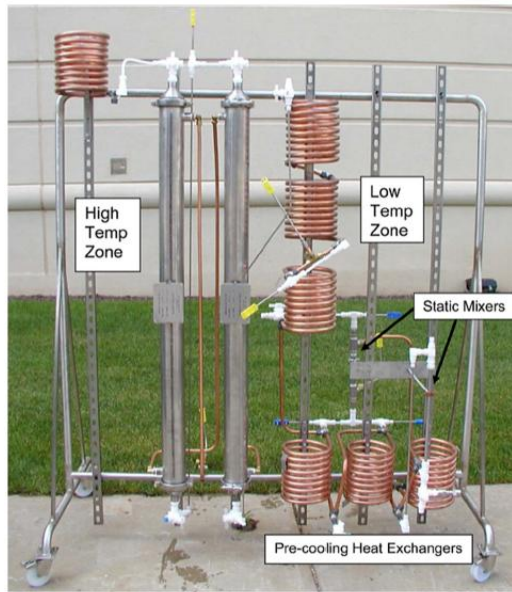


Figura 23. Reactor en estante portátil de la planta piloto de BMS. Las piezas de transferencia de calor se encuentran aisladas. Tomado de (LaPorte, y otros, 2014).



Figura 24. Reactor de flujo continuo para Hidrogenación de alto caudal utilizado en el Centro de Innovación de Procesos. Tomado de (Buisson, y otros, 2009).



Figura 25. Reactores de flujo conectables (Plug Flow Reactors) de Eli Lilly para reacciones líquido-gas con tiempo de residencia prolongado: (arriba a la izquierda) reactor de bobinas en serie de 32 L; (arriba a la derecha) reactores de tubos verticales en serie de 14 L; (abajo) reactor de tubos horizontales en serie de 32 L. Tomado (Johnson, y otros, 2016).

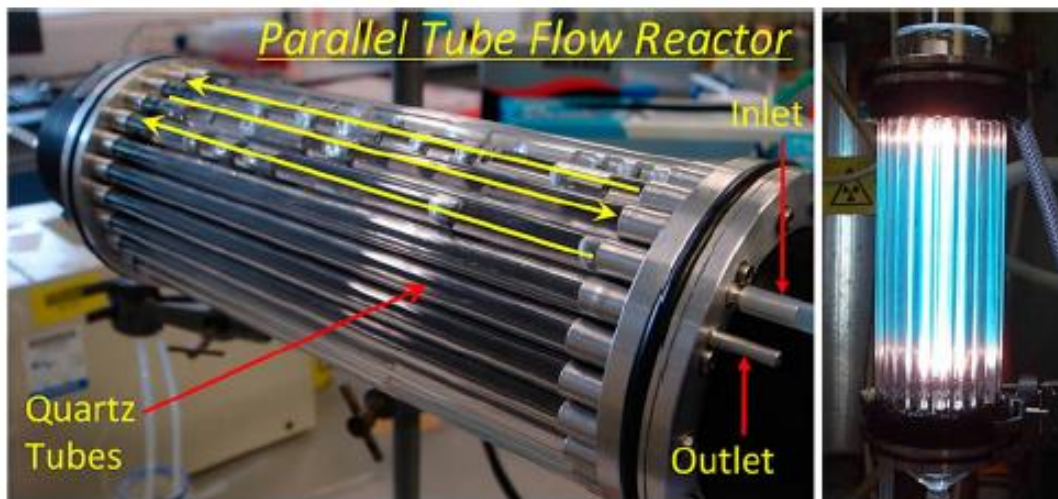


Figura 26. Reactor de flujo de tubos paralelos (PTFR), volumen interno = 60 ml. Tomado de (Elliott, y otros, 2016).

4.1.1.1. Intensificación de procesos

En los últimos años, la intensificación de procesos (IP) ha atraído un considerable interés por su potencial en la mejora de procesos y para satisfacer las demandas crecientes de producción sostenible. Al implementar la química de flujo se puede realizar la intensificación del proceso, que se define como el desarrollo de equipos y tecnologías que permiten la integración de operaciones, funciones, o fenómenos mediante la reducción del número de equipos (integración de varias funcionalidades en un solo equipo); la mejora de la transferencia de calor y masa mediante la mezcla avanzada de tecnologías y caminos de difusión más cortos, reduciendo el consumo de energía; la miniaturización, nuevas técnicas de energía, nuevos enfoques de separación, optimización integrada y estrategias de control (Lutze, Gani, & Woodley, 2010), permitiendo mejoras significativas en rendimiento, calidad del producto y eficiencia (Zimmerman & Anastas, 2006), y en el impulso de principios de la Química Verde, por ejemplo, tener reacciones químicas favorables (Sheldon, 2007), disminuir el consumo de energía, la generación de desperdicios y, en última instancia, conduciendo a tecnologías más baratas, más seguras y sostenibles (Stankiewicz & Moulijn, 2000). En la Figura 27, se presenta un ejemplo de cómo pasar de un proceso convencional a uno intensificado.

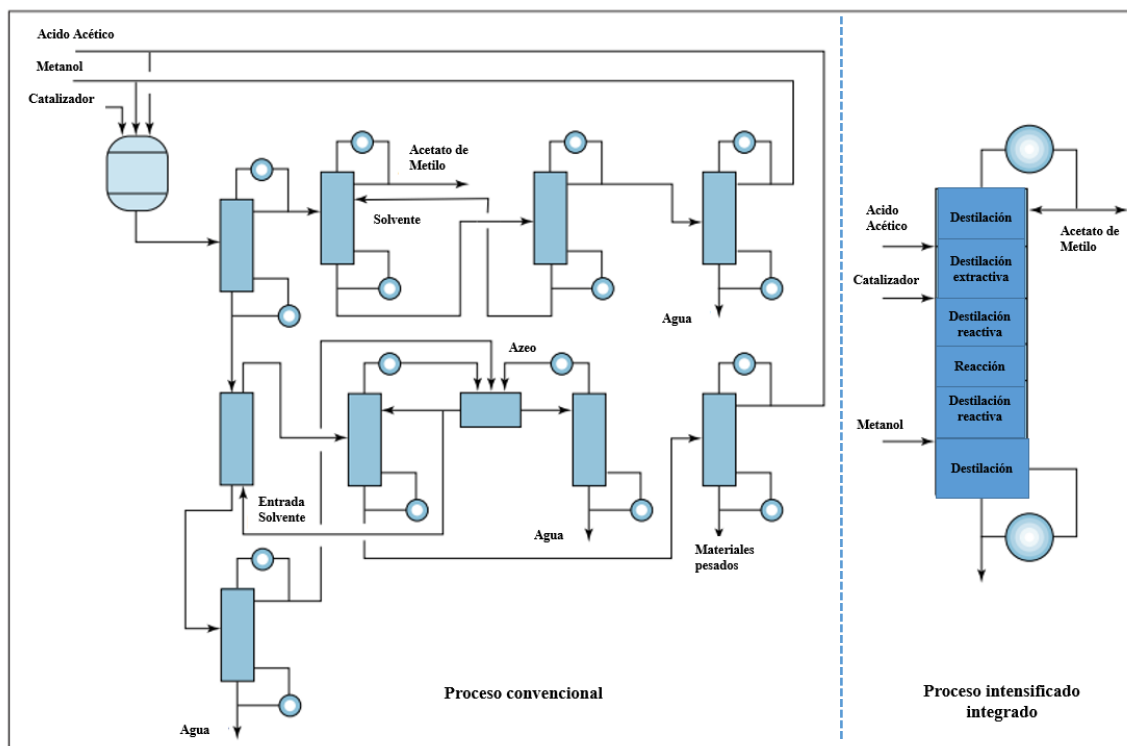


Figura 27. Columna de acetato de metilo integrada (intensificación de proceso) comparada con respecto al proceso de una planta convencional. Traducido de (Stankiewicz & Moulijn, 2000).

4.1.1.2. Síntesis telescópicas

Al implementar la química de flujo se pueden desarrollar métodos de síntesis telescópicas, que químicamente se define como una síntesis en la que se busca mejorar la eficiencia de una reacción química, en la cual, un reactivo se somete a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor. Esto es muy deseado por los químicos porque evita un largo proceso de separación y purificación de los compuestos químicos intermedios, además de que puede ahorrar tiempo, esfuerzo, costos y recursos, aumentando a su vez el rendimiento químico (principio economía atómica) (Belmessieri, Cordes, Slawin, & Smith, 2013). Como ejemplo, se muestra en la figura 28 un dispositivo de evaporación en línea, el cual elimina el problema que representa el requerir un cambio de solventes para una reacción en secuencia (telescópica). Este dispositivo actúa

como un secador de nebulización de una corriente entrante de líquido; durante su operación una fina dispersión de la solución es nebulizada por una corriente gaseosa (generalmente Nitrógeno) a una temperatura elevada causando la evaporación parcial del solvente, concentrando la solución remanente. Una gran ventaja de este proceso es que la corriente gaseosa que sale del dispositivo puede pasarse a un condensador para recuperar el solvente evaporado, listo para ser reciclado.

Este dispositivo, permite la entrada de otro solvente, requerido para continuar con la reacción, haciendo posible cambiar de solventes de forma continua aprovechando las diferencias en sus volatilidades.

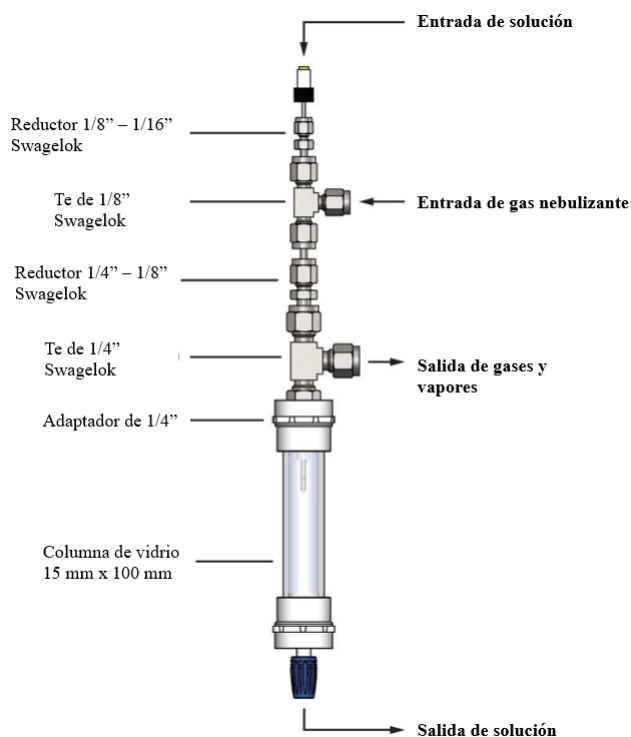


Figura 28. Secador por nebulización construido a partir de piezas comunes de laboratorio. La corriente de solución de entrada fue nebulizada en un fino aerosol mediante una corriente gaseosa dentro de la columna de vidrio. Cualquier solución que se acumule en el interior de la columna se remueve con una bomba peristáltica. Tomado y traducido de (Ley, Fitzpatrick, Ingham, & Myers, 2015).

En la figura 29 se muestra un sistema de microreactor telescópico de cuatro etapas para la preparación de producto de Heck. Este proceso microfluídico incorporó dos etapas de reacción, extracción y destilación, que permite realizar el cambio de solventes en un sistema de reacción telescópica (Ley, Fitzpatrick, Ingham, & Myers, 2015).

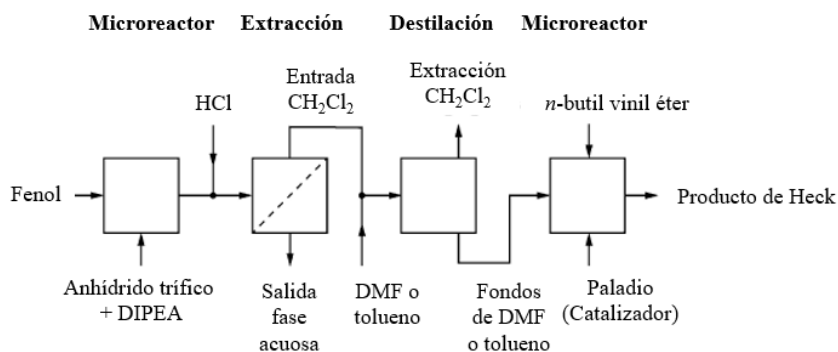


Figura 29. Sistema de microreactor telescópico de cuatro etapas para la preparación de producto de Heck, tomado y traducido de (Ley, Fitzpatrick, Ingham, & Myers, 2015).

4.1.2. Equipos en escala mini/micro

Se identificó que uno de los cambios tecnológicos más empleados al migrar a un esquema continuo es el uso de equipos micro / mini, como el que muestra en la figura 30, ya que permite un mejor control del flujo y de los parámetros de operación, ayudando como se ha mencionado, a la química de flujo y a la intensificación de proceso; una de sus grandes ventajas es que favorece una rápida transferencia de calor, lo que permite controlar la velocidad a la que el calor es agregado o eliminado de un sistema y esto puede influir en la selectividad, el rendimiento de la reacción y la cantidad de subproductos formados (Amann, et al., 2016). También permite llevar a cabo reacciones altamente exotérmicas de forma segura y controlada (que en otro tipo de equipos sería completamente prohibido por temas de seguridad) y así correr reacciones a temperaturas y concentraciones más altas (Hessel, 2009) (Berton, de Souza, Abdiaj, McQuade, & Snead, 2020).



Figura 30. Microreactor que contiene 3 módulos de reacción para realizar reacciones en serie. Tomado de (Roberge, et al., 2008).

La miniaturización de columnas de destilación, mezcladores, decantadores y evaporadores se ha probado exitosamente (Sholl & Lively, 2016). A continuación, se presentan algunas de las ventajas que se tienen al emplear equipo en micro / mini escala (Berton, de Souza, Abdiaj, McQuade, & Snead, 2020), (Snead & Jamison, 2013), (Movsisyan, et al., 2016), (Newman & Jensen, 2013):

- Excelente transferencia de calor (alta relación superficie/volumen)
- Mezclado ultrarrápido (pequeño volumen de mezcla)
- Gran área interfacial y alta transferencia de masa
- Alta y uniforme eficiencia de luz
- Tiempos de reacción cortos
- Aceleración de las reacciones bifásicas (líquido – gas)
- Derivatización reducida (reducción de derivados)
- Manejo seguro de reactivos peligrosos (química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes)
- Procesos más benignos ecológicamente

El desarrollo de una amplia gama de productos químicos en procesos continuos empleando equipo micro o miniaturizados ha permitido la síntesis exitosa de varios fármacos (Porta, Benaglia, & Puglisi, 2015). Es importante señalar que se requiere una estrecha colaboración entre químicos e ingenieros para la transición de estas operaciones unitarias a operaciones a pequeña escala de forma continua (Rogers & Jensen, 2019), ya que se requiere un alto grado de conocimiento y entendimiento de la formulación del producto y del proceso de manufactura.

4.1.3. Fotoquímica

La fotoquímica ha surgido recientemente como una opción verde para la industria farmacéutica, ya que impulsa los principios de la Química Verde (Plutschack, Pieber, Gilmore, & Seeberger, 2017) de:

- Diseño de productos químicos más seguros
- Solventes y auxiliares más seguros,
- Uso de materias primas renovables
- Catálisis.

Las configuraciones experimentales fotoquímicas en flujo ofrecen una irradiación más eficiente de las mezclas de reacción y facilitan una ruta más directa para escalar reacciones fotoquímicas (por ejemplo, debido a la ley de Beer-Lambert) (Elliott, et al., 2014) .

Las dimensiones de un reactor típico de flujo (diámetro <10 mm) permiten una exposición suficiente de la corriente de reacción a la luz, por lo que es menos probable que las reacciones sean limitadas por el flujo de fotones. El aumento de la superficie propia de los microreactores proporciona un mayor flujo de luz, mejorando la eficiencia y velocidades de reacción, proporcionando así una perspectiva hacia el uso de la fotoquímica de manera práctica.

Existen reactores fotoquímicos comerciales que cuentan con chips transparentes a la luz o reactores de bobina (DeLaney, et al., 2017). El nicho potencial y desafiante de la fotoquímica es la formación de moléculas sintéticamente inaccesibles, a través de transformaciones químicas estándar, de la utilización de cicloadiciones, ciclizaciones, reordenamientos y de procesos de cadena de radicales que permitan sintetizar estas moléculas (Hoffmann, 2008).

Uno de los grandes retos de los procesos fotoquímicos dentro de la industria es el escalamiento, debido a la dificultad del transporte de fotones. Las soluciones que se han brindado son: el aumento en el tiempo de las reacciones o bien el tener múltiples foto-reactores en serie. Derivado de esta investigación se identificaron varios casos exitosos, donde se sintetizaron fármacos en un proceso de Manufactura Continua empleando la fotoquímica, con ventajas en selectividad y rendimiento, que además impulsan los principios de la Química Verde.



Figura 31. Reactor fotoquímico de Sanofi para la síntesis de Artemisinina. Tomado de (Turconi, et al., 2014).

4.1.4. *Catálisis / biocatálisis*

La creciente necesidad de una manufactura de fármacos más verdes ha provocado un cambio de enfoque hacia los procesos catalíticos, ya sea de forma homogénea, heterogénea, biológica u órgano-catalítica (Busacca, Fandrick, Song, & Senanayake, 2011). Existen importantes impulsores comerciales para su inclusión en procesos productivos debido al potencial de un mayor rendimiento, acompañado de una reducción en la generación de desperdicios, el tiempo y energía requeridos, impulsando los principios de la Química Verde: Diseño para la eficiencia energética y Catálisis. Reacciones como hidrogenaciones, oxidaciones, metátesis de cierre de anillo o acoplamientos cruzados han sido utilizados en la producción de fármacos; este cambio para dejar de emplear reactivos estequiométricos, no selectivos, es un objetivo principal para la industria farmacéutica (principios Economía atómica y Reducción de derivados) (Higman, Lummiss, & Fogg, 2016) . Se están realizando investigaciones para la eliminación completa y, si es posible, el reciclado del catalizador, para mejorar la calidad del producto y reducir los costos (Li, Moore, & Jensen, 2013).

La biocatálisis es una alternativa que se está volviendo más atractiva; se considera una opción más verde, ya que la mayoría de las enzimas son biodegradables y en su mayoría son producidas por fermentación de materias primas renovables, impulsando los principios de la Química Verde: Uso de materias primas renovables, Catálisis y Diseño para la degradación. El catálogo de enzimas comerciales y sus respectivas capacidades está aumentando y en paralelo, el costo de estos catalizadores está disminuyendo (Planchestainer, et al., 2017) . La capacidad de producir fármacos quirales o intermedios en altos rendimientos a través de su uso representa una ventaja para las empresas productoras de bienes desde una perspectiva medioambiental y empresarial. Ejemplos como sitagliptina (Merck) que se muestra en la Figura 32, aliskiren (Novartis) y paclitaxel (Bristol-Myer Squibb) son algunos fármacos comerciales que contienen intermedios producidos por biocatálisis (Bornscheuer, et al., 2012).

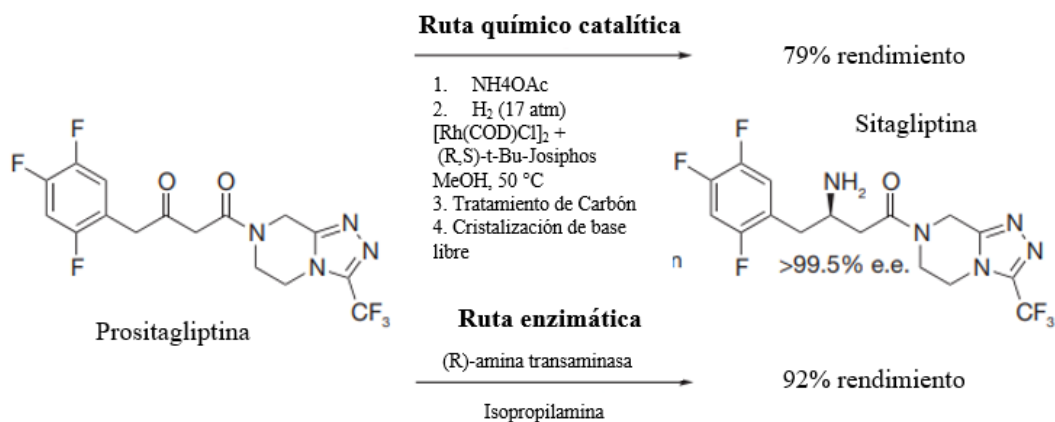


Figura 32. Comparación de las rutas de biocatálisis y química sintética para sitagliptina. La ruta enzimática que emplea una amina transaminasa es superior al proceso de hidrogenación química, lo que resulta en un mayor rendimiento, en un producto ópticamente puro, con mayor productividad, reducción del desperdicio total y la eliminación de un catalizador metálico de transición. Tomado y traducido de (Bornscheuer, et al., 2012).

CAPITULO 5

5. RESULTADOS

Después de la revisión bibliográfica encontramos evidencia que demuestra que la Manufactura Continua es ya una realidad, la cual ya ha sido implementada por las grandes compañías farmacéuticas, quienes reportan grandes beneficios, con respecto a la Manufactura por Lotes, entre ellos:

- La implementación de la química de flujo, empleando tecnologías limpias como la electroquímica, la fotoquímica, y el calentamiento por microondas es fácil de escalar en el modo continuo;
- Estas tecnologías permiten trabajar en condiciones que en un equipo tradicional por lote representa un alto riesgo, como presiones y temperaturas elevadas, uso de solventes peligrosos o explosivos, permiten un mejor control del proceso;
- Representa la oportunidad de mejorar la pureza y la selectividad de los productos intermedios y finales que se desean obtener;
- Su implementación es una fácil introducción al uso de PAT y a la automatización del proceso;
- Al emplear equipos y módulos más pequeños con respecto a los tradicionales, tienen una huella de equipo y disminuye su impacto ambiental.

En los siguientes casos, mostraremos como la manufactura continua de fármacos y medicamentos se está adaptando, para pasar del esquema por lotes al flujo continuo, para superar las limitaciones del esquema tradicional. Estos ejemplos ofrecen solo un vistazo al

importante esfuerzo que se está realizando en el diseño de procesos, la química y la ingeniería farmoquímica y farmacéutica para la transición de los procesos actuales de lote a flujo y a procesos que nazcan desde su diseño en el modelo continuo. En este capítulo presentaremos algunos de los casos que nos parecieron más ilustrativos de cómo implementar la Manufactura Continua, de los resultados de esta implementación y de su impacto en los principios de la Química Verde y de los Objetivos de Desarrollo Sustentable.

5.1. Casos de estudio

5.1.1. Producción en flujo continuo, bajo demanda, de productos farmacéuticos líquidos en un sistema compacto y reconfigurable

En este caso de estudio, investigadores del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, *Massachusetts Institute of Technology*, por sus siglas en inglés) desarrollaron una plataforma de manufactura continua que combina tanto la síntesis como la formulación del producto terminado en una sola unidad compacta, la cual se puede observar en la Figura 33 (Adamo, et al., 2016). La utilización del flujo continuo dentro del sistema permite la transferencia eficiente de calor y masa, así como la intensificación y automatización del proceso.



Figura 33. Plataforma reconfigurable para la manufactura continua de fármacos, desarrollada por el Instituto Tecnológico de Massachusetts (Adamo, et al., 2016).

En años recientes, los méritos de la química de flujo en la simplificación de reacciones de síntesis se han demostrado con éxito (Ingham, 2014) en la preparación de muchos fármacos de alto perfil, incluidos la artemisinina, empleado para el tratamiento contra la malaria (Lévesque & Seeberger, 2012), imatinib, empleado en el tratamiento de leucemia mieloide crónica, tumores del estroma gastrointestinal y otros tipos de cáncer (Hopkin, Baxendale, & Ley, 2013), efavirenz, fármaco esencial para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Correia, Gilmore, McQuade, & Seeberger, 2015), nabumetona, que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo desarrollado, generalmente usado para tratar el dolor, la inflamación, y otros síntomas de la osteoartritis y artritis reumatoide (Viviano, Glasnov, Reichart, Tekautz, & Kappe, 2011), rufinamida, agente anticonvulsivo, especialmente indicado en el síndrome de Lennox-Gastaut, una variedad de epilepsia (Zhang, Russell, & Jamison, Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide, 2014), pregabalina que se utiliza para el tratamiento de la epilepsia, del dolor neuropático y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos (Ghislieri, Gilmore, & Seeberger, 2015) y (E/Z)-tamoxifeno, empleado para el tratamiento contra el cáncer de seno (Murray, et al., 2013).

La plataforma mostrada en este caso se desarrolló inicialmente para realizar la manufactura continua de todo el tren de producción, con una unidad para la producción del fármaco hemifumarato de aliskiren, empleado para el tratamiento de la hipertensión. Como resultado, se desarrolló una plataforma reconfigurable, llamada conecte y use (*plug-and-play*), del tamaño de un refrigerador (ver Figura 33) de 1.0 m de ancho \times 0.7 m de largo \times 1.8 m de altura, con un peso aproximado de 100 kg, que permite realizar reacciones de síntesis complejas, múltiples purificaciones en línea, procesamiento y manejo post-síntesis, cristalización, monitoreo de procesos en tiempo real y en última instancia, la formulación de productos farmacéuticos de alta pureza.

Para demostrar la capacidad y flexibilidad de esta plataforma, se manufacturaron, a partir de materias primas, cantidades suficientes para abastecer, de cientos a miles de dosis, cuatro

fármacos diferentes: clorhidrato de difenhidramina, que es un antihistamínico utilizado para tratar el resfriado común, reduce los síntomas de las alergias y actúa como un suave auxiliar para conciliar el sueño (1); clorhidrato de lidocaína, anestésico local común que también se emplea para el tratamiento de arritmias (2); diazepam, fármaco controlado depresivo del sistema nervioso central (3); y clorhidrato de fluoxetina, usado como antidepresivo (4) (Fig. 34). Estas moléculas genéricas de diferentes clases de fármacos tienen diferentes estructuras químicas y rutas de síntesis, lo cual representó uno de los principales desafíos para esta plataforma, con respecto a su capacidad y a los límites técnicos del sistema de flujo continuo.

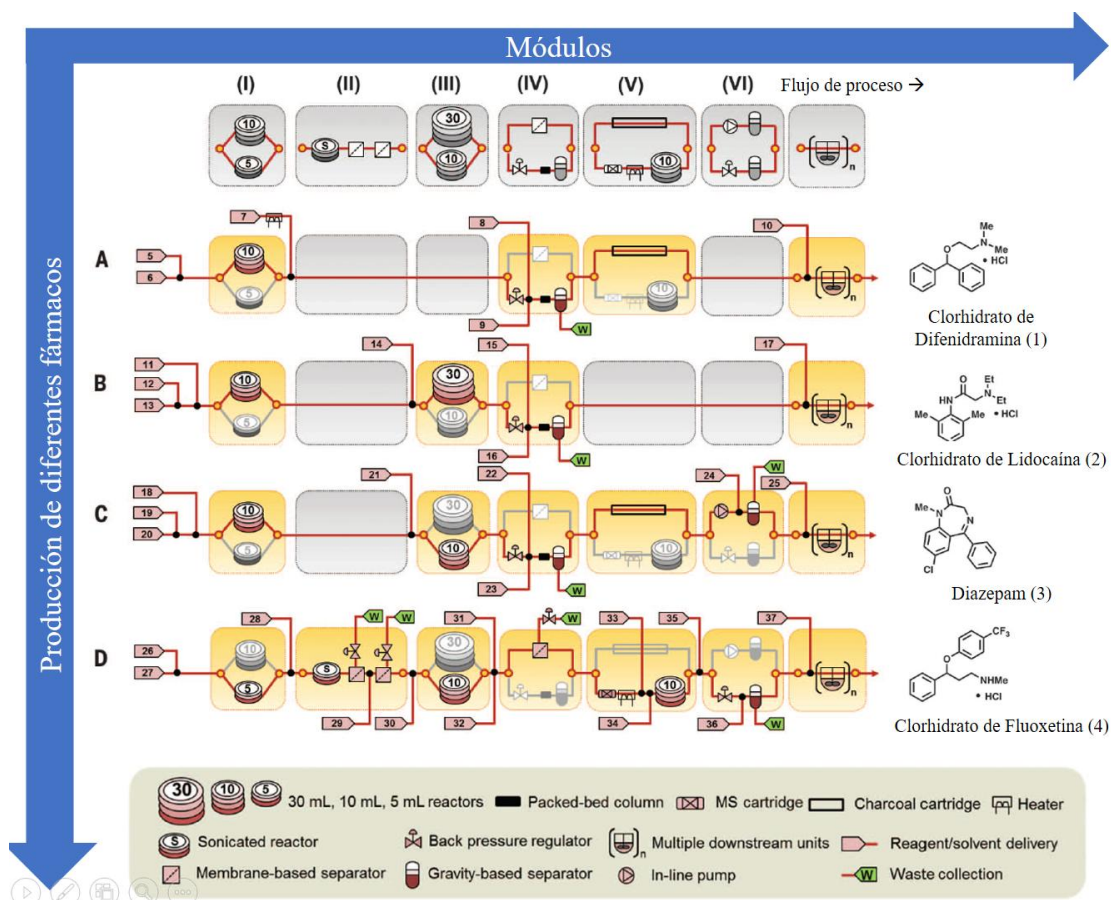


Figura 34. Módulos reconfigurables y diagramas de flujo de proceso de los fármacos fabricados en la plataforma conecte y use desarrollada por el Instituto Tecnológico de Massachusetts, tomada y traducida de (Adamo, et al., 2016).

En este caso se puede observar cómo los sistemas de manufactura continua representan un beneficio de procesamiento y control integrados, que a su vez se traducen procesos más seguros (impulsando el principio Química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes), ya que se realizan sin manipulación manual y con tiempos de proceso más cortos. El uso de equipos más pequeños, altamente adaptables, con monitoreo en tiempo real, también resultan en reducciones en los costos de producción y mejoran la calidad del producto. La manufactura de los cuatro fármacos referidos demuestra que es factible realizar su producción continua, a pequeña escala y bajo demanda; asimismo ofrece ventajas, como el potencial de escalar los procesos con relativa facilidad y en tiempos que vayan acorde a la demanda de producto en el mercado; en cuestión de los principios de la Química Verde, la manufactura continua de principio a fin de fármacos, significa impulsar los principios de reducción de solventes y residuos generados, uso de energía y la intensificación del proceso que impulsan los principios de prevención, economía atómica, solventes y auxiliares más seguros, diseño energético eficiente, reducción de derivados, catálisis, análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación, y química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes de la Química Verde (Rogers & Jensen, 2019). Con respecto a los ODS, este tipo de tecnologías puede impulsar los objetivos de salud y bienestar, industria, innovación e infraestructura, acción por el clima y ciudades y comunidades sostenibles, ya que se plantea que este tipo de equipos puedan ser en el futuro máquinas expendedoras de medicamentos comunes que se requieran en una comunidad (Azad, et al., 2018).

5.1.2. *Producción en flujo continuo, bajo demanda, de productos farmacéuticos sólidos (tabletas) en un sistema compacto y reconfigurable*

Cabe mencionar que como complemento a la plataforma mostrada anteriormente, la cual se enfocó en formulaciones líquidas, orales y tópicas, se diseñó y fabricó un sistema portátil, reconfigurable y automatizado para la manufactura de tabletas (ver Figura 35) que comprende las operaciones unitarias de alimentación, medición, transporte, mezclado, dispensación, tableteado (compresión) y pesado; con ello aumenta el alcance del resultado obtenido para incluir formas farmacéuticas sólidas (Azad, et al., 2018).

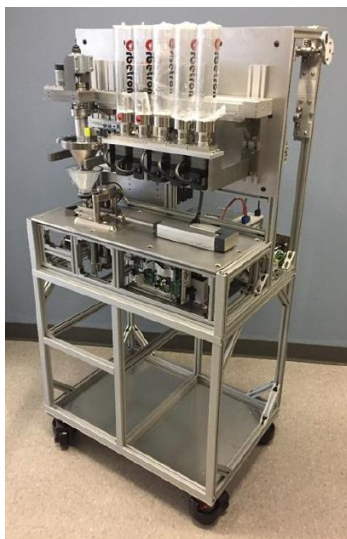


Figura 35. Unidad de fabricación de tabletas compactas, portátiles y reconfigurables (Azad, et al., 2018).

Esta unidad de producción de tabletas se diseñó con la capacidad de producir cientos a miles de tabletas por día, lo que resultó en la oportunidad de “manufacturar para distribuir” (se hace y se envía), lo cual podría romper el paradigma del esquema tradicional y podría ayudar a limitar la sobreproducción de fármacos y, por lo tanto, reducir el uso de productos químicos y, al mismo tiempo, de la formación de sus desechos, lo cual soporta el principio de prevención de la Química Verde y el ODS producción y consumo responsables.

En este estudio, un equipo de manufactura de tabletas compacto, portátil, reconfigurable y automatizado fue diseñado, construido y probado, de aproximadamente el tamaño de un horno doméstico, de 72.4 cm de largo × 53.3 cm de ancho × 134.6 cm de alto.

En este sistema en miniatura se realizó la manufactura continua de tabletas bajo demanda a partir de cristales de fármacos en una escala de cientos a miles por día de ibuprofeno que es un analgésico y diazepam, fármaco controlado depresivo del sistema nervioso central; cada uno con diferentes cargas de fármacos, se fabricaron utilizando este sistema en miniatura y en cumplimiento con los estándares de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de América).

En resumen, este tipo de sistemas de manufactura continua en miniatura tienen el potencial de:

- Ayudar a mitigar la escasez de medicamentos, (ODS salud y bienestar)
- Ser útil en la manufactura de fármacos y medicamentos con una vida útil corta,
- Manufacturar fármacos y medicamentos de forma inmediata, basando su planeación y manufactura en la demanda, evitando costos de almacenamiento e inventario innecesario,
- Mejorar la capacidad de las autoridades de salud para responder ante emergencias sanitarias, desastres naturales y otros eventos catastróficos, (ODS salud y bienestar)
- Mejorar el acceso a los medicamentos necesarios en áreas desatendidas en todo el mundo (ODS salud y bienestar, ciudades y comunidades sostenibles).

Estas plataformas, dejan entrever que en el futuro se podrá abordar la demanda de medicamentos personalizados y bajo demanda, donde se podrá proporcionar una producción flexible y portátil de dosis farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades en el punto de atención en plazos cortos, lo que representa beneficios de responsabilidad social (Azad, et al., 2018) e impulse los ODS salud y bienestar, ciudades y comunidades sostenibles.

5.1.3. Plataforma avanzada de flujo continuo para la manufactura farmacéutica bajo demanda

Como se mencionó en el caso 5.1.1, las plataformas “conecte y use” (plug and play) han demostrado su flexibilidad y eficacia para una amplia variedad de fármacos y medicamentos. En este primer caso (5.1.1) se presentó la manufactura de varios fármacos en forma líquida: clorhidrato de difenhidramina, diazepam, clorhidrato de lidocaína y clorhidrato de fluoxetina. Posteriormente, se desarrolló un complemento para la manufactura continua de tabletas de ibuprofeno y diazepam, el cual se muestra en el caso 5.1.2. En el 2018, Zhang et al. publicaron el caso del desarrollo de una plataforma de manufactura farmacéutica de flujo continuo, reconfigurable y de segunda generación, la cual mejoró la capacidad y redujo el volumen del sistema de primera generación en un 25% (Zhang, et al., 2018); adicionalmente, el sistema de primera generación (caso 5.1.1) operaba en modo de lote cuando se requería aislar o purificar el fármaco, mientras que la segunda generación incluye el procesamiento continuo para la cristalización, filtración semicontinua, lavado, surtido y secado del fármaco.

Para mostrar las capacidades de esta plataforma en una variedad de operaciones unitarias, la cual se presenta en la Figura 36, se realizó la síntesis continua, de principio a fin, de clorhidrato nicardipina (1) (medicamento antihipertensivo) y la manufactura de dosis líquidas concentradas de clorhidrato de ciprofloxacino (2) (antibiótico), metilsulfato de neostigmina (3) (fortalecedor de músculo) y rufinamida (4) (anticonvulsivo) como formas líquidas que cumplen con los estándares de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

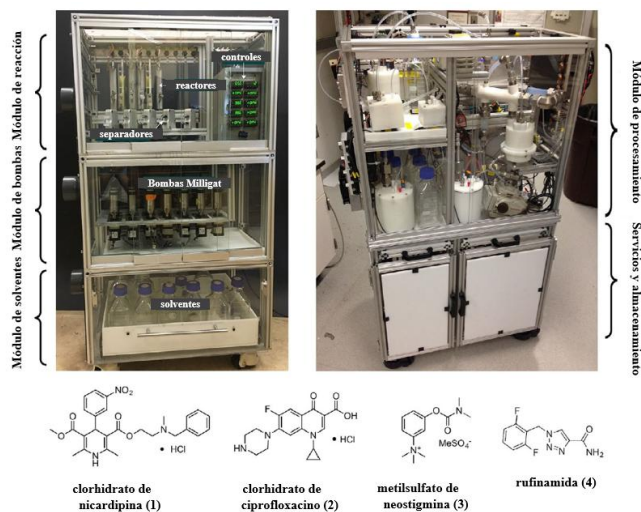


Figura 36. Plataforma avanzada de flujo continuo, donde se manufacturaron 4 fármacos, tomado y traducido de (Zhang, et al., 2018).

Una de las características de esta plataforma es el tamaño reducido de sus componentes, incluyendo un módulo de microreactores de temperatura ambiente de 500 mL a 10 mL, reactores con calentamiento de 5 y 10 mL que mejoran la transferencia y la uniformidad de calor, los cuales también soportan altas presiones, evaporadores, sensores de presión y separadores, estos microreactores se presentan en la Figura 37. Junto con los reactores, se tiene un módulo con 21 bombas Miligat capaces de operar a altas presiones de forma continua y un módulo ventilado de solventes en contenedores de 500 mL y 1 L.

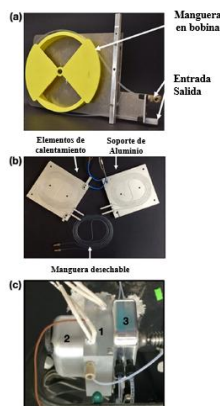


Figura 37. a) Microreactor a temperatura ambiente, b) microreactor con calentamiento, c) evaporador en línea con 1) intercambiador de calor, 2) regulador de presión y 3) separador de membrana. Tomado y traducido de (Zhang, et al., 2018).

La segunda plataforma cuenta con un módulo de procesamiento donde se tienen operaciones de separación, purificación, precipitación, cristalización (completando la manufactura del fármaco), alimentación, formulación (donde se controla la adición de solvente, la cual se ajusta en tiempo real con las mediciones que se realizan con una probeta de ultrasonido con la que se determina la concentración de la solución), filtración, lavado, secado de la corriente que arriba con fármaco crudo, para procesarlo y convertirlo en fármaco en forma sólida, el cual después se utiliza para formular medicamento en forma líquida. Los componentes de este segundo módulo se presentan en la Figura 38.

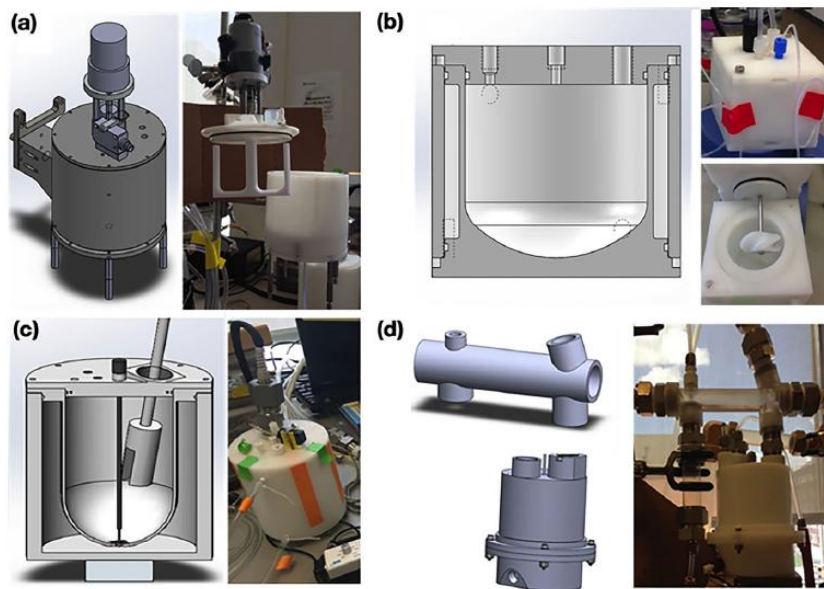


Figura 38. a) Unidad de precipitación con filtro en la base. b) Cristalizador en flujo dirigido por presión. c) Diseño del tanque de alimentación/formulación. d) Unidad de secado filtrado y lavado (FWD por sus siglas en inglés: Filter-washing drying) con cámara de recolección. Tomado y traducido de (Zhang, et al., 2018).

Zhang et al. reportan una capacidad de producción de 3,150 dosis por día de clorhidrato de nicardipina como solución, empleando presiones y temperaturas elevadas (0.97 MPa y 120 °C), lo que permitió la conversión total de los materiales de partida en fármaco crudo, impulsando el principio de QV de economía atómica, en solo 80 minutos. El proceso de manufactura continua se resume en la Figura 39.

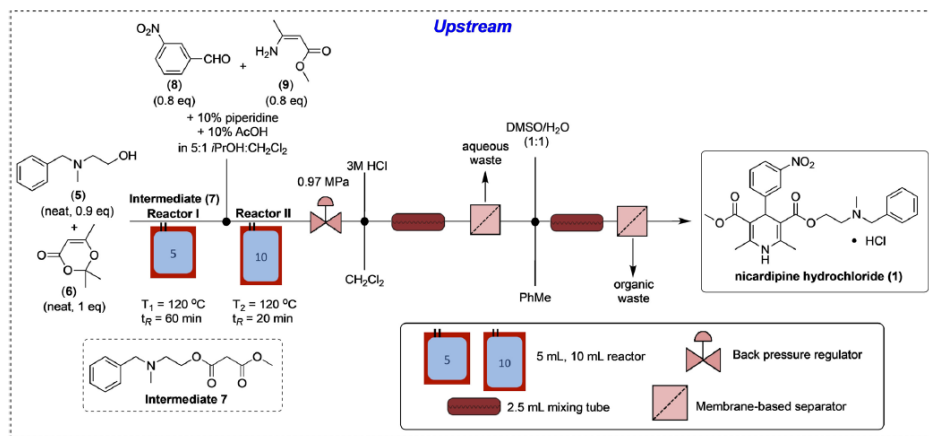


Figura 39. Síntesis en flujo continuo de clorhidrato de nicardipina (Zhang, et al., 2018).

Con respecto al clorhidrato de ciprofloxacino, este fue procesado y se obtuvo el material crudo en solo 9.3 min, tiempo mínimo comparado con otros reportes que requieren varias horas, partiendo de intermedios similares (MacDonald, DeWitt, Hogan, & Ramage, 1996); esta solución cruda fue procesada para obtener el producto en solución, previa purificación y cristalización, en esta etapa del proceso se empleó el monitoreo en tiempo real de la concentración en la solución, con el uso de una probeta de ultrasonido, lo cual apoya el principio de QV de análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación. Como resultado se obtuvo un producto con una pureza de 98.2%, cumpliendo el estándar marcado en la USP y con una producción de 9,600 dosis por día. El proceso de manufactura continua se resume en la Figura 40.

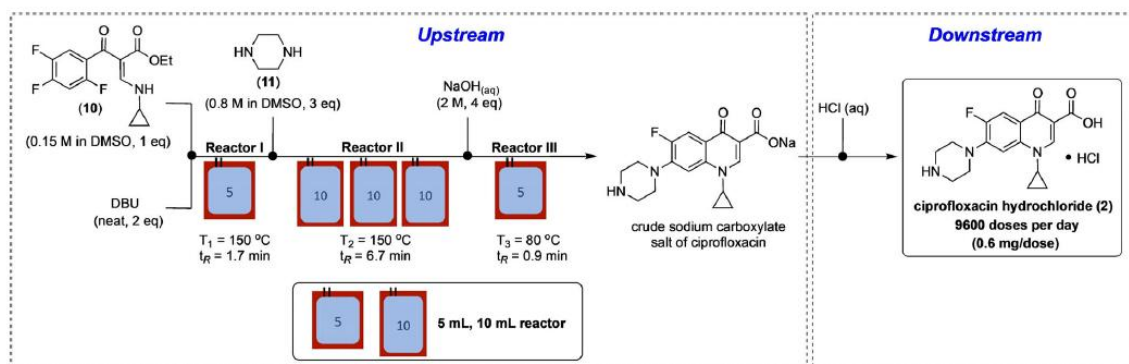


Figura 40. Síntesis en flujo continuo de clorhidrato de ciprofloxacino (Zhang, et al., 2018).

Al igual que con el clorhidrato de ciprofloxacino, se procesó el metilsulfato de neostigmina con cristales que cumplen la pureza de USP, los cuales se disolvieron con agua para obtener exitosamente 9,450 dosis por día y en la misma plataforma se realizó el análisis en tiempo real con la probeta ultrasónica. El proceso de manufactura continua se resume en la Figura 41.

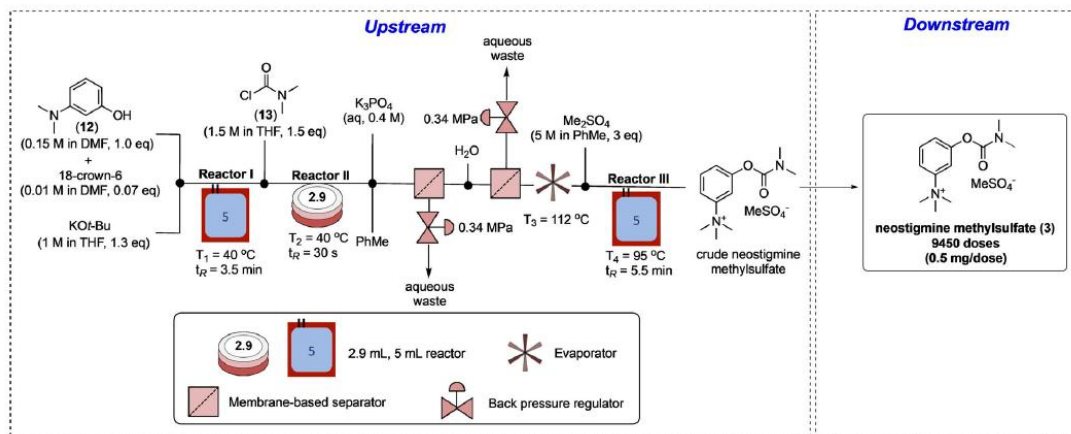


Figura 41. Síntesis en flujo continuo de metilsulfato de neostigmina (Zhang, et al., 2018).

Por último, para el fármaco rufinamida se empleó una presión elevada (0.69 MPa) con una temperatura de 80 °C para obtener el producto crudo, el cual fue procesado para obtener cristales con un 99.4% de pureza, cumpliendo el estándar de la USP con una taza de producción de 75 dosis de 200 mg por día. El proceso de manufactura continua se resume en la Figura 42.

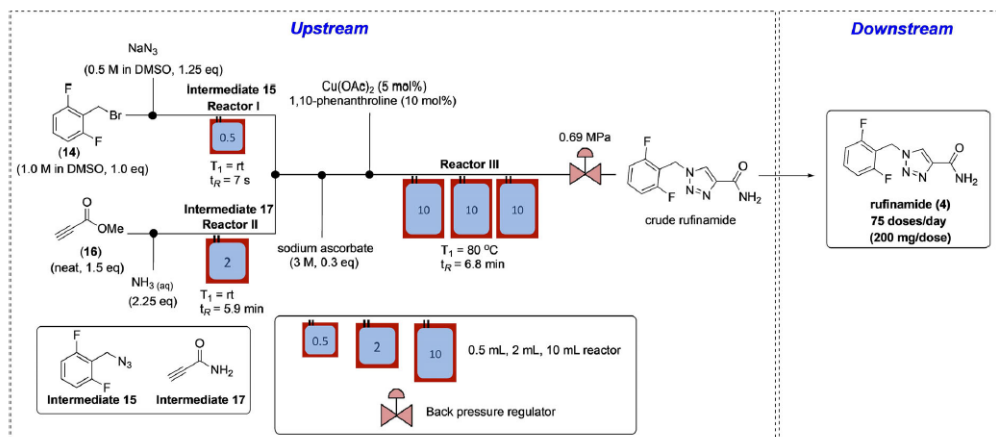


Figura 42. Síntesis en flujo continuo de rufinamida (Zhang, et al., 2018).

Como se puede apreciar con esta plataforma de segunda generación, se obtienen fármacos y medicamentos con una pureza que cumple con los estándares de la USP, es decir con una calidad adecuada, soporta altas presiones y temperaturas, lo que disminuye el riesgo de seguridad por un control seguro de la energía generada, asimismo implementa el análisis o monitoreo en tiempo real con el que se logra obtener resultados de forma inmediata y obtener la concentración deseada empleando tecnología limpia (ultrasonido). Con este tipo de plataformas se empieza a vislumbrar un panorama donde será posible tener equipos que dispensen medicamentos en el momento que se requieran, denominados “farmacia bajo demanda” (PoD, por sus siglas en inglés: *Pharmacy on Demand*) de los que hablaremos en el siguiente caso, y que son equipos muy deseables en comunidades de difícil acceso, en emergencias sanitarias y en los hospitales que manejan un alto volumen de casos, impulsando los ODS de salud y bienestar, industria, innovación e infraestructura y ciudades y comunidades sostenibles.

5.1.4. *Fabricación continua bajo demanda de ciprofloxacina en equipos portátiles conecte y use (Plug-and-Play).*

La manufactura farmacéutica tradicional (Manufactura por Lotes), opera en torno a una cadena de suministro que está sujeta a una logística compleja y es vulnerable a picos de demanda e interrupciones no planeadas. Como hemos mencionado, en este contexto, la Manufactura Continua es una solución prometedora con aplicaciones en la medicina, pandemias y emergencias.

En el artículo publicado por (Capellades, et al., 2021) se presenta una iniciativa de farmacia bajo demanda, que implica el desarrollo de equipos y procesos para la manufactura de clorhidrato de ciprofloxacino, cubre la implementación y el desarrollo de las estrategias de control, así como los resultados de la primera campaña de manufactura continua de extremo a extremo. Los resultados muestran que se logra obtener fármaco que cumple consistentemente con sus especificaciones empleando un proceso completamente automatizado y con un aumento de 4 veces el rendimiento. Realizando el cambio para usar procesos continuos integrados y miniaturizados, se reducen significativamente los costos operacionales y de capital, y al mismo tiempo mejora la calidad del producto (Schaber, et al., 2011).

Como hemos observado, la mayoría de las ventajas de la MC son consecuencia de los volúmenes de operación reducidos, por ejemplo, se tienen procesos a escala completa, que incluyen etapas de síntesis, purificación y formulación de un fármaco (API) que pueden tener una huella ambiental tan pequeña como el del contenedor que se usa para su envío (Mascia, et al., 2013), lo cual impulsa los principios de la QV: prevención, síntesis de sustancias químicas menos peligrosas y diseño de productos químicos más seguros; implican también tener ventajas significativas con respecto al control de temperatura, seguridad y escalamiento simplificado, impulsando los principios de QV: diseño energético eficiente, química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes, facilitando la integración de la química verde a la industria con un alto impacto ambiental (Rogers & Jensen, 2019) y los ODS: energía asequible

y no contaminante, industria, innovación e infraestructura, producción y consumo responsables, acción por el clima y vida de ecosistemas terrestres.

En 2011 inició el proyecto de farmacia bajo demanda (PoD, por sus siglas en inglés: *Pharmacy on Demand*) como parte del programa de medicina del día a día de la Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de Defensa (DARPA, por sus siglas en inglés: *Defense Advanced Research Projects Agency*), con el objetivo de desarrollar fábricas portátiles que integren tecnologías de manufactura continua que permitan la producción de medicamentos en cualquier lugar y en cualquier momento. Estas fábricas, que ocupan una huella ambiental del tamaño de un refrigerador comercial, se proponen como la solución a la escasez de medicamentos en lugares de difícil acceso, con problemas político-sociales, como zonas de guerra y pandemias (Phuong, Penm, Chaar, Oldfield, & Moles, 2019); se busca que cuando se comercialice éste concepto de PoD se destine a ubicar la manufactura de productos farmacéuticos cerca del punto de uso o de cuidado, utilizando una red de sitios de manufactura con un enfoque similar al del sistema de almacenamiento de Amazon, con ello, se tiene la ventaja de poder responder rápidamente a los picos de demanda y reduce la necesidad de contar con cuartos de almacenamiento de medicamentos que tienen un gran impacto económico y ambiental para su mantenimiento y resurtido; por lo que con este enfoque de PoD, los medicamentos serían más frescos y tendrían una vida útil más larga (Capellades, et al., 2021). Con este enfoque se impulsa el principio de la QV: Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación y los ODS: ciudades y comunidades sostenibles y salud y bienestar.

En los casos anteriores vimos el desarrollo de la primera generación de plataformas con módulos conecte y use (Plug-and-Play), en el caso 5.1.1. para obtener medicamentos en dosis líquidas de clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de lidocaína, diazepam y clorhidrato de fluoxetina y en el caso 5.1.2. una plataforma para obtener medicamentos en forma sólida de ibuprofeno y diazepam, al desarrollo e implementación de esta primera generación se le considera como la Fase I.

Estas plataformas evolucionaron a una segunda generación, considerada como la Fase II, la cual presentamos en el caso 5.1.3. donde vemos la síntesis en flujo continuo del fármaco y la manufactura continua del medicamento hasta obtener cristales que son disueltos para obtener dosis líquidas de clorhidrato nicardipina, clorhidrato de ciprofloxacino, metilsulfato de neostigmina y rufinamida. Este trabajo fue seguido inmediatamente por la Fase III y una Fase de Demostración que ocurrió simultáneamente. Mientras que la Fase III se centró en la optimizando los módulos de la Fase II y se añadieron nuevos productos farmacéuticos como linezolid y lisinopril, la Fase de Demostración tenía como objetivo fabricar al menos 1,000 dosis/día de cinco productos farmacéuticos (diazepam, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de ciprofloxacino, clorhidrato de lidocaína y sulfato de atropina) en una campaña de fabricación de 3 semanas de duración (Rogers, et al., 2020). Esta fase presentó un nuevo conjunto de módulos, incluido un módulo para síntesis, dos módulos para la manufactura del fármaco crudo y un módulo para formulaciones sólidas. En contraste con los casos previos, la Fase de Demostración mostró la capacidad de estas plataformas para manufacturar medicamentos como tabletas y mayor capacidad de producción comparado con las Fases I y II.

El caso que se presenta ahora, pertenece a la siguiente fase, llamada la Fase GMP (Buenas Prácticas de Fabricación, por sus siglas en inglés: *Good Manufacturing Practices*), la cual tiene como propósito el desarrollo de módulos, plataformas y procesos con fines comerciales (Capellades, et al., 2021); para ello es importante introducir las consideraciones de diseño, controles de procesos y comprensión del sistema para preparar la manufactura de productos farmacéuticos destinados al consumo humano.

El ciprofloxacino, un antibiótico de amplio espectro que figura en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2015), fue elegido como el primer medicamento a ser probado, debido a su valor estratégico en emergencias médicas y porque este fármaco también fue el más desafiante en las fases previas, presentando dificultades

operativas en su síntesis, demandas de purificación, formulación y rendimiento (Rogers, et al., 2020).

En este caso se realizó la manufactura integral de tabletas de ciprofloxacino en cuatro módulos: En el primer módulo se realizaron las etapas de síntesis, donde se obtiene el fármaco crudo. De ahí, la solución cruda se transfiere a un segundo módulo, de procesamiento, donde se purifica. El producto obtenido se transfiere al tercer módulo, de aislamiento, donde se realiza la purificación final y del aislamiento del fármaco (clorhidrato de ciprofloxacino) como un polvo seco que está listo para ser usado en el cuarto módulo, que es donde se realiza la formulación del medicamento como tableta. En la Figura 43 se presenta las etapas de síntesis del fármaco.

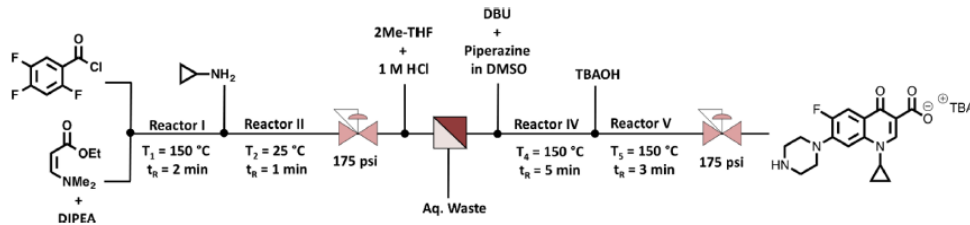


Figura 43. Etapas de síntesis en proceso continuo de ciprofloxacino (Capellades, et al., 2021).

En este estudio, además de probar el desempeño de los 4 módulos citados, se definieron los parámetros de proceso que tienen un alto impacto ya sea tanto en el rendimiento del proceso como en los atributos críticos de calidad del producto, ya que, como se ha mencionado, una parte importante de la implementación de la Manufactura Continua es el entendimiento del proceso (Muzzio, 2021). En la tabla 5 se muestra la correlación evaluada entre Parámetros de Proceso – Rendimiento / Atributos Críticos de Calidad.

Tabla 5. Resumen de los Parámetros de Proceso y su impacto en el rendimiento del proceso y en los Atributos Críticos de Calidad del producto Ciprofloxacino. Tomado y traducido de (Capellades, et al., 2021).

Etapa	Parámetros de Proceso	Rendimiento	Atributos Críticos de Calidad			
			Pureza	Forma del cristal	Tamaño de partícula	Contenido de agua
Precipitación	Composición del solvente en la corriente ácida	Medio	Alto	N/A	N/A	N/A
Precipitación	pH de precipitación	Alto	Bajo	N/A	N/A	N/A
Filtración	Composición del solvente de lavado	Alto	Alto	N/A	N/A	N/A
Filtración	Cantidad del solvente de disolución	Alto	Ninguno	N/A	N/A	N/A
Cristalización	Contenido del antisolvente (75 - 85% rango vol.)	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	N/A
Aislamiento/filtración y secado	Composición del solvente de lavado	Alto	Bajo	Alto	N/A	N/A
Aislamiento/filtración y secado	Temperatura de secado	N/A	N/A	Alto	N/A	Alto
Aislamiento/filtración y secado	Perfil de agitación en el secado	N/A	N/A	Ninguno	Alto	Alto
Aislamiento/filtración y secado	Tiempo total de secado	N/A	N/A	Ninguno	Bajo	Alto

Con los Parámetros de Proceso definidos, se realizaron 2 corridas de producción de prueba, una con flujo alto (16 g/min de fármaco crudo, equivalente a 0.54 g/min de ciprofloxacino o 3,100 dosis de 250 mg por día) y otro con un flujo bajo (9 g/min de fármaco crudo, equivalente a 0.30 g/min de ciprofloxacino o 1,750 dosis de 250 mg por día). Como resultado de estas corridas se obtuvieron tabletas de medicamento con una pureza de $96.83 \pm 0.70\%$ para flujo alto y de $97.28 \pm 0.28\%$ para flujo bajo. Posterior a estas corridas de prueba se realizó la manufactura de una campaña de 4 ciclos de manufactura continua con condiciones estables. En la Figura 44 se muestran imágenes del fármaco y el medicamento en tableta que se obtuvieron.

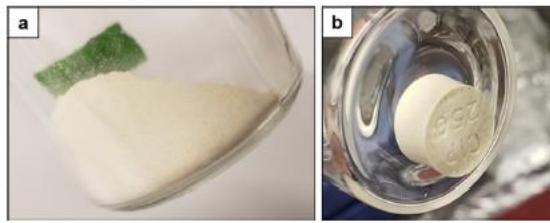


Figura 44. a) Fármaco en polvo obtenido en este proceso. b) Tableta obtenida de ciprofloxacino con 250 mg del fármaco (Capellades, et al., 2021).

Como resultado de este estudio, se tiene que debido a la implementación de un sistema de lazo cerrado para la operación continua en los módulos de purificación y de aislamiento incremento la tasa de salida de fármaco de 215 dosis / día, obtenido en la fase de demostración, a 839 dosis /día (incremento de 390%) en esta fase GMP; así mismo se comprobó que el 100% de las tabletas manufacturadas con la plataforma de la fase GMP cumple con la pureza requerida por la USP de 98.0 a 102.0% y con los Atributos Críticos de Calidad como forma del cristal, tamaño de partícula y contenido de agua. De acuerdo con el autor (Capellades, et al., 2021), aún existen desafíos para poder mejorar el proceso continuo y tener plataformas comerciales más atractivas, entre estos desafíos se tiene la búsqueda de una mayor tasa de salida de producto (o sea, más unidades o dosis por día), lo cual se puede lograr buscando otro tipo de solventes y retando más tipos de configuraciones en los Parámetros de Proceso, por ahora quedó demostrado que el poder tener una plataforma donde se manufacture el producto de forma continua, desde la síntesis del fármaco hasta la obtención del medicamento es ya una realidad y que hay ya varios casos donde se observa cómo ha sido su evolución, logrando en cada uno de ellos mejoras, pasando de plataformas de prueba a plataformas con fines comerciales.

5.1.5. Diseño de un sistema continuo para la recuperación de solventes para la Manufactura Continua integrada de extremo a extremo de un fármaco y su medicamento.

Las desventajas de la Manufactura tradicional por Lotes han alentado a la industria farmacéutica industria para explorar la Manufactura Continua, incluyendo el enfoque de la integración de extremo a extremo de un fármaco y su medicamento. Dado que la industria farmacéutica utiliza relativamente muchos solventes, la recuperación de solventes es necesaria para lograr el objetivo de la fabricación sostenible (ODS: Producción y consumo responsable, acción por el clima; Principios de la QV: Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas, diseño de productos químicos más seguros y Solventes y auxiliares más seguros).

La recuperación de solventes se define como el proceso de extraer materiales útiles de residuos o subproductos durante el proceso de manufactura. Estos productos químicos recuperados se pueden reutilizar en el proceso de fabricación, lo que reduce en gran medida la necesidad de nuevos solventes y reduce significativamente la generación de residuos (Principios de la QV: Solventes y auxiliares más seguros y Prevención). Los tipos de solventes que pueden ser recuperados incluyen solventes alifáticos, solventes aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, cetonas y ésteres, etc. Los métodos más comunes para la recuperación de solventes incluyen: destilación, separación por membrana, extracción líquido-líquido, evaporación de película fina y extracción química (Shores, et al., 2020).

La destilación es un proceso utilizado para separar los componentes de una mezcla mediante vaporización seguida de condensación. Aprovecha las diferencias de concentración de los componentes en el vapor y fases líquidas. La destilación se ha utilizado ampliamente en la industria (entre el 90% y el 95% de las separaciones industriales) porque es un método rápido, efectivo y eficiente (Gorak & Sorensen, 2014).

En este caso se diseñó un arreglo sencillo de equilibrio vapor-líquido (VLE, por sus siglas en inglés: *Vapor-Liquid Equilibrium*) empleando un sistema binario de etanol-ciclohexano como solventes de referencia y se evaluó su confiabilidad, a partir de los datos de VLE de un sistema de dos solventes polares y con esta información se diseñaron las columnas para su destilación en una planta piloto de Manufactura Continua, la cual se muestra en la Figura 45 (diagrama de flujo de operación y Figura 46 fotografía del equipo y su configuración general).

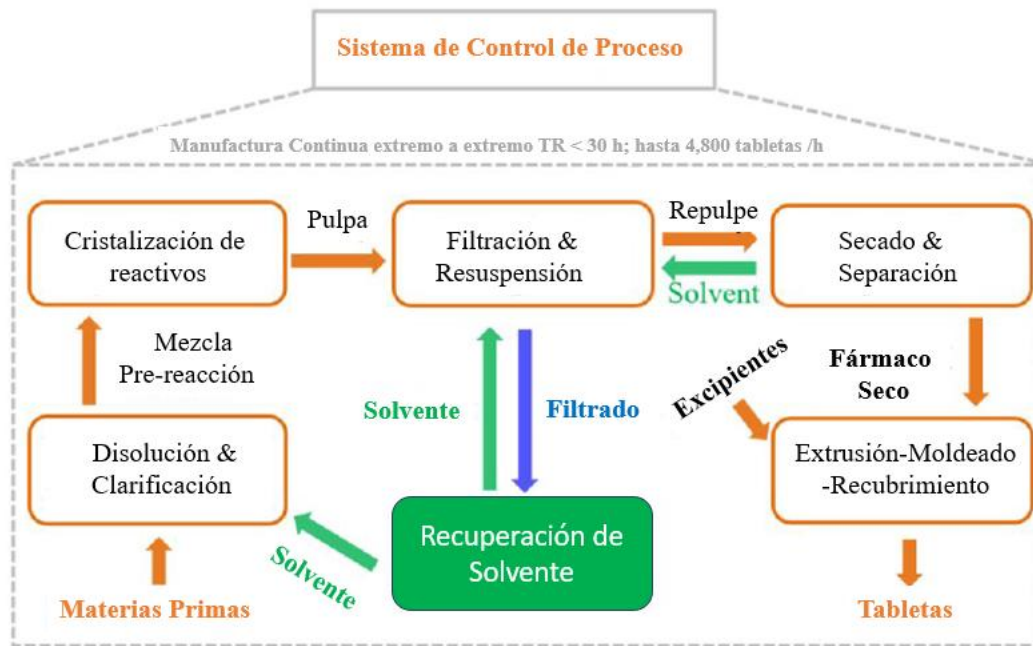


Figura 45. Flujo de operación de la planta piloto de Manufactura Continua empleada en este caso. Tomada y traducida de (Shores, et al., 2020).

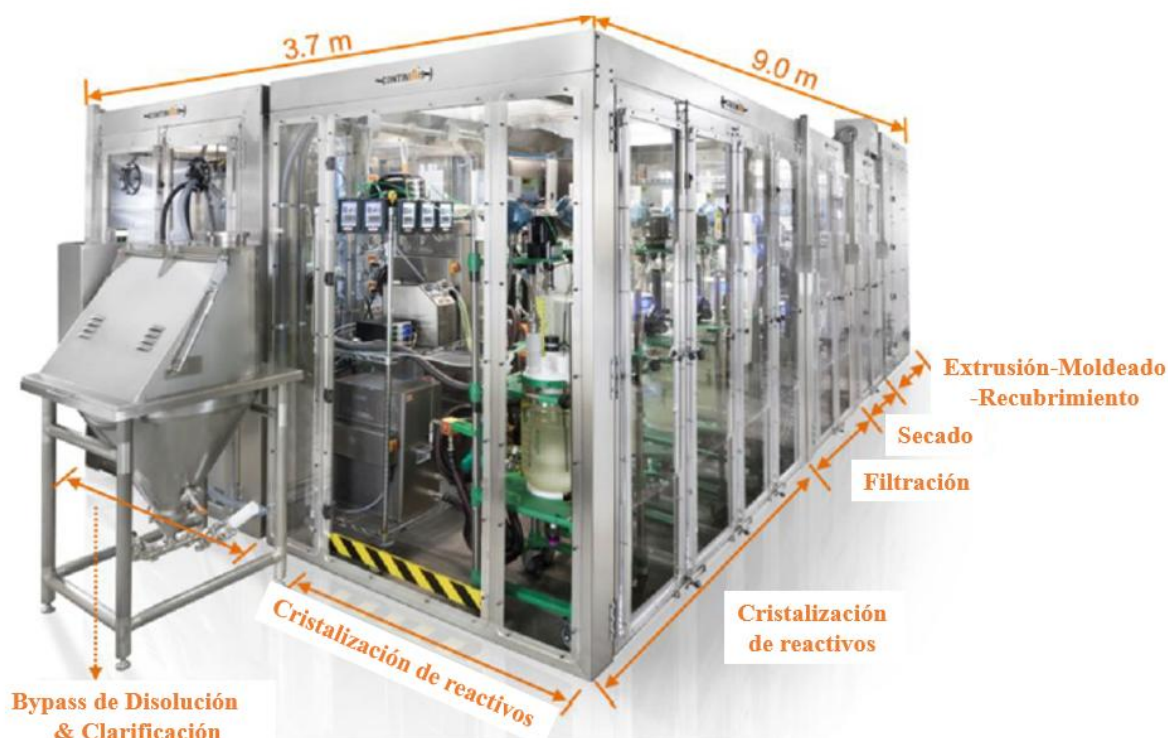


Figura 46. Fotografía de la planta piloto de Manufactura Continua empleada en este caso y su configuración general. Tomada y traducida de (Shores, et al., 2020).

La pureza de los solventes recuperados fue de $> 99.9\%$ en peso para el primer solvente (solvente 1) y $> 99.8\%$ en peso para el segundo solvente (solvente 2), y los rendimientos de recuperación fueron de 94.9% y 98.3% respectivamente. Según el análisis del Factor-E (ver ecuación 1), se generó aproximadamente un 30% menos de residuos en el proceso de Manufactura Continua, en comparación con el proceso de Manufactura por Lote correspondiente. Después de integrar el sistema de recuperación de solventes, los Factores-E para los procesos de Manufactura por Lote y de Manufactura Continua disminuyeron significativamente, de 1.63 a 0.29 y de 0.77 a 0.21 (ver Figura 47), respectivamente.

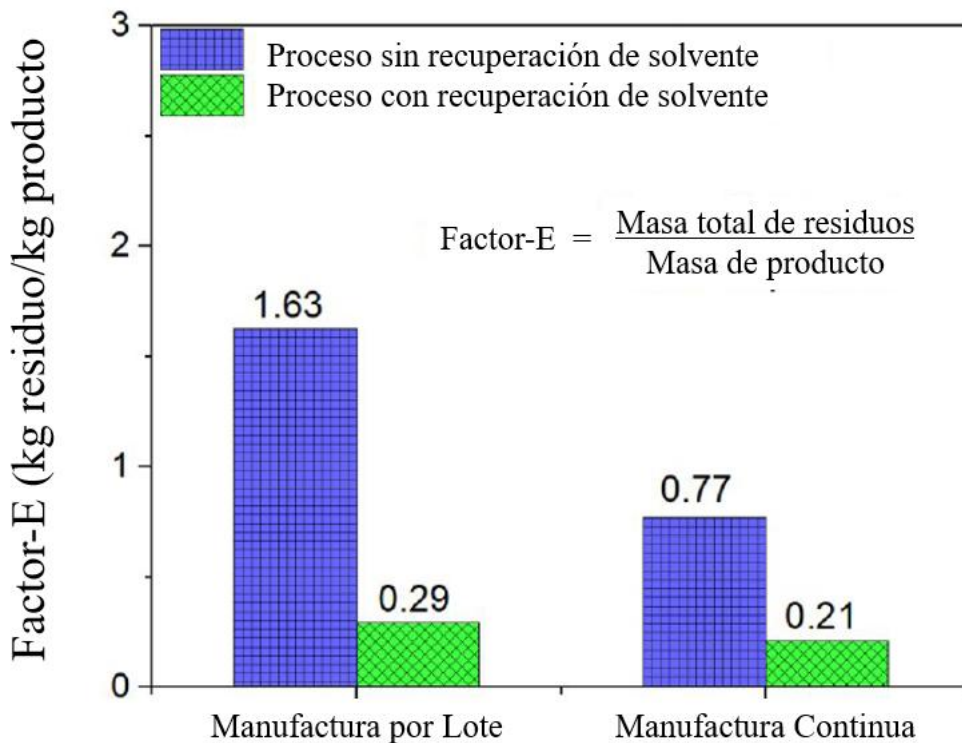


Figura 47. Comparación de los Factores-E de los procesos de Manufatura por Lote y Manufatura Continua con y sin recuperación de solvente. Tomado y traducido de (Shores, et al., 2020).

Como conclusión de este caso se tiene que el proceso de Manufatura Continua acoplado al sistema de recuperación de solventes permite tener un proceso manufatura sostenible para la industria farmacéutica, con lo que se comprueba que la Manufatura Continua tiene mayor impacto y empuje sobre los principios de ODS: Producción y consumo responsable, acción por el clima; Principios de la QV: Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas, diseño de productos químicos más seguros y Solventes y auxiliares más seguros. Dado que la recuperación de solvente se realizó mediante destilación, la cual es una operación que consume energía, se tiene como oportunidad para optimizar esta operación el probar diferentes presiones o la recompresión mecánica del vapor para tener un diseño más eficiente.

5.1.6. *Impresión en 3D de reactores de PEEK para procesos de química de flujo y manufactura continua*

Seleccionamos este caso, como el último ejemplo de cómo ha evolucionado la manufactura continua y para mostrar todo el potencial que tiene a futuro. En este estudio se fabricaron piezas químicamente resistentes para un reactor para la química de flujo y la manufactura continua utilizando el proceso de impresión 3D de filamentos fundidos, a partir de polieteretercetona (PEEK, por sus siglas en inglés: *Polyetheretherketone*), material que tiene mayor resistencia química que los materiales de fabricación de filamentos fundidos comunes, como el acrilonitrilo, butadieno estireno, polipropileno o incluso plásticos de alto rendimiento como la polieterimida, además de tener una resistencia térmica superior y una excelente resistencia mecánica.

Los reactores de PEEK, impresos por 3D, demostraron ser adecuados para extracciones líquido-líquido y para la química de flujo al ser capaces de soportar presiones de al menos 30 bar lo cual permitió utilizar solventes supercalientes. Con ello, se ha demostrado que es posible diseñar y utilizar reactores y equipos de flujo personalizables y rentables que se pueden fabricar en impresoras 3D relativamente económicas (Harding, et al., 2020). Incluso se hicieron algunas pruebas a una presión de 60 bar por lo que a futuro se diseñaran reactores con capacidad para operar con esta presión.

Otro enfoque innovador que se utilizó en este estudio fue el uso de una tomografía microcomputarizada de rayos X para obtener imágenes del reactor impreso en 3D, y así, verificar de forma no invasiva su estructura interna, para comprobar que se fabricó de acuerdo a como se planteó su diseño, lo cual es clave para la calificación del equipo que es parte de los requerimientos regulatorios que aplican a la industria farmacéutica. Este caso pone la pauta de cómo fabricar equipos a escala mini y micro para la manufactura continua a futuro. En la Figura 48 se muestra el diseño del reactor impreso en 3D y de cómo se ve físicamente.

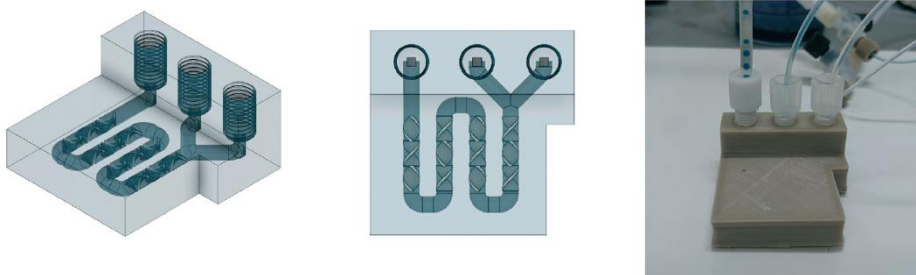


Figura 48. Imágenes del diseño planteado del microreactor a ser fabricado mediante impresión en 3D con PEEK (izquierda y centro). Imagen del reactor impreso. Tomado de (Harding, et al., 2020).

Con el mismo método de impresión en 3D, se fabricó un micromezclador para poder complementar el microreactor y demostrar su funcionalidad. En la Figura 49, se puede observar el diseño planteado para el mezclador interno e imágenes del micromezclador ya impreso en 3D.

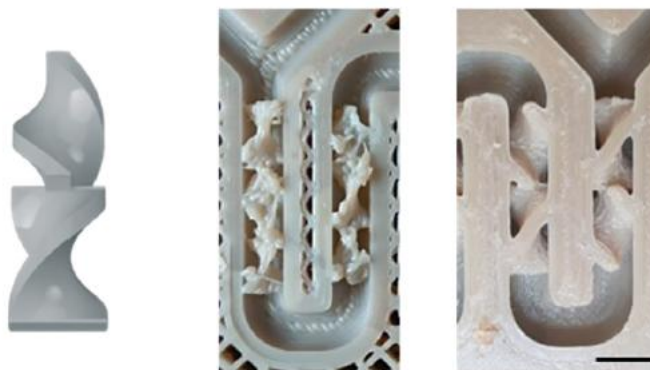


Figura 49. Diseño planteado para el mezclador (izquierda). Elementos del mezclador impreso en 3D de 4 mm de diámetro (centro y derecha). Tomado de (Harding, et al., 2020).

Para probar que los elementos fabricados a partir de impresión en 3D de PEEK, se realizó una reacción de sustitución nucleófila (S_NAr) de 2,4-difluoronitrobenceno con morfolina, empleando metanol como solvente, una temperatura de reacción de 80 °C y un regulador de presión de 100 psi, tal como se observa en la Figura 50.

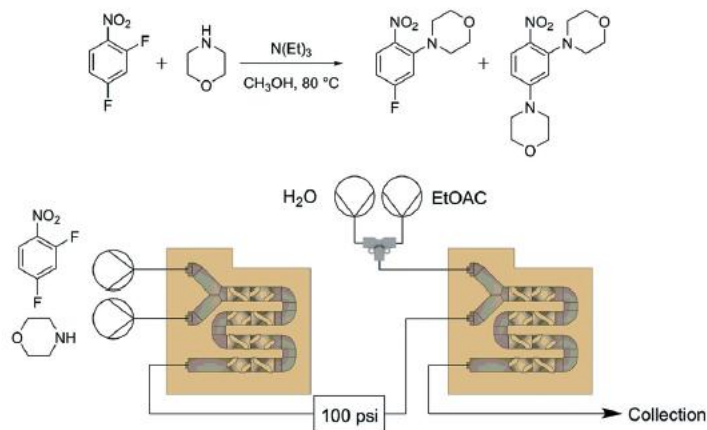


Figura 50. Reacción de sustitución nucleófila (S_NAr) de 2,4-difluoronitrobenceno con morfolina, con una extracción telescópica líquida-líquida. Tomada de (Harding, et al., 2020).

No necesariamente se observaron todos los productos de reacción, pero predominaron las especies orto y bis. El producto a la salida del reactor se encontró con una corriente, de partes iguales, de acetato de etilo y agua, a un flujo de 1 mL/min, en un segundo mezclador impreso en 3D para enfriar y realizar la reacción antes del análisis de la materia orgánica resultante empleando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés: *High Performance Liquid Chromatography*). Como resultado se obtuvo una alta eficiencia de extracción (97%) del producto en la fase orgánica (ver Figura 51), comprobando así el correcto desempeño de los equipos diseñados y fabricados mediante impresión en 3D de PEEK.

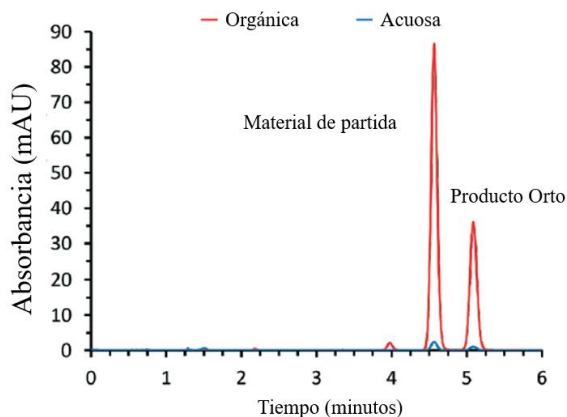


Figura 51. Datos de HPLC que demuestran la alta eficiencia de extracción de la reacción telescópica realizada en los equipos impresos en 3D de PEEK. Tomado y traducido de (Harding, et al., 2020).

Como conclusión de este caso se tiene que se han desarrollado, fabricado y retado, reactores de flujo y mezcladores químicamente resistentes, hechos de PEEK e impresos en 3D, con las pruebas realizadas se ha demostrado que estos microreactores resisten altas presiones y temperaturas. Creemos que la capacidad de producir reactores personalizados con geometrías y propiedades personalizadas, similares a los de las piezas metálicas, es una propiedad muy valiosa en los ámbitos académicos, de investigación y en la manufactura en la industria farmacéutica, en la que se vislumbra que en el corto-mediano plazo podría ser la base para las plataformas de Manufactura Continua y de Farmacia bajo Demanda que ayudarán a llevar los medicamentos prioritarios a lugares de difícil acceso o donde se requiera cubrir una mayor demanda.

5.1.7. *Discusión de resultados*

Ahora repasaremos las preguntas de investigación y en la hipótesis que planteamos al inicio de este trabajo para responderlas:

¿La Manufactura Continua puede relacionarse y ser compatible con la Química Verde?

Si, como hemos repasado, la Manufactura Continua se relaciona y es compatible de una forma natural con la Química Verde, ya que se basa en equipos más pequeños, procesos más eficientes, seguros y sostenibles.

¿Puede diseñarse un producto o proceso considerando ambas perspectivas?

Si, para ello se debe tener un alto grado de conocimiento sobre el proceso y el producto a trabajar para que, desde su diseño, se asegure que sea un proceso eficiente, con la calidad requerida, seguro, benigno y sostenible.

¿Existen casos documentados de su relación?

Si, en la búsqueda bibliográfica que realizamos, la cual abarcó los años 2010 a 2022, utilizando el meta-buscador Scopus encontramos 87 casos documentados que relacionan la Manufactura Continua con la Química Verde, y con el transcurso del tiempo se visualiza la publicación de más y más casos, ya que se ha ido profundizando en las bondades de estas tecnologías y su flexibilidad para adaptarse para ser más eficientes y productivos.

¿La Manufactura Continua y la Química Verde representan una tendencia al alza en los últimos años y se visualizan como el futuro hacia donde se dirige la Industria farmacéutica?

Si, existen ya 6 productos farmacéuticos que ya son manufacturados de forma continua, y existen varias empresas de servicios y de equipos que están desarrollando estas tecnologías y que ya ofrecen el realizar el desarrollo de estas para sus clientes. Por ahora el mayor progreso, a nivel industrial, se ha observado en la manufactura de medicamentos solidos orales, sin

embargo se tienen varios casos a nivel académico, como los que presentamos en el estudio de casos, donde se están desarrollando plataformas y equipos modulares, que se conectan y usan, para manufacturar fármacos, como cristales y como líquidos, y a partir de ellos manufacturar medicamentos, ya sea como sólidos o como líquidos, con una pureza y calidad equiparables a las que se obtienen en los procesos industriales.

Hemos visto casos como el de Teva, donde se optó por la Manufactura Continua debido a la consistencia continua en la calidad de los productos; una menor cantidad de mano de obra, requerida para la manufactura; y el costo de la inversión es bueno de acuerdo con los volúmenes requeridos de producción, con un retorno de inversión (ROI) de 3 años.

Así que su implementación obedecerá en gran medida a la evaluación costo-beneficio con respecto al proceso o producto en el que se quiera implementar. Como factor a favor, se espera que con el paso del tiempo haya una mayor variedad de equipos y con ello, estas tecnologías tengan costos más competitivos, asimismo se debe considerar el ir preparando profesionistas con un alto grado de conocimiento sobre este tipo de tecnologías, sistemas y programas en donde se puedan retar y simular los parámetros requeridos para un óptimo funcionamiento de la Manufactura Continua.

¿Existen ejemplos en la bibliografía en los que se hayan implementado procesos de Manufactura Continua que se relacionen con la Química Verde?

Si, en este trabajo hemos citado aquellos que nos parecen más ilustrativos.

¿Dónde se están desarrollando estos casos (países y sitios) en la industria farmacéutica?

En su mayoría el desarrollo académico e industrial de estos casos se ha dado en Estados Unidos y en Europa. El desarrollo de la MC a nivel regulatorio lo está impulsando la FDA de EE.UU., la EMA de Europa, PMDA de Japón y la ICH a nivel internacional, mientras que el fomento de la QV viene impulsado por la EPA de EE.UU. y los ODS por parte de la ONU.

¿Qué efectos se obtienen si se implementan y se relacionan ambos enfoques en la Industria Farmacéutica? ¿Hay algún beneficio/sinergia al relacionar la Manufactura Continua con la Química Verde? ¿La Manufactura Continua y la Química Verde impulsa uno o varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible?

En la Tabla 6. se resumen las características y beneficios, identificados en la revisión realizada.

Tabla 6. Características y beneficios que se obtienen de la manufactura continua (Lee, et al., 2015); (Muzzio, 2021); (Rogers & Jensen, 2019); (Armstrong, 2021). Se marcan en negritas los beneficios relacionados con los principios de la Química Verde y ODS (marcados en negritas).

Características de la MC	Beneficios, incluyendo principios de QV y ODS que se impulsan
Equipos y espacios pequeños	<p>Rendimiento alto y eficiente por unidad de volumen y tiempo, lo que representa mejoras económicas y en productividad con respecto al enfoque por lote</p> <p>Manejo de volúmenes pequeños de materiales peligrosos que se procesan en un momento dado, teniendo mayor control sobre las reacciones y los parámetros del proceso, por lo que se tienen riesgos de seguridad reducidos, ligado a los principios de QV de síntesis química más segura, diseño para la eficiencia energética y química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes</p> <p>Reducción de desperdicios y derivados, huella de carbono reducida, ya que es proporcional al tamaño de los equipos, por lo que se tiene un menor impacto ambiental y se impulsan los ODS de Acción por el clima, industria, innovación e infraestructura y producción y consumo responsables</p>

Cadena de suministro corta	<p>Sin costos ni tiempos de almacenamiento / envío de productos intermedios</p> <p>Proporciona una plataforma flexible y adaptable para la manufactura de productos de bajo volumen o hechos sobre demanda, impulsando el ODS ciudades y comunidades sostenibles</p> <p>Se pueden tener tamaños de lote flexibles, ya que el proceso es constante y uniforme y, básicamente, depende que se alimenten materias primas al proceso</p> <p>Respuesta rápida a cambios de demanda y a emergencias por escasez de producto en el mercado, impulsando el ODS Salud y Bienestar</p> <p>Menos degradación para fármacos e intermedios sensibles a las condiciones ambientales, puede evitar etapas adicionales para la purificación o recuperación de solventes, impulsando los principios de QV de prevención, solventes y auxiliares más seguros y reducción de derivados</p>
Todos los parámetros críticos de proceso se mantienen con poca variación	<p>Control de calidad superior – Mediciones más significativas en línea y en tiempo real, además de tener más uniformidad en el lote menor variación entre lote y lote.</p> <p>Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación</p> <p>Desarrollo sencillo de sistemas de monitoreo de proceso y estrategias de control</p> <p>Posible eliminación de algunas etapas correctivas posteriores, lo que previene la generación de desperdicios y derivados y el uso de solventes y materiales auxiliares</p>
Los materiales fluyen y se trasladan de una operación	<p>Reducción del número de operadores en el sitio y del error humano, así como mayor seguridad del personal,</p>

unitaria a otra, sin tener manipulación del lote

impulsando los principios de QV Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas y Química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes y ODS Producción y Consumo Responsables

La producción se realiza en un flujo continuo

Escalamiento simplificado, así como un tiempo de utilización de los equipos más largo (mayor aprovechamiento)

Facilita el uso de nuevas rutas de síntesis (p.ej. química de flujo, intensificación de procesos, síntesis telescópicas, biocatálisis, catálisis, fotocatalisis, reacciones de muy altas o muy bajas temperaturas), empleando tecnologías limpias (p. ej. microondas, fotoquímica, ultrasonido, electroquímica,) impulsando también los ODS Acción por el clima e Industria, Innovación e Infraestructura

Operación segura de reacciones altamente exotérmicas, **lo que resulta en procesos más seguros y eficientes energéticamente**

Con todas estas ventajas, el método de Manufactura Continua ha ido cobrando fuerza y es claro que se pueden tener múltiples beneficios, los cuales deberán ser evaluados caso a caso, ya que se debe considerar que su implementación no es una tarea fácil ni barata, debido a que requiere de inversión de capital en tecnologías y en el desarrollo de capital humano que trabaje en tener un alto grado de entendimiento sobre el proceso, sus variables y controles, para que con este conocimiento se pueda desarrollar un gran diseño de proceso y de producto, integrando la Calidad desde el Diseño (QBD) (Rogers & Jensen, 2019), asimismo se puede extrapolar este concepto para tener Química Verde desde el Diseño, donde se asegure tener un proceso seguro, sustentable y químicamente benigno.

Con respecto a la hipótesis planteada en este trabajo:

La implementación de la Manufactura Continua, realizando ajustes en el diseño del producto y/o el proceso farmacéutico, impulsan uno o varios de los principios de la Química Verde y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, obteniendo resultados benéficos que impulsan a estas metodologías como el futuro de la Industria Farmacéutica.

Confirmamos que se han diseñado procesos farmacéuticos de Manufactura Continua con enfoque en la Química Verde y que es posible diseñar un proceso farmacéutico de Manufactura Continua que impulse los principios de la Química Verde.

En los casos e investigaciones revisadas se ha encontrado que también al implementar la manufactura continua hay beneficios relacionados al impacto ambiental y de seguridad de los procesos. Esto se debe a que la Manufactura Continua emplea equipos de una escala menor a los que se utilizan en la Manufactura por lotes. Estos equipos se integran de forma modular en plataformas que pueden tener un flujo vertical (donde se apoyan en la fuerza de gravedad para facilitar el flujo de materiales de una etapa a otra) o bien un flujo horizontal. Estas plataformas requieren espacios más reducidos, ya que prácticamente solo requieren un cuarto, en lugar del esquema tradicional en la Industria Farmoquímica y Farmacéutica donde prácticamente se tiene un equipo por cuarto o planta, esto mismo implica un menor gasto y consumo de los servicios y sistemas críticos que se requieren para dar soporte al proceso (vapor, puntos de agua purificada, HVAC, aire comprimido, nitrógeno). Se ha observado que al hacer los procesos continuos se facilita el control de reacciones y condiciones de proceso peligrosas, así como la reducción e incluso la eliminación de etapas y productos intermedios o derivados. Justo en estos casos es cuando los enfoques de la Manufactura Continua y la Química Verde convergen, mejorando la seguridad y el impacto ambiental.

CAPITULO 6

6. CONCLUSIONES

Existe una clara tendencia donde aumentan los procesos donde se está probando / implementando la MC y la QV en la producción de fármacos y medicamentos, las grandes empresas, los proveedores de tecnología y las autoridades que marcan la pauta se han dado cuenta de ello y de las ventajas que conllevan.

La adopción de la industria farmacéutica de la Manufactura Continua y los beneficios intrínsecos de Química Verde asociados, son ya una realidad y su atractivo radica en el potencial de mejora económica, productiva y de sostenibilidad de los procesos y los productos. Su convergencia se ha dado de forma natural, ya que son dos enfoques que impulsan la innovación, la eficiencia, la competitividad y la productividad, hacen sinergia al buscar la eficiencia en el uso de recursos (reducción de costos), reducir la variabilidad y tener procesos más limpios, impulsando varios de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, planteados por la ONU en beneficio de la población mundial.

Para su implementación es clave:

- Entender el producto y el proceso
- Analizar la información y resguardarla
- Apoyarnos de herramientas – sensores, controladores, simuladores de procesos
- Implementar desde el diseño, buscar alternativas para la eficiencia y reducción de desperdicios / contaminantes – optimizar los procesos actuales
- Buscar que la calidad y sostenibilidad estén integradas en el proceso y en el producto desde el diseño y que su control sea en tiempo real

La estructura para el crecimiento en la investigación, el desarrollo y la implementación de la Manufactura Continua se está dando con el apoyo de agencias regulatorias como la FDA (EE.UU.), EMA (Europa) y PMDA (Japón), y organizaciones como la ICH están impulsando la implementación de esta tecnología avanzada. Asimismo, la EPA ha sido promotora de la implementación de la Química Verde y cada año se reconoce el esfuerzo de las empresas por mitigar su impacto ambiental. Asimismo se observa el apoyo para esta estructura por parte de la academia y los proveedores de equipos y servicios que están trabajando en desarrollar más y mejores plataformas. Cabe señalar que por ahora estos esfuerzos se están dando en EE.UU., Europa y Japón, por lo que será importante que las agencias regulatorias de otras regiones, como América Latina, establezcan rápidamente lineamientos para la aprobación de este tipo de tecnologías para establecer el marco regulatorio y estimular su adopción en nuestra región.

Con base en la revisión realizada es notable que las grandes empresas han empezado a implementar la Manufactura Continua y la Química Verde, lo que muestra que se requiere invertir en estas tecnologías y en personal calificado para su implementación, y cambio innovan y obtienen beneficios económicos, plasmados como ahorro de recursos, mejor eficiencia energética, mayor productividad, competitividad, seguridad y un factor sumamente importante para la industria farmacéutica que es la velocidad para cubrir los requerimientos de la demanda de los productos. Otro beneficio que se obtiene es la mejora en la reputación de la empresa por la disminución de desechos contaminantes, ya que es notorio el esfuerzo realizado para mitigar el impacto ambiental, lo cual recompensa no solo a sus consumidores sino a toda su comunidad, lo cual llenará de orgullo a todas las personas que forman parte de la organización. La adopción de estas tecnologías por parte de terceros de manufactura muestra que ya ha empezado a haber una tendencia para que tengamos más fármacos y medicamentos manufacturados de forma continua a futuro.

Por ahora, donde se ha tenido un mayor desarrollo de la Manufactura Continua y la Química Verde ha sido en la manufactura de fármacos y medicamentos sólidos orales.

En el corto plazo se visualizan procesos donde se tengan etapas continuas combinadas con etapas por lote, a largo plazo la tendencia será que todo el proceso sea continuo (lo cual dependerá de la evaluación costo-beneficio).

También concluimos que al día de hoy ya se vislumbran avances de Manufactura Continua en fármacos y medicamentos líquidos orales (Adamo, et al., 2016), (Capellades, et al., 2021), (Zhang, et al., 2018) e inyectables (Pisano, 2020), y vislumbramos que a futuro se desarrolle este tipo de tecnologías para otros productos farmacéuticos como los biológicos o los biotecnológicos.

BIBLIOGRAFÍA

(CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use. (2015). *Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000 - Orkambi - Assessment report*. European Medicines Agency. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf

(CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use. (2018). *Procedure No. EMEA/H/C/004682/0000 - Symkevi - Assessment report*. European Medicines Agency. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf

(CHMP), Committee for Medicinal Products for Human Use. (2020). *EMA/CHMP/284008/2020 - Daurismo - Assessment Report*. European Medicines Agency. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf

(EMA), European Medicines Agency. (2018). *Verzenio Assessment report EMEA/H/C/004302/0000*.

(EMA), European Medicines Agency. (2020). *EMEA/ H/C/000707 - Prezista - Summary for the public*. European Medicines Agency. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/prezista-epar-summary-public_en.pdf

Adamo, A., Beingessner, R. L., Behnam, M., Chen, J., Jamison, T. F., Jensen, K. F., & ... Zhang, P. (2016). On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science*, 352(6281), 61–67. doi:10.1126/science.aaf1337

Albini, A., & Protti, S. (2016). *Paradigms in Green Chemistry and Technology*. Springer.

Amann, F., Frank, M., Rhodes, R., Robinson, A., Kesselgruber, M., & Abele, S. (2016). Thermal Overman Rearrangement of a Glucal Derivative in a Tube Reactor on Pilot Plant Scale. *Organic Process Research & Development*, 20(2), 446–451. doi:10.1021/acs.oprd.5b00322

Anastas, P., & Warner, J. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press.

Anastas, P., & Williamson, T. (1996). *Green Chemistry: An Overview*. *Green Chemistry*, 1–17. Washington: ACS symposium series, vol 626. American Chemical Society.

Armstrong, C. M. (2021). On-Demand Continuous Manufacturing of Ciprofloxacin in Portable Plug-and-Play Factories: Development of a Highly Efficient Synthesis for Ciprofloxacin. *Organic Process Research & Development* 2021 25 (7)., 1524-1533. doi:10.1021/acs.oprd.1c00118

Azad, M. A., Osorio, J. G., Brancazio, D., Hammersmith, G., Klee, D. M., Rapp, K., & Myerson, A. (2018). A compact, portable, re-configurable, and automated system for on-demand pharmaceutical tablet manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1-2), 157–164. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.01.027

Badman, C., Cooney, C. L., Haslam, R. T., Florence, A., Konstantinov, K., Krumme, M., & ... Baddour, R. F. (2019). Why we need continuous pharmaceutical manufacturing and how to make it happen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108(11), 3521-3523. doi:10.1016/j.xphs.2019.07.016

Belmessieri, D., Cordes, D. B., Slawin, A. M., & Smith, A. D. (2013). Telescoped Synthesis of Stereodefined Pyrrolidines. *Organic Letters*, 15(13), 3472–3475. doi:10.1021/ol401554y

Bennett, J. A., Campbell, Z. S., & Abolhasani, M. (2019). Role of continuous flow processes in green manufacturing of pharmaceuticals and specialty chemicals. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 26, 9–19. doi:10.1016/j.coche.2019.07.007

Berton, M., de Souza, J. M., Abdiaj, I., McQuade, D. T., & Snead, D. R. (2020). Scaling continuous API synthesis from milligram to kilogram: extending the enabling benefits of micro to the plant. *Journal of Flow Chemistry* (10) (1), 72-93. doi:10.1007/s41981-019-00060-x

Besenhard, M., Neugebauer, P., Scheibelhofer, O., & Khinast, J. (2017). Crystal Engineering in Continuous Plug-Flow Crystallizers. *Crystal Growth and Design* 17(12), 6432-6444. doi:10.1021/acs.cgd.7b01096

Bornscheuer, U. T., Huisman, G. W., Kazlauskas, R. J., Lutz, S., Moore, J. C., & Robins, K. (2012). Engineering the third wave of biocatalysis. *Nature*, 485(7397), 185–194. doi:10.1038/nature11117

- Buisson, B., Donegan, S., Wray, D., Parracho, A., Gamble, J., Caze, P., . . . Guerneur, C. (2009). Slurry hydrogenation in a continuous flow reactor for pharmaceutical application. . *Chimica Oggi*. 27. , 12-16.
- Busacca, C. A., Fandrick, D. R., Song, J. J., & Senanayake, C. H. (2011). The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353(11-12), 1825–1864. doi:10.1002/adsc.201100488
- Cannon, A. S., Pont, J. L., & Warner, J. C. (2012). *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/9780470711828.ch2
- Capellades, G., Neurohr, C., Briggs, N., Rapp, K., Hammersmith, G., Brancazio, D., & ... Myerson, A. S. (2021). On-Demand Continuous Manufacturing of Ciprofloxacin in Portable Plug-and-Play Factories: Implementation and In Situ Control of Downstream Production. *Organic Process Research & Development*, 25(7), 1534–1546. doi:10.1021/acs.oprd.1c00117
- Clark, J. H. (1999). Green chemistry: challenges and opportunities. *Green Chemistry* 1(1), 1–8.
- Cole, K. P., Groh, J. M., Johnson, M. D., Burcham, C. L., Campbell, B. M., Diseroad, W. D., & Gowran, O. (2017). Kilogram-scale prexasertib monolactate monohydrate synthesis under continuous-flow CGMP conditions. *Science*, 356(6343), 1144–1150. doi:10.1126/science.aan0745
- Correia, C. A., Gilmore, K., McQuade, D. T., & Seeberger, P. H. (2015). A Concise Flow Synthesis of Efavirenz. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(16), 4945–4948. doi:10.1002/anie.201411728
- Cue, B. W., & Zhang, J. (2009). Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2(4), 193–211. doi:10.1080/17518250903258150
- De Soete, W., Dewulf, J., Cappuyns, P., Van der Vorst, G., Heirman, B., Aelterman, W., & ... Van Langenhove, H. (2013). Exergetic sustainability assessment of batch versus continuous wet granulation based pharmaceutical tablet manufacturing: a cohesive analysis at three different levels. *Green Chemistry*, 15(11), 3039, 3039–3048. doi:10.1039/c3gc41185k

De Souza, A. P. (2021). Improved Synthesis of Bioactive Molecules Through Flow Chemistry. In J. d.-O. Alcazar, *Flow Chemistry in Drug Discovery. Topics in Medicinal Chemistry, vol 38*. Springer, Cham. doi:10.1007/7355_2021_117

DeLaney, E. N., Lee, D. S., Elliott, L. D., Jin, J., Booker-Milburn, K. I., Poliakoff, M., & George, M. W. (2017). A laboratory-scale annular continuous flow reactor for UV photochemistry using excimer lamps for discrete wavelength excitation and its use in a wavelength study of a photodecarboxylative cyclisation. *Green Chemistry, 19(6)*, 1431–1438. doi:10.1039/c6gc02888h

Diab, S., & Gerogiorgis, D. I. (2020). Design Space Investigation for Development of Continuous Flow Syntheses of Active Pharmaceutical Ingredients. *30th European Symposium on Computer Aided Process Engineering.*, (pp. 961–966.). doi:10.1016/b978-0-12-823377-1.501

Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., & ... Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood 2017; 129*, 424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196

Domokos, A., Nagy, B., Gyürkés, M., Farkas, A., Tacsí, K., Pataki, H., & Kristóf Nagy, Z. (2020). End-to-End Continuous Manufacturing of Conventional Compressed Tablets: from Flow Synthesis to Tableting through Integrated Crystallization and Filtration. *International Journal of Pharmaceutics 581, 119297*, 1-11. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119297

Dunn, P. J., Galvin, S., & Hettenbach, K. (2004). The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green Chem., 6(1)*, 43–48. doi:10.1039/b312329d

Elliott, L. D., Berry, M., Harji, B., Klauber, D., Leonard, J., & Booker-Milburn, K. I. (2016). A Small-Footprint, High-Capacity Flow Reactor for UV Photochemical Synthesis on the Kilogram Scale. *Organic Process Research & Development, 20(10)*, 1806–1811. doi:10.1021/acs.oprd.6b00277

Elliott, L. D., Knowles, J. P., Koovits, P. J., Maskill, K. G., Ralph, M. J., Lejeune, G., & ... Booker-Milburn, K. I. (2014). Batch versus Flow Photochemistry: A Revealing Comparison of Yield and Productivity. *Chemistry - A European Journal*, 20(46), 15226–15232. doi:10.1002/chem.201404347

EMA. (2014). *EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev2 - Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations*.

esferaingenieria.com. (s.f.). Obtenido de https://esferaingenieria.com/sector_farmaceutico.php

Falß, S., Kloye, N., Holtkamp, M., Prokofyeva, A., Bieringer, T., & Kockmann, N. (2019). Intensification through Continuous Manufacturing: Implications for Unit Operation and Process Design. *Handbook of Green Chemistry*, 153–190. doi:10.1002/9783527628698.hgc139

FDA. (2004, Sep). *Guidance for Industry - PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. Rockville, MD, EUA. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/71012/download>

FDA. (2004, Sep). *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach*. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/77391/download>

FDA. (2013, Oct). *FDA's Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages*. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/UCM372566.pdf>

FDA. (2019, Feb). *Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry (Draft Guidance)*. Retrieved from <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/UCM632033.pdf>

Ferguson, S., Morris, G., Hao, H., Barrett, M., & Glennon, B. (2013). Characterization of the anti-solvent batch, plug flow and MSMR crystallization of benzoic acid. *Chemical Engineering Science*, 104, 44–54. doi:10.1016/j.ces.2013.09.006

Ghislieri, D., Gilmore, K., & Seeberger, P. H. (2015). Chemical Assembly Systems: Layered Control for Divergent, Continuous, Multistep Syntheses of Active Pharmaceutical Ingredients.

Angewandte Chemie International Edition, Volume 54, Issue 2, 678 - 682.
doi:10.1002/anie.20140

Gorak, A., & Sorensen, E. (2014). *Distillation: Fundamentals and Principles*. Academic Press.
grupoacura.com. (s.f.). Obtenido de <https://grupoacura.com/es/blog/reactores-industriales/>

Gutmann, B., Cantillo, D., & Kappe, C. (2015). Continuous-flow technology—a tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(23), 6688–6728. doi:10.1002/anie.201409318

Hansen, K. B., Hsiao, Y., Xu, F., Rivera, N., Clausen, A., Kubryk, M., & ... Armstrong, J. D. (2009). Highly Efficient Asymmetric Synthesis of Sitagliptin. *Journal of the American Chemical Society*, 131(25), 8798–8804. doi:10.1021/ja902462q

Harding, M. J., Brady, S., O'Connor, H., Lopez-Rodriguez, R., Edwards, M. D., Tracy, S., & ... Ferguson, S. (2020). 3D printing of PEEK reactors for flow chemistry and continuous chemical processing. *Reaction Chemistry & Engineering*, 5(4), 728–735. doi:10.1039/c9re00408d

Heine, L. (2003). Sustainable Materials and Green Chemistry. *AccessScience, McGraw-Hill Education*.

Hessel, V. (2009). Novel Process Windows - Gate to Maximizing Process Intensification via Flow Chemistry. *Chemical Engineering & Technology*, 32(11), 1655–1681. doi:10.1002/ceat.200900474

Higman, C. S., Lummiss, J. A., & Fogg, D. E. (2016). Olefin Metathesis at the Dawn of Implementation in Pharmaceutical and Specialty-Chemicals Manufacturing. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(11), 3552–3565. doi:10.1002/anie.201506846

Hoffmann, N. (2008). Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 108(3), 1052–1103. doi:10.1021/cr0680336

Hopkin, M. D., Baxendale, I. R., & Ley, S. V. (2013). An expeditious synthesis of imatinib and analogues utilising flow chemistry methods. *Org. Biomol. Chem.*, 11(11), 1822–1839. doi:10.1039/c2ob27002a

Hörmann, T., Suzzi, D., & Khinast, J. G. (2011). Mixing and Dissolution Processes of Pharmaceutical Bulk Materials in Stirred Tanks: Experimental and Numerical Investigations. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *50*(21), 12011–12025.

Hughes, D. L. (2018). Applications of Flow Chemistry in Drug Development: Highlights of Recent Patent Literature. *Organic Process Research & Development*, *22*(1), 13–20. doi:10.1021/acs.oprd.7b00366

ICH. (2022). <https://www.ich.org>. Retrieved from https://www.ich.org:https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf

Ingham, R. J. (2014). A Systems Approach towards an Intelligent and Self-Controlling Platform for Integrated Continuous Reaction Sequences. *Angewandte Chemie International Edition*, *54*(1), 144–148. doi:10.1002/anie.201409356

Inoxtorres.com. (s.f.). Obtenido de <https://www.inoxtorres.com/division/pharma/>

istockphoto.com. (s.f.). Obtenido de www.istockphoto.com/photos/pharma-manufacturing: <https://www.istockphoto.com/photos/pharma-manufacturing>

janssen.com. (2023). *janssen.com*. Retrieved 2023, from <https://www.janssen.com/belgium/continuous-manufacturing-improved-production-process-0>

Johnson, M. D., May, S. A., Haeberle, B., Lambertus, G. R., Pulley, S. R., & Stout, J. R. (2016). Design and Comparison of Tubular and Pipes-in-Series Continuous Reactors for Direct Asymmetric Reductive Amination. *Organic Process Research & Development*, *20*(7), 1305–1320. doi:10.1021/acs.oprd.6b00137

Khinast, J., Kleinebudde, P., & Rantanen, J. (2017). *Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals*. Wiley.

Kulkarni, S., Rawat, N., & Haghi, A. (2021). *Green chemistry and green engineering: processing, technologies, properties and applications*. Apple Academic Press.

LaPorte, T. L., Spangler, L., Hamedi, M., Lobben, P., Chan, S. H., Muslehiddinoglu, J., & Wang, S. S. (2014). Development of a Continuous Plug Flow Process for Preparation of a Key Intermediate for Brivanib Alaninate. *Organic Process Research & Development*, *18*(11), 1492–1502. doi:10.1021/op500176z

- Lawton, S., Steele, G., Shering, P., Zhao, L., Laird, I., & Ni, X. W. (2009). Continuous Crystallization of Pharmaceuticals Using a Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer. *Organic Process Research & Development*, *13*(6), 1357–1363. doi:10.1021/op900237x
- Lee, S. L., O'Connor, T. F., Yang, X., Cruz, C. N., Chatterjee, S., Madurawe, R. D., & ... Woodcock, J. (2015). Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, *10*(3), 191–199. doi:10.1007/s12247-015-9215-8
- Lévesque, F., & Seeberger, P. H. (2012). Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*(7), 1706–1709. doi:10.1002/anie.201107446
- Ley, S. V., Fitzpatrick, D. E., Ingham, R. J., & Myers, R. M. (2015). Organic Synthesis: March of the Machines. *Angewandte Chemie International Edition*, *54*(11), 3449–3464. doi:10.1002/anie.201410744
- Li, P., Moore, J. S., & Jensen, K. F. (2013). A Microfluidic System for the Continuous Recycling of Unmodified Homogeneous Palladium Catalysts through Liquid/Liquid Phase Separation. *ChemCatChem*, *5*(7), 1729–1733. doi:10.1002/cctc.201300054
- Linthorst, J. A. (2009). An overview: origins and development of green chemistry. *Foundations of Chemistry*, *12*(1), 55–68.
- Lutze, P., Gani, R., & Woodley, J. M. (2010). Process intensification: A perspective on process synthesis. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, *49*(6), 547–558. doi:10.1016/j.cep.2010.05.002
- MacDonald, A. A., DeWitt, S. H., Hogan, E. M., & Ramage, R. (1996). A solid phase approach to quinolones using the DIVERSOMER® technology. *Tetrahedron Letters*, *37*(27), 4815–4818. doi:10.1016/0040-4039(96)00944-6
- Malet-Sanz, L., & Susanne, F. (2012). Continuous Flow Synthesis. A Pharma Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(9), 4062–4098. doi:10.1021/jm2006029
- Martin, B., Lehmann, H., Yang, H., Chen, L., Tian, X., Polenk, J., & Schenkel, B. (2018). Continuous manufacturing as an enabling tool with green credentials in early-phase

pharmaceutical chemistry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 11, 27-33. doi:10.1016/j.cogsc.2018.03.005

Mascia, S., P.L., H., Zhang, H., Lakerveld, R., Benyahia, B., Barton, P., . . . B.L., T. (2013). End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(47), 12359–12363. doi:10.1002/anie.201305429

Matsuda, Y. (n.d.). *PMDA perspective on Continuous Manufacturing*. Retrieved from <https://www.pmda.go.jp/files/000248180.pdf>

May, S. A. (2017). Flow chemistry, continuous processing, and continuous manufacturing: A pharmaceutical perspective. *Journal of Flow Chemistry*, 7(3–4), 137–145. doi:10.1556/1846.2017.00029

McLaughlin, A., Robertson, J., & Ni, X. W. (2019). Investigation of dissolution rate kinetics of bulk pharmaceutical feed streams within a stirred tank vessel and a twin screw extruder. *Pharmaceutical Development and Technology* 25:2, 1–28. doi:10.1080/10837

Medeiros, B., Satram-Hoang, S., Hurst, D., Hoang, K., Momin, F., & Reyes, C. (2015). Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*, 94, 1127-1138. doi:10.1007/s00277-015-2351-x

Metzger, J. (2004). Guest editorial: Agenda 21 as a guide for green chemistry research and a sustainable future. *Green Chemistry*, 6, G15-G16.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009, Jul). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

Mongeon, P., & Paul-Hus, A. (2016). The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics* 106(1), 213–228. doi:10.1007/s11192-015-1765-5

Morin, M. A., Zhang, W. (., Mallik, D., & Organ, M. G. (2021). Sampling and Analysis in Flow: The Keys to Smarter, More Controllable, and Sustainable Fine-Chemical Manufacturing. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(38), 20606–20626. doi:10.1002/anie.202102009

Mountford, P. G. (2010). The Taxol® Story- Development of a Green Synthesis via Plant Cell Fermentation. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, 145–160. doi:10.1002/9783527629688.ch7

Movsisyan, M., Delbeke, E. I., Berton, J. K., Battilocchio, C., Ley, S. V., & Stevens, C. V. (2016). Taming hazardous chemistry by continuous flow technology. *Chemical Society Reviews*, 45(18), 4892–4928. doi:10.1039/c5cs00902b

Murray, P. R., Browne, D. L., Pastre, J. C., Butters, C., Guthrie, D., & Ley, S. V. (2013). Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (E/Z)-Tamoxifen. *Organic Process Research & Development*, 17(9), 1192–1208. doi:10.1021/op4001548

Muzzio, F. (2016). *Continuous manufacturing of tablets and capsules - The Emerging Paradigm*. Retrieved from USP.org: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/research-innovation/research-innovation-muzzio-presentation.pdf>

Muzzio, F. (2021). Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021. *Rutgers University - Ciclo de Ingeniería Farmacéutica 2021*. Rutgers University.

National Cancer Institute. Bethesda, MD. (2017, April). *SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia*. Retrieved from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>

Newman, S. G., & Jensen, K. F. (2013). The role of flow in green chemistry and engineering. *Green Chemistry*, 15(6), 1456. doi:10.1039/c3gc40374b

Pájaro, N., & Olivero, J. (2011). QUÍMICA VERDE: UN NUEVO RETO. *Ciencia e Ingeniería Neogranadina*, vol. 21, núm. 2, 169-182.

Patheon.com. (2020). *Patheon.com*. Obtenido de <https://www.patheon.com/us/en/insights-resources/fact-sheets/continuous-manufacturing-the-alternative-to-batch-manufacturing.html>

Pfizer.com. (s.f.). Obtenido de https://www.pfizer.com/sites/default/files/investors/financial_reports/annual_reports/2019/our-bold-moves/deliver-first-in-class-science/portable-continuous-miniature-modular/index.html

Pharmtech.com. (2023). *Pharmtech.com*. Retrieved 2023, from FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line: <https://www.pharmtech.com/view/fda-approves-tablet-production-janssen-continuous-manufacturing-lin>

Phuong, J. M., Penm, J., Char, B., Oldfield, L. D., & Moles, R. (2019). The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLOS ONE*, *14*(5), e0215837. doi:10.1371/journal.pone.0215837

Pisano, R. (2020). Continuous manufacturing of lyophilized products: Why and how to make it happen. *American Pharmaceutical Review* *23*(3), 1-4.

Planchestainer, M., Contente, M. L., Cassidy, J., Molinari, F., Tamborini, L., & Paradisi, F. (2017). Continuous flow biocatalysis: production and in-line purification of amines by immobilised transaminase from *Halomonas elongata*. *Green Chemistry*, *19*(2), 372–375. doi:10.1039/c6gc01780k

Plutschack, M. B., Pieber, B., Gilmore, K., & Seeberger, P. H. (2017). The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews*, *117*(18), 11796–11893. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00183

Porta, R., Benaglia, M., & Puglisi, A. (2015). Flow Chemistry: Recent Developments in the Synthesis of Pharmaceutical Products. *Organic Process Research & Development*, *20*(1), 2–25. doi:10.1021/acs.oprd.5b00325

Roberge, D. M., Zimmermann, B., Rainone, F., Gottsponer, M., Eyholzer, M., & Kockmann, N. (2008). Microreactor Technology and Continuous Processes in the Fine Chemical and Pharmaceutical Industry: Is the Revolution Underway? *Organic Process Research & Development*, *12*(5), 905–910. doi:10.1021/op8001273

Rogers, L., & Jensen, K. F. (2019). Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise? *Green chemistry* *13*, 3481-3498. doi:10.1039/c9gc00773c

Rogers, L., Briggs, N., Achermann, R., Adamo, A., Azad, M., Brancazio, D., & ... Jensen, K. F. (2020). Continuous Production of Five APIs in Flexible Plug-and-Play Modules - A Demonstration Campaign. *Organic Process Research & Development*, *24*, 10, 2183–2196. doi:10.1021/acs.oprd.0c00208

Savile, C. K. (2010). Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science*, 329(5989), 305–309. doi:10.1126/science.1188934

Schaber, S. D., Gerogiorgis, D. I., Ramachandran, R., Evans, J. M., Barton, P. I., & Trout, B. L. (2011). Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(17), 10083–10092. doi:10.1021/ie2006752

sctpharma.com. (s.f.). Obtenido de <http://www.sctpharma.com/index.php/es/tanques-reactores-y-fermentadores>

Sheldon, R. A. (2007). The E Factor: fifteen years on. *Green Chemistry*, 9(12), 1273. doi:10.1039/b713736m

Sholl, D. S., & Lively, R. P. (2016). Seven chemical separations to change the world. *Nature*, 532(7600), 435–437. doi:10.1038/532435a

Shores, B. T., Sieg, P. E., Nicosia, A. T., Hu, C., Born, S. C., Shvedova, K., & ... Mascia, S. (2020). Design of a Continuous Solvent Recovery System for End-to-End Integrated Continuous Manufacturing (ICM) of Pharmaceuticals. *Organic Process Research & Development*, 24, 10, 1996–2003. doi:10.1021/acs.oprd.0c00092

Snead, D. R., & Jamison, T. F. (2013). End-to-end continuous flow synthesis and purification of diphenhydramine hydrochloride featuring atom economy, in-line separation, and flow of molten ammonium salts. *Chemical Science*, 4(7), 2822. doi:10.1039/c3sc5085

Stankiewicz, A. I., & Moulijn, J. A. (2000). Process Intensification: Transforming Chemical Engineering. *Chemical Engineering Progress*, 96 (1), 22–34.

Streil, F. (2019). Can't stop the future. *Webinar: how to implement and validate continuous manufacturing of direct compression tablets - challenges and opportunities*. Bologna, Italy.

teva.com. (s.f.). Obtenido de www.myteva.com/: <https://www.myteva.com/>

Turconi, J., Griolet, F., Guevel, R., Oddon, G., Villa, R., Geatti, A., . . . Burgard, A. (2014). Industrial Production of Artemisinin. *Org. Process Res. Dev.* 18, 417-422. doi:10.1055/s-0033-1341264

United Nations Organization. (2023). Obtenido de <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>

US Dept. of Energy. (2015). *Quadrennial Technology Review 2015: Chapter 6 - Technology Assessments: Process Intensification*. Washington.

Viviano, M., Glasnov, T. N., Reichart, B., Tekautz, G., & Kappe, C. O. (2011). A Scalable Two-Step Continuous Flow Synthesis of Nabumetone and Related 4-Aryl-2-butanones. *Organic Process Research & Development*, *15*(4), 858–870. doi:10.1021/op2001047

WHO. (2015). *19th WHO Model List of Essential Medicines*. Retrieved from http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf

Wood, A. (2009). Generic batch procedures for flexible manufacturing. *Control Engineering* *56*, P1–P5. Retrieved from *Control Engineering* *56*.

Zeton.com. (2019). *zeton.com*. Retrieved from Zeton Homepage: <http://www.zeton.com/site/news.html>,

Zhang, P., Russell, M. G., & Jamison, T. F. (2014). Continuous Flow Total Synthesis of Rufinamide. *Organic Process Research & Development*, *18*(11), 1567–1570. doi:10.1021/op500166n

Zhang, P., Weeranoppanant, N., Thomas, D. A., Tahara, K., Stelzer, T., Russell, M. G., & ... Adamo, A. (2018). Advanced Continuous Flow Platform for On-Demand Pharmaceutical Manufacturing. *Chemistry - A European Journal*, *24*(11), 2776–2784. doi:10.1002/chem.20

Zimmerman, J. B., & Anastas, P. T. (2006). When is waste not a waste? *Sustainability Science and Engineering*, 201–221. doi:10.1016/s1871-2711(06)80017-6

ANEXOS

ANEXO 1 – PRESENTACIÓN DEL TRABAJO EN EL “IV FORO INTERNACIONAL DE EXCELENCIA ORGANIZACIONAL - QUALITY SESSIONS” LIMA, PERÚ, 2021

El objetivo general de este trabajo es difundir a los distintos integrantes de la comunidad farmacéutica esta investigación, así como explicar y dar a conocer a la comunidad farmacéutica qué es la Manufactura Continua, qué es la Química Verde y cuáles son sus 12 principios, cómo se relaciona la Manufactura Continua con la Química Verde, y los resultados se obtienen de esta correlación, lo que está marcando la tendencia a seguir en la industria farmoquímica y farmacéutica.

Para cumplir estos objetivos se presentó este trabajo en dos foros internacionales. El primero de ellos fue el “IV Foro Internacional de Excelencia Organizacional - Quality Sessions” organizado por la empresa Calidar de Perú, evento en línea donde se presentan las últimas tendencias de conocimiento en los diferentes rubros de: Mejora Organizacional, Sistemas de Gestión y Gestión de Personas.



IV Foro Internacional de Excelencia Organizacional

Aliste al evento online donde conocerás las últimas tendencias de conocimiento en los diferentes rubros de Mejora Organizacional, Sistemas de Gestión y Gestión de Personas

Inscríbete aquí



25 Noviembre

De 5:00 a 9:00 PM



Luis Aranda
Gerente Sr. Calidad -
Empresas Farmacéuticas
MEXICO

Manufactura

La Manufactura Continua y la Química Verde: Enfoques que fomentan la innovación



Angello Padilla
Gerente Proyectos de
Ingeniería & Construcción
en empresas como QM
PERÚ

Industria 4.0

¿Cómo gestionar el desarrollo tecnológico en las organizaciones?



Guillermo Ramirez
Director de Tecnología -
Banco de la Nación
PERÚ

Transformación Digital

Desafíos de la transformación digital en empresas de servicios.



Julian Bedoya
Country Manager en KPMG
Perú (Gerente País /
Country Manager)
COLOMBIA

ISO

Ética y Sistemas de Gestión

A continuación, se incluyen las diapositivas que se presentaron.



La Manufactura Continua y la Química Verde: Enfoques que fomentan la innovación

I.Q. Luis Aranda

México

QUALITY
SESSIONS®
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES

Temario

QUALITY
SESSIONS®
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES

Objetivo

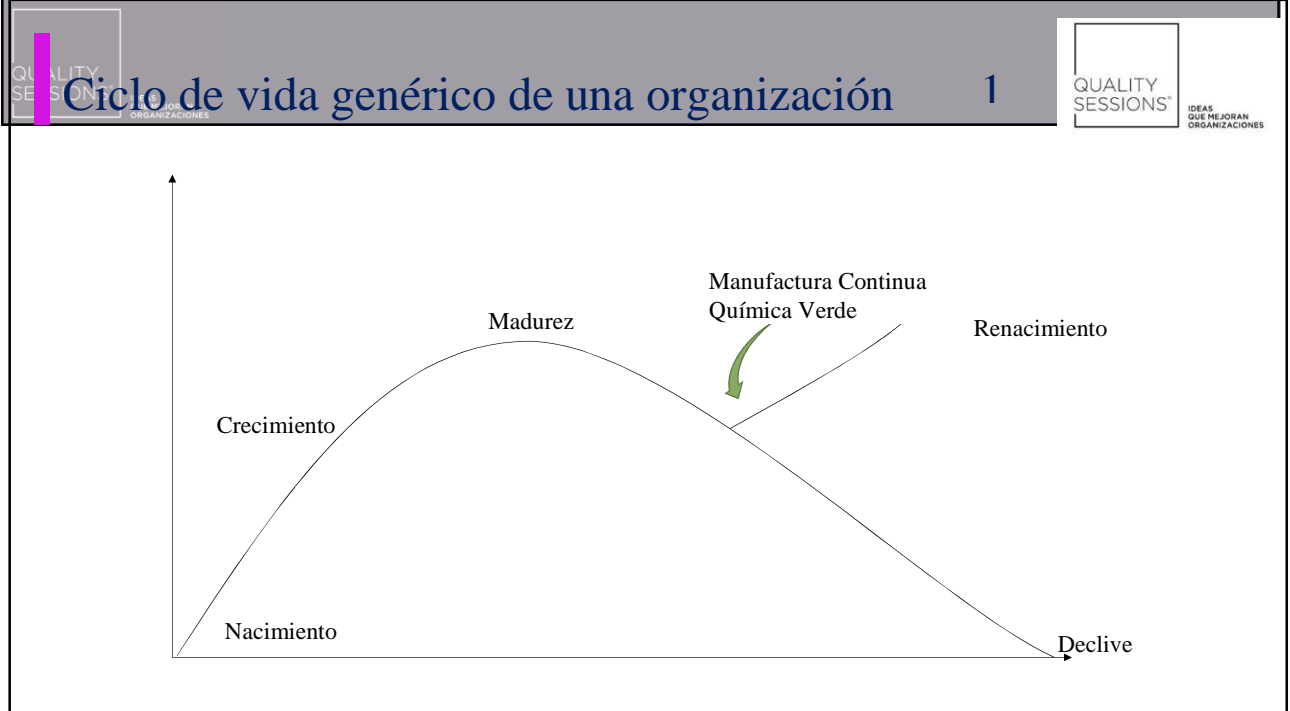
1. Contexto
2. Manufactura Continua - ¿Qué es?
3. 4. Manufactura Continua – Implementación
5. Química Verde - ¿Qué es?
6. Química Verde – Ejemplos de aplicación
7. Conclusiones

La Manufactura Continua y la Química Verde:

Enfoques que fomentan la innovación

Objetivo

La Manufactura Continua y la Química Verde son dos enfoques recientes que fomentan la innovación en la industria farmacéutica, transformando su imagen como una industria lenta, con poca innovación y contaminante a un industria ágil, innovadora y limpia. Esta exposición mostrará ejemplos de su implementación y sus beneficios en la industria farmacéutica, con el fin de extrapolar y brindar ideas de innovación a otro tipo de industrias.



Contexto

- Industria Farmacéutica



Altamente regulada



Altos costos de Investigación



- Tiempos prolongados de desarrollo
- Pobre reacción de respuesta



Generadora de desperdicios

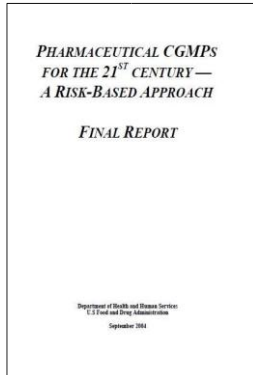


Innovación lenta

La Manufactura Continua

¿Qué es?

Antecedentes



Ago 2002
BPF farmacéutica para el siglo 21: Un enfoque basado en riesgo ²



Sep 2004
Tecnología Analítica de Procesos (PAT) – Un marco para la innovación en el desarrollo, manufactura y aseguramiento de calidad farmacéutico ³

La manufactura avanzada es la llave al futuro



- Las principales agencias regulatorias y organismos internacionales relacionados a la IF promueven la adopción de la manufactura continua



Q13



Seis productos manufacturados de forma continua

QUALITY SESSIONS[®]
IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES



Línea de MC aprobada por FDA

QUALITY SESSIONS[®]
IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES



- Spotlight
- COVID-19 Update
- Analytics
- Dosage Forms
- Drug Development
- Manufacturing
- Outsourcing
- Quality Systems

FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line

April 11, 2016
Pharmaceutical Technology Editors



FDA approved an update in the manufacturing of Prezista (darunavir) using a continuous manufacturing line at Janssen Supply Chain's facility in Puerto Rico.

With the April 8, 2016 FDA approval of an update in the manufacturing of PREZISTA (darunavir) 600 mg tablets, Janssen Supply Chain (JSC) can now produce tablets on a continuous manufacturing production line at its manufacturing facility in Gurabo, Puerto Rico. The use of continuous manufacturing to replace the existing batch manufacturing process is a result of a five-year partnership with Rutgers University and the University of Puerto Rico to

Topic [See All >](#)

Tecnologías de manufactura avanzada



Diseño predictivo

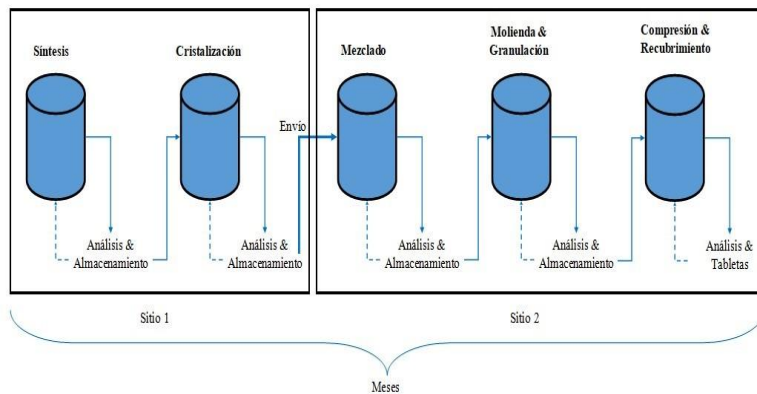
Automatizadas

Optimizadas

Escalables

Transferibles/portables

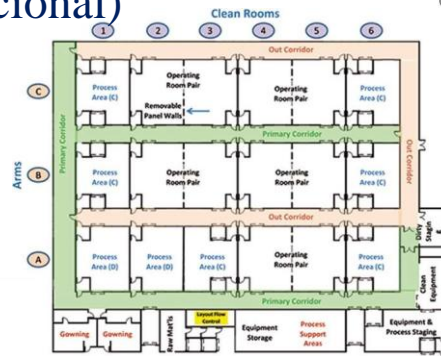
Manufactura por Lotes (tradicional)



- El producto es colectado después de cada operación unitaria
- El producto terminado se analiza en laboratorios fuera de línea, una vez que el proceso se ha completado
- Tiempo actual de proceso = días, semanas, meses

Manufactura por Lotes (tradicional)

QUALITY
SESSIONS™
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES



Características - Manufactura por lotes

QUALITY
SESSIONS™
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES

VENTAJAS

Familiaridad

Flexibilidad

Nivel de conocimiento requerido es mínimo

Lotes claramente definidos

Si una operación se detiene por limpieza o mantenimiento, el resto de los equipos pueden continuar utilizándose

Características - Manufactura por lotes

DESVENTAJAS

Requiere actividad/esfuerzo manual intensiva

Variabilidad intra lote y entre lotes, debido a factor humano

La calidad se controla fuera de línea y una vez terminado el proceso

Baja utilización de equipos – bajo ROI

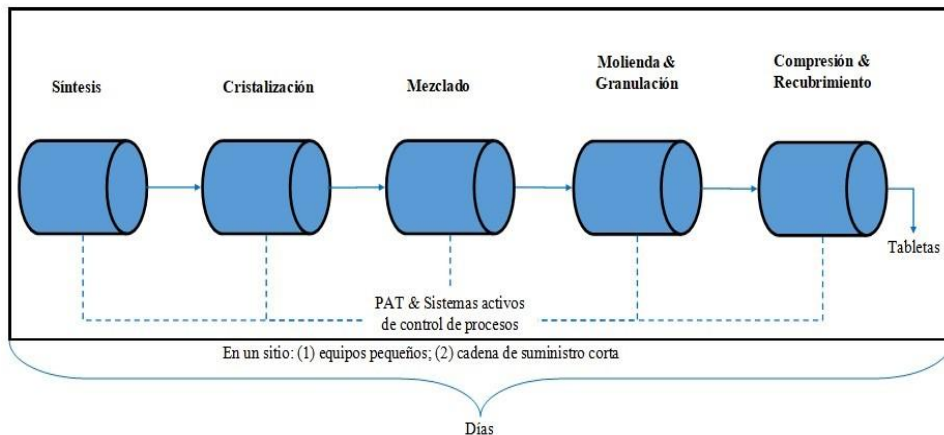
Requiere grandes áreas de trabajo

Escalamiento frecuentemente problemático

El desarrollo demora mucho tiempo porque cada condición experimental requiere la preparación de un lote completo



Manufactura Continua



- El producto fluye entre cada operación unitaria
- El producto es monitoreado durante el proceso
- El proceso es ajustado con base en las mediciones en proceso
- Tiempo actual de proceso = minutos, horas, días



Manufactura Continua



Características - Manufactura continua

VENTAJAS

- Desarrollo y velocidad de reacción ante emergencias y demanda rápido
- Alta utilización de equipos (24/7)
- Área y servicios mas pequeños y verdes
- Escalamiento simplificado
- Control de calidad superior – Mediciones más significativas en línea y en tiempo real
- Control de lazo cerrado
- Tiempo mínimo de mantenimiento
- Automatización simplificada
- Comercialización en tiempo real
- Tamaño de lote flexible
- Procesos más uniformes, eficientes y verdes

Las herramientas de calidad generadas se puede extrapolar a la manufactura actual (por lote)

La Manufactura Continua

Implementación



La clave para la implementación de la MC



La clave para la implementación es mejorar el entendimiento y el control del proceso de manufactura, alineado a la premisa de que la calidad no se debe probar en los productos; debe estar integrada desde su diseño .



Calidad desde el diseño



Entendimiento exhaustivo de:

Los objetivos esperados (población, ruta de admón., farmacología, toxicología y farmacocinética)

Diseño del producto y la selección de sus ingredientes de manufactura y empaque

Las características de los materiales (físicas, mecánicas, químicas, biológicas)

Diseño del proceso de manufactura para asegurar un producto aceptable y reproducible durante su vida de anaquel.

Caracterización de materiales



- Propiedades físicas y mecánicas – Tamaño de partícula, cohesión, higroscopia, densidad, área superficial, forma, electrostática.
- Propiedades químicas – Viscosidad, concentración, naturaleza multifase (presencia de sólidos), contenido de sales, metales o impurezas



Modelos predictivos de las operaciones unitarias y del proceso integrado



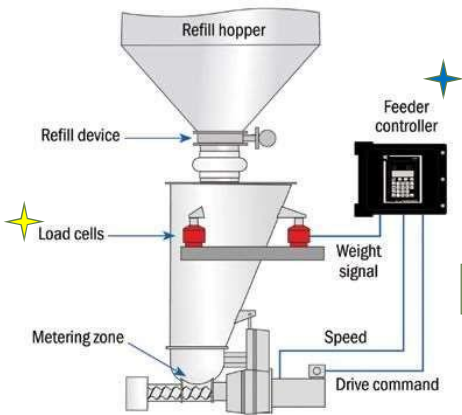
• Predicen:

- Condiciones ideales del proceso
- Efecto de las perturbaciones
- Rol de sensores / estructuras de control
- Parámetros de diseño y de operación
- Optimización del proceso
- Diseño de controles



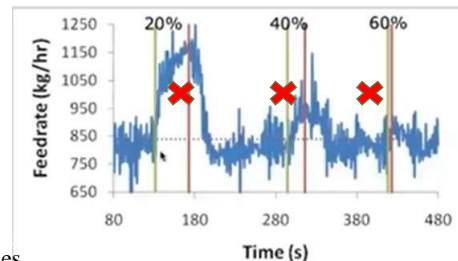
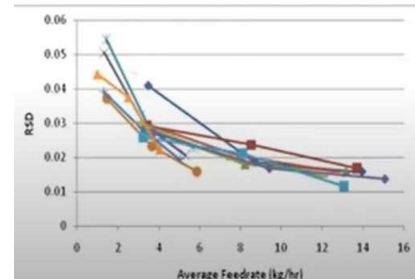
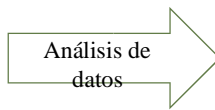
DESARROLLO
DEL
PRODUCTO Y
DEL PROCESO

Sensores, controladores y métodos de análisis de datos



Alimentador gravimétrico 4

- Flujo de alimentación (kg/h)
- Nivel de llenado en la tolva



✗ Perturbaciones

Análisis de datos



Mezclador continuo 5

Parámetros de diseño

- Agitador – tamaño, ángulo, dirección de las aspas
- Descarga – ángulo, posición de la válvula de descarga

Parámetros de proceso

- Velocidad de agitación
- Flujo de masa
- Concentración del activo

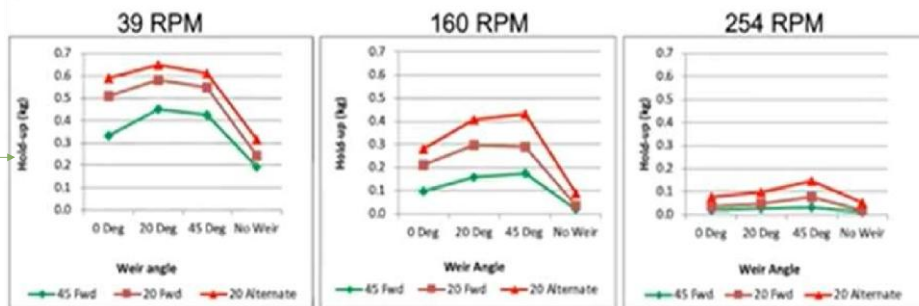
Propiedades de los materiales

- Cohesión
- Tamaño y forma de las partículas

Análisis de datos

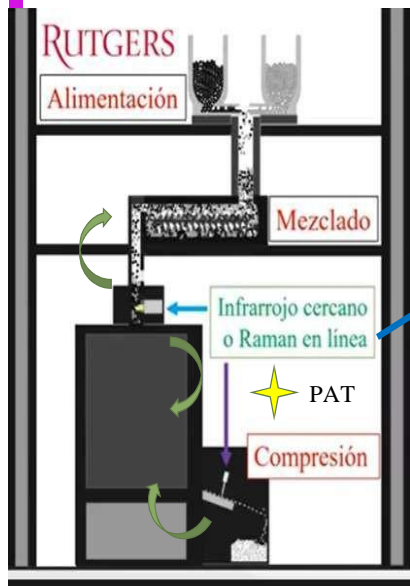
Efecto del ángulo de descarga y de la configuración de aspas en cantidad de polvo en residencia

Material en residencia



- Aspas alternadas, ángulo de descarga entre 20 y 45 grados (dependiendo de la velocidad) maximiza el polvo en residencia
- Cantidad de polvo en residencia **disminuye** al aumentar la velocidad del agitador

Analizadores de procesos⁶



QUALITY SESSIONS[®]
IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES

Producto intermedio

- Uniformidad de mezcla (dentro de la línea)
- Uniformidad de contenido (junto a la línea (h - d) / dentro de la línea (t real))

Producto terminado

- Disolución (junto a la línea (h - d) / dentro de la línea (t real))
- Dureza (junto / dentro de la línea)

Analizadores de procesos⁶

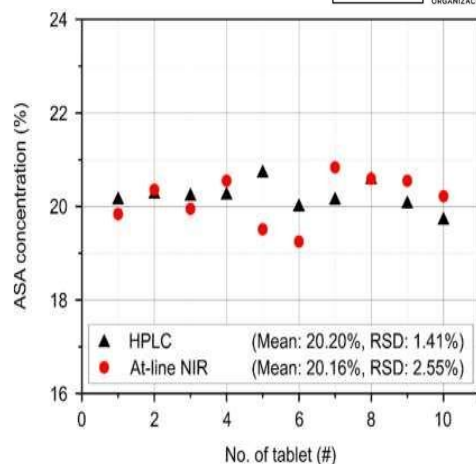
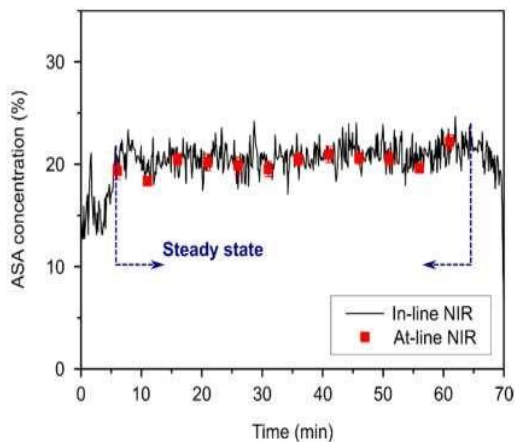


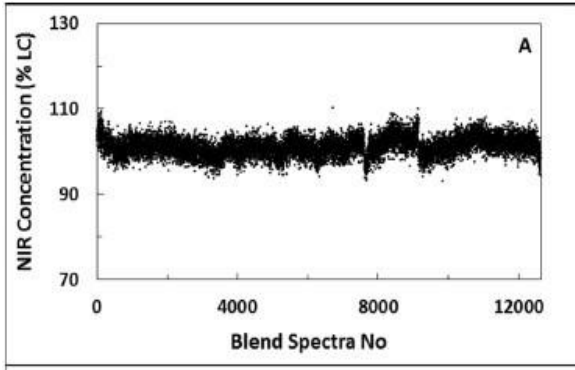
Fig. 11. ASA concentration in the powder blend measured by an in-line NIR probe after blending, and the result of at-line NIR analysis of the produced tablets from the steady state.

Fig. 12. Uniformidad de contenido en 10 unidades de producto terminado, analizado por el método convencional por HPLC (horas) y por espectroscopia de IR cercano (NIR) (min)

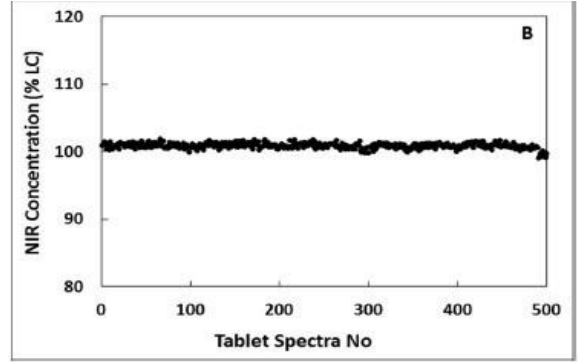
Analizadores de procesos 7



28 h de proceso de manufactura



12,633 mediciones

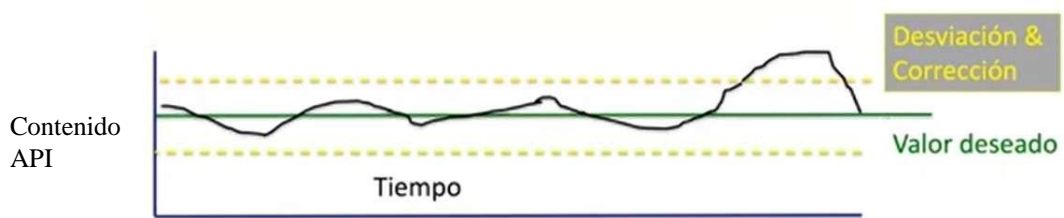


500 mediciones

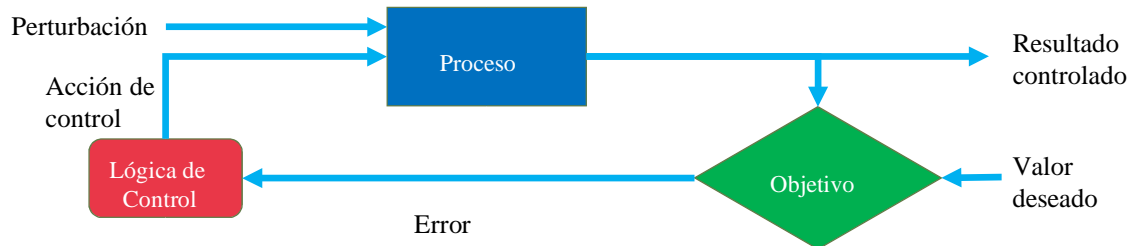
Monitoreo continuo durante todo el proceso

- Mayor cantidad de datos y conocimiento del proceso
- Ajuste en tiempo real
- Control de calidad superior

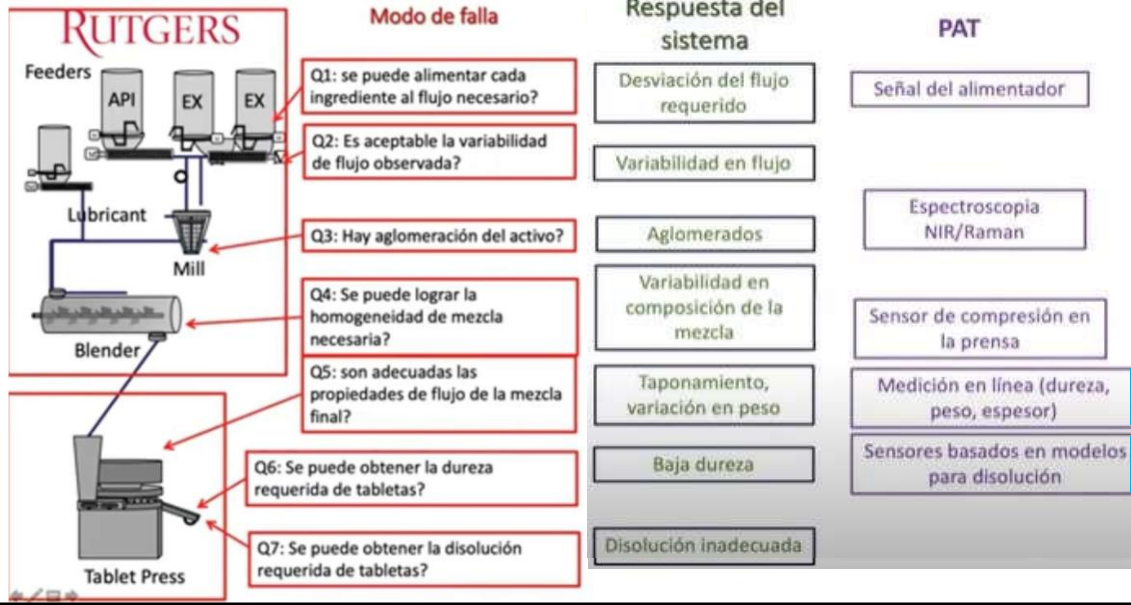
Control de procesos 8



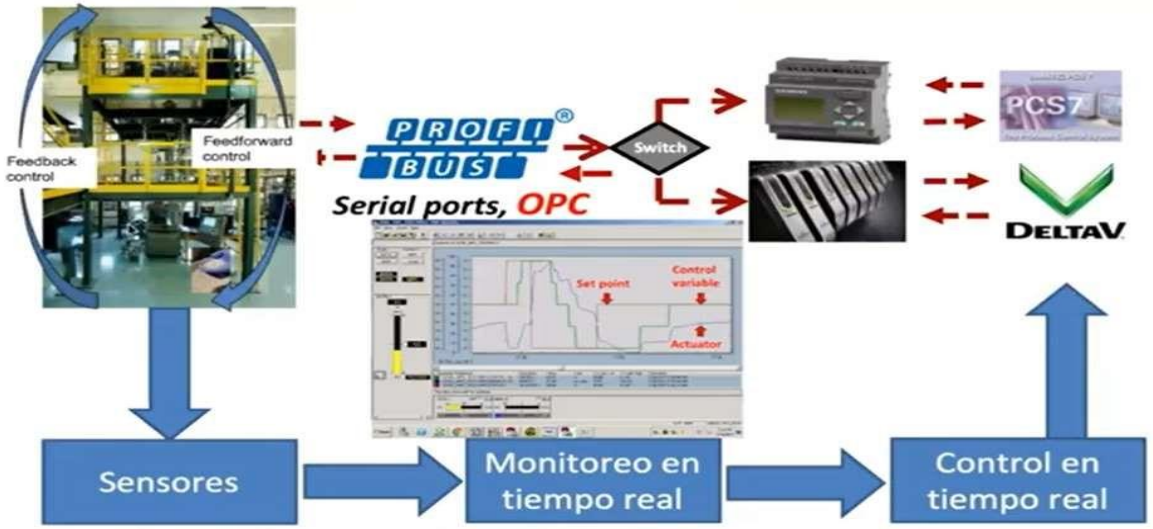
Control retroalimentado



Control de procesos 8

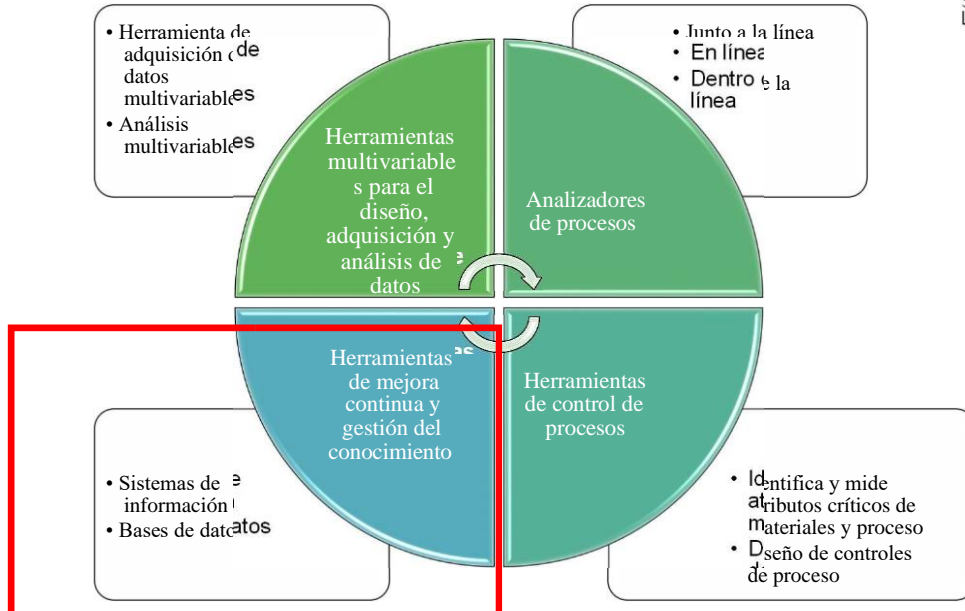


Integración de procesos 8



- Bruker Matrix, Raman, JDSU Micro NIR
- Webcam

Bibliotecas de conocimiento 3



La Química Verde

¿Qué es?



Desperdicios en la industria farmacéutica⁹

Sector	Producción (Ton/año)	Factor E (kg/kg)	Desperdicio producido (Ton/año)
Industrial			
Petroquímico	10 ⁶ -10 ⁸	0.1	10 ⁶
Químicos a granel	10 ⁴ -10 ⁶	1-5	10 ⁵
Químicos procesados	10 ² -10 ⁴	5-50	10 ⁴
Farmacéutico	10-10 ³	25-100	10 ³

Antecedentes



Tabla

$$E = \frac{\text{Masa de desperdicio (kg)}}{\text{Masa de producto (kg)}}$$

1. Valor actual del factor E

para diferentes sectores industriales

Química Verde

En 1998 Paul T. Anastas y John C. Warner publicaron el libro *Química Verde: Teoría y Práctica*, donde definen a la QV como “el diseño de productos y procesos químicos que son más ambientalmente benignos y que reducen los impactos negativos a la salud humana y el medio ambiente”.¹



Los doce principios de la Química Verde¹⁰

No.	Principio
1.	Prevención (de la generación de desperdicios)
2.	Economía atómica
3.	Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas
4.	Diseño de productos químicos más seguros
5.	Solventes y auxiliares más seguros
6.	Diseño para la eficiencia energética
7.	Uso de materias primas renovables
8.	Reducción de derivados
9.	Catálisis
10.	Diseño para la degradación
11.	Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación
12.	Química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes

La Química Verde

Ejemplos de aplicación



Correlaciones¹¹



Pensamiento ambiental

Pensamiento económico

Pensamiento de manufactura continua

Economía atómica ambiental.	Formación mínima de subproductos. Reducción de carga ambiental. reducido.	Más de menos, incorporar valor total de los materiales. Costo reducido.	Caja de herramientas de reacciones más grande debido al aumento de seguridad e
Reducción de solventes	Menos solvente requerido, menos residuos de solventes. Reducción de carga ambiental.	Requisitos de capacidad reducidos, menos energía requerida. Costo reducido.	Volúmenes de solvente reducidos a través de la eliminación de grandes reactores. de carga ambiental. reducido.
Optimización de Catálisis	reciclaje. Carga reducida.	Mayor eficiencia, mayor comprensión del proceso y, por lo tanto, mayor rendimiento del proceso.	Mayor eficiencia ambiental reducida selectividad.
Convergencia	Carga ambiental reducida operaciones. Costo reducido.	Mayor eficiencia, menos separaciones potenciales. eficiencia del proceso	Menor productos intermedios y / o relacionada con la mejora de
Reducción de	Carga ambiental reducida relacionada con la generación, el	Mayor eficiencia, procesos más cortos, condiciones más suaves.	Requisitos de energía menores para operar energía plataformas continuas. transporte y el uso de energía. Costo reducido.
para	Análisis en línea	Potencial exposición o liberación	Los datos en tiempo real aumentan
	reducidas para el medio ambiente retrabajos. Costo reducido.	el rendimiento y eficiencia, menos carga para las pruebas finales del producto.	Asegurar la calidad del producto y reducir la
Seguridad	Materiales y procesos no	Mayor seguridad del trabajador,	Volúmenes pequeños de materiales peligrosos, reducir el riesgo de

menor tiempo de exposición y peligrosos que se procesan, mayor control exposición, liberación, explosiones controles especiales. Costo sobre los parámetros de proceso. e incendios reducido.

Ejemplos de aplicación^{11,12}



Optimización de procesos desde su diseño, eliminación de etapas como separación de productos intermedios

Rediseño para mejor aprovechamiento de los materiales, reciclaje

Cambio a equipos más pequeños y de flujo continuo

Reducción de solventes

Rutas de síntesis alternas (flow chemistry)

Microondas

Sonoquímica (ultrasonido)

Fotoquímica

Ejemplos de aplicación^{11,12}



Catálisis/biocatálisis

Calentamiento o enfriamiento más eficiente

Procesamiento directo de intermedios/productos inestables

Mejorar el control de reacciones exotérmicas

Operación sin espacio para vapores

Utilización de equipos desechables para reactivos/productos altamente potentes o citotóxicos.

Casos de estudio¹¹



No	Título	Patrocinador	Descripción	Mejoras en QV	Otras mejoras
1	Iniciativa F ³	Academia – Industria (BTS)	Plataformas modulares flexibles, con procesos continuos empleando tecnología miniaturizada.	Reducción de solventes, 30% de consumo de energía y 50% de huella de C.	Replica en escala comercial, reducción en gastos OpEx y CapEx (materias primas, costo de equipos (30%) y tiempos de reacción y proceso)
2	Síntesis de API – monolactato de Prexaseritib	Eli Lilly	Optimización del proceso de síntesis mediante condiciones de manufactura continua.	Síntesis química menos peligrosa. Solventes y auxiliares más seguros. Diseño energéticamente más eficiente. Prevención de generación de desperdicios. Química inherentemente más segura que previene accidentes.	Eliminación de una operación unitaria. Exposición operacional mínima. Información del proceso en tiempo real que previene tener producto OOS. Menor costo total de equipos vs ML.
3	Hidrogenación de alta presión	Eli Lilly	Uso de reactores tubulares en serie, proceso continuo, y uso de catalizador de Iridio	Operación de bajo riesgo (Química inherentemente más segura que previene accidentes). Catálisis.	Reducción de productos intermedios. Reducción de costos.

Casos de estudio¹¹

QUALITY SESSIONS™

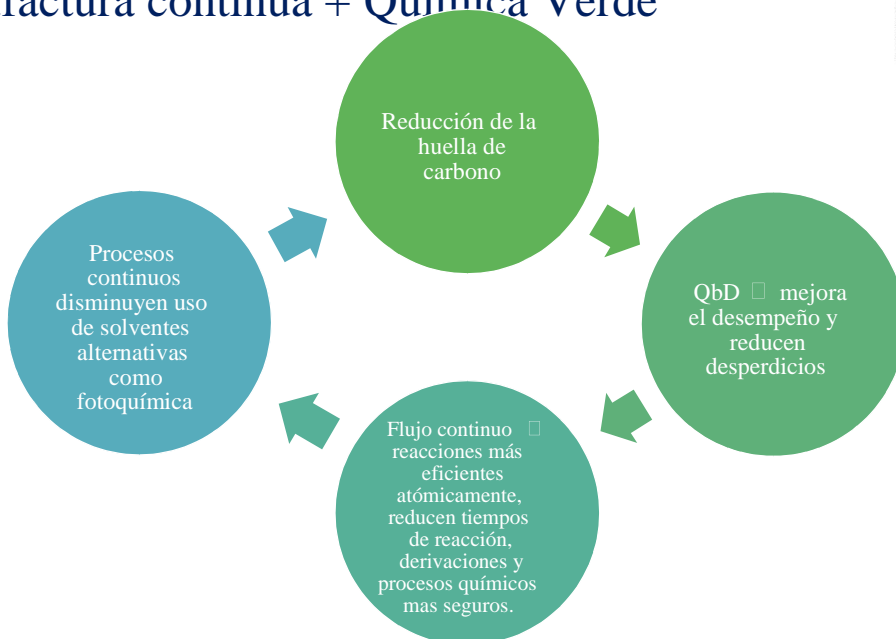
IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES

No	Titulo	Patrocinador	Descripción	Mejoras en QV	Otras mejoras
4	Desarrollo de una plataforma de síntesis y manufactura miniaturizada y flexible	DARPA	Plataformas flexibles, con procesos continuos empleando tecnología miniaturizada para la producción de diferentes APIs y medicamentos sólidos.	Prevenición de generación de desperdicios. Economía atómica. Solventes y auxiliares más seguros. Diseño energéticamente más eficiente. Reducción de derivados. Catálisis. Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación. Química inherentemente más segura que previene accidentes.	Aumento de la capacidad de procesamiento. Reducción del tamaño del equipo (1/40) empleado en la ML. Reducción de inventarios.
5	Química fluida para la síntesis de materiales farmacéuticos	Novartis	Síntesis con nitración electrofílica	Reducción de gases tóxicos. Química inherentemente más segura que previene accidentes. Catálisis.	Aumento del rendimiento de 32% a 85%.

Manufactura continua + Química Verde

QUALITY SESSIONS™

IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES



Conclusiones



MC y QV son dos enfoques que impulsan la innovación, la competitividad y la productividad.

Convergen al buscar eficiencia en recursos (reducción de costos), reducir variabilidad y tiempo y tener procesos más limpios – en beneficio de la población.

Las entidades regulatorias apoyan estos enfoques.

Para su implementación es clave:

Entender el producto y el proceso.

Analizar la información y resguardarla.

Apoyarnos de herramientas – sensores, controladores, simuladores de procesos.

Implementar desde el diseño, buscar alternativas para la eficiencia y reducción de desperdicios / contaminantes – optimizar los procesos actuales.

Buscar que la calidad este integrada al producto desde el diseño y que su control sea en tiempo real.

Referencias

Modificado de Oluwatayo, Adedapo & Amole, Dolapo & Uwakonye, Obioha. (2016). Organisational life cycle, business orientation and performances of architectural firms in Nigeria. *Construction Economics and Building*. 16. 50.

10.5130/AJCEB.v16i1.4662.

PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21ST CENTURY — A RISK-BASED APPROACH -

<https://www.fda.gov/media/77391/download>

Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance <https://www.fda.gov/media/71012/download>

Using a Gravimetric Feeder to Dose Pharmaceutical Bulk Solids. *Pharmaceutical Technology*, Pharmaceutical Technology-05-02-2013, Volume 37, Issue 5)

<https://www.pharmtech.com/view/using-gravimetric-feeder-dose-pharmaceutical-bulk-solids>

Blaesi, Aron. (2014). The design and manufacture of immediate-release optimal solid dosage forms.

Modificado de Domokos, A., Nagy, B., Gyürkés, M., Farkas, A., Tacsí, K., Pataki, H., ...

Kristóf Nagy, Z. (2020). End-to-End Continuous Manufacturing of Conventional Compressed Tablets: from Flow Synthesis to Tableting through Integrated Crystallization and Filtration. *International Journal of Pharmaceutics*,

119297, doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119297



Referencias

7	Vargas, J. M., Nielsen, S., Cárdenas, V., Gonzalez, A., Aymat, E. Y., Almodovar, E., ... Romañach, R. J. (2018) Process analytical technology in continuous manufacturing of a commercial pharmaceutical product. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 538(1-2), 178. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.003
8	Muzzio, F. (2021). <i>Ciclo Ingeniería Farmacéutica 2021</i> . Rutgers University
9	Albini, A., Protti, S. (2016). <i>Paradigms in Green Chemistry and Technology</i> . Springer.
10	Anastas, P.T., Warner, J.C. (1998). <i>Green Chemistry: Theory and Practice</i> . New York: Oxford University Press.
11	Rogers, Luke, and Klavs F. Jensen, "Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?" <i>Green chemistry</i> 13 (May 2019): p. 3481-98 doi 10.1039/c9gc00773c
12	Falß, S., Kloye, N., Holtkamp, M., Prokofyeva, A., Bieringer, T., & Kockmann, N. (2019) Process Intensification through Continuous Manufacturing: Implications for Unit Operation and Process Design. <i>Handbook of Green Chemistry</i> , 153–190. doi: 10.1002/9783527628698.ch39

QUALITY
SESSIONS®
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES

¡Gracias!

¿Preguntas?

QUALITY
SESSIONS®
IDEAS
QUE MEJORAN
ORGANIZACIONES

A continuación se muestra el certificado de expositor.

calidar®

QUALITY SESSIONS®
IDEAS QUE MEJORAN ORGANIZACIONES

Confiere el presente
CERTIFICADO A:
**LUIS ALBERTO
ARANDA HERNÁNDEZ**

por su participación en calidad de expositor en Quality Sessions:
"IV FORO INTERNACIONAL DE EXCELENCIA ORGANIZACIONAL"

SESIONES:

- "La Manufactura Continua y la Química Verde: Enfoques que fomentan la innovación" - Luis Aranda
- "Cómo gestionar el desarrollo tecnológico en las organizaciones" - Angello Padilla
- "Desafíos de la transformación digital en empresas de servicios" - Guillermo Ramírez
- "Ética y Sistemas de Gestión" - Julian Bedoya
- "Modelos de innovación: de la I+D corporativa a Lean Startup" - Jorge Rodríguez
- "Retos en Supply Chain Management: Tendencias y cambios al modelo" - José Rosales
- "Cultura de Compliance: Una mirada desde adentro" - Verónica Espósito
- "Gestión de Indicadores Lean en empresas de clase mundial" - Freddy Carrión

Realizado en modalidad on-line. Los días
25 y 26 de noviembre del 2021
con una duración de 10 horas lectivas.

Lima, 29 de noviembre del 2021

José Daniel Quiroz Pérez
GERENTE GENERAL

ANEXO 2 – PRESENTACIÓN DEL TRABAJO EN EL WEBINAR “LA MANUFACTURA CONTINUA Y LA QUÍMICA VERDE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”, ORGANIZADO POR LA SOCIEDAD QUÍMICA AMERICANA (ACS) Y COPRODUCIDO POR LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO (SQM), 2023.

Como mencionamos anteriormente, el objetivo general de este trabajo es difundir a los distintos integrantes de la comunidad farmacéutica esta investigación, así como explicar y dar a conocer a la comunidad farmacéutica qué es la Manufactura Continua, qué es la Química Verde y cuáles son sus 12 principios, cómo se relaciona la Manufactura Continua con la Química Verde, y los resultados se obtienen de ésta correlación, lo que está marcando la tendencia a seguir en la industria farmoquímica y farmacéutica.

El segundo foro internacional donde se presentó este trabajo fue en el Webinar “La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica”, el cual se expuso el 29 de marzo de 2023, y el cual fue organizado por la Sociedad Química Americana (ACS, por sus siglas en inglés: American Chemical Society), la cual es la sociedad científica más grande del mundo y una de las principales fuentes de información científica autorizada del mundo. Este webinar fue coproducido por la Sociedad Química de México, A.C. (SQM), organismo mexicano que tiene la misión de procurar y promover el desarrollo de las ciencias químicas en el país, a través del fortalecimiento de las relaciones entre los profesionales de la química así como de los estudiantes que se desarrollan en este ámbito; ofreciendo un espacio de intercambio de alto valor académico, donde se vincule la investigación y la educación en beneficio de sectores más amplios de la sociedad. En este webinar participaron el I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández como ponente y la Dra. Mariana Ortiz Reynoso como moderadora.

La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica

March 29, 2023 | 3:00 PM GMT-6

La Manufactura Continua y la Química Verde son dos enfoques recientes e innovadores en la industria farmacéutica, transformando su imagen como una industria lenta, poco innovadora y contaminante a una industria ágil, innovadora y limpia.

Durante el webinar gratuito, el Ingeniero Químico Luis Alberto Aranda Hernández, Gerente Aseguramiento de Calidad de Teva presentará casos donde se muestra su aplicación y los beneficios. Regístrate para descubrir como el desarrollo de ambos enfoques será la tendencia futura en el diseño, la tecnología y el método de manufactura en la industria farmacéutica mundial.



[Descargar Diapositivas](#)

* If you are having technical difficulties viewing the video please try different internet browsers like Chrome, Firefox, and Explorer. If you still can not access the video please review the following computer prerequisites from our video hosting platform.

[Report Problem](#)

Lo Que El Público Aprenderá

- Que es la Manufactura Continua y cual es su importancia en la innovación de la industria farmacéutica
- Como se relacionan la Manufactura Continua y la Química Verde
- Aplicaciones reales en la industria farmacéutica y los beneficios para el futuro

Coproducido con

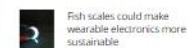


PONENTE Y MODERADORA

I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández
Gerente Aseguramiento de Calidad,
Teva

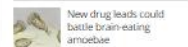
Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Directora para la Internacionalización
de la Investigación y de los Estudios
Avanzados, Universidad Autónoma del
Estado de México

RELATED CONTENT

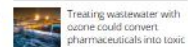


Fish scales could make wearable electronics more sustainable

[c&en](#) One drug, many diseases



New drug leads could battle brain-eating amoebae



Treating wastewater with ozone could convert pharmaceuticals into toxic compounds



Comenzamos en breve, a las 1pm CST / 3pm EDT

La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica



La Manufactura Continua y la Química Verde son dos enfoques recientes e innovadores en la industria farmacéutica, transformando su imagen como una industria lenta, poco innovadora y contaminante a una industria ágil, innovadora y limpia.

Durante el webinar gratuito, el Ingeniero Químico Luis Alberto Aranda Hernández, Gerente Aseguramiento de Calidad de Teva presentará casos donde se muestra su aplicación y los beneficios. Regístrese para descubrir como el desarrollo de ambos enfoques será la tendencia futura en el diseño, la tecnología y el método de manufactura en la industria farmacéutica mundial.

Lo Que El Público Aprenderá

- Que es la Manufactura Continua y cual es su importancia en la innovación de la industria farmacéutica
- Como se relacionan la Manufactura Continua y la Química Verde
- Aplicaciones reales en la industria farmacéutica y los beneficios para el futuro

Ponente y Moderadora



I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández
Gerente Aseguramiento de Calidad Teva



Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Directora para la Internacionalización de la Investigación y de los Estudios Avanzados, Universidad Autónoma del Estado de México

El quincuagésimo webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

1

1



¿Tiene preguntas para el / la ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2

2

¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?

Díganos de dónde son
personas están en su

3
3



ustedes y cuántas
grupo!



Por el **amor a la química** venimos de todos partes...

Alemania	Guatemala
Angola	Italia
Argentina	México
Bolivia	Mozambique
Brasil	Pakistán
Canadá	Paraguay
Chile	Perú
Colombia	Puerto Rico
Costa Rica	República Checa
Ecuador	República Dominicana
El Salvador	Suiza
España	Uruguay
Estados Unidos de América	Venezuela
Francia	Yemen



Hoy tenemos representantes de **28 países**

4

Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)
The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®
ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator
Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/ACSnewmember> ⁵

5



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

6

Sociedad Química de México

6

Comenzamos en breve, a las 1pm CST / 3pm EDT

La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica



La Manufactura Continua y la Química Verde son dos enfoques recientes e innovadores en la industria farmacéutica, transformando su imagen como una industria lenta, poco innovadora y contaminante a una industria ágil, innovadora y limpia.

Durante el webinar gratuito, el Ingeniero Químico Luis Alberto Aranda Hernández, Gerente Aseguramiento de Calidad de Teva presentará casos donde se muestra su aplicación y los beneficios. Regístrese para descubrir como el desarrollo de ambos enfoques será la tendencia futura en el diseño, la tecnología y el método de manufactura en la industria farmacéutica mundial.

Lo Que El Público Aprenderá

- Que es la Manufactura Continua y cual es su importancia en la innovación de la industria farmacéutica
- Como se relacionan la Manufactura Continua y la Química Verde
- Aplicaciones reales en la industria farmacéutica y los beneficios para el futuro

Ponente y Moderadora



I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández
Gerente Aseguramiento de Calidad Teva



Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Directora para la Internacionalización de la Investigación y de los Estudios Avanzados,
Universidad Autónoma del Estado de México

El quincuagésimo webinar en Español auspiciado por ACS y SQM

1

1



¿Tiene preguntas para el / la ponente?



“¿Por qué he sido “silenciado”?”

No se preocupe. Todo el mundo ha sido silenciado, excepto el ponente y la moderadora. Gracias, y disfruten de la presentación.

Escriba y someta sus preguntas durante la presentación

2

2

¿Está en un grupo hoy viendo el webinar en vivo?

Díganos de dónde son
personas están en su

3
3



ustedes y cuántas
grupo!



Por el **amor a la química** venimos de todos partes...

Alemania	Guatemala
Angola	Italia
Argentina	México
Bolivia	Mozambique
Brasil	Pakistán
Canadá	Paraguay
Chile	Perú
Colombia	Puerto Rico
Costa Rica	República Checa
Ecuador	República Dominicana
El Salvador	Suiza
España	Uruguay
Estados Unidos de América	Venezuela
Francia	Yemen



Hoy tenemos representantes de **28 países**

Beneficios de la Afiliación al ACS



Chemical & Engineering News (C&EN)
The preeminent weekly news source



ACS Webinars Archive of Recordings®
ACS Member only access to over 250 edited chemistry themed webinars. www.acswebinars.org



NEW! ACS Career Navigator
Your source for leadership development, professional education, career services, and much more

<http://bit.ly/ACSnewmember> ⁵

5



Sociedad Química de México, A.C.
"La química nos une"

Desde sus comienzos de la Sociedad Química de México, se buscaba un emblema sencillo, no demostrar partidismo alguno y significar al gremio, debería representar un símbolo no sólo para los químicos, sino también para ingenieros, farmacéuticos, metalurgistas, en fin que englobe e identifique por igual a los científicos en todas sus áreas de la ciencia química.

6

Sociedad Química de México

6



I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández
Gerente Aseguramiento de Calidad Jeva



Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Directora para la Internacionalización de la Investigación y de los Estudios Avanzados, Universidad Autónoma del Estado de México

El Webinar de hoy está auspiciado por la Sociedad Química de México y American Chemical Society

12

La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica

Las imágenes de la presentación están disponibles para el evento de hoy. <https://www.acs.org/acs-webinars/library/manufactura-continua-quimica-verde.html>

Temario

Objetivo

Introducción

Manufactura tradicional por lotes

Problemática de la Industria Farmacéutica (IF)

Manufactura Continua: ¿Qué es?

Química Verde: ¿Qué es?

Como se relacionan la Manufactura Continua y la Química Verde

Manufactura Continua con enfoque en la Química Verde: Aplicación en la Industria Farmacéutica (IF)

Beneficios

Conclusiones

¹³

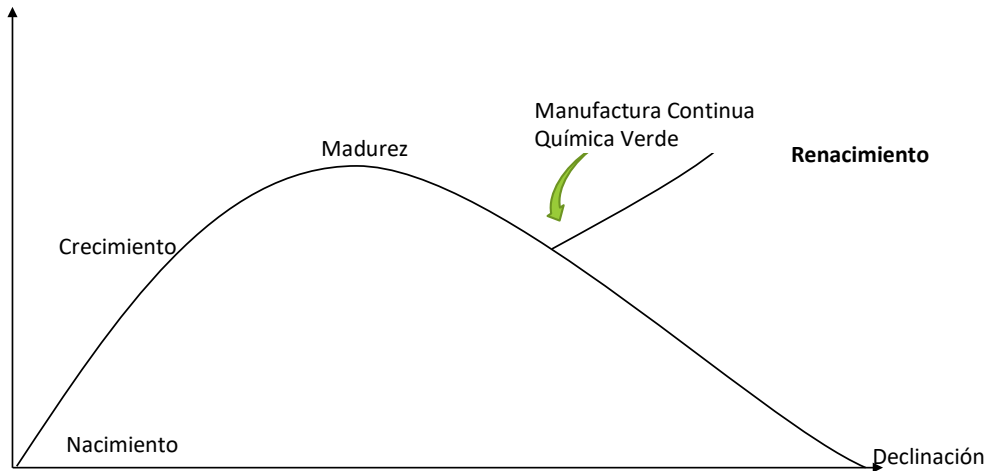
13

Objetivo

La Manufactura Continua y la Química Verde son dos enfoques recientes e innovadores en la industria farmacéutica, transformando su imagen como una industria lenta, poco innovadora y contaminante a una industria ágil, innovadora y limpia. Esta exposición mostrará ejemplos de su implementación y sus beneficios en la industria farmacéutica, con el fin de apoyar su difusión entre la comunidad química y farmacéutica.

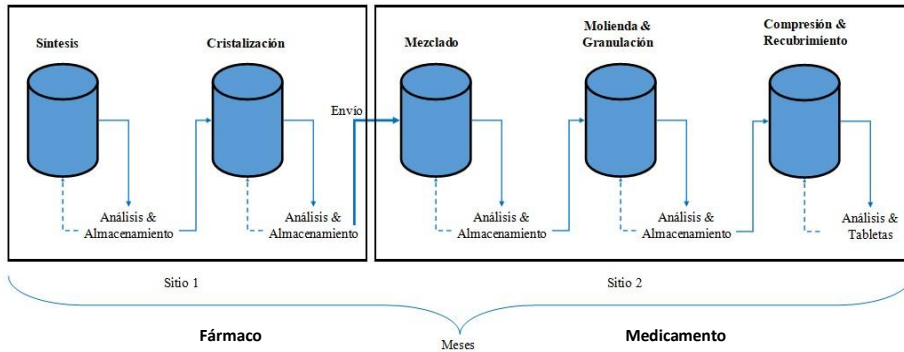
14

Ciclo de vida genérico de una empresa en la industria farmacéutica



15

Manufactura (tradicional) por lotes



El producto es colectado y almacenado después de cada operación unitaria

Tiempo actual del ciclo de proceso = días, semanas, meses de

El producto intermedio y terminado se analiza en claramente laboratorios fuera de línea definido, independencia de equipos

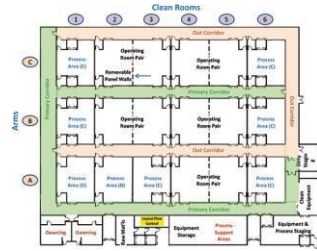
Familiar, flexible, conocimiento mínimo, lote

16

Manufactura (tradicional) por lotes



PRODUCTION FLOW
RAW MATERIALS
FINISHED GOODS



17

Problemática de la Industria Farmacéutica



-
- Industria altamente
Regulada 7 renuente al cambio



Altos costos de R&D, tratamiento /
disposición de residuos
Rendimientos bajos/regulares
(más visible en fármacos (APIs))
Capacidad sin utilizar



Tiempos prolongados de desarrollo
Pobre respuesta ante emergencias
Tiempos muertos

18

18

Problemática de la Industria Farmacéutica



- Generadora de desperdicios contaminantes (mayor a otros sectores industriales)
 - Alto consumo de solventes y reactivos
 - Alto consumo energético para el control de los procesos ⑦ Riesgos de seguridad
- Calidad correctiva
 - Alta variabilidad
 - Difícil lograr consistencia lote a lote / dentro del mismo lote
- Innovación lenta con respecto a otras industrias
 - Poca difusión/aplicación de nuevas tecnologías

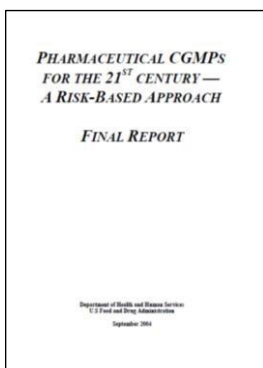
19

Manufactura Continua:

¿Quéés?

20

Antecedentes



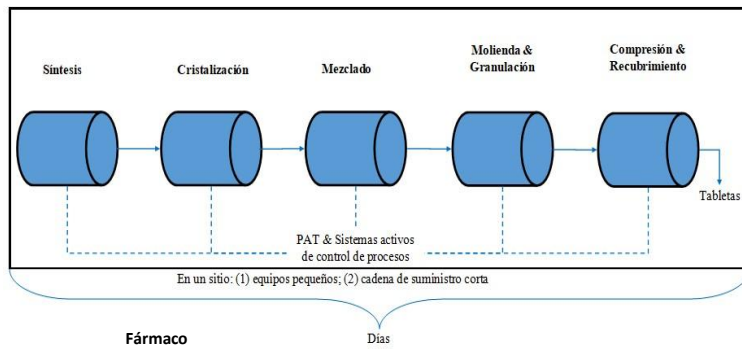
Ago 2002 Sep 2004

Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) Tecnología Analítica de Procesos (PAT): farmacéutica para el siglo 21: Un marco para la innovación en el

Un enfoque basado en riesgo desarrollo, manufactura y aseguramiento de calidad farmacéutico

21

Manufactura Continua



El producto fluye entre cada operación unitaria • Tiem

El producto es monitoreado durante el proceso • Dise
escal

El proceso es ajustado con base en las mediciones en proceso

Medicamento po actual de proceso = minutos, horas, días

ño predictivo, líneas automatizadas, optimizadas, ables, transferibles/portables

22

Manufactura Continua



Muzzio, F. (2021). Ciclo Ingeniería Farmacéutica 2021. Rutgers University

Rogers, Luke, and Klavs F. Jensen, "Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?" Green chemistry 13 (May 2019): p. 3481-98 23

23

Ventajas de la Manufactura Continua

Desarrollo y velocidad de reacción ante emergencias y demanda rápido

Alta utilización de equipos (24/7)

Área y servicios mas pequeños y verdes

Escalamiento simplificado

Control de calidad superior – Mediciones más significativas en línea y en tiempo real

24

Control de lazo cerrado

Tiempo mínimo de mantenimiento

Automatización simplificada

Comercialización en tiempo real

Tamaño de lote flexible

Procesos más uniformes, eficientes y verdes

Química Verde:

¿Qué es?

25

Química Verde

En 1998 Paul T. Anastas y John C. Warner publicaron el libro *Química Verde: Teoría y Práctica*, donde definen a la QV como **“el diseño de productos y procesos químicos que son más ambientalmente benignos y que reducen los impactos negativos a la salud humana y el medio ambiente”**.



26

Los 12 principios de la Química Verde

No.	Principio
1.	Prevención (en la generación de desperdicios)
2.	Economía atómica (maximizar la incorporación de todos los materiales en el producto final)
3.	Síntesis de sustancias químicas menos peligrosas
4.	Diseño de productos químicos más seguros

5. Disolventes y auxiliares más seguros
6. Diseño para la eficiencia energética
7. Uso de materias primas renovables
8. Reducción de derivados
9. Catálisis
10. Diseño para la degradación
11. Análisis en tiempo real para la prevención de la
12. contaminación
Química intrínsecamente más segura para la prevención de accidentes

**Disminución de contaminantes,
eficiencia energética y de
materiales, procesos más seguros**

ón

27

¿Como se relacionan la Manufactura Continua y la Química Verde?

28



Presidential Award



Entorno Regulatorio



29

Investigación desde la academia, impulso y vinculación con la industria y proveedores de tecnología



30

Relación entre la MC y la QV

	Pensamiento de manufactura continua	Pensamiento ambiental	Pensamiento económico
Economía atómica	Caja de herramientas de reacciones más grande debido al aumento de seguridad e intensificación de procesos	Formación mínima de subproductos. Reducción de carga ambiental.	Más de menos, incorporar valor total de los materiales. Costo reducido.
Reducción de solventes	Volúmenes de solvente reducidos a través de la eliminación de reactores grandes.	Menos solvente requerido, menos residuos de solventes. Reducción de carga ambiental.	Requisitos de capacidad reducidos, menos energía requerida. Costo reducido.
Optimización de reactivos	Mayor comprensión del proceso y, por lo tanto, mayor rendimiento del proceso.	Catálisis, reciclaje. Carga ambiental reducida.	Mayor eficiencia, mayor selectividad. Costo reducido.
Convergencia	Menos productos intermedios y / o separaciones potenciales.	Carga ambiental reducida relacionada con la mejora de la eficiencia del proceso.	Mayor eficiencia, menos operaciones. Costo reducido.
Reducción de energía	Requisito de menos energía para operar plataformas continuas.	Carga ambiental reducida relacionada con la generación, el transporte y el uso de energía.	Mayor eficiencia, procesos más cortos, condiciones más suaves. Costo reducido.
Análisis en línea	Amplia utilización de PAT para MC para asegurar la calidad del producto y reducir la carga para las pruebas finales del producto.	Potencial exposición o liberación reducidas para el medio ambiente.	Los datos en tiempo real aumentan el rendimiento y eficiencia, menos retrabajos. Costo reducido.
Seguridad	Volúmenes pequeños de materiales peligrosos que se procesan, mayor control sobre los parámetros de proceso.	Materiales y procesos no peligrosos, reducir el riesgo de exposición, liberación, explosiones e incendios.	Mayor seguridad del trabajador, menor tiempo de exposición y controles especiales. Costo reducido.

Rogers, Luke, and Klavs F. Jensen, "Continuous chemistry 13 (May 2019): Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?" Green p. 3481-98

31

31

Antes de continuar...

¿Qué porcentaje de medicamentos crees que se producen empleando la manufactura continua?

1-2%

2-5 %

10-25%

30-50%

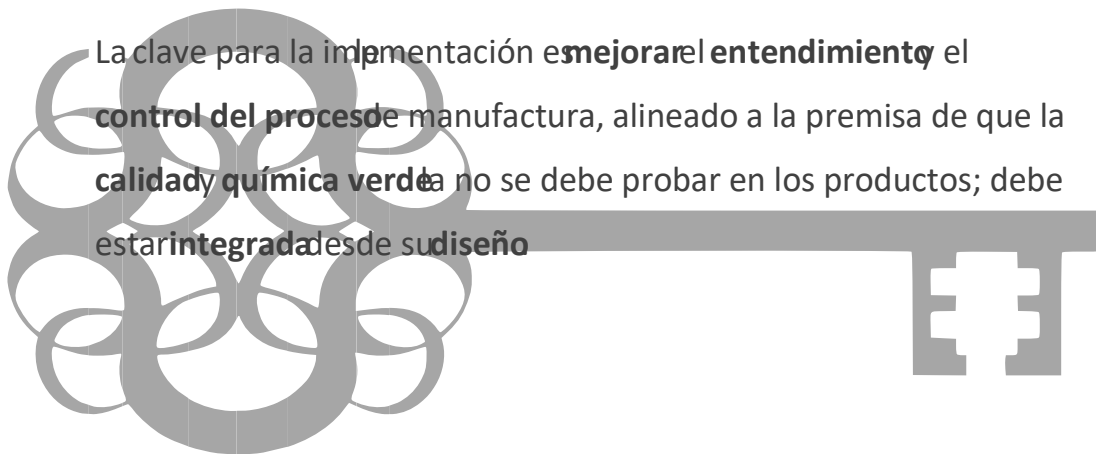
55-75%

32

Manufactura Continua con enfoque en la Química Verde: Aplicación en la Industria Farmacéutica (IF)

33

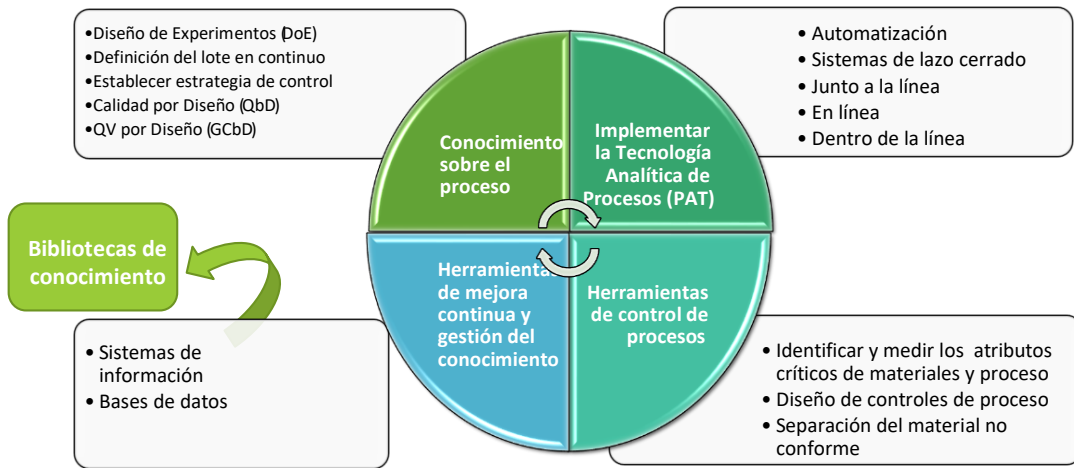
La clave para la implementación de la Manufactura Continua y la Química Verde



34

Elementos clave en la implementación de la MC y la QV en la IF





35

Tecnologías de convergencia



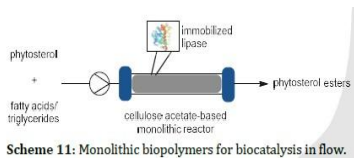
36

Tecnologías de convergencia





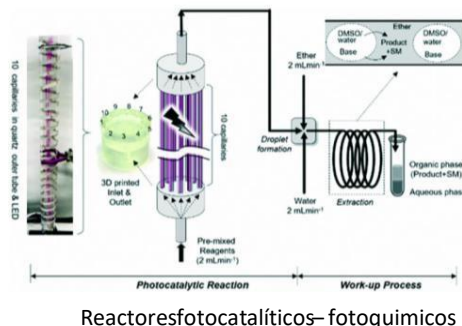
Reactores de flujo



Biotatálisis en flujo



Extrusor de doble tornillo



Reactores fotocatalíticos- fotoquímicos

Rehm, (2021). *Photochemistry in Flow for Drug Discovery*Baumann, M., et al. (2021). *Evaluating the Green Credentials of Flow Chemistry towards Industrial Applications. Synthesis*

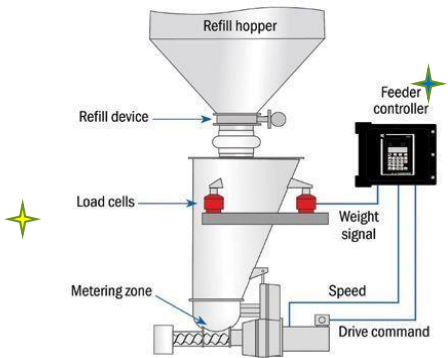
37

37

Implementación de la MC y la QV en un medicamento sólido oral

38

Sensores, controladores y análisis de datos

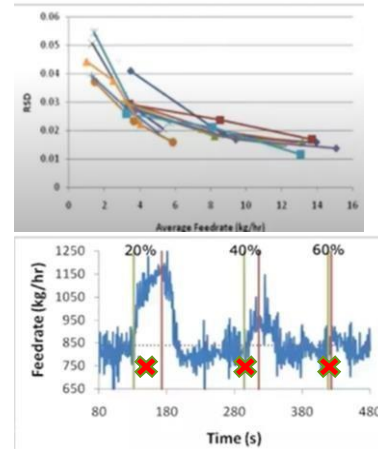


Alimentador gravimétrico

- Flujo de alimentación (kg/h)
- Nivel de llenado en la tolva

Análisis de datos

✘ Perturbaciones



Using a Gravimetric Feeder to Dose Pharmaceutical Bulk Solids. Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Technology-05-02-2013, Volume 37, Issue 5
http://www.pharmtech.com/view_full_content_detail.asp?article_id=1039 39

39

Análisis de datos

Parámetros de diseño

Agitador – tamaño, ángulo, dirección de las aspas

Descarga – ángulo, posición de la válvula de descarga

Parámetros de proceso

Velocidad de agitación

Flujo de masa

Concentración del activo

Propiedades de los materiales

Cohesión

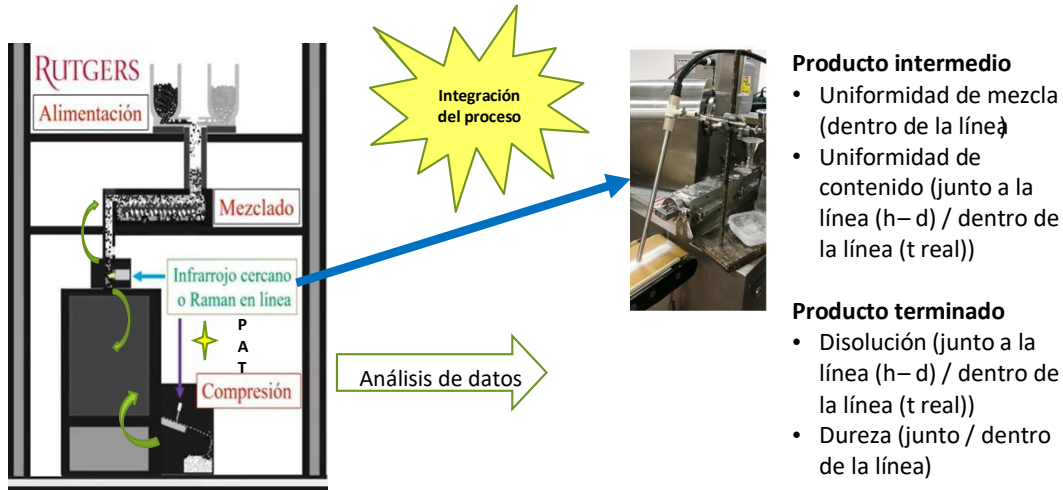
Tamaño y forma de las partículas



Mezclador continuo

40

Analizadores del proceso

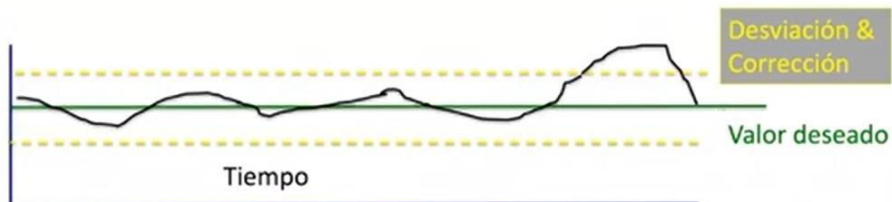


Domokos et al. (2020). End-to-End Continuous Manufacturing of Conventional Compressed Tablets: from Flow Synthesis to Tableting through Integrated Crystallization and Filtration. International Journal of Pharmaceutics,

41

41

Control de



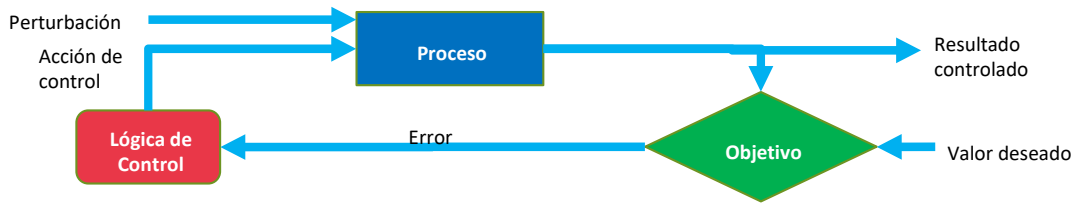
Procesos

Contenido

Fármaco

(API)

Control retroalimentado (lazo cerrado)



42

Analizadores del proceso

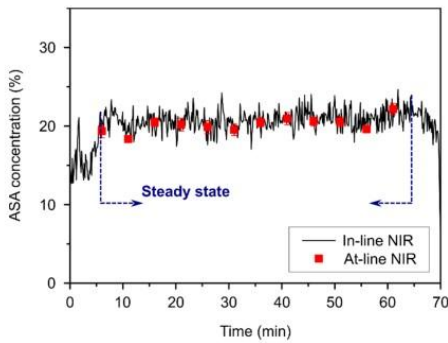


Fig. 11. ASA concentration in the powder blend measured by an in-line NIR de la línea, después del mezclado y el resultado de análisis por NIR en el producto terminado

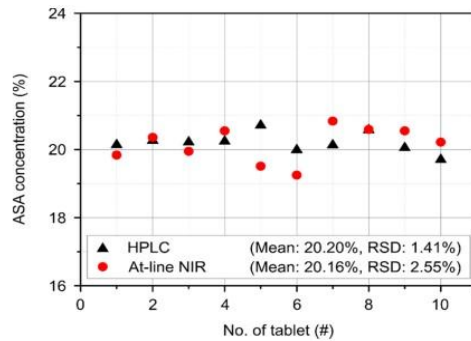


Fig. 12. Content uniformity of 10 randomly selected tablets from steady state de la línea, después del mezclado y el resultado de análisis por NIR en el producto terminado

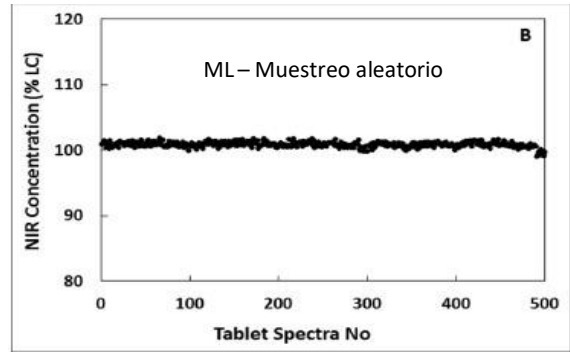
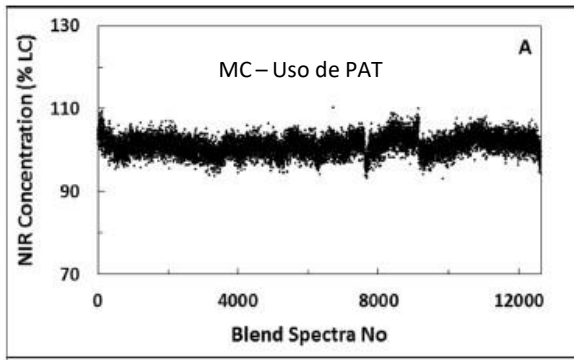
Domokos et al. (2020). End-to-End Continuous Manufacturing of Conventional Compressed Tablets: from Flow Synthesis to Tableting through Integrated Crystallization and Filtration. International Journal of Pharmaceutics, 43

43

43

Analizadores del proceso

(28 h de proceso de manufactura)



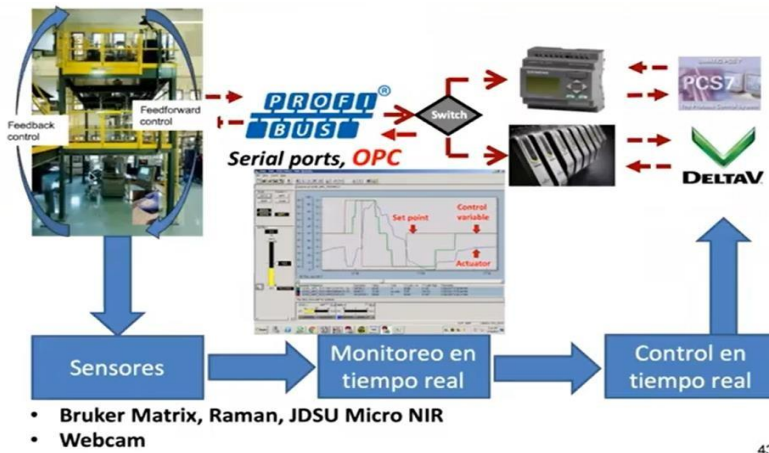
12,633 mediciones 500 mediciones

Monitoreo continuo durante todo el proceso

- ✔ Mayor cantidad de datos y conocimiento del proceso
- ✔ Ajuste en tiempo real
- ✔ Control de calidad superior

Vargas et al. (2018). Process analytical technology in continuous manufacturing of a commercial pharmaceutical product. *International Journal of Pharmaceutics*, 538(1-2), 167-178

Integración de Procesos



Muzzio, F. (2021). Ciclo Ingeniería Farmacéutica 2021. Rutgers University

Seis productos sólidos orales manufacturados en forma continua:



Línea de producción en forma continua aprobada por la FDA

https://www.pharmtech.com/view/fda-approves-tablet-production-janssen-continuous-manufacturing-line

PharmTech NEWS - PUBLICATIONS - RESOURCES - WEBCASTS - MARKETPLACE - SUBSCR

Sponsored by **cytiva** | **BioPharm** **Bioprocess development forum** Visit now

Spotlight

COVID-19 Update

Analytics

Dosage Forms

Drug Development

Manufacturing

Outsourcing

Quality Systems

FDA Approves Tablet Production on Janssen Continuous Manufacturing Line

April 11, 2016
Pharmaceutical Technology Editors

[f](#) [t](#) [in](#) [p](#) [e](#)

FDA approved an update in the manufacturing of Prezista (darunavir) using a continuous manufacturing line at Janssen Supply Chain's facility in Puerto Rico.

With the April 8, 2016 FDA approval of an update in the manufacturing of PREZISTA (darunavir) 600 mg tablets, Janssen Supply Chain (JSC) can now produce tablets on a continuous manufacturing production line at its manufacturing facility in Gurabo, Puerto Rico. The use of continuous manufacturing to replace the existing batch manufacturing process is a result of a five-year partnership with Rutgers University and the University of Puerto Rico to

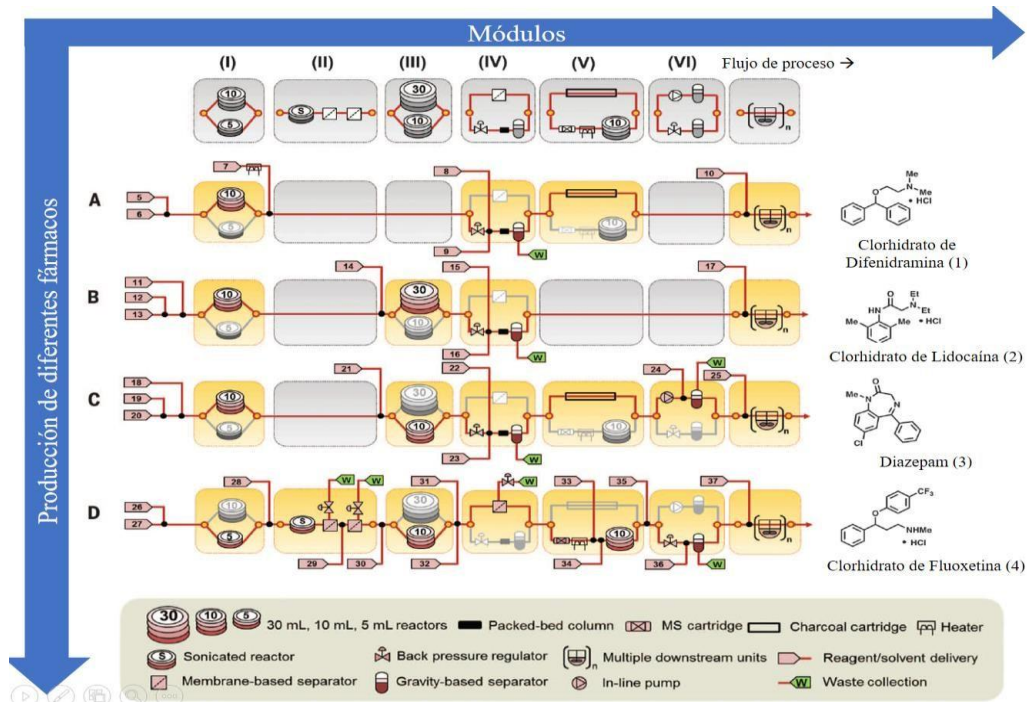
Topic See All >

47

Manufactura continua, bajo demanda, de productos farmacéuticos líquidos en un sistema compacto y reconfigurable



48



49

Ampliación del alcance para medicamentos solidos

• Diazepam & Ibuprofeno

Ayudar a mitigar la escasez de medicamentos,

Ser útil en la manufactura de fármacos y medicamentos con una vida útil corta,

Manufacturar fármacos y medicamentos de forma inmediata, basando su planeación y manufactura en la demanda, evitando costos de almacenamiento e inventario innecesario,

Mejorar la capacidad de las autoridades de salud para responder ante emergencias sanitarias, desastres naturales y otros eventos catastróficos,

Mejorar el acceso a los medicamentos necesarios en áreas desatendidas en todo el mundo



Adamo, A. B. (2016). On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science*, 352(6281), 61–

Azad, M. A. (2018). A compact, portable, re-configurable, and automated system for on-demand pharmaceutical tablet manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*, 539(1-2), 157–164.

50

50

Beneficios de la aplicación de la Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica

51

MC y QV Aplicada: Beneficios

Patrocinador	API	Beneficio
Rempex	Vaborbactam	Mejor selectividad, pureza, reproducibilidad y rendimiento; incremento en productividad
UCB	Brivaracetam	Mayor rendimiento con una huella de carbono más pequeña y menos desperdicio
SARcode	Lifitegrast	Rendimiento, pureza y reproducibilidad mejorados de una reacción criogénica
Asymchem	Crizotinib	Rendimiento, rendimiento e intensidad de masa de proceso mejorados
Alphora	Ingenol mebutate	Selectividad mejorada
Aurobindo	Valacycloir	Mejor pureza
Lilly	Baricitinib	Mejor seguridad y eficiencia

52

MC y QV Aplicada: Beneficios

No	Título	Patrocinador	Descripción	Beneficios en QV	Otros beneficios
1	Iniciativa F ³	Academia – Industria (BTS)	Plataformas modulares flexibles, con procesos continuos empleando tecnología miniaturizada.	Reducción de solventes, 30% de consumo de energía y 50% de huella de C.	Replica en escala comercial, reducción en gastos OpEx y CapEx (materias primas, costo de equipos (30%) y tiempos de reacción y proceso
2	Síntesis de API – monolactato de Prexaseritib	Eli Lilly	Optimización del proceso de síntesis mediante condiciones de manufactura continua.	Síntesis química menos peligrosa. Solventes y auxiliares más seguros. Diseño energéticamente más eficiente. Prevención de generación de desperdicios. Química inherentemente más segura que previene accidentes.	Eliminación de una operación unitaria. Exposición operacional mínima. Información del proceso en tiempo real que previene tener producto OOS. Menor costo total de equipos vs ML.
3	Hidrogenación de alta presión	Eli Lilly	Uso de reactores tubulares en serie, proceso continuo, y uso de catalizador de Iridio	Operación de bajo riesgo (Química inherentemente más segura que previene accidentes). Catálisis.	Reducción de productos intermedios. Reducción de costos.

53

MC y QV Aplicada: Beneficios

No	Título	Patrocinador	Descripción	Beneficios en QV	Otros beneficios
4	Desarrollo de una plataforma de síntesis y manufactura miniaturizada y flexible	DARPA	Plataformas flexibles, con procesos continuos empleando tecnología miniaturizada para la producción de diferentes APIs y medicamentos sólidos.	Prevención de generación de desperdicios. Economía atómica. Solventes y auxiliares más seguros. Diseño energéticamente más eficiente. Reducción de derivados. Catálisis. Análisis en tiempo real para la prevención de contaminación. Química inherentemente más segura que previene accidentes.	Aumento de la capacidad de procesamiento. Reducción del tamaño del equipo (1/40) empleado en la ML. Reducción de inventarios.
5	Química fluida para la síntesis de materiales farmacéuticos	Novartis	Síntesis con nitración electrofílica	Reducción de gases tóxicos. Química inherentemente más segura que previene accidentes. Catálisis.	Aumento del rendimiento de 32% a 85%.

54

Beneficios de la MC y la QV en la manufactura de fármacos

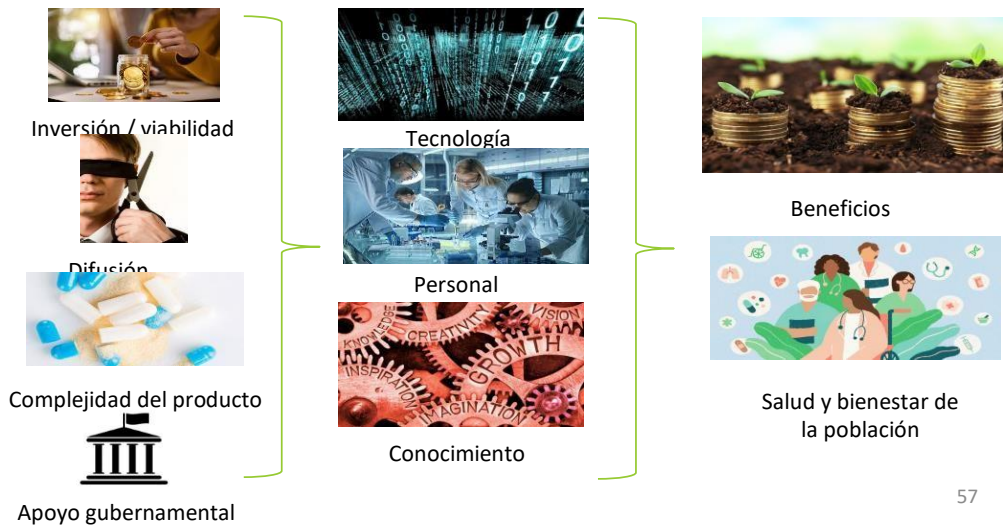


55

Conclusiones

56

Retos



57

Conclusiones

- La MC y la QV son dos enfoques que impulsan la innovación, la competitividad y la productividad.
- Convergen al buscar eficiencia en recursos (reducción de costos), reducir variabilidad y tiempo y tener procesos más limpios – en beneficio de la población.
- Las entidades regulatorias apoyan estos enfoques.
- Para su implementación es clave:
 - Entender el producto y el proceso.
 - Analizar la información y resguardarla.
 - Apoyarnos de herramientas – sensores, controladores, simuladores de procesos.
 - Implementar desde el diseño, buscar alternativas para la eficiencia y reducción de desperdicios / contaminantes – optimizar los procesos actuales.
 - Buscar que la calidad este integrada al producto desde el diseño y que su control sea en tiempo real.

Conclusiones

Existe una clara tendencia donde aumentan los procesos donde se está probando / implementando la MC y la QV en la producción de fármacos y medicamentos, las grandes empresas, los proveedores de tecnología y las autoridades que marcan la pauta se han dado cuenta de ello y de las ventajas que conllevan.

Por las características de la industria, ésta tiene un alto potencial de mejora mediante la implementación de la MC; al hacerlo prácticamente, de forma automática impulsan uno o más de los principios de la QV.

En el corto plazo se visualizan procesos donde se tengan etapas continuas combinadas con etapas por lote, a largo plazo la tendencia será que todo el proceso sea continuo (evaluación costo-beneficio). Actualmente se encuentran en proceso, investigaciones para ampliar el alcance de la MC y la QV a productos biológicos, biotecnológicos, fármacos, y formas farmacéuticas más complejas como liofilizados.

El resumen de los resultados del webinar, compartido por Erik Holderman, Producer and Program Manager de ACS Webinars® / ACS “Program-in-a-Box”™ fue el siguiente:

Buenas tardes colaboradores,

En primer lugar, me gustaría dar las gracias al I.Q. Luis Alberto Aranda Hernández por compartir su conocimiento y tiempo presentando su webinar “La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica.” La primera presentación del año tuvo un muy buen recibimiento, según la audiencia se alcanzó un **100% de satisfacción del tema y 99% de satisfacción del ponente.**

Adjunto les envío un documento con el resumen del webinar que incluye los datos importantes (satisfacción, registrantes, asistentes, visualizaciones, comentarios/preguntas, número de países) y les destaco los comentarios y sugerencias para futuros temas debajo de mi firma. Hay un comentario que en particular nos confirma que fue un gran tema y ponente, ***“Me da gusto que la Sociedad Química de México, en colaboración con American Chemical Society, seleccione un excelente ponente para impartir un seminario sobre un tema de gran actualidad, trascendencia y pertinencia.”***

Un saludo de parte de los organizadores de la serie de webinars en Español. Les deseamos mucha suerte en su vida profesional y personal. Si quieren compartir la grabación editada que esta publicado con libre acceso pueden hacerlo a través de la página web. <https://www.acs.org/acs-webinars/library/manufactura-continua-quimica-verde.html>

GRACIAS DE PARTE DEL AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Y LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO POR UN WEBINAR EMOCIONANTE

I.Q. LUIS ALBERTO ARANDA HERNÁNDEZ
PONENTE

DRA. MARIANA ORTIZ REYNOSO
MODERADORA



miércoles el 29 marzo a las 3-4pm ET / 1-2pm CT

La Manufactura Continua y la Química Verde en la Industria Farmacéutica

Coproducido con la Sociedad Química de México y C&EN

100% SATISFACCIÓN DEL TEMA SATISFACCIÓN DEL PONENTE **99%**

481 REGISTRADOS ASISTENTES **349**

78 VISUALIZACIONES DE LA GRABACIÓN

80 COMENTARIOS Y PREGUNTAS

28 PAISES PARTICIPANTES



¡Gracias por compartir su tiempo y su conocimiento durante el webinar! Estos son los datos cuantitativos que recopilamos del evento. Nos esforzamos por hacer que su experiencia como presentador sea la mejor posible, así que envíenos cómo podemos mejorar nuestro proceso. www.acswebinars.org

