



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Andreia Sofia Ribeiro Vitória

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gestão de Qualidade no contexto da Pharma 4.0” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Filipa Manuela Silvestre Brandão Estêvão, da Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e do Professor Doutor Luís Maria Marques dos Santos Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Andreia Sofia Ribeiro Vitória

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Gestão de Qualidade no contexto da Pharma 4.0” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Filipa Manuela Silvestre Brandão Estêvão, da Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e do Professor Doutor Luís Maria Marques dos Santos Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Andreia Sofia Ribeiro Vitória, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017243676, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “Gestão de Qualidade no contexto da Pharma 4.0” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de Setembro de 2022

Andreia Sofia Ribeiro Vitória

(Andreia Sofia Ribeiro Vitória)

Agradecimentos

Findada esta etapa onde vivenciei os melhores anos da minha vida apenas me resta agradecer a todos os que dela fizeram parte.

Aos meus pais, onde sem eles este objetivo nunca se concretizaria, pelo amor incondicional e dedicação que sempre me transmitiram.

À minha irmã, por todo o amor desde sempre e para sempre.

Aos meus avós e toda a minha família pelo acompanhamento constante e apoio demonstrado.

Às minhas quatro bracaraenses que apesar da distância sempre estiveram lá para mim.

À Mariana por me ter acolhido tão bem e ter sido como uma mãe para mim.

Aos meus colegas e grandes amigos de curso, Inês Mó, Inês Pais, Luísa, Luís, Bernardo, Hugo, sem vocês estes cinco anos não teriam sido iguais.

Ao Tiago, que para além de padrinho de praxe foi um amigo de todas as horas.

À Marta, por todos os momentos que partilhamos.

À minha família de praxe, por me ter proporcionado momentos inesquecíveis e me ter apoiado incondicionalmente.

Às minhas meninas da EFC/AAC, que para além de co-encenadoras foram amigas e família durante todos estes anos.

À Comissão Organizadora da Queima das Fitas, especialmente a vocês os onze, por me terem feito viver Coimbra de forma mágica.

À equipa da Farmácia Universal, por todo o apoio demonstrado.

À Dra. Ana Sofia Silva, Dra. Patrícia Teixeira Vilela e à equipa da Compliance por todo o carinho e apoio prestado.

Ao Professor Doutor Luís Maria Bimbo, pela incrível dedicação e acompanhamento durante todo este processo. Muito obrigada, professor!

A Coimbra, que terás sempre um lugar especial no coração desta estudante que tanto adorou viver-te! Até um dia, minha cidade!

Este trabalho é dedicado a todos vocês que merecem o meu mais sincero e sentido

Obrigado!

*“Coimbra...
Lembra a canção
Que um dia te cantei
És a saudade
Que nunca esquecerei”*

Balada da Despedida 2021/2022
Grupo de Fado MAIO

Índice

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução	10
Análise SWOT	12
Pontos Fortes (Strengths)	12
Flexibilidade de Horário.....	12
Localização e Condições de Espaço/Trabalho	12
Visão Geral do Papel do Farmacêutico em Farmácia Comunitária (FC)	13
Pontos Fracos (Weaknesses)	13
Reduzida Atividade de Medicamentos Manipulados	13
Erros de Stock/Pequeno Stock.....	13
Oportunidades (Opportunities)	14
Nomes comerciais.....	14
Medicamentos homeopáticos	14
Ameaças (Threats)	15
Medicamentos esgotados no mercado	15
Pandemia COVID-19	15
Casos Clínicos	16
Caso Clínico I	16
Caso Clínico II	16
Caso Clínico III	17
Caso Clínico IV	17
Caso Clínico V	18
Conclusão	19
Referências Bibliográficas	20

PARTE II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	22
------------------------------------	-----------

Introdução	23
Bluepharma e Departamento de Compliance	23
Análise SWOT	25
Pontos Fortes (Strengths)	25
Receção e acolhimento na empresa.....	25
Equipa e confiança da mesma no estagiário.....	25
Plano de formações.....	26
Metodologia <i>Kaizen</i>	26
Pontos Fracos (Weaknesses)	26
Duração do estágio.....	26
Oportunidades (Opportunities)	27
Papel do farmacêutico na indústria farmacêutica	27
Contacto com realidades externas à Europa.....	27
Desenvolvimento de <i>soft skills</i>	27
Ameaças (Threats)	28
Pandemia de COVID-19	28
Constante atualização regulamentar	28
Conclusão	29
Referências Bibliográficas	30

PARTE III: Gestão de Qualidade no contexto da Pharma 4.0

Lista de Abreviaturas	32
Glossário	33
Resumo	34
Abstract	35
Introdução	36
Indústria 4.0	37
O que é e como se caracteriza a Indústria 4.0	37
Tecnologias da Indústria 4.0	39
Adaptação de Indústria 4.0 para Pharma 4.0	41

Tecnologias e Avanços que capacitam a Pharma 4.0 e integram na cadeia de valor.....	46
Internet de Coisas (IdC).....	47
Identificação por radiofrequência (IRF)	48
Inteligência Artificial (IA).....	49
Aprendizagem das máquinas (AM)	49
Redes neurais artificiais (RNA).....	50
Robótica	51
Gêmeos Digitais	51
Impressão 3D.....	52
Realidade Aumentada (RA)	53
Tecnologias Analíticas de Processo (TAP)	53
Qualidade Programada (QP).....	53
Desenho Experimental (DE).....	54
O papel do Fabrico Inteligente (FI) na Pharma 4.0	55
O papel das Tecnologias Analíticas de Processo (TAP) na Pharma 4.0.....	56
As ferramentas de informação usadas ou a ser implementadas na implementação da Pharma 4.0	58
Novas abordagens à Gestão de Qualidade no contexto Pharma 4.0	60
Análise Crítica.....	63
Conclusão.....	65
Bibliografia.....	66

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária Farmácia Universal

Estágio orientado por
Dra. Filipa Manuela Silvestre Brandão Estêvão

Abreviaturas

FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FU	Farmácia Universal
IU	Infeção Urinária
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
SA	Substância Ativa

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina no Estágio Curricular, o qual proporciona, aos estudantes, a realização de um estágio formativo na área de Farmácia Comunitária (FC), onde devem experienciar e colocar em prática todo o conhecimento adquirido nos anos transatos.

Em Portugal, os farmacêuticos trabalham como profissionais desde o século XV. Originalmente eram conhecidos como boticários e o seu principal objetivo era preparar de forma oficial medicamentos ou substâncias medicamentosas. Por esta razão, até há cerca de 10 anos, as farmácias eram designadas de Farmácias de Oficina.

O trabalho do farmacêutico passou gradualmente a focalizar-se mais na população, com serviços de apoio a ser desenvolvidos especificamente para aqueles que a farmácia “acolhia”. E com isto, a denominação converte-se para FC.¹

Atualmente, o leque de atividades praticadas pelo farmacêutico comunitário é amplo. De facto, esta amplitude dever-se-á à elevada competência académica por parte do especialista do medicamento, mas também graças à elevada densidade geográfica de farmácias em Portugal.

Todos estes pontos convergem no facto do farmacêutico comunitário/ a farmácia comunitária ser uma das primeiras linhas de contacto com o doente e em muitos locais as únicas consideradas acessíveis aos mesmos. Através de aconselhamento farmacêutico consegue evitar deslocações por parte da população a unidades de saúde distantes e solucionar de forma rápida e prática problemas minor de saúde.

Por outro lado, o farmacêutico comunitário tem um importante papel na educação e promoção da Saúde na população que o rodeia. Grande exemplo disso foi e é, o constatado durante a pandemia de COVID-19 onde nas FC os utentes se dirigiam para obter informações acerca da postura na proteção individual, legislação aplicável no momento devido à doença, etc.

Com tudo o que foi supramencionado poderá afirmar-se que o Farmacêutico Comunitário alberga uma multidisciplinaridade de conhecimentos, sendo o braço direito da Saúde Pública e por isso a verdadeira essência do que é ser farmacêutico. Desta forma seria impossível um estudante de Ciências Farmacêuticas concluir a sua formação académica sem experienciar o que é verdadeiramente ser farmacêutico.

Posto isto, neste relatório e através de uma análise SWOT, pretendo expor pontos positivos, negativos, as oportunidades e ameaças relativos às experiências recolhidas durante o meu estágio em FC realizado na Farmácia Universal (FU) localizada na Praça 8 de Maio em plena ágora da cidade de Coimbra de abril a agosto de 2022.

A FU apresenta-se, assim, como marco histórico da vida cidadina da comunidade conimbricense cuja presença física acompanhou vivências empíricas dos munícipes que usufruíram, ao longo dos vários anos, da baixa Coimbrã, denotando, de igual modo, uma transmutação de significado para a cronografia do local. Situa-se na Praça 8 de Maio, em posição frontal à Câmara Municipal de Coimbra e rodeada de comércio tradicional. Tendo sido adquirida pela atual gestão em 2014, a FU conta com uma equipa de cinco farmacêuticos, enumerando por ordem alfabética, Dr. Carlos Antunes, Dra. Filipa Estevão, Dra. Gilda Marques, Dr. Pedro Baptista (Diretor Técnico) e Dra. Sofia Ferreira.

Análise SWOT

Pontos Fortes (Strengths)

Flexibilidade de Horário

A FU dispõe de um horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 8h às 19h e sábados das 8h às 13h. Dentro deste horário, que até possa parecer limitado foi-me permitida a escolha do horário que eu considerasse mais pertinente. Esta gestão permitiu-me finalizar o estágio no tempo devido e simultaneamente coordená-lo com as minhas atividades extracurriculares.

Localização e Condições de Espaço/Trabalho

A localização permitiu-me lidar com um heterogéneo rol de utentes, desde idosos polimedicados, muitos deles fidelizados à farmácia, a turistas provenientes dos mais variados países até habitantes de regiões circundantes à cidade de Coimbra que simplesmente por lá passavam após consultas de especialidade nos variados consultórios da baixa Coimbrã.

Desta forma, o estágio na FU proporcionou-me um contacto direto com um variadíssimo leque de utentes que me permitiu alargar o meu conhecimento e aptidões em matérias como estratégias de comunicação interpessoal, aconselhamento farmacêutico variado e até mesmo na prática da língua inglesa.

Mostrou-me igualmente o quão a fidelização de utentes pode ser benéfica para a provisão de melhores e mais personalizados cuidados de saúde e aconselhamento terapêutico.

Por outro lado, e não menos importante, o facto de a FU ter sido remodelada há cerca de 2 anos proporciona condições de trabalho que facilitam o dia-a-dia, onde gostaria de salientar a presença do Robot ROWA Vmax e do sistema cashguard.

Visão Geral do Papel do Farmacêutico em Farmácia Comunitária (FC)

A minha experiência em FC permitiu-me experienciar/assistir aos variadíssimos âmbitos onde o farmacêutico coloca o seu cunho.

Iniciei o meu percurso com a receção de encomendas e progressivamente fui-me ambientando a outras funções desde armazenamento de medicamentos, realização de notas de devolução, testes antigénio para o SARS-CoV-2, até ao culminar do que considero ser a profissão farmacêutica, o atendimento ao público. Nesta última função foi quando me deparei pela primeira vez com a realidade do farmacêutico como agente da saúde pública e promotor do correto uso do medicamento.

Pontos Fracos (*Weaknesses*)

Reduzida Atividade de Medicamentos Manipulados

No que toca à elaboração de medicamentos manipulados a FU apresenta uma baixa atividade neste domínio. Salienta-se que é uma atividade de baixo fluxo a nível geral/nacional devido ao desuso destes medicamentos apenas sendo prescritos em casos muito pontuais atualmente. No entanto, apresentava alguma curiosidade a nível pessoal de experienciar o dia-a-dia da elaboração dos mesmos, pois na FFUC contactei com várias disciplinas que me despertaram alguma curiosidade na área.

Erros de Stock/Pequeno Stock

Durante alguns atendimentos que realizei constatei que o stock mencionado informaticamente não coincidia com o que efetivamente existia na farmácia no momento. Um pequeno erro a nível informático que através de discussão com colegas a estagiar noutros locais verifiquei ser transversal a todas as farmácias, numas com maior gravidade do que noutras.

Por outro lado, noutros atendimentos foi-me solicitado medicamentos não pertencentes ao stock da FU infelizmente porque nenhuma farmácia consegue ter todos

os medicamentos de todos os laboratórios e a FU em específico não tem um espaço de armazenamento muito grande.

Tanto um problema como o outro eram muitas vezes solucionados com uma pequena deslocação à restantes farmácias do mesmo proprietário buscar os medicamentos ou fazendo encomenda instantânea.

Oportunidades (*Opportunities*)

Nomes comerciais

Uma das oportunidades que o estágio em FC oferece, é a associação das terminologias de substâncias ativas (SA) com os nomes comerciais, uma vez que em grande parte do meu percurso académico foram somente utilizadas as denominações de SA para consolidação de conceitos.

Assim sendo, um dos métodos mais rápidos e eficientes para aprender e associar os nomes comerciais, é contactando com os medicamentos das diferentes marcas todos os dias, o que acontece em ambiente de farmácia de oficina.

Medicamentos homeopáticos

A FU propõe-se a realizar encomendas de uma farmácia situada em Lisboa especializada em manipulação de produtos homeopáticos, a pedido dos utentes e de acordo com as prescrições que possuem.

Os medicamentos homeopáticos integram um mercado ainda pouco explorado e, portanto, este serviço acresce valor à farmácia que o possua. É consequentemente uma prova de que uma farmácia deve reinventar-se e adaptar-se ao seu público, suprimindo as necessidades dos seus utentes.

Ameaças (*Threats*)

Medicamentos esgotados no mercado

No decorrer do meu estágio em FC, alguns medicamentos de grande rotação encontravam-se totalmente esgotados ou com distribuições muito escassas a nível dos armazenistas nacionais, como é o caso das Ozempic®. Esta situação, transforma-se numa ameaça no sentido em que por vezes se tornava impossível aviar a receita de forma completa por falta de medicamentos. Nestas circunstâncias, a farmácia não tem qualquer poder sobre o stock do medicamento, o que obriga os utentes a deslocar-se a outras farmácias, onde provavelmente irão receber a mesma informação, ficando assim o seu plano terapêutico comprometido.

Pandemia COVID-19

Apesar de já considerada por muitos ultrapassada, a pandemia de COVID-19 fez-se sentir no decorrer de todo o meu estágio em FC. Os acrílicos nos balcões de atendimento, as desinfecções, o uso constante de máscara, revelaram-se prejudiciais em alguns atendimentos na medida em que não só nos afastava fisicamente do utente, como tornava impercetível a compreensão e interpretação do que ambos, utente e farmacêutico, tentavam comunicar, afetando negativamente o ato de aconselhamento farmacêutico.

Casos Clínicos

Caso Clínico I

Um utente do sexo masculino com 37 anos dirigiu-se à FU referindo ter o nariz congestionado e devido a isso estar-se-ia a automedicar com Sinutab® II e Vibrocil® spray concomitantemente sem quaisquer melhoras. Imediatamente, tentei perceber se apresentava outro tipo de sintomatologia (dores de cabeça, febre, dores no corpo, etc) do qual apenas referiu sentir a cabeça mais pesada na zona ocular.

Tendo por base a junção de fatores, aconselhei o utente a reforçar a limpeza nasal com uma água hipertónica duas vezes por dia até aliviar o congestionamento que apresentava e suspender a toma de Sinutab® II com Vibrocil® spray simultaneamente. Como o Sinutab® II e o Vibrocil® spray têm na sua constituição princípios ativos pertencentes à mesma família, sugeri-lhe tomar apenas Paracetamol 500 mg para as dores de cabeça e Vibrocil Actilong®, 2 pulverizações por narina em 3 vezes ao dia.

Se não apresentar diminuição de sintomas até 5 dias, deve dirigir-se ao médico.

Caso Clínico II

Uma utente com cerca de 60 anos do sexo feminino procura a FU de modo a obter ajuda para tratar as hemorroidas e menciona ser um transtorno frequente o aparecimento deste problema. Após a realização de algumas questões de entre elas: se costuma ter muitas dores ao defecar e se ocorre aparecimento de sangue nas fezes, apresento algumas medidas não farmacológicas à paciente.

Aconselho a alteração da sua alimentação, introduzindo mais fibras e ingerindo mais água, tentar movimentar-se mais, reduzindo o tempo que está sentada. Cedo-lhe ainda uma pomada Faktu® para aplicação na zona afetada de modo a reduzir o desconforto descrito pela senhora, ressaltando que caso não haja melhorias deve ir ao médico.

Caso Clínico III

Uma utente, do sexo feminino com 28 anos, dirige-se à FU devido à suspeita de estar com início de uma infeção urinária (IU). Afirmou sentir desconforto ao urinar, sintoma que já sentiu outrora, aquando de um diagnóstico de IU e devido a isso procurava um antibiótico, dado que teria demonstrado ser muito eficaz na infeção passada. Interroguei, então, a utente se, apesar do desconforto afirmado, sentia também dor ao urinar ou se se tinha apercebido da presença de sangue na urina, ao qual respondeu que sentia apenas o desconforto anteriormente referido, nunca se tendo apercebido da presença de sangue, mas que queria levar o antibiótico de forma a evitar precisamente isso.

Posto isto, comecei por explicar à utente que não podia dispensar qualquer antibiótico sem existência de prescrição médica, visto tratar-se de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM). Em alternativa e tendo por base a sintomatologia da mesma, aconselhei à utente RoterCysti®, um medicamento tradicional à base de plantas que pretende reduzir sintomas associados a infeções urinárias ligeiras, com reforço de ingestão de líquidos e cuidados gerais de higiene íntima regulares, frisando que a mesma deverá consultar um médico caso a situação agrave.

Caso Clínico IV

Um utente, com cerca de 50 anos, do sexo masculino dirige-se à farmácia e solicita uma embalagem de Imodium®, referindo encontrar-se com diarreia. Iniciei por inquirir o utente acerca da duração do seu problema, ao que o mesmo respondeu perdurar há cerca de três dias. Na tentativa de perceber a origem da diarreia, questionei se apresentava algum outro sintoma associado, tal como febre, náuseas, vômitos, dores abdominais intensas ou presença de sangue ou muco nas fezes, ao qual este responde afirmando que não e reforçando que não tinha ingerido nada “fora do normal” nos dias que antecederam o surgimento da diarreia. Quando questionado se iniciara a toma de algum medicamento recentemente, este refere que iniciou antibiótico (amoxicilina + ácido clavulânico) há cerca de 3 dias.

Após esta informação, comecei por transmitir à utente que a origem da diarreia poderia estar na toma do referido antibiótico, pelo que o bloqueio da diarreia através da toma de um antidiarreico, como o Imodium®, não seria o mais aconselhável. Posto isto, sugeri ao utente a toma de UL-250® de forma a normalizar a flora intestinal em junção com o antibiótico até ao fim do tratamento.

Caso Clínico V

Uma utente, com cerca de 40 anos, do sexo feminino dirigiu-se à Farmácia com queixas de tosse seca, pedindo aconselhamento para o seu alívio. Questionei há quanto tempo perdurava a tosse, no qual me respondeu que a mesma já durava há aproximadamente quatro dias e que piorava durante o período da noite. Posto isto, perguntei se iniciou alguma medicação recentemente ou se sofria de alguma patologia crónica. Perante respostas negativas, questionei se havia mais sintomatologia associada, nomeadamente febre ou dor de garganta, obtendo mais uma vez resposta negativa.

Tendo por base as informações recolhidas, aconselhei a toma de Bisoltussin®, um xarope antitussivo para tratamento da tosse seca e irritativa. Em caso de persistência da mesma por um período superior a duas semanas após o início da toma do xarope, aconselhei que consultasse um médico.

Conclusão

Após a finalização do meu estágio curricular em FC, consegui perceber a importância do farmacêutico na prestação de serviços de saúde pública de qualidade. O farmacêutico representa a primeira linha de apoio à população, as pessoas recorrem à FC quando têm sintomas, dúvidas acerca dos seus tratamentos, quando procuram soluções para um determinado problema ou até mesmo, no caso de muitos idosos, simplesmente conversarem.

Ao longo do meu estágio na FU pude experienciar um grande conjunto de tarefas do dia-a-dia numa FC e consolidar os conhecimentos adquiridos dos últimos cinco anos de formação académica, tudo isto, fez-me crescer a nível profissional e também pessoal. Este estágio permitiu-me perceber que o farmacêutico comunitário deve manter ao longo da sua carreira uma postura eticamente correta e procurar manter os seus conhecimentos atualizados, pois vivemos numa sociedade que, por ter fácil acesso à informação, está também cada vez mais informada. O meu estágio permitiu-me ainda entender a importância da comunicação durante o ato Farmacêutico, pois é essencial o esclarecimento de todas as dúvidas do utente no momento da dispensa de um medicamento.

Assim, estes quatro meses permitiram-me comprovar a importância do farmacêutico e do ato farmacêutico como agente promotor de saúde e bem-estar, responsável pela educação da população relativamente ao medicamento e ao uso racional do mesmo.

Referências Bibliográficas

1. **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Em linha] [Consult. 19 jul. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>>.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

Estágio orientado por
Dra. Ana Sofia Francisco da Silva

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	<i>Annual Reports</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RH	Recursos Humanos

Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) faculta aos seus estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a possibilidade de realizar um Estágio Curricular, no decorrer do 5.º Ano, noutras áreas do medicamento para além de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. Esta oportunidade constitui valor acrescido à formação académica dos estudantes do MICF, possibilitando uma aprimorada perceção das possíveis saídas profissionais que a referida formação superior dispõe e a assimilação de um variadíssimo leque de competências.

Nesta sequência, e com o objetivo de complementar a minha formação académica, adquirir uma maior diversidade de conhecimentos e experiências, decidi realizar um estágio curricular em indústria farmacêutica. Após um processo de candidatura e posterior seleção por entrevista, integrei o Departamento de *Compliance* da Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. De janeiro a março de 2022 fui orientada pela Dra. Ana Sofia Francisco da Silva e sob a tutela da Dra. Patrícia Carneiro Teixeira Vilela em regime totalmente remoto, cerca de dois terços do período de estágio, e regime misto (teletrabalho e trabalho presencial), no terço temporal final.

O presente relatório de estágio observa numa contextualização sobre da Bluepharma empresa, nomeadamente no Departamento de *Compliance*, apresentando-se na forma de análise SWOT (pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças) e culmina numa breve interpretação conclusiva, ilativa do balanço global deste estágio.

Bluepharma e Departamento de *Compliance*

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica portuguesa, com sede em São Martinho do Bispo, Coimbra. Iniciou a sua atividade em fevereiro de 2001, após a aquisição de uma unidade industrial pertencente à multinacional Bayer¹. A atividade da Bluepharma incide sobre toda a cadeia de valor do medicamento, desenvolvendo-se maioritariamente em três grandes áreas: a produção de medicamentos próprios e para terceiros (essencialmente formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas e comprimidos); a investigação, o desenvolvimento e o registo de medicamentos; e a comercialização de medicamentos genéricos².

No que toca ao Departamento de *Compliance*, tal como o nome infere, visa a conformidade com a legislação e normas em vigor. Sendo a *European Medicines Agency* (EMA) a autoridade reguladora do medicamento no âmbito europeu, as indústrias farmacêuticas aí inseridas devem reger-se pelas normas impostas à sua prática. Esta regulamentação permite garantir a segurança, a qualidade, a eficácia dos medicamentos quando comercializados e a minimização dos riscos para os doentes, tornando este departamento a força motriz da estabilidade e sucesso da empresa farmacêutica³.

Durante cerca de três meses estagiei no Departamento de *Compliance*, instaurado em 2020 devido a uma reestruturação da empresa, fazendo este parte da Unidade de Qualidade e *Compliance*, que por sua vez, é constituído por colaboradores provenientes do Departamento de Assuntos Regulamentares e do Departamento de Qualidade. A equipa está dividida em subgrupos de trabalho especializado como o grupo do Produto/Regulamentar (onde me inseri), o grupo da Documentação e o grupo dos Materiais. A minha formação e ação incidiram na manutenção de dossier após a autorização de introdução no mercado (AIM). Aqui, entre outras atividades, verifica-se o impacto regulamentar que a documentação de Fabrico e Analítica pode ter no lançamento de um medicamento para o mercado ou na manutenção de um dossier de AIM, que pode traduzir, em última instância, numa alteração regulamentar aos termos de AIM.

Inicialmente familiarizei-me com a documentação necessária para a manutenção de um dossier de AIM no mercado baseada na análise de literatura e posterior elaboração de uma base de dados (em formato Excel) com vista à atualização desta mesma documentação no repositório da Bluepharma. Apoiei igualmente na elaboração de *Annual Reports (AR)* com a função de proceder à manutenção regulamentar de medicamentos aprovados na *Food and Drug Administration (FDA)* a par dos prévios conhecimentos adquiridos relativamente à manutenção na EMA, onde o Departamento de *Compliance* da Bluepharma procede à manutenção dos seus dossiers e dos seus clientes.

Análise SWOT

Pontos Fortes (*Strengths*)

Receção e acolhimento na empresa

O estágio iniciou-se com uma receção em janeiro na sede da Bluepharma, em S. Martinho do Bispo, por parte do Departamento dos Recursos Humanos (RH). Foi-me proporcionado, tal como aos restantes estagiários desse trimestre, uma sessão de apresentação da organização da empresa e das funções desempenhadas, de forma geral, por cada departamento.

Infelizmente, dadas as contingências proporcionadas pela pandemia de COVID-19, não foi possível a realização da habitual visita às instalações da empresa. No final da receção, foi atribuído a cada estagiário um tutor com a função de o acompanhar na sua fase inicial e de o ajudar em questões do dia a dia que pudessem surgir, mas também com o fornecimento do material informático necessário para a execução das funções no decorrer do estágio.

Equipa e confiança da mesma no estagiário

Atualmente, a equipa do Departamento de *Compliance* é composta por vários colaboradores integrados nos seus respetivos grupos de trabalho, como foi supramencionado. No geral, a equipa é bastante jovem, muito competente, qualificada, profissional e com um elevado espírito de companheirismo para com os restantes elementos. Estas qualidades, aliadas à disponibilidade e preocupação que sempre prestaram para o esclarecimento das minhas dúvidas, quer presencialmente, quer em teletrabalho, facilitaram, naturalmente, as funções que desempenhei durante o meu estágio e a aquisição de novos conhecimentos.

Num outro âmbito gostaria de salientar o sentido de confiança sentido no desempenho das minhas funções. Só assim foi possível ter desenvolvido competências de trabalho e de resolução de problemas de forma crítica e autónoma, cumprindo, com sucesso, as tarefas a mim destinadas.

Plano de formações

As formações proporcionadas pela Bluepharma durante o meu período de estágio foram, sem dúvida, uma grande mais-valia e, por isso, considero um dos principais pontos fortes de toda esta experiência.

Para além das formações iniciais de carácter transversal a todos os departamentos, dirigidas aos novos colaboradores com o objetivo de dar a conhecer as políticas e o funcionamento geral da empresa, tive também a oportunidade de assistir a formações focadas na área da *compliance* e regulamentação, que me permitiram adquirir novos conhecimentos e, ao mesmo tempo, consolidar alguns conceitos já transmitidos nas unidades curriculares de “Assuntos Regulamentares do Medicamento” e “Gestão de Processos Regulamentares”.

Metodologia Kaizen

Na Bluepharma, é adotada a metodologia *Kaizen*, que visa a melhoria contínua. No caso concreto da indústria farmacêutica, alguns desafios prendem-se com o aumento da produtividade, da qualidade, da eficiência, da otimização de processos e da eliminação de ações que não possuam valor acrescentado ao medicamento. Este conceito é atualmente transversal a todas as áreas e departamentos da Bluepharma.

No caso em concreto do Departamento de *Compliance*, é colocada em prática de forma muito séria e concisa com a realização diária, geralmente da parte da manhã, destas reuniões de *Kaizen*.

Pontos Fracos (Weaknesses)

Duração do estágio

Terminada esta experiência concluo com o sentimento de que apenas três meses de estágio foram insuficientes pois acabaram por servir apenas como uma breve consciencialização acerca das várias atividades desempenhadas na indústria farmacêutica e como estas se encontram interligadas nos vários departamentos.

Apesar de todo o conhecimento adquirido, considero a duração do estágio um entrave à atribuição de mais autonomia e maior responsabilidade como parte integrante da equipa, que se traduziu num aspeto limitante, na medida em que impossibilitou a realização de tarefas, absorção de conhecimentos e conceitos que fazem parte do dia-a-dia do Departamento de *Compliance* e que em apenas três meses impossibilitam a sua total experientiação.

Oportunidades (*Opportunities*)

Papel do farmacêutico na indústria farmacêutica

Durante o meu percurso académico foi exposto em várias unidades curriculares a possibilidade de seguimento de carreira no ramo da indústria farmacêutica. Com este estágio na Bluepharma consegui vislumbrar a realidade deste setor que em nada coincidia com a minha ideia preconcebida. Consegui ter uma melhor perceção da forma como uma empresa farmacêutica se organiza e em que locais o farmacêutico está inserido.

Contacto com realidades externas à Europa

O facto de ter contribuído com a elaboração de AR para a FDA por exemplo, permitiu-me ficar a conhecer um pouco daquilo que é a realidade internacional, e que até então desconhecia, uma vez que a unidade curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento” se concentra maioritariamente em procedimentos de registo e requisitos a nível europeu.

Desenvolvimento de *soft skills*

Nas atividades realizadas durante o meu estágio utilizei algumas ferramentas como foi o caso do *Microsoft Word*, *Microsoft Excel* e do *Microsoft Teams*. Para essas mesmas funções desempenhadas, foi necessária, muitas vezes, consultar vários ficheiros Excel presentes na plataforma comum da Bluepharma, o que me permitiu consolidar competências na sua utilização, bem como interpretar a informação aí organizada e

sistematizada. Esta consulta foi essencial, também, para a elaboração do excel supramencionado e dos AR em *Microsoft Word*. Diariamente, o *Microsoft Teams* era utilizado para comunicações intra e interdepartamentais da Bluepharma e realização de reuniões, essencialmente no período de teletrabalho.

Ameaças (*Threats*)

Pandemia de COVID-19

Infelizmente devido à pandemia de COVID-19, grande parte do meu estágio foi realizado em formato exclusivamente de teletrabalho, algo que creio ter condicionado parcialmente a minha aprendizagem e o alcance aos colegas do departamento, mas também a percepção do funcionamento no dia-a-dia da empresa como um todo.

Constante atualização regulamentar

No decorrer do meu estágio confrontei-me com a necessidade departamental de realizar uma constante pesquisa em busca de novas alterações nos requisitos e normas exigidos à Bluepharma. A atualização frequente das normas disponibilizadas pelas autoridades regulamentares implica uma constante atualização e adaptação de todos os departamentos, e, em particular da *Compliance*, de forma a dar resposta às exigências impostas, sem comprometer o registo do medicamento.

Conclusão

A indústria farmacêutica constitui um elemento fulcral no que é ser-se farmacêutico e no fornecimento do veículo promotor da saúde pública, o medicamento. Após a experiência deste estágio contrapôs a ideia predefinida que tinha do setor e, neste momento, é-me concebível perceber de forma mais clara, as possíveis carreiras profissionais a seguir numa empresa farmacêutica.

No que toca ao setor regulamentar do Departamento de *Compliance*, compreendo, presentemente, a exigência de um vasto leque de conhecimentos multidisciplinares, rigor, capacidade analítica e espírito crítico, para além de uma complementar atualização e adaptação constantes, características estas que tornam esta área um desafio diário fortemente estimulante.

Referências Bibliográficas

1. **História | Bluepharma** - [Em linha] [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.bluepharma.pt/about-history.php>.
2. **Quem somos | Bluepharma** - [Em linha] [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.bluepharma.pt/about-us.php>.
3. **Compliance: Overview | European Medicines Agency** - [Em linha] [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/compliance-overview>.

PARTE III

Gestão de Qualidade no contexto da Pharma 4.0

Monografia orientada por
Prof. Doutor Luís Maria Marques dos Santos Bimbo

Lista de Abreviaturas

ACQ	Atributos críticos de qualidade
AM	Aprendizagem das máquinas
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CDF	Cadeia de Distribuição Farmacêutica
DE	Desenho Experimental
FDA	Food and Drug Administration (US)
FI	Fabrico Inteligente
IA	Inteligência Artificial
IdC	Internet das Coisas
IRF	Identificação por Radiofrequência
ISPE	Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica
PCP	Parâmetros Críticos de Processo
QP	Qualidade Programada
RA	Realidade Aumentada
RAMI 4.0	Modelo de Referência para Arquitetura da Indústria 4.0
RNA	Redes neurais artificiais
SRSF	Sensores de rede sem fios
TAP	Tecnologias Analíticas de Processo

Glossário

ICH Q8 – Guideline da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativa ao desenvolvimento farmacêutico

ICH Q10 – Guideline da Agência Europeia do Medicamento (EMA) relativa ao sistema de qualidade farmacêutico

Acatech – Academia Alemã de Ciências e Engenharia

Ambiente Sandbox – ambiente de teste separado do ambiente de produção

Resumo

Indústria 4.0 refere-se à quarta revolução industrial que reúne tecnologias em rápida evolução, como a Internet das Coisas, Inteligência Artificial, robótica e computação avançada para mudar drasticamente o panorama do fabrico industrial.

No contexto da indústria farmacêutica, requer a integração de fontes de dados internas e externas para permitir uma capacidade de resposta em tempo real sem precedentes, monitorização, controlo e previsão. O resultado é um ecossistema bem controlado, interligado, digitalizado e uma cadeia de maior valor farmacêutico para o fabricante. Estratégias atuais e emergentes, como a utilização de sistemas de produção contínua e Tecnologias Analíticas de Processo, possibilitam a criação de um ambiente adequado para a adoção de novas tecnologias na indústria farmacêutica.

O advento do Fabrico Inteligente nas indústrias de processo químico é uma manifestação de mudanças culturais e de mentalidade na utilização dos avanços tecnológicos em comunicação e tecnologia da informação para inteligência de fabrico, com base em décadas de progresso na engenharia de sistemas de processo. A implementação de tecnologias adaptativas e inovadoras da revolução da Indústria 4.0 levará ao estabelecimento de processos de produção mais robustos e ágeis, caracterizados por menos interrupções e defeitos, com níveis de Gestão de Qualidade mais elevados para as empresas farmacêuticas.

Posto isto, o objetivo deste projeto é então realizar uma pesquisa sobre as novas abordagens da Qualidade no contexto da Pharma 4.0 e como estas novas ferramentas podem agilizar processos na indústria farmacêutica e auxiliar na implementação de novas práticas de Qualidade.

Palavras-chave: Indústria 4.0; Pharma 4.0; Digitalização; Informação; Qualidade

Abstract

Industry 4.0 refers to the fourth industrial revolution that brings together rapidly evolving technologies such as the Internet of Things, Artificial Intelligence, robotics and advanced computing to dramatically change the manufacturing landscape. In the context of the pharmaceutical industry, it requires the integration of internal and external data sources to enable unprecedented real-time responsiveness, monitoring, control and prediction. The result is a well-controlled, connected and digitised ecosystem and an improved pharmaceutical value chain for the manufacturer. Current and emerging strategies, such as the use of continuous manufacturing systems and Process Analytical Technologies, enable the creation of a suitable environment for the adoption of new technologies in the pharmaceutical industry.

The advent of Smart Manufacture in chemical processing industries is a manifestation of such cultural and mindset changes in the use of technological advances in communication and information technology for manufacturing intelligence, building on decades of progress in process systems engineering. The implementation of adaptive and innovative technologies of the Industry 4.0 revolution will lead to the establishment of more robust and agile production processes, characterised by fewer interruptions and defects, with higher levels of quality management for pharmaceutical companies.

Thus, the aim of this project is then to conduct research on new approaches to Quality in the context of Pharma 4.0 and how these new tools can streamline processes in the pharmaceutical industry and assist in the implementation of new Quality practices.

Keywords: Industry 4.0; Pharma 4.0; Digitalization; Information; Quality

Introdução

O setor industrial já se deparou com inúmeras alterações, desde o desenvolvimento de máquinas a vapor até ao atual paradigma, a quarta revolução industrial. A indústria 4.0 alicerça-se em pressupostos como a digitalização em massa e a análise de grandes volumes de dados com a utilização de tecnologias como Internet das coisas (IdC), inteligência artificial (IA), robótica, e computação avançada. Este conceito traz um novo modelo à produção industrial com a convicção no uso de sistemas de produção integrados, auto-organizados e autónomos.

Apesar dos desafios que possam estar associados, tanto a nível técnico, como logístico ou regulamentar, as empresas farmacêuticas podem beneficiar em larga escala com esta atualização quer em parâmetros como a produtividade, segurança no fabrico, flexibilidade, agilidade, desperdícios, mas também e de elevada relevância, a Qualidade¹. Com base nisso, a Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica criou um modelo para operar este novo conceito industrial no setor farmacêutico. Insere elementos desde a cultura da empresa, recursos, sistemas de informação e organização.

A emergência de saúde pública COVID-19 destacou a necessidade de novas tecnologias de fabrico que permitam responder à crescente procura de medicamentos e, concomitantemente, reduzir a dependência da intervenção humana. Por exemplo, operações automatizadas e baseadas em robótica afiguram-se como necessárias face aos desafios que limitam o trabalho humano na proximidade de outros. Neste ponto surge o conceito de Fabrico Inteligente (FI) que visa uma produção autónoma em massa de medicamentos, com base em tecnologias de IA.

Em paralelo com os avanços impulsionados pela Pharma 4.0, a qualidade do medicamento pode melhorar e nunca deverá ser esquecida. A quarta revolução industrial nas empresas farmacêuticas dispõem de novas tecnologias, como por exemplo as tecnologias analíticas de processo (TAP) que garantem um controlo de qualidade contínuo e mais eficaz.

Neste documento descreve-se uma visão do futuro da Gestão de Qualidade na indústria farmacêutica, alicerçada no paradigma da Indústria 4.0 e das suas tecnologias, em que os desafios de fabrico, potencial regulador, técnico e logístico serão abordados para que o valor da Indústria 4.0 seja aparente.

Indústria 4.0

O que é e como se caracteriza a Indústria 4.0

O termo Indústria 4.0 refere-se à quarta revolução industrial que congrega tecnologias em rápida expansão, tais como a IdC, IA, robótica e computação para mudar drasticamente o cenário do fabrico industrial.

A Indústria 4.0 é caracterizada por uma profunda integração, digitalização, automação, autonomia e auto-organização. O que a hoje se chama Indústria 1.0 iniciou-se com o advento da revolução industrial na Grã-Bretanha no século XVIII, em que o fabrico de bens passou da manufatura artesanal, inteiramente dependente da mão-de-obra humana, para a produção com base em meios mecanizados, nomeadamente fazendo uso de motores a vapor e água como fonte de energia. Estes avanços permitiram que o trabalho pudesse começar a ser feito de forma agendada e a produção feita de forma mais rápida e repetível.

Posteriormente, entre 1870 e 1949, assistimos à adoção maciça da energia elétrica nas unidades de produção o que levou à possibilidade de produção em massa, da padronização de métodos e da Gestão da Qualidade. Esta foi a segunda revolução industrial (também chamada Indústria 2.0) que nos trouxe também as economias de escala e elevada capacidade de produção. Após a segunda guerra mundial e até 1969, surgiu a revolução digital (também chamada Indústria 3.0) que se iniciou com a automação industrial em larga escala e com a integração de sistemas mecânicos e eletrónicos fazendo uso de tecnologias de informação.

Com a revolução digital surge também o controlo da qualidade e o planeamento da produção com base na procura. Aqui passamos de um contexto de identificação de não-conformidades nos produtos, típico da Indústria 3.0, para um contexto de prevenção e eliminação das não-conformidades. Com o aparecimento da Indústria 4.0, pela primeira vez propalada numa feira de negócios em 2011 na cidade Hannover (Alemanha)^{2,3,4}, os setores industriais preparam-se inexoravelmente para a automação e digitalização de tarefas complexas ao longo da cadeia de valor e uma produção mais ágil e flexível (Figura 1).

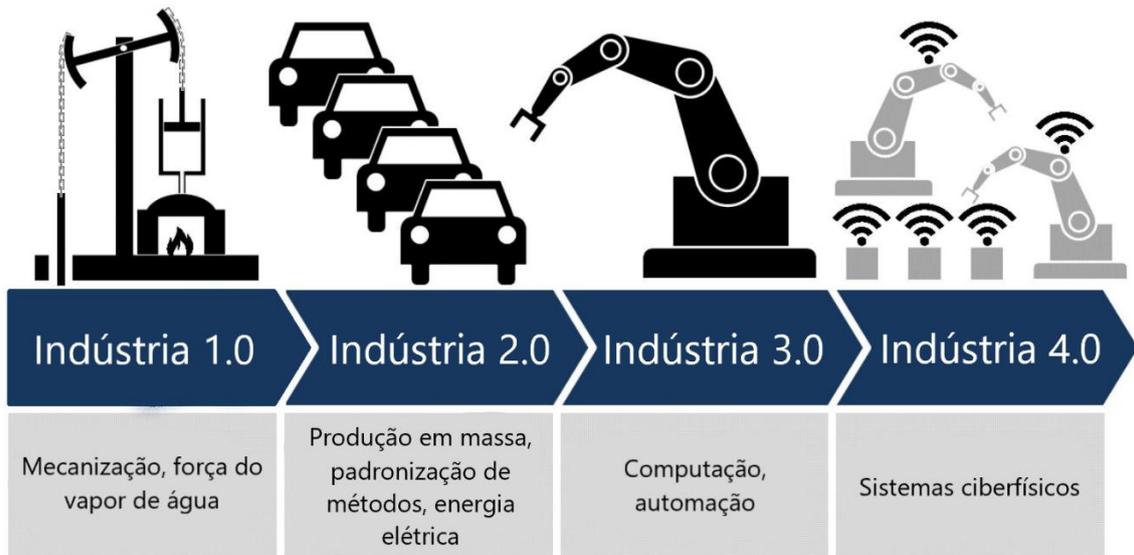


Figura 1. Sucessivas progressões desde a Indústria 1.0 (força da água e mecanismos movidos a vapor de água), passando pela Indústria 2.0 (produção em massa, linhas de produção e eletricidade), pela Indústria 3.0 (Computação e automação) até chegar à Indústria 4.0 (Sistemas Ciberfísicos). (Adaptado de ⁵)

Esta mesma adaptação/progressão para o conceito de Indústria 4.0 apresenta uma vantagem competitiva para as empresas, permitindo-lhes melhorar a qualidade dos seus produtos com menores gastos. Um exemplo desta vantagem competitiva apresenta-se na resolução de situações críticas em tempo real, onde através da análise de dados de desempenho, com a utilização de algoritmos informáticos, é possível tomar decisões operacionais de forma mais ágil e célere diminuindo assim o impacto negativo na produção.

Esta resposta é conseguida através de um encadeamento de processos que se inicia na simples recolha de dados em bruto provenientes do processo de fabrico, passando para a informação obtida a partir da análise desses dados, até ao conhecimento gerado pelo acrescento de significado contextual (inteligência artificial) e por fim, ao conhecimento útil que leva às tomadas de decisão.

Este conhecimento é o que alimenta sistemas autónomos e máquinas ciberfísicas (isto é, com mecanismos controlados por algoritmos informáticos) capazes de auto-otimização, julgamento/decisão, movimento remoto, e controlo adaptativo (Figura 2).

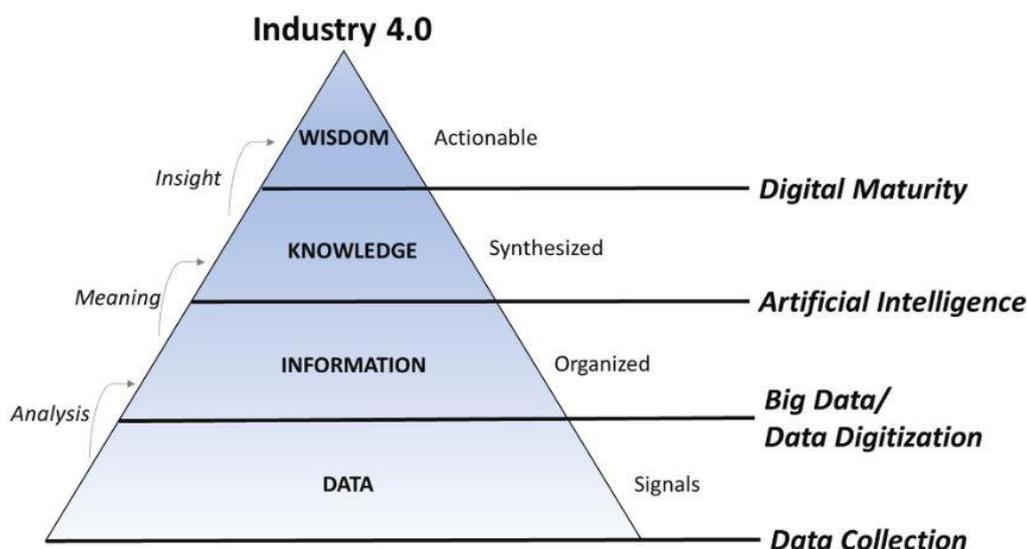


Figura 2. As etapas do processo de transformação de dados conducentes à Indústria 4.0. Nestas fases, os dados passam por uma transformação a partir de sinais não processados que os sensores de um sistema captam para uma maturidade digital completa. O grande volume de dados é inicialmente recolhido ao longo do processo de fabrico, depois organizado e analisado através da digitalização em informação, o conhecimento é obtido com a inserção de IA e depois sintetizado em conhecimento útil (actionable) através da combinação de percepções da maturidade digital. (Adaptado de ¹⁾)

Tecnologias da Indústria 4.0

A Indústria 4.0 é constituída por uma variada gama de tecnologias (Tabela 1). Estas ferramentas representam três grandes vantagens que permitem melhorias para além dos limites da própria empresa: integração vertical, integração horizontal e engenharia de ponta a ponta.

A integração vertical refere-se à ligação dos vários setores da empresa, desde a produção à gestão de fábrica através da inserção de tecnologias de informação e comunicação ⁶. Por sua vez, a integração horizontal promove a partilha de conhecimento em tempo real entre empresas mas também de recursos. Noutra âmbito, permitirá oferecer maior valor no serviço aos clientes com a utilização de canais digitais e produtos inteligentes^{7,8,9,10}. Adicionalmente, a engenharia de ponta a ponta impulsiona a implementação de processos controlados remota e digitalmente em toda a cadeia de valor do produto ¹¹.

Tabela 1. Dez tecnologias associadas ao conceito de Indústria 4.0 e respetivas definições. (Adaptado de 6)

Technologies	Definition
Computer-Aided Design and Manufacturing [CAD/CAM]	Development of projects and work plans for product and manufacturing based on computerized systems (Scheer, 1994).
Integrated engineering systems [ENG_SYS]	Integration of IT support systems for information exchange in product development and manufacturing (Kagermann et al., 2013; Bruun et al., 2015; Abramovici, 2007).
Digital automation with sensors [SENSORING]	Automation systems with embedded sensor technology for monitoring through data gathering (Saldivar et al., 2015).
Flexible manufacturing lines [FLEXIBLE]	Digital automation with sensor technology in manufacturing processes (e.g. radio frequency identification – RFID – in product components and raw material), to promote Reconfigurable Manufacturing Systems (RMS) and to enable the integration and rearrangement of the product with the industrial environment in a cost-efficient way (Brettel et al., 2014; Abele et al., 2007).
Manufacturing Execution Systems (MES) and Supervisory control and data acquisition (SCADA) [MES/SCADA]	Monitoring of shop floor with real time data collection using SCADA and remote control of production, transforming long-term scheduling in short term orders considering restrictions, with MES (Jeschke et al., 2017).
Simulations/analysis of virtual models [VIRTUAL]	Finite Elements, Computational Fluid Dynamics, etc. for engineering projects and commissioning model-based design of systems, where synthesized models simulates properties of the implemented model (Saldivar et al., 2015; Babiceanu and Seker, 2016).
Big data collection and analysis [BIG_DATA]	Correlation of great quantities of data for applications in predictive analytics, data mining, statistical analysis and others (Gilchrist, 2016).
Digital Product-Service Systems [DIGITAL_SERV]	Incorporation of digital services in products based on IoT platforms, embedded sensors, processors, and software enabling new capabilities (Porter and Heppelmann, 2014).
Additive manufacturing, fast prototyping or 3D impression [ADDITIVE]	Versatile manufacturing machines for flexible manufacturing systems (FMS), transforming digital 3D models into physical products (Weller et al., 2015; Garrett, 2014).
Cloud services for products [CLOUD]	Application of cloud computing in products, extending their capabilities and related services (Porter and Heppelmann, 2014).

As tecnologias da revolução da Indústria 4.0 permitem inúmeros benefícios tanto ao nível da gestão da empresa e da qualidade dos produtos (Tabela 2) mas também a criar uma sociedade onde possamos resolver inúmeros problemas em todos os sectores comerciais e na vida social num menor intervalo de tempo. Assim, a sociedade do futuro está planeada para ser uma sociedade superinteligente, onde novos valores e serviços são criados continuamente e a vida é mais fácil, eficiente e mais sustentável.

Com base nisto, dois anos após menção do conceito Indústria 4.0, em 2013, o governo Alemão partilhou recomendações para a sua implementação como forma de suporte e apoio à ideia ¹².

Tabela 2. Tecnologias associadas ao conceito de Indústria 4.0 e respetivos benefícios esperados. (Adaptado de 6)

Technologies (Independent Variables)	Expected benefits (Dependent variables)
Computer-Aided Design integrated with Computer-Aided Manufacturing [CAD/CAM]	Y1: Improvement of product customization
Integrated engineering systems [ENG_SYS]	Y2: Optimize automation processes ¹
Digital automation with sensors [SENSORING]	Y3: Increase energy efficiency ¹
Flexible manufacturing lines [FLEXIBLE]	Y4: Improvement of product quality
MES and SCADA systems [MES/SCADA2]	Y5: Improve decision-making process ¹
Big data [BIG_DATA]	Y6: Reduction of operational costs
Digital Product-Services [DIGITAL_SERV]	Y7: Increase productivity
Additive manufacturing [ADDITIVE]	Y8: Increase worker safety ¹
Cloud services [CLOUD]	Y9: Create new business models ¹
	Y10: Reduction of product launch time
	Y11: Improving of sustainability
	Y12: Increase of processes visualization and control
	Y13: Reduce of labor claims
	Y14: Compensate for the lack of a skilled worker ¹

Adaptação de Indústria 4.0 para Pharma 4.0

A definição de Pharma 4.0 foi inserida pela Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (ISPE). Em 2017, criou um grupo de trabalho de forma a desenvolver medidas práticas para auxiliar as empresas na implementação deste conceito. Este projeto visa o desenvolvimento de um modelo operacional, com a utilização de conceitos da Indústria 4.0 aplicados à indústria farmacêutica, em que conjuga a maturidade digital com a ICH Q10 (Figura 3)¹³.

Industry4.0 + ICH Guidelines = Pharma 4.0 Operating Model

Figura 3. Modelo operacional Pharma 4.0 desenvolvido pela ISPE resulta na junção da Guideline ICH Q10 com a visão de Indústria 4.0. (Adaptado de ¹⁴)

De forma prática, Pharma 4.0 traduz-se em maior conectividade, produtividade, alcance de conformidade facilitado e dados de produção concentrados para responder aos problemas à medida que surgem. É um conceito holístico de modo a ser aplicável a todo o ciclo de vida do medicamento e em concordância com os parâmetros de qualidade exigidos ao produto, neste caso, o medicamento.

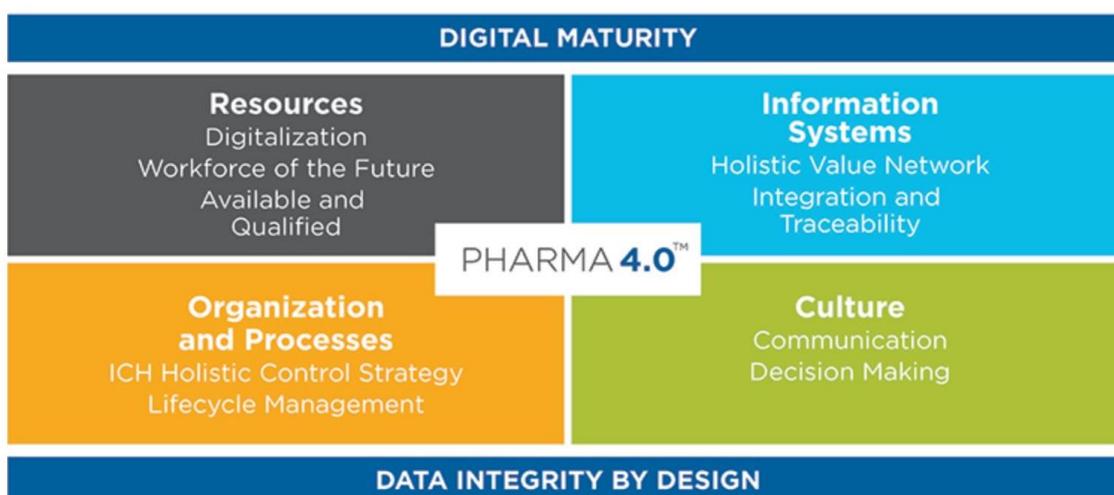


Figura 4. Elementos e estimuladores do modelo operacional para a Pharma 4.0 desenvolvido por um grupo de trabalho dedicado da ISPE. (Adaptado de ¹⁵)

Como exposto na Figura 4, verifica-se que a Pharma 4.0 emerge com quatro elementos inovadores e dois grandes estimuladores, a Maturidade Digital e a Integridade Programada dos Dados. A maturidade digital pretende trazer vantagens empresariais com operações mais rápidas e eficientes, processos de decisão e controlo de processos facilitados, diminuindo custos, permitindo maior competitividade e agilidade e acima de tudo, qualidade. A Pfizer e a Sanofi são exemplo de duas grandes empresas do setor farmacêutica que estão em processo de transformação digital ¹⁶. A escalada na maturidade digital está diretamente relacionada com a ascensão ao modelo operacional da Pharma 4.0. Um estudo realizado pela Acatech implementou um índice que categoriza as etapas de chegada à maturidade digital (Figura 5)¹⁷.

1. Informatização

Introdução de material informático de forma a criar uma infraestrutura digital e substituir as tarefas até então realizadas manualmente, em papel. A informação em variados formatos pode ser recolhida e processada com a mesma eficácia¹⁴.

2. Conetividade

Interligação do material informático, fabrico e funções empresariais. Aumenta o desempenho da monitorização de processos que leva a uma melhor identificação e redução do desperdício de materiais, sobreprodução e utilização de energia ^{18,19,20}.

3. Visibilidade

Integração de pessoas, máquinas e processos que permite ter uma visibilidade sobre informação de toda a cadeia de valor do medicamento. Este registo digital permite o seu uso para tomadas de decisão em tempo real baseadas em dados¹.

4. Transparência

Com um avultado número de dados consegue-se produzir conhecimento que permite avaliar os processos e encontrar oportunidades de melhoria. Transparência sobre as causas dos processos.

5. Previsibilidade

O conhecimento possibilita a previsão do que irá suceder, o que permite o fabricante corrigir problemas, antes que eles ocorram.

6. Adaptabilidade

Autonomamente os sistemas antecipam os problemas, que podem ser alterações de “input” ou outras circunstâncias, e adaptam-se para obter o resultado desejado de forma fiável e sem intervenção humana¹⁷.

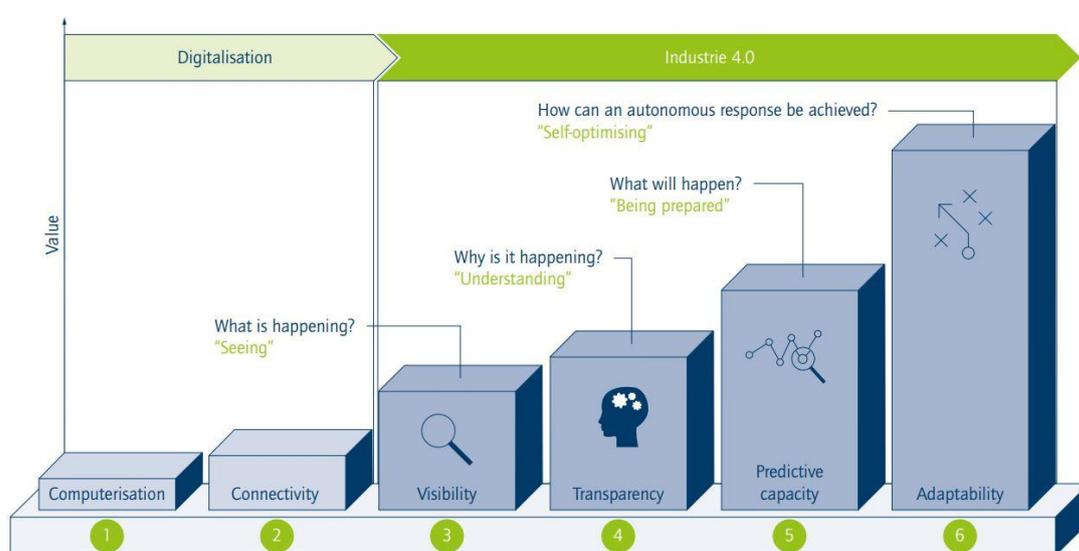


Figura 5. Escala de progressão até à Maturidade Digital (seis níveis). (Adaptado de ¹⁷)

Um outro “motor” da Pharma 4.0 consiste na Integridade Programada dos Dados, definida como a arquitetura hierárquica da informação. Através dos recursos adequados, uma eficiente/transparente recolha e integração de um grande volume de dados consegue-se fabricar medicamentos com a máxima compreensão do produto e dos processos a fim de proporcionar o maior benefício ao paciente¹⁵.

Os quatro elementos que constituem a Pharma 4.0 são: Recursos, Sistemas de Informação, Organização/Processos e Cultura. Os recursos referidos incluem a força de trabalho (recursos humanos), os equipamentos (recursos físicos) e o produto final (medicamento). No que toca aos sistemas de informação, estes são sistemas que preparam, processam, armazenam e transferem dados/informações através de toda a cadeia de valor. A organização/processos abrange a gestão interna da empresa (estrutura e processos operacionais), mas também a postura da empresa externamente (cadeia de

valor). E por fim, a cultura contém os valores da empresa e descreve o ecossistema de colaboração interna²¹.

Tendo por base as exigências de qualidade mencionadas na ICH Q10, a aplicação prática do conceito Pharma 4.0 está associado à implementação de uma estratégia de controlo integrado de todo o ciclo de vida do medicamento e processos. Abrange toda a cadeia de valor do medicamento desde o seu desenvolvimento até ao paciente, incluindo a Cadeia de Distribuição Farmacêutica (CDF). O plano é possibilitado pela digitalização, uma vez que os dados necessários são geridos em tempo real, totalmente transparentes, e disponíveis para uma tomada de decisão segura em tempo real, melhorando a qualidade e a eficácia e exatidão do processo de fabrico. Resumindo, a estratégia de controlo integrado associa reguladores, a indústria e os pacientes numa estrutura global de rede de valor integrada conduzida pelo modelo operacional Pharma 4.0¹⁵.

Grande parte do modelo operacional desenvolvido pela ISPE é facilmente aplicável ao fabrico de medicamentos que leva ao estabelecimento de processos mais robustos e ágeis, caracterizados por menos interrupções e defeitos, com níveis de qualidade superiores traduzidos em melhores resultados para os pacientes^{22,23,24}. Além disto, esta visão leva a uma modernização da planta de produção farmacêutica para uma “fábrica reconfigurável” que permite linhas de produção mais flexíveis, ágeis e inteligentes de maneira a proporcionar a personalização em massa de medicamentos consoante as necessidades (Figura 6)²⁵.

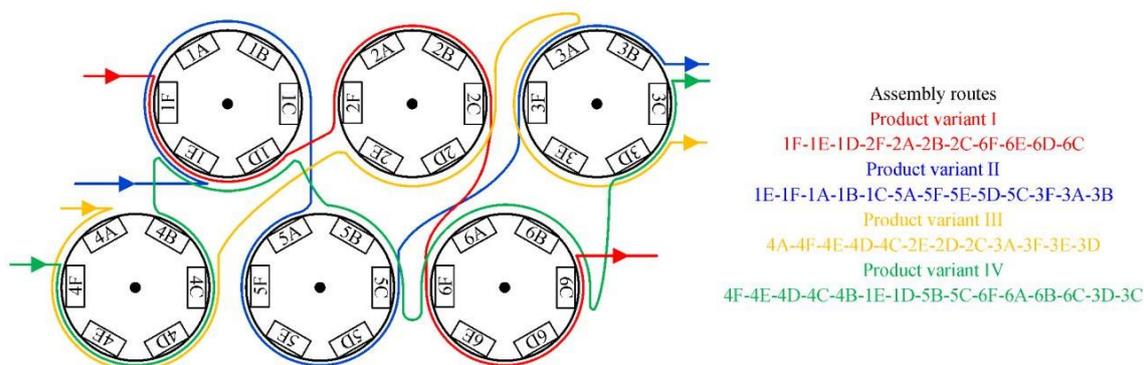


Figura 6. Exemplificação de um sistema de produção reconfigurável (Adaptado de ²⁶)

Dentro do panorama atual de fabrico de produtos farmacêuticos, os controlos de processo são tipicamente segregados do local onde este ocorre, o que leva um atraso

inerente na implementação de modificações aos sistemas de controlo. Com a aplicação de tecnologias Pharma 4.0 conseguir-se-á colmatar estas lacunas com uma análise preditiva e ações proativas de acordo com a grande recolha de dados de várias fontes. Com esta melhoria, poder-se-á vislumbrar o conceito de produção contínua em massa, ao contrário da tradicional produção em lotes. Onde se pretende anular a verificada variabilidade em lotes e produzir medicamentos que estejam permanentemente disponíveis. Para além disso, este avanço requer menor consumo de matéria-prima e solventes perigosos relativamente à produção em lotes que carrega impactos mais sérios a nível ambiental em âmbitos como emissões atmosféricas, poluição química, águas residuais e resíduos²⁷.

Adicionalmente e como já supramencionado, as tecnologias e inovações baseadas na Indústria 4.0 podem aumentar a viabilidade da CDF para o fornecimento de medicamentos centrado no paciente, melhorar a eficácia da coordenação e comunicação entre diferentes entidades dentro da CDF, mitigar o desperdício e a poluição em diferentes fases.

Tecnologias e Avanços que capacitam a Pharma 4.0 e integram na cadeia de valor

A Pharma 4.0 é sinónimo de Fábricas Inteligentes que são exemplo de um sistema ciberfísico que integra ferramentas como a IdC, a IA, a Robótica, Aprendizagem das Máquinas (AM), a Impressão 3D, os Gémeos Digitais, a Computação em Nuvem, as TAP, etc (Figura 7).

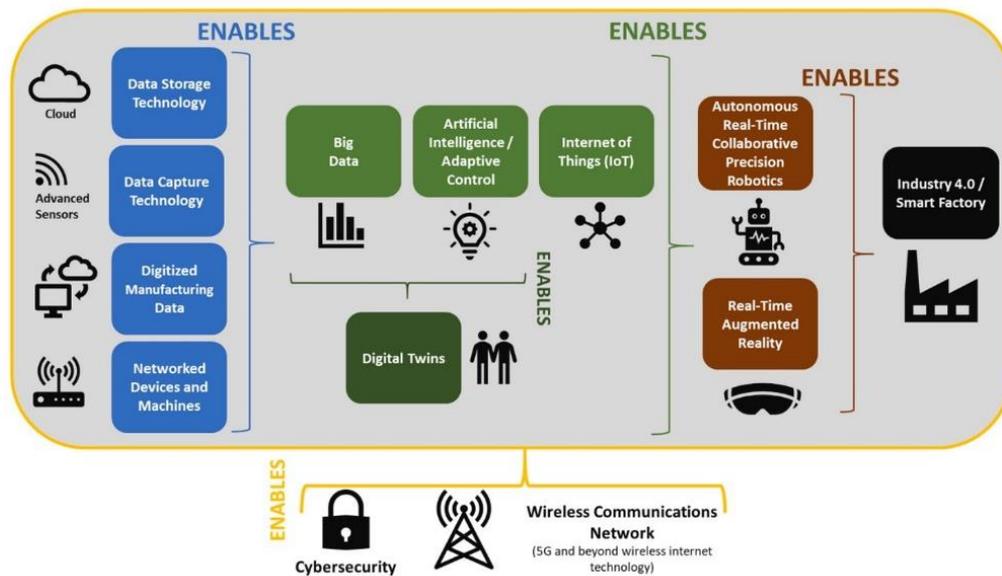


Figura 7. Tecnologias impulsionadoras de uma fábrica inteligente. A informação do processo de fabrico é obtida através de sensores avançados e armazenada numa nuvem. Este avultado número de dados permite obter conhecimento através da análise dos mesmos, IA e controlo adaptativo, gémeos digitais e a implementação de um sistema ciberfísico como a IdC. Este conjunto de tecnologias viabiliza a aplicação de robótica autónoma, em tempo real, colaborativa, exata e também de realidade aumentada em tempo real. Com agregação deste conjunto, uma rede de internet sem fios e sistemas de cibersegurança possibilitam a chamada Fábrica Inteligente. (Adaptado de ¹)

Num sistema ciberfísico, os processos são monitorizados, ordenados, inspecionados, e agregados por computação. Isto é possibilitado pela utilização e análise de dados provenientes de diferentes fontes com uma comunicação autónoma em toda a empresa (Figura 8). Os dados são transferidos entre os diferentes tipos de equipamento, e são analisados periodicamente para controlar diferentes processos. O pensamento humano é simulado num modelo computadorizado através dos sistemas informáticos e da nuvem que em conjunto resolvem problemas sem assistência humana

e apoiam na tomada de decisões¹⁴. Estes sistemas podem garantir a entrega a tempo como parte essencial da produção racionalizada reduzindo assim o desperdício causado pelo elevado nível de stocks de segurança e facilitando a produção de medicamentos personalizados em pequenos lotes.²⁸

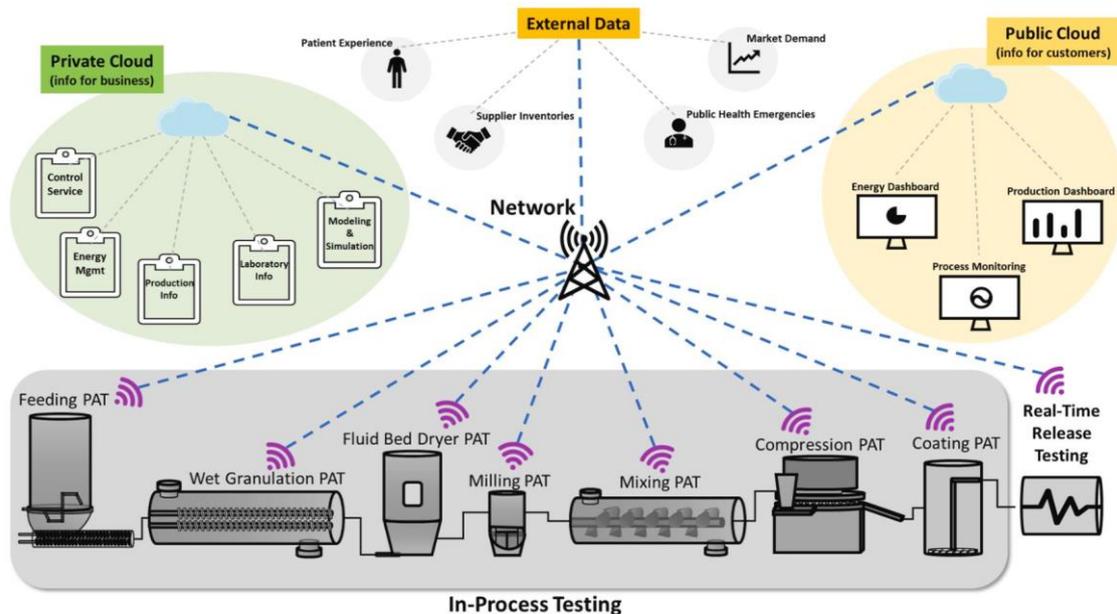


Figura 8. Exemplo de um sistema ciberfísico no contexto de indústria farmacêutica. Conseguimos visualizar os três grandes protagonistas deste sistema: a nuvem pública, a nuvem privada e o setor da produção. A nuvem pública alberga informação direcionada aos clientes, a nuvem privada constitui dados internos e o setor da produção contém a maquinaria, as TAP e o controlo de processos em tempo-real. Cruzando a informação das duas nuvens temos espelhada a realidade do sistema físico no momento e assim é possível tomar decisões que previnam problemas e otimizar processos. As TAP e o controlo de processos em tempo real promovem a qualidade dos medicamentos tendo por base conhecimento gerando durante o processo de fabrico. Os procedimentos em fábrica estão conectados através de uma rede local e esta está ligada às nuvens pela Internet. (Adaptado de ¹)

Internet de Coisas (IdC)

Em 1999, o conceito IdC foi criado, baseando-se em objetos equipados com tecnologia digital que lhes permitia comunicarem através da Internet^{29,30}. É um tipo de sistema ciberfísico, uma “rede de objetos físicos”, que contém dispositivos informáticos interligados, sensores, instrumentos e equipamentos integrados em linha num sistema coeso em rede. Assim permite aos dispositivos analisar dados de forma a prever falhas,

o que leva a um processo de fabrico de medicamentos muito mais rápido, flexível, eficiente, com elevada qualidade e segurança, menores custos, permissor de respostas em tempo real e com conseqüente inserção de novos medicamentos no mercado muito mais rápida, uma otimização da cadeia de valor e até poupança de energia^{31,32,33}.

Implica a digitalização de dados relacionados com toda a cadeia de produção do medicamento, como por exemplo: a variabilidade de matérias-primas e a localização das mesmas nas instalações da empresa³⁴, informações relacionadas com a gestão de fábrica (procedimentos operacionais e instruções de trabalho do operador)³⁵, dados das monitorizações em tempo-real da produção do medicamento e até mesmo relativos ao meio de fabrico (humidade, pressão e temperatura).

No que toca ao armazenamento e CDF possibilita uma logística de armazém mais simples, com as condições de armazenamento desejadas (manutenção de indicadores sensíveis como temperatura, humidade, limpeza, pressão de ar, etc), reduz os custos de inventário, assegura a qualidade dos medicamentos no seu transporte e a respetiva rastreabilidade.

Na aplicação prática deste sistema utilizam-se técnicas como a identificação por radiofrequência (IRF), sensores de rede sem fios (RSF), software intermédio e computação em nuvem^{36,37}.

Identificação por radiofrequência (IRF)

A IRF é uma técnica utilizada extensamente no setor farmacêutico pois apresenta taxas de erro baixas e uma boa relação custo-benefício³⁶. Possibilita uma melhoria na comunicação entre o fabricante e os distribuidores que leva a uma melhor gestão do produto (medicamento) e do armazém, agilidade na entrega e rastreabilidade. Adicionalmente pode auxiliar no controlo dos prazos de validade e prever possíveis devoluções³.

Inteligência Artificial (IA)

A IA prevê simular o pensamento humano e as respectivas tomadas de decisão com base na integração de um grande volume de dados digitalizados e na sua análise computacional através de algoritmos (estatística)³⁸. Com esta competência conseguem detetar e prever possíveis falhas, desvios de parâmetros de qualidade por exemplo, em todo o ciclo de vida do medicamento e solucioná-las de forma proativa sem ser necessária a intervenção humana (menos hipóteses de erro)^{39,40}. A AM e as redes neurais artificiais (RNA) surgiram como dois dos métodos mais avançados de previsão e gestão de risco. Nas relações hierárquicas da IA, AM é uma subdisciplina da IA, e as RNA são uma subdisciplina da AM¹.

Aprendizagem das máquinas (AM)

As máquinas obtêm dados e geram conhecimento a partir deles com a utilização de algoritmos (relações matemáticas/estatística) e com isto são capazes de aprender acerca de uma tarefa sem intervenção humana⁴¹. Esta aprendizagem pode ser obtida de três modos: aprendizagem supervisionada, aprendizagem não supervisionada e aprendizagem de reforço.

- **Aprendizagem supervisionada**

A aprendizagem supervisionada emprega dados de entrada e resultados. Geralmente torna-se útil na implementação e controlo de processos.

- **Aprendizagem não supervisionada**

A aprendizagem não supervisionada recorre simplesmente às variáveis de entrada e deduz as de saída. Esta compreensão mostra-se útil na deteção de tendências e anomalias em operações.

- **Aprendizagem de reforço**

A aprendizagem de reforço correlaciona ações decorridas com os seus resultados de maneira às decisões no presente levarem a resultados pretendidos num futuro.

Na realidade da indústria farmacêutica, a aprendizagem supervisionada é a categoria que mais atenção tem suscitado devido à menor probabilidade de incertezas e menores riscos¹.

Redes neurais artificiais (RNA)

As RNA baseiam-se nas sinapses e neurónios do Ser Humano e utilizam algoritmos para encontrar a relação matemática entre os dados de entrada e os resultados. Os “neurónios” artificiais estão ligados entre si e formam camadas que por sua vez estão ligadas a camadas subsequentes e assim formam as RNA. Estas têm uma grande capacidade de identificação de padrões em grupos de dados mesmo quando existem informações a perturbar a clara leitura dos mesmos ou falta de dados. Algumas aplicações práticas no setor farmacêutico têm sido: desenvolvimento de medicamentos^{42,43}, processos de fabrico de produtos biológicos^{44,45}, processos de controlo e deteção de erros em sistemas complexos^{46,47,48,49} e até na farmacocinética⁵⁰.

A IdC, em conjugação com algoritmos de IA focados na AM e no controlo adaptativo, permite um controlo do fabrico e desenvolvimento do medicamento nunca antes visto. Certos recursos tecnológicos como os gémeos digitais, robôs, controlo de qualidade pela visão mecânica, realidade aumentada em tempo-real conseguem melhorar a sua prestação com a inserção de IA. A utilização de IA na visão mecânica, por exemplo, permite otimizar o controlo de qualidade no fabrico de medicamentos ao substituir a inspeção visual humana.

Este controlo de qualidade utiliza imagens do que será expectável estar dentro dos parâmetros e através do software, com IA incorporada, consegue detetar desvios aos requisitos de um certo critério de qualidade (Figura 9)⁵¹. Esta inspeção leva a uma redução de transtornos, riscos e pausas na produção. Um controlo de qualidade automatizado sem falhas dos testes analíticos, garantia de qualidade do processo contínuo, e maior integridade dos dados⁵².

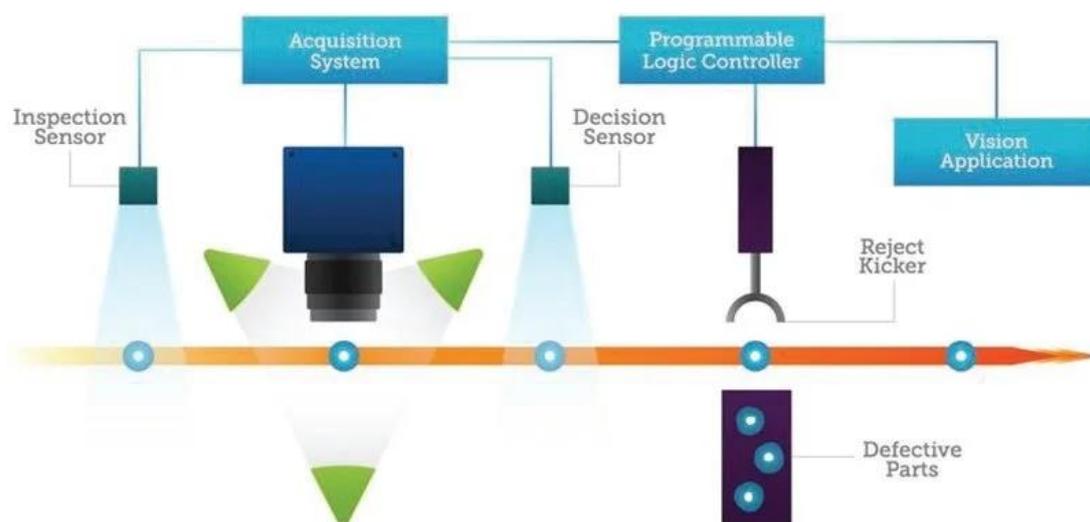


Figura 9. Exposição do modo de funcionamento da tecnologia de Visão Mecânica (Adaptado de ⁵³)

Robótica

A robótica no contexto da Pharma 4.0 pode ser definida como conjuntos de robôs programados para trabalhar de forma autónoma em cooperação e alcançar determinados objetivos que podem ser desde procedimentos na produção do medicamento, transporte (veículos autónomos e inteligentes) ou extração de amostras de controlo de qualidade em processo.

A robótica elimina tarefas manuais repetitivas (desperdício de tempo e materiais) e melhora a segurança e o controlo do medicamento⁵⁴.

Gémeos Digitais

Um gémeo digital é uma cópia digital de um procedimento ou equipamento para melhor compreender, estimar, prever e aperfeiçoar a sua performance. Este pode basear-se em dados experimentais em tempo real com atributos multivariados ou simulações de modo a fornecer um modelo de alta qualidade a partir do qual se pode avaliar o desempenho de determinada operação ou máquina.

Em ambientes “Sandbox” e com a inserção de IA, os gémeos digitais podem ser muito úteis para testar alterações aos processos e introdução de novas ferramentas sem afetar a produção e consequentemente reduzir os prazos regulamentares. De forma prática, os gémeos digitais permitem ao Humano uma melhor perceção das implicações que alterações possam impor aos procedimentos e equipamentos e mais rapidamente perceber como solucionar determinados problemas utilizando simulações de ações sem comprometer o processo de fabrico real.

Um exemplo da utilização de gémeos digitais encontra-se na Sanofi, uma das maiores indústrias farmacêuticas do mundo, que os emprega para simular o processo de fabrico de medicamentos. Uma planta digital do processo de fabrico foi criada e permite visualizar em tempo real o funcionamento da produção, tendo por base sensores ligados aos equipamentos que enviam dados aos gémeos digitais. Através da análise destes dados, se algum desvio estiver a ocorrer é automaticamente reconhecido e corrigido¹⁴.

Impressão 3D

Esta tecnologia permite a elaboração de protótipos e medicamentos personalizados em pequenas quantidades num curto espaço de tempo sem comprometimento da qualidade dos mesmos. Esta tecnologia não é dependente de intermediários de alto padrão o que lhe permite a elaboração de medicamentos de “menor estabilidade” para utilização urgente.

Um exemplo desta aplicação é nas salas de urgência ou ambulâncias. Além do mais, e tendo por base o característico sistema de produção da impressão 3D, viabilizam-se alterações aos perfis de libertação do medicamento a fim de reduzir efeitos secundários e promover a adesão à terapêutica^{55,56}.

O levetiracetam Spritam foi o primeiro medicamento aprovado pela FDA a ser produzido através de uma impressora 3D^{57,58}.

Realidade Aumentada (RA)

A RA baseia-se em dispositivos móveis recetores de informação em tempo real que auxiliam o colaborador nas suas funções e na tomada de decisão¹⁴. Esta tecnologia previne a variabilidade nas operações disponibilizando a informação certa, no momento certo ao operador correto. Por consequência, menor variabilidade será sinonimo de melhor qualidade.

A Merck Healthcare KGaA iniciou a introdução desta ferramenta em 2019 e utiliza dispositivos como por exemplo, óculos inteligentes²¹.

Tecnologias Analíticas de Processo (TAP)

As TAP são um sistema de criação, avaliação e controlo do fabrico que afere os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ). Igualmente o desempenho dos processos e materiais, sem interrupção da produção (mais a diante no presente documento é abordado pormenorizadamente este tópico).

Qualidade Programada (QP)

É uma iniciativa desenvolvida pela US Food and Drug Administration (FDA) que implica abordagens baseadas em dados e risco no desenvolvimento e fabrico de medicamentos¹². Como mencionado na ICH Q8, QP é uma abordagem sistemática de desenvolvimento de medicamentos que começa com objetivos pré-definidos e enfatiza a compreensão do produto e do processo com base em ciência sólida e gestão de risco de qualidade⁵⁹.

Esta metodologia advoga fornecer a qualidade do medicamento com planeamento em vez de testes, traz um aumento na qualidade dos produtos fabricados, uma diminuição nos custos e acelera o lançamento dos medicamentos no mercado. Além disso, a segurança do paciente é trazida à tona com medicamentos de melhor qualidade e o paciente tem acesso ao medicamento num espaço de tempo mais pequeno.

A melhor qualidade do medicamento conduz a menores problemas de segurança para o paciente com conseqüente redução da taxa de recolha/devolução, provocada por medicamentos fora das especificações, e do desperdício de materiais ⁶⁰.

Desenho Experimental (DE)

É um método que utiliza modelos estatísticos para criar hipóteses de resultados tendo em conta a introdução de variados fatores. Uma ferramenta de análise de dados que pode ser vantajosa no planeamento de processos no fabrico de medicamentos quando combinada com IA¹².

O papel do Fabrico Inteligente (FI) na Pharma 4.0

O FI na Pharma 4.0 promete revolucionar o processo de fabrico de medicamentos com o objetivo de aprimorar a segurança, a qualidade, o tempo de colocação no mercado e o cumprimento regulamentar⁶¹. O FI é habilitado pela aquisição continua de dados em tempo real tanto dos operadores como equipamentos e do medicamento que está a ser produzido com uma integração digital de todos os setores (tecnologia operacional mais tecnologia da informação, TO/TI)⁶². De modo a gerar conhecimento que permita a implementação de ajustes necessários aos procedimentos e equipamentos de maneira a fornecerem a melhor performance, evitar falhas e minimizar desperdícios⁶³.

O FI utiliza tecnologias como a IA, sensores avançados (recolha de dados), robótica e computação em nuvem e viabiliza a produção de medicamentos contínua autonomamente, sem paragens entre processos e erros humanos⁶⁴.

Em suma, o FI baseia-se num sistema ciberfísico com inteligência descentralizada que cria uma gestão independente dos processos (mecanismo de produção inteligente) e permite poupança de tempo, custos e assegura uma maior qualidade do medicamento.

O papel das Tecnologias Analíticas de Processo (TAP) na Pharma 4.0

A FDA considera as TAP como um sistema de criação, avaliação e controlo do fabrico que afere os ACQ e desempenho dos processos e materiais, sem interrupção da produção, de forma a assegurar a qualidade do produto final, neste caso o medicamento⁶⁵. Analisa desde os materiais recebidos, em processo e produtos acabados e os dados em tempo real são capturados, analisados e compartilhados por toda a empresa.

Estas tecnologias avaliam parâmetros críticos químicos, físicos, microbiológicos, matemáticos e de risco, conduzidas numa forma integrada, através de várias tecnologias tendo por base sensores de radiação ultravioleta, infravermelhos etc. Com a associação de IA e conhecimento de base sobre o medicamento e os processos necessários à sua produção consegue-se avaliar a qualidade do mesmo em tempo real.

Por exemplo, o misturador inteligente é utilizado para soluções tampão, estima o pH continuamente e, utilizando bombas ácidas e de base, é feita a titulação automática. Isto poupa tempo em comparação com a titulação manual¹⁴.

O controlo de qualidade e a garantia de qualidade equipados com TAP podem atender à procura de liberação em tempo real, que significa a capacidade, baseada em dados de processo fornecidos por sensores analíticos em linha, de avaliar e assegurar a qualidade adequada do produto em processo e/ou produto final, proporcionando assim benefícios comerciais e económicos para os fabricantes, como a remoção da monitorização e controlo supérfluo e a probabilidade de congestionamento causada pelo crescente número de clientes^{66,67}.

Quando se utilizam ferramentas TAP, como por exemplo ferramentas quimiométricas, analisadores de processo, ferramentas de rastreamento e tecnologias de gestão de informação, o processo de produção pode ser controlado de forma ativa e ajustável; também se espera que os tempos de produção diminuam com a utilização de medições e controlos em linha, a eliminação do desperdício de matéria-prima (por exemplo, produtos químicos e água) e o amplo uso da automação contribuam para a melhoria da qualidade e eficiência.

Em suma, o objetivo das TAP é melhorar a compreensão e o controlo do fabrico que é consistente com o atual sistema de qualidade de medicamentos: a Qualidade não

pode ser testada em produtos, deve ser incorporado nos processos. E desta forma utilizadas para melhor cumprir os requisitos regulamentares.

As ferramentas de informação usadas ou a ser implementadas na implementação da Pharma 4.0

Um grande problema das atuais empresas farmacêuticas reside na restrição de dados. Investem largos valores em sistemas de segurança para proteção dos seus dados que impede a interligação dos mesmos e leva a uma conseqüente dificuldade acrescida na extração do valor oculto destes¹².

A ciência dos dados é um componente central de muitas ideias da Pharma 4.0, que assim assiste em preparar, processar, armazenar e transferir dados e informações através de toda a rede de valor farmacêutica. Sem sistemas de gestão e integração da informação não é possível gerar conhecimento.

Um sistema cibefísico, IdC por exemplo, fornece um alto nível de ligação e rastreabilidade tanto para o fluxo de informação como para o fluxo físico³. No entanto, este avultado volume de informação proveniente de inúmeras fontes necessita de ferramentas que proporcionem a sua correta gestão, interpretação e abertura para uma melhoria contínua de processos.

Um exemplo de uma ferramenta são os livros de registo eletrónicos que documentam automaticamente informações da produção ao mesmo tempo que melhoram drasticamente a integridade dos dados. Estes compilam e integram informação de equipamentos e operadores, ampliando a visibilidade dos processos. Além do mais, livros de registo eletrónicos podem conter fotografias, notas, códigos, registos do histórico do dispositivo e locais, proporcionando um registo mais holístico da produção do que os formulários em papel. Estes asseguram que a informação é disponibilizada de forma clara, atualizada, original e precisa. Sendo informação digitalizada, pode ser facilmente acedida em caso de necessidade de comprovação de conformidade (auditorias).

Uma outra ferramenta é o Modelo de Referência para Arquitetura da Indústria 4.0 (RAMI 4.0) que prevê uma estrutura de informação em camadas em que os dados são o “mestre” e os sistemas se tornam serviços que permitem uma atualização contínua para se adaptarem aos novos requisitos empresariais. É um sistema de gestão de informação e comunicação harmonizada/normalizada, um mapa tridimensional, que mostra como abordar a implementação da Indústria 4.0 de forma estruturada. Integra todos os setores da empresa e todo o ciclo de vida do produto (desenvolvimento,

produção e comercialização). Simplifica processos mantendo a privacidade e segurança da informação de modo a permitir uma atualização contínua.

Cada sistema de monitorização da qualidade do produto e do desempenho do processo pode ser explicado com o cubo RAMI 4.0 (Figura 10). A camada de integração funciona como a interface baseada em tarefas entre o mundo digital e o mundo físico (ou seja, a interface homem-máquina). As camadas de comunicação e informação permitem a rastreabilidade e visibilidade da informação, que pode ser direcionada para o fabricante para manutenção preditiva através de IA. Cada camada comunica com toda a rede da cadeia de valor, através de um local ou em toda a empresa. A conceção, implementação e funcionamento maduro de todos os eixos reduzirá o tempo de latência, melhorará a qualidade e a disponibilidade dos produtos, e aumentará o benefício comercial^{68,69,70,71}.

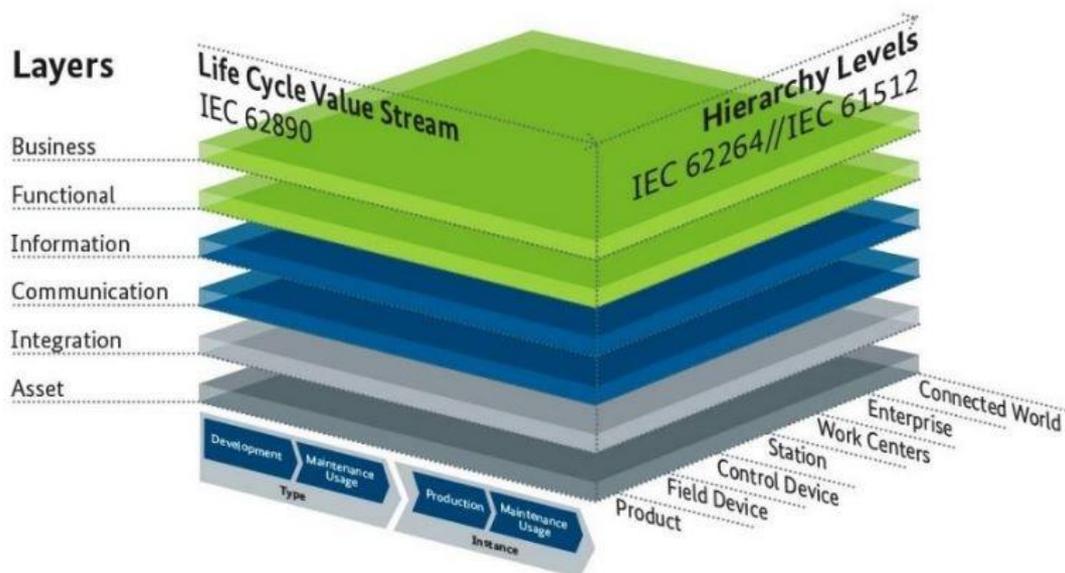


Figura 10. Cubo RAMI 4.0 que integra o mapa tridimensional, o ciclo de vida e os níveis hierárquicos. (Adaptado de ⁶⁸)

Por último, as nuvens armazenam, integram e protegem dados através de tecnologias como a *blockchain*. Esta é uma base de dados “descentralizada”, como medida de segurança, que armazena dados e as transações dos mesmos⁷².

Novas abordagens à Gestão de Qualidade no contexto Pharma

4.0

Gestão da Qualidade é um conceito abrangente que engloba todos os assuntos, que individual ou coletivamente influenciam a qualidade do produto. É a soma total das disposições organizadas feitas com o objetivo de assegurar que os medicamentos têm a qualidade exigida para o seu uso pretendido. Portanto, a Gestão da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabrico (BPF) com outros fatores que influenciam a qualidade final do produto. As BPF aplicam-se a todas as etapas do ciclo de vida do medicamento, desde a produção de produtos medicinais investigacionais, transferência de tecnologia, produção comercial até à descontinuação do produto. No entanto, o Sistema de Qualidade Farmacêutica pode estender-se até à etapa de desenvolvimento farmacêutico tal como descrito no ICH Q10⁷³. Esta Guideline define os AQC e os parâmetros críticos de processo (PCP) e consiste em elementos tais como ações corretivas e preventivas, gestão da mudança, revisão de gestão, e proporcionadores como o conhecimento e a gestão de risco de qualidade⁷⁴.

Com o surgimento de novas tecnologias e novos métodos, como é o caso da Pharma 4.0, manifesta-se a necessidade de uma nova abordagem à gestão da qualidade. Estas possibilitam uma abordagem ao sistema de gestão de qualidade mais amplo e um fabrico mais rapidamente disposto e flexível a receber melhorias. Estas alterações podem ser executadas mais facilmente consoante os alvos de qualidade se alteram. Além disso, com a grande recolha de dados permite uma noção em tempo real da produção o que leva a ajustes ao sistema de gestão de qualidade mais céleres.

A Pharma 4.0 baseia-se em sistemas integrados autónomos e robotizados, IdC por exemplo, que incluem a captura de todos os dados de desempenho do processo através da integração da tecnologia TAP ligada à nuvem, seguida da transformação desses mesmos dados em informação organizada, a aplicação de algoritmos baseados em IA para converter essa informação em conhecimento, e finalmente a utilização desse conhecimento para obter sabedoria sobre o processo, melhorar o controlo do mesmo e assim melhor garantir a qualidade do medicamento. Este requer a capacidade de cada unidade se ligar à nuvem a fim de enviar e receber dados relativos a fatores de produção, mas também noções sobre a gestão de energia e recursos, resultados de simulações ou dados laboratoriais. Para além desta recolha de dados interna pode integrar informação

externa como por exemplo referências de experiências dos pacientes, tendências de mercado, inventários dos fornecedores ou até necessidades urgentes de saúde pública. A integração de todas estas fontes de dados internas e externas possibilita respostas em tempo real, monitorização, controlo e previsão. O resultado resume-se a um ecossistema eficazmente controlado, conectado, digitalizado que permite uma gestão da qualidade muito mais eficiente e por consequência cadeia de maior valor farmacêutico¹. Neste sentido, a conformidade das GMP será garantida, dado que os registos digitais evitam riscos potenciais de que empresas irresponsáveis possam adulterar dados para satisfazer a inspeção de qualidade (auditorias) sob registos em papel, por exemplo⁷⁵.

A pandemia provocada pelo SARS-COV-2 trouxe inúmeros desafios ao mundo e a indústria farmacêutica não foi exceção. Com o confinamento instalado globalmente, a digitalização no caminho da Pharma 4.0 teve de ser forçosamente implementada de modo a dar continuidade às atividades das empresas. A verificação dos parâmetros de qualidade em conformidade regulamentar (GMP) através das auditorias tornou-se desafiador e foi aí que surgiram as auditorias digitais. Através da utilização de videochamadas e partilha de documentação digitalizada.

As auditorias são um importante elemento da gestão de qualidade de uma indústria farmacêutica pois permitem a verificação por parte de outros (clientes, entidades reguladoras) da qualidade dos processos e dos produtos (medicamentos), algo fulcral neste setor.

A gestão de qualidade num contexto de empresa Pharma 4.0, com melhor gestão do conhecimento de todos os setores da empresa e integração deste com sistemas informáticos leva a uma melhor tomada de decisão relativa à qualidade do medicamento. O conceito Pharma 4.0 inclui elementos e impulsionadores do sistema de qualidade farmacêutico. Estes têm um enorme impacto na gestão e qualidade completa do ciclo de vida do medicamento¹⁴.

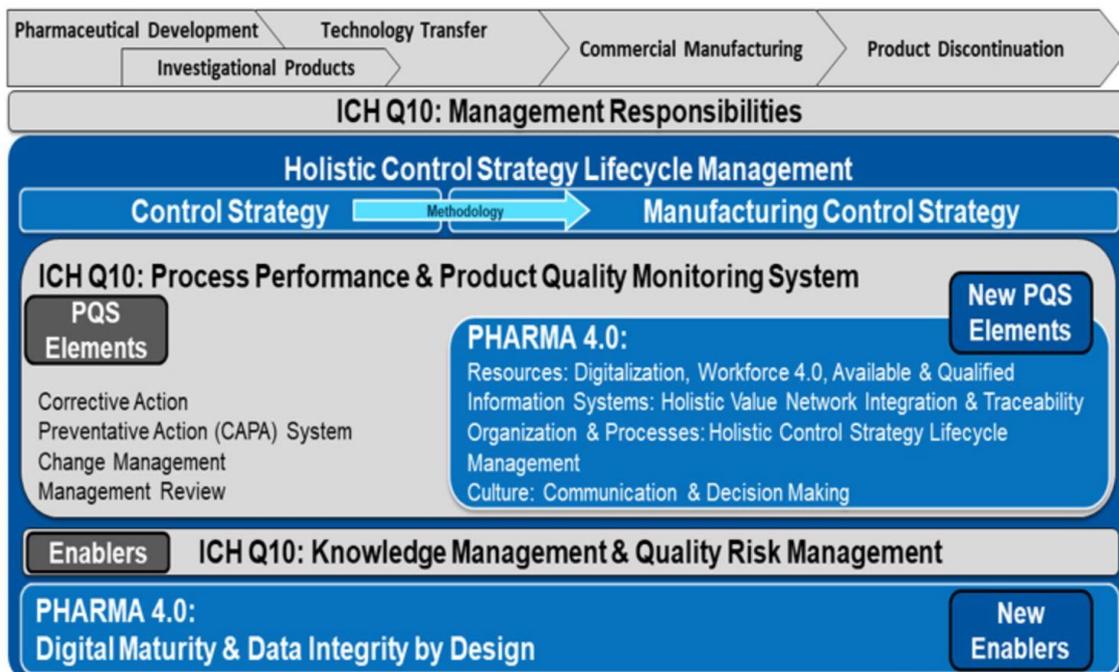


Figura 11. Combinação do sistema de qualidade farmacêutico oferecido pela ICH Q10 com os novos elementos e estimuladores da Pharma 4.0. Promoção de uma estratégia de controlo integrada de todo o ciclo de vida do medicamento. Requer medidas de troca de informação para melhores tomadas de decisão ao longo da cadeia de valor do medicamento e estratégias de controlo de qualidade. (Adaptado de ¹³)

Análise Crítica

A implementação do conceito Pharma 4.0 enfrenta algumas barreiras no âmbito tecnológico, económico e regulamentar. As medidas regulatórias inerentes ao setor do medicamento poderão ser consideradas um pouco restritas e heterogéneas no contexto global e amedrontar os fabricantes quanto a alterações de processos e equipamentos. Portanto, será necessária uma adaptação das mesmas aos conceitos Pharma 4.0, mas também uma harmonização a nível global. Por outro lado, tecnologias avançadas de fabrico têm de ser adquiridas, o que implica inevitavelmente custos para a empresa, mas também superação a nível técnico e logístico. A falta de precedentes no setor, os custos associados, e a perceção de incertezas regulamentares deixam muitas empresas interessadas numa abordagem "primeira a ser segunda", observando a forma como a concorrência aborda as novas tecnologias de fabrico e como os reguladores respondem.

No entanto, a Pharma 4.0 apresenta um amplo leque de melhorias, não só a nível de equipamentos e tecnologias, mas também na gestão de dados. Na atual indústria farmacêutica, muitos dos registos de dados e processos ainda se baseiam em papel e por isso estão propensos a erros, de complexa manutenção e disponibilização. A falta de padronização na gestão da informação leva por vezes à perda de dados de investigação, validação, etapas da produção o que leva a uma visão turva dos processos que impossibilita muitas vezes a hipótese de melhoria dos mesmos.

Esta evolução possibilita uma monitorização e atualização dos processos de produção em tempo real e continuamente, com o uso de robótica, reduz ou até elimina os processos manuais o que leva a menos erros e conseqüentemente maior eficiência. No entanto, mesmo quando ocorre uma falha na linha de produção deixa de ser necessário o descarte do lote inteiro, a precisão dos processos permite a extração unicamente da matéria danificada.

As técnicas TAP apoiam a monitorização da qualidade em circuito fechado e em linha que irá assegurar a robusta qualidade dos produtos farmacêuticos consoante as diretrizes regulamentares. Em consequência, o processo de fabrico favorece de menores tempos de paragem não planeados devido a uma manutenção preditiva inteligente com a adição da IA, melhor gestão de tempo, maior produtividade, poupança de recursos e maior qualidade.

O processo de produção contínua melhora a produtividade e flexibilidade dos processos de fabrico, permite personalizações em massa que respondem à procura de medicamentos personalizados, e reduz o desperdício de materiais ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, permitindo assim um fabrico mais sustentável do ponto de vista ambiental e energeticamente eficiente.

Numa perspetiva mais económica, estima-se que o custo total do desenvolvimento de novos fármacos esteja entre os 161 milhões de dólares e os 2,87 mil milhões de dólares. O período de tempo entre os estudos pré-clínicos e a aprovação do medicamento é em média 12 anos ¹². A utilização de métodos como o QP pode ser fulcral na redução destes intervalos de tempo e consequentemente dos respetivos gastos.

Relativamente aos recursos humanos, que são igualmente parte integrante da gestão de qualidade numa indústria farmacêutica, conseguem beneficiar largamente com a chegada da quarta revolução industrial. A formação dos operadores poder progredir com a utilização de gémeos digitais, por exemplo. Com o uso desta tecnologia permite uma melhor perceção por parte dos operadores do seu posto de trabalho e respetivas consequências dos seus atos. A realidade aumentada permite inclusive dar formação ao colaborador no seu próprio posto de trabalho.

No âmbito regulamentar, apesar das adaptações necessárias, podem ser trazidas melhorias quanto a conformidade e rastreabilidade regulamentar. Uma melhor conformidade através da transparência de toda a produção, máquinas e processos bem como uma melhor rastreabilidade através de tecnologias como a IRF, por exemplo, podem levar a uma redução da carga regulamentar e aumentar a qualidade a longo prazo.

A Pharma 4.0 baseia-se em inúmeras tecnologias desde IA, IdC, robótica, gémeos digitais e estas levam a uma digitalização em massa. Esta transformação digital reduz riscos e garante a qualidade através de análises em tempo real. Importante será salientar também que açambarcada a esta digitalização massiva será exigida a implementação de sistemas de cibersegurança de modo a proteger os dados confidência das empresas farmacêuticas e prevenir ataques informáticos de variadas fontes, sem que condicione a integração dos mesmos.

Cada alteração de processo no caminho para uma indústria farmacêutica nos moldes da Indústria 4.0 carrega uma maior autonomia de sistemas de fabrico com controlos de processo melhorados e a uma gestão de qualidade madura.

Conclusão

Será necessário um novo pensamento para a conceptualização da Indústria 4.0 em produtos farmacêuticos e superar a inércia de infraestruturas, operações e a regulamentação atual de produção. Embora a implementação de muitas das tecnologias avançadas e abordagens de fabrico necessárias para permitir a Pharma 4.0 possam ser complexas e dispendiosas, podem tornar-se recompensadoras, uma vez que trazem o potencial de maior produtividade, aumentando a segurança dos processos de fabrico, a qualidade do medicamento, de maior valor, agilidade, flexibilidade e redução de resíduos. Uma abordagem global mais independente do envolvimento humano caracteriza a Pharma 4.0 que corresponde a avanços de sistemas, infraestruturas e conformidade regulamentar ininterrupta de processos de fabrico completos. De forma transversal todas as melhorias atuam de forma direta ou indiretamente para uma melhor qualidade dos produtos e processos.

Para concluir, embora seja necessária mais investigação e um roteiro claro para a execução da Pharma 4.0, a implementação da Indústria 4.0 na indústria farmacêutica promete uma aprimorada gestão da qualidade mais simples, rápida e eficiente, onde o maior beneficiado será o paciente com acesso a medicamentos de maior qualidade com cadeias de distribuição mais eficientes e menor escassez.

Bibliografia

1. ARDEN, N. Sarah *et al.* - Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 602:2021) 120554. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120554.
2. GOECKS, Lucas Schmidt; SANTOSA, Alex Almeida DOS; KORZENOWSKI, André Luis - Decision-making trends in quality management: A literature review about industry 4.0. **Production**. ISSN 01036513. 30:2020) e20190086. doi: 10.1590/0103-6513.20190086.
3. DING, Baoyang - Pharma Industry 4.0: Literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. **Process Safety and Environmental Protection**. ISSN 09575820. 119:2018) 115–130. doi: 10.1016/j.psep.2018.06.031.
4. ADAMS, Dennit Quewan; MPOFU, Khumbulani M. - What has Industry 4.0 got to do with us? A review of the literature. **Proceedings of the International Conference on Industrial Engineering and Operations Management**. ISSN 21698767. 2018:NOV (2018) 431–449.
5. TINSLEY BRIDGE - **Our Industry 4.0 Revolution Is Launched!** [Em linha], atual. 2019. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.tinsleybridge.co.uk/our-industry-4-0-revolution-is-launched/>>.
6. DALENOGARE, Lucas Santos *et al.* - The expected contribution of Industry 4.0 technologies for industrial performance. **International Journal of Production Economics**. ISSN 09255273. 204:December 2017 (2018) 383–394. doi: 10.1016/j.ijpe.2018.08.019.
7. KELLER, Michael *et al.* - How Virtualization, Decentralization and Network Building Change the Manufacturing Landscape: An Industry 4.0 Perspective. **International Journal of Mechanical, Aerospace, Industrial, Mechatronic and Manufacturing Engineering**. 8:1 (2014) 37–44.
8. KIEL, Daniel *et al.* - The impact of the industrial internet of things on established business models. **IAMOT 2016 - 25th International Association for Management of Technology Conference, Proceedings: Technology - Future Thinking**. May (2016) 673–695.

9. ENGINEERING, Geomatic; STREET, Gower - COMPARISON OF THREE TECHNIQUES FOR SCOUR DEPTH MEASUREMENT: PHOTOGRAMMETRY, ECHOSOUNDER PROFILING AND A CALIBRATED PILE Kate Porter | Richard Simons | and John Harris 2. 2014) 1–12.
10. CHRYSSOLOURIS, G. *et al.* - Digital manufacturing: History, perspectives, and outlook. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture**. ISSN 09544054. 223:5 (2009) 451–462. doi: 10.1243/09544054JEM1241.
11. GUIZANI, Mohsen - **The industrial internet of things**. ISBN 9781484220467.
12. STEINWANDTER, Valentin; BORCHERT, Daniel; HERWIG, Christoph - Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:9 (2019) 1795–1805. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.005.
13. ISPE - **Pharma 4.0™: Hype or Reality? | Pharmaceutical Engineering** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2018/pharma-40tm-hype-or-reality>.
14. KUMAR, S. H. *et al.* - Adaptations of pharma 4.0 from industry 4.0. **Drug Invention Today**. ISSN 09757619. 14:3 (2020) 405–415.
15. HEESAKKERS H., S. SCHMITZ, U. KUCHENBROD, C. WÖLBELING, And T. Zimmer - The ISPE PHARMA 4.0 Operating Model's Pharma-Specific Maturity Index. **Pharmaceutical Engineering** 39. 3:[s.d.] 40–45.
16. MARKARIAN, Jennifer; - Modernizing pharma manufacturing. **Pharmaceutical Technology Europe**. ISSN 01646826. 30:4 (2018) 20–25–20–25.
17. SCHUH, G., R. ANDERL, J. GAUSEMEIER, M. TEN HOMPEL, AND W. WAHLSTER, Eds. - *Industrie 4.0 Maturity Index: Managing the Digital Transformation of Companies (Acatech Study)*. 2017).
18. BRANKE, Juergen; FARID, Suzanne S.; SHAH, Nilay - Industry 4.0: a vision for personalized medicine supply chains? **Cell and Gene Therapy Insights**. ISSN 20597800. 2:2 (2016) 263–270. doi: 10.18609/cgti.2016.027.
19. WANG, Gang *et al.* - Big data analytics in logistics and supply chain management: Certain investigations for research and applications. **International Journal of Production Economics**. ISSN 09255273. 176:2016) 98–110. doi: 10.1016/j.ijpe.2016.03.014.

20. WAIBEL, M. W. *et al.* - Investigating the Effects of Smart Production Systems on Sustainability Elements. **Procedia Manufacturing**. ISSN 23519789. 8:October 2016 (2017) 731–737. doi: 10.1016/j.promfg.2017.02.094.
21. HEESAKKERS, Hans *et al.* - **Applying Holistic Control Strategy in Pharma 4.0™ | Pharmaceutical Engineering** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/january-february-2020/applying-holistic-control-strategy-pharma-40#footnote10_91tc2k9>.
22. HERWIG, Christoph; WÖLBELING, Christian; ZIMMER, Thomas - A holistic approach to production control from industry 4.0 to pharma 4.0. **Pharmaceutical Engineering**. ISSN 02738139. 37:3 (2017) 44–49.
23. TIAHJONO, B. *et al.* - What does Industry 4.0 mean to Supply Chain? **Procedia Manufacturing**. ISSN 23519789. 13:2017) 1175–1182. doi: 10.1016/j.promfg.2017.09.191.
24. YU, Lawrence X.; KOPCHA, Michael - The future of pharmaceutical quality and the path to get there. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 528:1–2 (2017) 354–359. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.039.
25. QIN, Jian; LIU, Ying; GROSVENOR, Roger - A Categorical Framework of Manufacturing for Industry 4.0 and beyond. **Procedia CIRP**. ISSN 22128271. 52:2016) 173–178. doi: 10.1016/j.procir.2016.08.005.
26. KOREN, Yoram; GU, Xi; GUO, Weihong - Reconfigurable manufacturing systems: Principles, design, and future trends. **Frontiers of Mechanical Engineering**. ISSN 20950241. 13:2 (2018) 121–136. doi: 10.1007/s11465-018-0483-0.
27. PRAJWAL, A. T.; MUDDUKRISHNA, B. S.; VASANTHARAJU, S. G. - Pharma 4.0–impact of the internet of things on health care. **International Journal of Applied Pharmaceutics**. ISSN 09757058. 12:5 (2020) 64–69. doi: 10.22159/ijap.2020v12i5.38633.
28. HOFMANN, Erik; RÜSCH, Marco - Industry 4.0 and the current status as well as future prospects on logistics. **Computers in Industry**. ISSN 01663615. 89:2017) 23–34. doi: 10.1016/j.compind.2017.04.002.
29. WANG, Pan *et al.* - Introduction: Advances in IoT research and applications. **Information Systems Frontiers**. ISSN 15729419. 17:2 (2015) 239–241. doi: 10.1007/s10796-015-9549-2.

30. HU, Fang; XIE, Dan; SHEN, Shaowu - On the application of the internet of things in the field of medical and health care. **Proceedings - 2013 IEEE International Conference on Green Computing and Communications and IEEE Internet of Things and IEEE Cyber, Physical and Social Computing, GreenCom-iThings-CPSCom 2013**. 2013) 2053–2058. doi: 10.1109/GreenCom-iThings-CPSCom.2013.384.
31. DAJER, Miguel *et al.* - Reconfigurable intelligent surface: design the channel – a new opportunity for future wireless networks. **Digital Communications and Networks**. ISSN 23528648. 8:2 (2022) 87–104. doi: 10.1016/j.dcan.2021.11.002.
32. **Industry 4.0 Solution for the Pharma Industry – Ephlux** - [Em linha] [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ephlux.com/industry-4-0-solution-for-the-pharma-industry-pharma4-0/>.
33. JESCHKE, Sabina *et al.* - Industrial Internet of Things and Cyber Manufacturing Systems. 2017) 3–19. doi: 10.1007/978-3-319-42559-7_1.
34. PWC - **Digitalization in pharma: Gaining an edge in operations** [Em linha] [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.strategyand.pwc.com/gx/en/insights/2016/digitization-in-pharma/digitization-in-pharma.pdf>.
35. THOMAS, Felicity - Patient-centric drug development comes of age. **Pharmaceutical Technology**. ISSN 21507376. 43:4 (2019) 16–21.
36. TRAPPEY, Amy J. C. *et al.* - IoT patent roadmap for smart logistic service provision in the context of Industry 4.0. **Journal of the Chinese Institute of Engineers, Transactions of the Chinese Institute of Engineers, Series A**. ISSN 21587299. 40:7 (2017) 593–602. doi: 10.1080/02533839.2017.1362325.
37. BEN-DAYA, Mohamed; HASSINI, Elkafi; BAHROUN, Zied - Internet of things and supply chain management: a literature review. **International Journal of Production Research**. ISSN 1366588X. 57:15–16 (2019) 4719–4742. doi: 10.1080/00207543.2017.1402140.
38. MCCARTHY, John - Artificial Intelligence, Logic, and Formalising Common Sense. **Machine Learning and the City**. 2022) 69–90. doi: 10.1002/9781119815075.ch6.
39. SOUSA JABBOUR, Ana Beatriz Lopes DE *et al.* - When titans meet – Can industry 4.0 revolutionise the environmentally-sustainable manufacturing wave? The role of

- critical success factors. **Technological Forecasting and Social Change**. ISSN 00401625. 132:January (2018) 18–25. doi: 10.1016/j.techfore.2018.01.017.
40. TIWARI, Sunil; WEE, H. M.; DARYANTO, Yosef - Big data analytics in supply chain management between 2010 and 2016: Insights to industries. **Computers and Industrial Engineering**. ISSN 03608352. 115:November 2017 (2018) 319–330. doi: 10.1016/j.cie.2017.11.017.
41. MCCARTHY, John F. *et al.* - Applications of machine learning and high-dimensional visualization in cancer detection, diagnosis, and management. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 00778923. 1020:2004) 239–262. doi: 10.1196/annals.1310.020.
42. EKINS, Sean - The Next Era: Deep Learning in Pharmaceutical Research. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 33:11 (2016) 2594–2603. doi: 10.1007/s11095-016-2029-7.
43. KORTEBY, Yasmine *et al.* - Implementation of an artificial neural network as a PAT tool for the prediction of temperature distribution within a pharmaceutical fluidized bed granulator. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 18790720. 88:2016) 219–232. doi: 10.1016/j.ejps.2016.03.010.
44. SHIRAZIAN, Saeed *et al.* - Artificial neural network modelling of continuous wet granulation using a twin-screw extruder. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 521:1–2 (2017) 102–109. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.02.009.
45. STOSCH, Moritz VON; HAMELINK, Jan Martijn; OLIVEIRA, Rui - Toward intensifying design of experiments in upstream bioprocess development: An industrial *Escherichia coli* feasibility study. **Biotechnology Progress**. ISSN 15206033. 32:5 (2016) 1343–1352. doi: 10.1002/btpr.2295.
46. MONTAGUE, Gary; MORRIS, Julian - Neural-network contributions in biotechnology. **Trends in Biotechnology**. ISSN 01677799. 12:8 (1994) 312–324. doi: 10.1016/0167-7799(94)90048-5.
47. SHIMIZU, Hiroshi *et al.* - Bioprocess fault detection by nonlinear multivariate analysis: Application of an artificial autoassociative neural network and wavelet filter bank. **Biotechnology Progress**. ISSN 87567938. 14:1 (1998) 79–87. doi: 10.1021/bp9701372.

48. STANKE, Marc; HITZMANN, Bernd - Automatic control of bioprocesses. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**. ISSN 07246145. 132:December 2012 (2013) 35–63. doi: 10.1007/10_2012_167.
49. TAKAHASHI, Maria Beatriz *et al.* - Artificial neural network associated to UV/Vis spectroscopy for monitoring bioreactions in biopharmaceutical processes. **Bioprocess and Biosystems Engineering**. ISSN 16157605. 38:6 (2015) 1045–1054. doi: 10.1007/s00449-014-1346-7.
50. LIN, Bin *et al.* - Application of back-propagation artificial neural network and curve estimation in pharmacokinetics of losartan in rabbit. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**. ISSN 19405901. 8:12 (2015) 22352–22358.
51. VIJAY, Yadav; KENNEDY, Conor - **Vision Inspection Using Machine Learning/Artificial Intelligence | Pharmaceutical Engineering** [Em linha], atual. 2020. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2020/vision-inspection-using-machine>>.
52. CHAPMAN, Jerry - **How AI Tools Will Transform Quality Management In The Life Sciences** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/how-ai-tools-will-transform-quality-management-in-the-life-sciences-0001>>.
53. INTRODUCTION, An *et al.* - A First Blueprint for Machine Vision : Look , Record , then Perfect. 2014) 1–3.
54. KNUT ALICKE; DANIEL REXHAUSEN; ANDREAS SEYFERT - Supply Chain 4.0 in consumer goods. **McKinsey & Company**. 2017).
55. NORMAN, James *et al.* - A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 108:2017) 39–50. doi: 10.1016/j.addr.2016.03.001.
56. AQUINO, Rita Patrizia *et al.* - Envisioning smart and sustainable healthcare: 3D Printing technologies for personalized medication. **Futures**. ISSN 00163287. 103:June 2017 (2018) 35–50. doi: 10.1016/j.futures.2018.03.002.
57. KHAIRUZZAMAN, Akm; PHARM, B.; PH, D. - 3D Printing in Drug Development & Emerging Health Care. **FDA. US. Food & Drug Administration**. 2018).
58. APRECIA PHARMACEUTICALS - **First Fda-Approved Medicine Manufactured Using 3D Printing Technology Now Available** [Em linha], atual.

2016. [Consult. 8 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.multivu.com/players/English/7764551-aprecia-pharmaceuticals-spritam/>.
59. ICH Q8 - EMEA/CHMP, 2009, ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development, Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. **Regulatory ICH**. 8:June (2009).
60. LEE, Sau L. *et al.* - Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. **Journal of Pharmaceutical Innovation**. ISSN 19398042. 10:3 (2015) 191–199. doi: 10.1007/s12247-015-9215-8.
61. MOYNE, James; ISKANDAR, Jimmy - Big data analytics for smart manufacturing: Case studies in semiconductor manufacturing. **Processes**. ISSN 22279717. 5:3 (2017). doi: 10.3390/pr5030039.
62. ISAKSSON, Alf J.; HARJUNKOSKI, Iiro; SAND, Guido - The impact of digitalization on the future of control and operations. **Computers and Chemical Engineering**. ISSN 00981354. 114:2018) 122–129. doi: 10.1016/j.compchemeng.2017.10.037.
63. BARENJI, Reza Vatankhah *et al.* - Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 567:June (2019) 118445. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.036.
64. MARKARIAN, Jennifer - **Modernizing pharma manufacturing**. ISBN 3144284300.
65. ADMINISTRATION, Food And Drug - Guidance for Industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. September (2004).
66. KESSLER, Rudolf W.; KESSLER, Waltraud - **Best Practice and Performance of Hardware in Process Analytical Technology (PAT)** [Em linha]. Second Edi ed. [S.l.] : Elsevier, 2020 Disponível em WWW:<URL:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14611-6>. ISBN 9780124095472.
67. MÉSZÁROS, Lilla Alexandra *et al.* - Digital UV/VIS imaging: A rapid PAT tool for crushing strength, drug content and particle size distribution determination in tablets. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 578:February (2020) 119174. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119174.
68. SCHWEICHHART, K. - RAMI 4.0 reference architectural model for Industrie 4.0. **InTech**. 66:2 (2019) 15.

69. SLEDGE, George W. - What is targeted therapy? **Journal of Clinical Oncology**. ISSN 0732183X. 23:8 (2005) 1614–1615. doi: 10.1200/JCO.2005.01.016.
70. TEODOR, Ghețiu - A Review of Recent Reference Architectures for Cyber-Physical Systems, in the Industry 4.0 Era. **ACTA Universitatis Cibiniensis**. 70:1 (2018) 7–14. doi: 10.2478/aucts-2018-0002.
71. GRANGEL-GONZALEZ, Irlan *et al.* - Towards a Semantic Administrative Shell for Industry 4.0 Components. **Proceedings - 2016 IEEE 10th International Conference on Semantic Computing, ICSC 2016**. 2016) 230–237. doi: 10.1109/ICSC.2016.58.
72. CHATTERJEE, Rishav; CHATTERJEE, Rajdeep - An Overview of the Emerging Technology: Blockchain. **Proceedings - 2017 International Conference on Computational Intelligence and Networks, CINE 2017**. 2018) 126–127. doi: 10.1109/CINE.2017.33.
73. EUROPEAN COMMISSION - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Chapter I: Pharmaceutical Quality System. **Eudralex**. 4:January 2013 (2012) 1–8.
74. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION - ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System. **European Medicines Agency**. 44:September (2015) 1–20.
75. HARRIN, A. - Project Management in the Digital Age'. **Pharma Manufacturing**. 2015) 3–5.