



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

João Pedro Pinto Oliveira Batista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Continuous manufacturing: Hype or Reality” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Diogo Teixeira, do Dr. Diogo Reis e da Professora Doutora Carla Vitorino, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

João Pedro Pinto Oliveira Batista

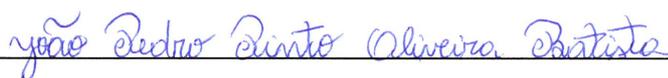
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Continuous manufacturing: Hype or Reality” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Diogo Teixeira, do Dr. Diogo Reis e da Professora Doutora Carla Vitorino, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, João Pedro Pinto Oliveira Batista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016226653, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada: “Continuous manufacturing: Hype or Reality?” 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, 8 de setembro de 2021.



---

(João Pedro Pinto Oliveira Batista)

## Agradecimentos

Ao Dr. Diogo Reis pela boa disposição e orientação nos Laboratórios Basi.

A todos os colegas da Farmácia do Fórum, em especial ao Dr. Diogo Teixeira e à Dra. Yuliana pela integração, paciência e grande profissionalismo com que me ajudaram a crescer.

À Professora Doutora Carla Vitorino pela total disponibilidade e orientação nesta fase final do meu percurso académico.

Aos meus amigos e colegas de casa, por todos os bons e maus momentos, pelos desafios que juntos ultrapassamos e pela certeza de ter encontrado amizades para a vida.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra, pelos magníficos momentos de convívio, pelas amizades que se criaram, pela música que se tocou, pelas histórias que ficam e pelas aprendizagens que me marcaram.

À minha família, em especial aos meus pais, pelo inabalável apoio, dedicação e compreensão ao longo destes 5 anos. Sem vocês nada disto seria possível.

A todos vós, o meu mais sincero obrigado!

“All we have to decide is what to do with the time that is given us.”

**J.R.R. Tolkien**

# Índice

## Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	7
1. Introdução.....	8
1.1 Farmácia do Fórum.....	8
2. Análise SWOT .....	9
Pontos Fortes .....	10
- Localização e horário de funcionamento .....	10
- Gestão de <i>stock</i> .....	11
- Planeamento do estágio .....	12
- Formação contínua.....	12
Pontos Fracos.....	13
- Medições de glicémia e colesterol.....	13
- Novo módulo de atendimento.....	14
Oportunidades .....	14
- Preparação de medicamentos manipulados.....	14
- Acompanhamento de administração de injetáveis.....	16
- Aconselhamento dermocosmético .....	16
Ameaças.....	17
- Situação pandémica.....	17
- Aumento das vendas suspensas .....	18
3. Conclusão .....	19
4. Bibliografia.....	20
Anexos .....	21
Anexo 1: Casos Práticos.....	21
Caso Prático 1: Criança prematura .....	21
Caso Prático 2: Tratamento de manchas .....	23
Caso Prático 3: Fotossensibilização .....	25
Anexo 2: Manipulados .....	27
Cápsulas de Minoxidil 1,0 mg – 100 cápsulas .....	27
Creme de Dexametasona a 0,1%, Hidroquinona a 5% e ácido Retinóico a 0,1% .....	28

## Capítulo 2: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	30
1. Introdução.....	31
2. Análise SWOT .....	32
Pontos Fortes .....	33
- Trabalho documental.....	33
- Aplicação de um pensamento científico e metódico.....	33
- Desenvolvimento das <i>soft skills</i> .....	34
Pontos Fracos.....	35
- Tarefas fora do âmbito farmacêutico.....	35
Oportunidades .....	35
- Contacto com as linhas de produção .....	35

- Calibração de equipamentos.....	36
Ameaças.....	37
- Situação pandémica.....	37
- Profissionais com melhores qualificações.....	37
- Inclusão na dinâmica do departamento.....	38
3. Conclusão.....	39
4. Bibliografia.....	40

### Capítulo 3: Monografia

Abstract.....	42
Resumo.....	43
List of Abbreviations and Acronyms.....	44
1. Introduction.....	46
2. Continuous Manufacturing: QbD approach.....	47
3. Continuous Manufacturing in the Pharmaceutical Industry.....	47
3.1 Definition of Continuous Manufacturing.....	47
3.2 Differences between batch manufacturing and continuous manufacturing.....	48
Batch concept.....	48
Process control.....	48
Equipment.....	52
Software.....	54
Resources, time and overall logistics.....	55
3.3 Existing continuous manufacturing systems.....	57
Tablets.....	58
Pellets.....	59
Semi-solid and liquid formulations.....	59
Biopharmaceuticals.....	60
3.4 The importance of residence time distribution.....	61
3.5 Cleaning and maintenance.....	62
Cleaning.....	62
Maintenance.....	63
4. Regulatory perspective: paradigm change.....	64
5. Pharma 4.0.....	65
6. Leading companies on Continuous Manufacturing.....	66
7. Conclusions.....	67
8. References.....	68

## Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia do Fórum



## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

<i>MICF</i>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<i>PIM</i>	Preparação Individual da Medicação
<i>PVF</i>	Preço de Venda à Farmácia
<i>PVP</i>	Preço de Venda ao Público

## I. Introdução

O papel do farmacêutico comunitário, enquanto agente de saúde pública [1], está cada vez mais enraizado no sistema de saúde. Atualmente, com uma população cada vez mais informada e crítica quanto aos cuidados de saúde prescritos, o farmacêutico apresenta-se como o último elemento na cadeia do medicamento, desde a produção em Indústria, passando pela prescrição médica e/ou automedicação, até à dispensa ao utente. Fruto deste último lugar, cabe ao farmacêutico a responsabilidade imediata, perante o utente, de fazer uma dispensa crítica da medicação, seja por aconselhamento ou prescrição médica, confiando nos mecanismos de controlo de qualidade e segurança, associados à produção do medicamento dispensado.

Presentemente, numa altura em que o país e o mundo se veem presos a uma pandemia, cujos efeitos nefastos ainda se fazem sentir sobre a população, o acompanhamento do estado de saúde dos doentes é fulcral para minimizar eventuais complicações associadas à diminuição do acompanhamento médico e exames de diagnóstico. O farmacêutico tem, por isso, a possibilidade de complementar os cuidados de saúde existentes devendo, no entanto, perpetuar esse acompanhamento, dignificando a profissão e assumindo de forma veemente a importância do serviço que presta.

### I.1 Farmácia do Fórum

A Farmácia do Fórum trata-se de uma farmácia situada no centro comercial Fórum Coimbra. Tratando-se de uma “farmácia de *shopping*” serve uma população extremamente diversificada e sujeita à sazonalidade de determinados períodos do ano.

De forma a fazer face à grande procura por parte dos utentes, a farmácia dispõe de uma grande sala de atendimento, com múltiplos balcões, permitindo atendimentos rápidos, próprios de um ambiente de *shopping*. Adicionalmente, a existência de lineares com múltiplas marcas, para as demais indicações terapêuticas e cuidados de saúde, juntamente com os grandes *stocks* dos mais variados medicamentos, permite à Farmácia do Fórum satisfazer os utentes que, estando de passagem, procuram produtos que não conseguem encontrar noutras farmácias.

Além do atendimento ao balcão, a farmácia oferece também serviços de administração de injetáveis, preparação de medicamentos manipulados, Preparação Individual de Medicação (PIM), medições de glicémia, colesterol e pressão arterial. Apesar de realizadas por entidades

externas à farmácia, dispõe também de consultas de nutrição e podologia, complementando o serviço já prestado à população.

Relativamente ao período de estágio, o mesmo está compreendido entre 12 abril e 23 de julho, contabilizando um total de 670 horas realizadas.

De forma a efetuar uma análise metódica do estágio efetuado, segue-se uma análise SWOT, dividida em quatro secções:

- Pontos Fortes (S – *Strengths*)
- Pontos Fracos (W – *Weaknesses*)
- Oportunidades (O – *Opportunities*)
- Ameaças (T – *Threats*)

## 2. Análise SWOT

<b><i>Strengths</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Localização e horário de funcionamento</li><li>• Gestão de <i>stock</i></li><li>• Planeamento do estágio</li><li>• Formação contínua</li></ul>
<b><i>Weaknesses</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medições de glicémia e colesterol</li><li>• Novo módulo de atendimento</li></ul>
<b><i>Opportunities</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preparação de medicamentos manipulados</li><li>• Acompanhamento de administração de injetáveis</li><li>• Aconselhamento dermocosmético</li></ul>
<b><i>Threats</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Situação pandémica</li><li>• Aumento das vendas suspensas</li></ul>

*Figura 1- Esquema ilustrativo da análise SWOT referente ao estágio na Farmácia do Fórum.*

## Pontos Fortes

### - Localização e horário de funcionamento

A localização da farmácia, integrada no centro comercial Fórum Coimbra, é fundamental para definir a população alcançada. Apesar de em primeira instância, uma “farmácia de *shopping*” indiciar uma forte percentagem de utentes não fidelizados e, ainda que aplicável também à Farmácia do Fórum, é possível reconhecer vários momentos ao longo do dia, marcados por vários grupos facilmente identificáveis. Tal não seria possível não fosse o horário de funcionamento da farmácia (08:00-00:00), associado à grande facilidade no acesso, fruto do parque de estacionamento do próprio centro comercial.

Aos dias de semana, as manhãs são preenchidas por atendimentos a utentes fidelizados, geralmente indivíduos de uma faixa etária superior e lojistas (utentes que trabalham nas diversas lojas do Fórum Coimbra) que, deslocando-se ao Fórum para fazerem as suas compras ou para trabalhar, recorrem à farmácia com grande regularidade. À medida que o dia avança, surge uma população mais ativa, tendencialmente mais rápida no aconselhamento e com uma ideia definida do que procura. Com o aproximar do fim do dia, surgem os atendimentos das urgências, muito fruto do horário da farmácia.

Ao fim de semana, a realidade é relativamente diferente, com a farmácia a servir uma população que não pertence à cidade e que, estando de passagem pelo Fórum, aproveita para procurar a farmácia. Este tipo de atendimento, pauta-se por uma impaciência muito mais notória nos utentes e dificuldade na dispensa da medicação pretendida, por inexistência de um histórico em ficha de utente e também do descuido dos utentes que, procurando levantar a mesma medicação que habitualmente tomam, se abstêm de qualquer responsabilidade, atribuindo ao farmacêutico esse dever.

A existência desta diversidade tão marcada, permitiu-me experienciar um conjunto variado de atendimentos, percebendo quais as necessidades dos utentes, adaptando-as ao bom funcionamento da farmácia e ao exercício da intervenção farmacêutica.

## - Gestão de *stock*

A gestão de *stock* assume uma grande importância em qualquer farmácia, sendo um trabalho fundamental e tão importante como o atendimento ao balcão.

Esta gestão apresenta diversas vertentes com as quais pode contactar e que, no seu todo, garantem que a farmácia dispõe do maior número de referências, com base na procura dos utentes.

A gestão inicia-se com a realização das encomendas, tendo acompanhado a criação de múltiplas encomendas, procurando compreender os padrões de consumo, a busca por melhores condições de compra aos armazenistas e as quantidades encomendadas, de forma a fazer face ao consumo médio de um determinado produto.

O passo seguinte compreende a receção de encomendas, utilizando o módulo de receção de encomendas do Sifarma 2000<sup>®</sup> onde são verificados dados fulcrais: validade dos produtos, preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP) e quantidades enviadas pelo fornecedor – para que a gestão de *stocks* funcione na sua plenitude, é necessário que os dados disponibilizados pelo sistema informático coincidam com o *stock* real na farmácia. Durante o período do estágio, contactei com várias alterações de PVP, pelo que foi necessário um cuidado redobrado na correta identificação das embalagens com novo preço, sempre tendo em conta quais os PVP aprovados pelo INFARMED.

Posteriormente à receção das encomendas, dá-se o armazenamento da medicação, consoante os critérios definidos para cada farmácia. No caso da Farmácia do Fórum, que tem à sua disposição um *robot* responsável pelo armazenamento e dispensa da medicação para os balcões de atendimento, a gestão dos vários produtos é bastante própria.

Apesar das grandes dimensões do *robot*, fruto dos elevados *stocks* que a farmácia apresenta, torna-se impossível proceder a um armazenamento único no *robot*, existindo para isso, locais de armazenamento para os excessos de produtos. Devida a esta metodologia, no momento do armazenamento, foi necessária uma análise criteriosa das diferentes validades existentes e da quantidade existente no *robot*, de forma a otimizar a sua capacidade e dispensar a medicação com validade mais curta – “*first in, first out*”.

## **- Planeamento do estágio**

Um estágio curricular tem de ter subjacente um bom planeamento, definindo metas e competências que o estagiário deve alcançar, procurando adaptar esses mesmos objetivos ao progresso demonstrado, evitando a estagnação e a desmotivação.

No caso deste estágio, a planificação foi, a meu ver, bastante bem conseguida, tendo iniciado o estágio com trabalho de *backoffice*, maioritariamente na receção de encomendas.

Uma vez que rapidamente me adaptei à metodologia da receção de encomendas, tendo ficando completamente autónomo ao fim de uma semana, foi-me dada a possibilidade de contactar antecipadamente com outras vertentes do estágio: produção de medicamentos manipulados atendimento ao balcão. Esta adaptação ao progresso desenvolvido, foi crucial para manter a motivação e evitar a estagnação, característica da realização de uma mesma tarefa repetidamente.

Posteriormente, a adaptação ao balcão foi igualmente gradual com a observação dos atendimentos dos restantes colegas, seguida da realização de atendimentos com apoio, finalizando com o atendimento sem qualquer tipo de auxílio. De notar que as transições entre as várias fases, anteriormente referidas, foram movidas exclusivamente por um crescente de confiança da minha parte e nunca forçado pelo meu orientador ou qualquer outro colaborador. Desta forma, a independência no balcão foi sendo ganha de forma progressiva, ao mesmo tempo que os erros mais grosseiros por inadaptação ao sistema ou desconhecimento da medicação acabavam por ser revertidos pela presença de um colega, minimizando os possíveis danos para o utente e para a farmácia, ao mesmo tempo que as aprendizagens vão sendo feitas num ambiente o mais controlado possível.

## **- Formação contínua**

A profissão do farmacêutico, como qualquer outra profissão ligada à saúde, requer uma atualização permanente. Apesar da formação ministrada na faculdade englobar, de uma forma geral, o conhecimento mais atualizado das terapêuticas existentes, a quem se aplicam e qual o risco/benefício de cada uma, está limitada aos desenvolvimentos científicos existentes durante a duração do curso. Quer isto dizer que após a conclusão dos estudos, cabe a cada profissional a respetiva atualização, para a qual a faculdade fornece as bases suficientes para a pesquisa, análise e reflexão sobre as inovações apresentadas.

Usufruindo da inclusão num ambiente de trabalho, onde a formação de todos os membros da equipa é fulcral, tive oportunidade de participar em múltiplas formações, ao longo do estágio, que em muito enriqueceram o meu conhecimento e aconselhamento ao balcão. Apesar de uma forte ligação a determinadas marcas, o âmbito destas formações foi consideravelmente abrangente, com uma forte componente de dermocosmética, mas também suplementação alimentar, anti contraceção hormonal, bem como novas alternativas no mercado para a resolução de patologias como processos inflamatórios ou infeções fúngicas.

Além das formações ministradas por entidades externas, o contacto e a disponibilidade de todos os membros da equipa para esclarecerem as dúvidas existentes sobre as demais indicações terapêuticas e aspetos a considerar perante um possível aconselhamento tiveram igual ou superior importância na minha formação.

## **Pontos Fracos**

### **- Medições de glicémia e colesterol**

As medições de glicémia e colesterol são, à semelhança da administração de injetáveis ou preparação de medicamentos manipulados, serviços prestados à população com elevada importância, nomeadamente, no acompanhamento a utentes que sofrem de determinadas patologias ou, não estando ainda diagnosticadas, procuram fazer um controlo de ambos os parâmetros.

Não dispondo de nenhuma unidade curricular no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) que ministre os conceitos fundamentais para a realização das colheitas e respetivas medições, os alunos procuram, habitualmente, formadores externos, realizando uma formação que garante as competências para este ato farmacêutico.

Devido, fundamentalmente, à situação pandémica, os rastreios realizados pelos estudantes da faculdade ao longo do seu percurso académico, que conferiam uma grande segurança perante os utentes e uma destreza técnica importante, não se realizaram. Neste sentido, esperava com este estágio ter a possibilidade de desenvolver as minhas competências nesta matéria, complementando a minha formação.

No entanto, o número de utentes que procuraram este serviço na farmácia foi bastante reduzido, não me permitindo adquirir mais experiência. Existem possíveis causas, que a meu ver, poderão justificar esta situação. Invariavelmente, a pandemia terá tido o impacto mais

significativo, com os utentes a procurar menos este tipo de serviço. Por outro lado, a população abrangida pela farmácia, sendo tão heterogénea e com uma considerável percentagem de utentes não fidelizados, fatores ao qual se junta o tipo de farmácia, poderão estar na génese da situação descrita anteriormente.

#### **- Novo módulo de atendimento**

O novo módulo de atendimento do Sifarma está atualmente disponível para utilização nas farmácias que utilizam este *software*, ainda que apresentando algumas lacunas que têm vindo a ser preenchidas. Apesar de num futuro próximo, este novo módulo se apresentar como o *software* a utilizar, é ainda possível utilizar o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Uma vez que o contacto prévio com qualquer um destes sistemas era muito reduzido ou praticamente nulo, a expectativa de poder desenvolver competências em ambos era alta.

No entanto, fruto de constrangimentos alheios aos farmacêuticos, o módulo antigo de atendimento foi o utilizado pela esmagadora maioria dos colaboradores, durante a duração do estágio curricular. Mais do que inadaptação ao sistema novo, a impossibilidade de rececionar encomendas, juntamente com a falta de otimização do novo módulo, bloqueando várias vezes durante os atendimentos, ao qual se adiciona a incompatibilidade do sistema de senhas com o novo programa, obrigando à utilização simultânea do Sifarma 2000<sup>®</sup>, resultando numa perda de eficiência notória.

Dado a situação descrita anteriormente, vi-me também direcionado para o sistema antigo, acabando por dominar somente um dos programas, contactando de forma muito subtil com o novo módulo de atendimento.

### **Oportunidades**

#### **- Preparação de medicamentos manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados é uma vertente para a qual o MICF fornece uma boa formação, permitindo aos alunos um contacto direto com a preparação de vários manipulados, num ambiente controlado, possibilitando um esclarecimento de dúvidas e um domínio de técnicas fundamentais para a preparação de qualquer manipulado, ao mesmo tempo que é feito um enquadramento legal que sustenta a sua preparação [2].

Chegado o estágio curricular e posterior entrada no mercado de trabalho, nem todos os farmacêuticos têm a possibilidade de contactar com a produção deste tipo de medicamentos. No entanto, a Farmácia do Fórum dispondo das condições necessárias para suportar e justificar a existência de um espaço próprio, matérias primas e material de laboratório, permitiu, ao longo do estágio, o acompanhamento e produção de diversos manipulados.

Dos vários manipulados que tive oportunidade realizar, destacam-se dois – um pela sua exigência e o outro pela autonomia por mim adquirida na sua produção. De salientar que em todos os momentos, estive acompanhado por um responsável que assegurou o cumprimento de todos passos de produção, verificando também o cumprimento dos critérios de aceitação para o manipulado em questão.

**O primeiro manipulado referido trata-se de um Creme de Dexametasona a 0,1%, Hidroquinona a 5% e ácido Retinóico a 0,1%.** Devido às matérias-primas utilizadas, a sua preparação obriga à manipulação num ambiente sem luz, de forma a garantir a estabilidade dos componentes da formulação (ácido retinóico e ácido ascórbico). Adicionalmente, os cuidados com a manipulação das matérias-primas impedem a utilização de qualquer tipo de utensílio metálico, obrigando ao uso de espátulas de madeira e ao revestimento do veio central da vareta de agitação, responsável pela mistura e homogeneização do manipulado no sistema Unguator®.

**O segundo manipulado que aqui identifico trata-se de Cápsulas de Minoxidil 1,0 mg – 100 cápsulas.** Tal como descrevi anteriormente, tive a oportunidade de fazer este manipulado várias vezes, durante o estágio, permitindo-me adquirir uma grande destreza nos diversos passos de produção, ganhando confiança para, de forma autónoma, assegurar a sua preparação.

No que toca à adaptação aos diversos manipulados e respetivas técnicas, a formação ministrada no MICF contribuiu fortemente para uma notória confiança no laboratório, não só ao nível prático, mas também teórico, facilitando as etapas iniciais da preparação – pesquisa de informação referente a um novo manipulado ou a cálculos para determinação da quantidade de cada matéria-prima, tendo em conta a prescrição médica.

Por fim, um aspeto muito importante associado à preparação de manipulados é o sentimento de responsabilidade. Fruto das circunstâncias, é impossível mimetizar esse mesmo sentimento numa sala de aula. A responsabilidade que senti ao preparar os manipulados mostrou-me uma outra perspetiva, valorizando muito mais o papel do farmacêutico e o seu papel na disponibilização de alternativas terapêuticas adequadas.

### **- Acompanhamento de administração de injetáveis**

Esta é uma vertente do ato farmacêutico que não é visada com grande relevância no plano de estudos do MICF, sendo abordada, na unidade curricular de vacinas, de uma forma muito direcionada para a administração de vacinas.

Tendo em conta a dificuldade que muitos utentes têm em aceder aos centros de saúde para realizar as respetivas administrações, a farmácia assume um importantíssimo papel como alternativa e complemento dos restantes serviços de saúde, promovendo a diminuição da sobrecarga em hospitais e centros de saúde. Numa fase em que nos vemos ainda com uma situação pandémica por controlar e onde todos os recursos são poucos, os farmacêuticos, estando preparados para assumir a responsabilidade da prestação deste serviço, são ainda mais valorizados.

Uma vez que a farmácia dispõe deste tipo de serviço durante dias de semana, mas também aos fins de semana e feriados, foi possível acompanhar todo o processo, desde a recolha dos dados do utente e averiguação de possíveis reações adversas ou patologias associadas, passando pela preparação do injetável, até à administração. Ainda que não executando a administração, este primeiro contacto com a administração de injetáveis foi particularmente importante para, por um lado, enriquecer a minha formação académica e, por outro lado, abrir a possibilidade de no futuro, investir num curso de administração de injetáveis.

### **- Aconselhamento dermocosmético**

O aconselhamento em dermocosmética é uma vertente importantíssima do atendimento numa farmácia. Para além da vertente económica, o aconselhamento dermocosmético tem cada vez maior relevância na identificação de patologias ou carências evidenciadas, procurando satisfazer as principais necessidades dos utentes.

Ciente da evolução da unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, numa tentativa de melhor preparar os alunos para a entrada no mercado de trabalho, a abordagem selecionada parece-me ter sido na direção correta, com a disponibilização de conceitos fundamentais para a compreensão do funcionamento dos vários produtos no mercado e a sua indicação terapêutica. Porém, com as inúmeras alternativas existentes no mercado, creio que a unidade curricular deverá conferir uma maior importância às aulas práticas, nomeadamente, às aulas referentes a casos práticos e ao contacto com algumas marcas de dermocosmética.

Ainda assim, e apesar de uma enorme variedade de marcas disponíveis na farmácia, o meu aconselhamento, nesta área, evolui consideravelmente rápido, mas de uma forma sustentada, muito devido às formações anteriormente referidas e à ajuda da restante equipa, que se encontrava sempre disponível para ajudar. Numa fase inicial do atendimento, a existência de inúmeras alternativas terapêuticas, para a mesma patologia, tornava a tomada de decisão muito mais difícil. No entanto, com um aumento de confiança e segurança no aconselhamento de determinados produtos, o atendimento passou a ser mais fluido, mais assertivo e muito mais adequado às necessidades do utente.

Tendo isto em conta, considero que a oportunidade de contactar com tamanha variedade de produtos cosméticos, permitiu-me não só conhecer um pouco das várias linhas existentes, ao mesmo tempo que involuntariamente me aproximei de algumas marcas em específico, pelo *feedback* dos colegas e dos próprios utentes, existência de prescrições médicas e facilidade de aconselhamento.

## **Ameaças**

### **- Situação pandémica**

A realidade pandémica que se fez sentir durante toda a realização deste estágio foi um fator preponderante que teve impacto no normal funcionamento do estágio e, em última análise, no atendimento efetuado.

Fruto da utilização obrigatória de máscara, da necessidade de fazer cumprir uma distância mínima de segurança, associado ao ruído gerado pela movimentação de pessoas no centro comercial, tornou a comunicação com os utentes, frequentemente, difícil. Foram várias as situações de dificuldade na compreensão dos pedidos dos utentes, bem como na transmissão de indicações vitais sobre a medicação dispensada, levando em algumas situações, a desentendimentos, atendimentos mais demorados e alguma impaciência de ambas as partes.

Adicionalmente, o risco permanente de contrair o vírus, apesar de todos os cuidados exigidos, foi um fator presente no quotidiano do estágio e agravado pela impossibilidade de receber uma das vacinas aprovadas em Portugal, durante o período de estágio na farmácia.

## **- Aumento das vendas suspensas**

O recurso às vendas suspensas representa um problema de fundo, no sistema de saúde português. Devido à dificuldade na marcação de consultas e ao acesso à prescrição médica, muitos utentes vêem-se obrigados a recorrer às farmácias para continuar os seus tratamentos ainda que sem as respetivas prescrições.

Esta prática agravou-se durante a pandemia, fruto das limitações dos recursos médicos e consequente desvio para fazer face à crise sanitária. Apesar de à data, a situação pandémica estar consideravelmente controlada, os constrangimentos nos serviços de saúde mantêm-se. Nesse sentido, e com as farmácias a desempenharem um papel de grande proximidade com a população, os pedidos de vendas suspensas sucedem-se em catadupa, por alegada impossibilidade de contactar com o centro de saúde ou o médico de família.

A situação descrita adensa o problema, considerando que a realização de vendas suspensas pressupõe uma disponibilização de medicação sujeita a receita médica, sem a devida prescrição, ficando à responsabilidade do farmacêutico, a decisão de dispensar ou não a medicação, mediante uma análise crítica de todos os fatores envolventes: continuidade do tratamento, urgência da situação, impossibilidade de deslocação ao médico, entre outros fatores. Considerando as possíveis consequências em termos profissionais aos quais se junta a incompreensão e indignação de alguns utentes, quando a medicação não lhes é dispensada, tornam os atendimentos difíceis, gerando-se situações desagradáveis para todos os intervenientes, com o profissionalismo dos farmacêuticos a ser posto em causa, no meu entender, de forma injustificada.

### 3. Conclusão

A realização de um estágio curricular é fulcral na conclusão de um percurso académico marcado pela abrangência de uma grande diversidade de áreas do domínio farmacêutico.

As aprendizagens efetuadas foram muito importantes no meu desenvolvimento enquanto farmacêutico, permitindo uma concretização dos conceitos adquiridos ao longo do plano de estudos e a transposição para a realidade do mercado de trabalho.

Apesar do enorme respeito e apreço pela profissão que já nutria, antes da realização do estágio, ao fim de 4 meses passei a valorizar ainda mais a nossa profissão e a importância que ela tem para a população e para o sistema de saúde. Um dos valores mais importantes que desenvolvi e que passarei a transmitir a possíveis colegas de trabalho, amigos e familiares é que o preconceito muitas vezes criado, em relação aos farmacêuticos serem meros vendedores de medicação, só existe e perdura na sociedade portuguesa, se os próprios farmacêuticos assim o entenderem. A vertente económica estará sempre ligada à profissão, mas ainda assim, pequenas diferenças na postura e no discurso podem colocar em perspectiva a componente monetária e focar o papel preponderante do farmacêutico.

Cabe a todos os que estão ou já estiveram atrás do balcão atendimento, continuar a trabalhar arduamente para constante valorização da profissão, seja pela qualidade do atendimento prestado, seja pela desmistificação de preconceitos dentro e fora da farmácia.

#### 4. Bibliografia

- [1] J. R. Pita and V. Bell, - “A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária,” *Debater a Eur.*, no. 15, pp. 197–215, (2016).
- [2] Ministério da Saúde, - “Portaria n.º 594/2004, 2004-06-02,” *Legis. Farm. Compil.*, vol. 129, pp. 3441–5, (2004).
- [3] Ministério da Saúde, - “Portaria n.º 76/2018, de 14 de março,” *Diário da República, 1.ª série*, vol. 52, pp. 1284–1285, (2018).
- [4] Seemal R. Desai, - “Hyperpigmentation Therapy: A Review,” *Nurse Pract.*, vol. 38, no. 5, pp. 40–41, (2013).
- [5] “RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Ciprofloxacina Alter 500 mg.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (accessed Sep. 04, 2021).
- [6] “RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Telfast 180 mg.” <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (accessed Sep. 04, 2021).

## Anexos

### Anexo I: Casos Práticos

#### Caso Prático I: Criança prematura

Utente de ascendência chinesa, dirigiu-se à farmácia para levantar medicação prescrita eletronicamente. De notar que após a conversa inicial, rapidamente se identificou algumas dificuldades na compreensão de algumas expressões, de ambas as partes, que dificultou desde início a comunicação.

Na receita, entre outra medicação, encontrava-se um “fortificante do leite materno da Nutricia®”. Após a verificação no sistema, e na impossibilidade de identificar o produto em questão, seja em *stock* ou nos portais dos distribuidores com os quais a farmácia trabalha, a utente foi inquirida quanto à frequência da utilização e a possível compra prévia em farmácia.

A utente refere que no hospital lhe tinham fornecido algumas saquetas e que tinham indicado que só deveria usar aquele tipo de saquetas. Adicionalmente, acaba por recorrer ao telemóvel e mostrar uma fotografia da saqueta à qual se referia. Após uma pesquisa adicional, foi possível a identificação de um produto – Aptamil® FMS – marca pertencente à Nutricia®, cujo produto é um fortificante do leite do materno.

Numa tentativa de, com a nova informação obtida, identificar o produto correto, a utente foi inquirida quanto ao possível reconhecimento da embalagem de Aptamil® FMS. Não tendo reconhecido a embalagem e na impossibilidade de comparar visualmente as saquetas (por indisponibilidade de *stock*), a utente, visivelmente mais agitada, refere a obrigatoriedade de usar o mesmo fortificante, devido à criança ser prematura.

De forma a tranquilizar a utente, foi questionada a possibilidade de entrar em contacto com o médico de família da criança para retificação da situação, ao qual a utente respondeu afirmativamente. Após a respetiva apresentação da situação perante o médico, foi possível confirmar a prescrição, tratando-se efetivamente do Aptamil® FMS. Ainda em diálogo com o clínico, este questiona quanto à existência, na receita eletrónica, de uma portaria específica para prematuros – Portaria n.º 76/2018 [3] – que comparticipa, na totalidade, o produto anteriormente referido. Não estando aplicada essa portaria, o clínico solicita uma sensibilização da utente para que, junto do médico especialista (pediatra), requeira a prescrição do produto, de forma a permitir a introdução da portaria referida – de acordo com o médico de família, por não ser especialista, não lhe é possível fazer a introdução da devida portaria,

no formato eletrônico. Terminando a conversa com um agradecimento da parte do médico, pela atenção dispensada, foi feito uma explicação à utente, com os desenvolvimentos obtidos.

Visivelmente mais tranquila, aquando da garantia do médico, que seria o Aptamil® FMS, o produto correto, confessou não entender como deveria proceder para usufruir da comparticipação. Na incapacidade de explicar oralmente à utente, optou-se por escrever as indicações necessárias numa folha para que a utente as pudesse fazer chegar ao pediatra, ultrapassando assim o problema da barreira linguística.

Feita a encomenda do produto, a utente levantou a restante medicação que necessitava, agradecendo a “simpatia e paciência” do atendimento.

**Análise:** A situação, descrita anteriormente, ficou marcada por alguma dificuldade na comunicação entre ambas as partes. A intervenção farmacêutica foi fundamental neste atendimento, por duas razões distintas. Por um lado, foi dada resposta à necessidade da utente, identificando o produto correto, recorrendo ao médico de família, uma vez que a prescrição médica não estava clara e inequívoca. Por outro lado, fruto da conversa com o médico, foi também possível ajudar monetariamente a utente, uma vez que o clínico aludiu para a existência de uma portaria específica para prematuros, que comparticipa, na totalidade, produtos diretamente ligados ao apoio do desenvolvimento de crianças prematuras.

## Caso Prático 2: Tratamento de manchas

Utente, na casa dos 50 anos, dirige-se à farmácia, procurando uma solução que lhe permitisse “diminuir as manchas que tem no rosto”.

As manchas referidas pela utente, tratam-se de hiperpigmentações causadas por múltiplos fatores como: medicação, exposição solar, prevalência genética, entre outros. [4]

As alternativas dermocosméticas são muito variadas, pelo que numa tentativa de ir ao encontro das preferências da utente, o aconselhamento direcionou-se para a marca Isdin<sup>®</sup>, marca que a utente referiu “já ter ouvido falar”. Tentando perceber quais os cuidados de pele utilizados pela utente, esta refere fazer uma higiene e hidratação “normal” da pele e quando inquirida quanto ao uso de protetor solar no rosto, admite não usar.

Sensibilizando a utente para a importância do uso de proteção solar, uma vez que a exposição solar é uma das principais causas de hiperpigmentações, foi feita a apresentação de três produtos complementares – FotoUltra 100 Spot Prevent<sup>®</sup> Fusion Fluid FPS 50+ e as ampolas Pigment Expert<sup>®</sup> e Night Peel<sup>®</sup>.

O primeiro produto (FotoUltra 100 Spot Prevent<sup>®</sup>) trata-se de um protetor solar de rosto, com ação preventiva no surgimento de manchas e essencial com a restante rotina, devendo ser aplicado sempre que exista exposição solar e reaplicado a cada 2 horas. Para uma ação direta sobre as manchas instaladas, e indo ao encontro da principal preocupação da utente, as ampolas Pigment Expert<sup>®</sup> e Night Peel<sup>®</sup>. As primeiras, utilizadas durante o dia, apresentam uma ação despigmentante, atuando localmente, conferindo uma uniformidade do tom de pele, ao passo que as segundas, sendo aplicadas à noite, atuam realizando um *peeling*, promovendo a renovação celular das células hiperpigmentadas. Após o esclarecimento de algumas dúvidas quanto ao método de aplicação e onde encaixar na rotina diária, a utente opta por aceitar o aconselhamento e levar os três produtos.

Algumas semanas mais tarde, a utente regressa à farmácia para comprar novamente as ampolas, uma vez que estava muito satisfeita com os resultados obtidos, tendo-se verificado uma diminuição notória das hiperpigmentações apresentadas, na primeira ida à farmácia, e uma uniformidade do tom de pele do rosto.

**Análise:** A situação descrita anteriormente representa uma tendência muito vincada nos meses de verão. Fruto da exposição solar prolongada, habitualmente sem a proteção solar adequada, são muitos os utentes que procuram nas farmácias uma solução para a correção de

hiperpigmentações. No aconselhamento efetuado, tal como em qualquer outro aconselhamento dermocosmético, deve identificar-se e privilegiar-se a resolução da situação que mais preocupa o utente. No caso desta utente, a sua principal preocupação era a diminuição das manchas, cuja solução passaria pela aplicação das ampolas referidas. No entanto, e fruto do conhecimento que um farmacêutico dispõe, deve ser aconselhado sempre um cuidado adicional de prevenção (protetor solar), correndo o risco de a eficácia do tratamento ser diminuída.

Estando ciente de que nem todos os utentes estão recetivos a complementos adicionais na terapêutica, a disponibilização da informação ao utente é importante, para que também ele possa tomar uma escolha refletida, com base nos seus valores, crenças ou disponibilidade financeira.

### Caso Prático 3: Fotossensibilização

Utente dirige-se à farmácia e procura aconselhamento farmacêutico para “uma espécie de escaldão” que apresenta na zona do peito, braços e também nas pernas, que surgiu após “alguns dias de praia”. Refere sentir um grande desconforto e nunca ter tido um “escaldão com borbulhas”, mostrando-se visivelmente preocupada com a situação.

Procurando encontrar mais informação que permita justificar a reação epidérmica evidenciada, foi questionado à utente a utilização de protetor solar durante a exposição solar e eventuais reações alérgicas detetadas em aplicações prévias. A utente refere ter colocado sempre bastante protetor e nunca ter tido nenhuma reação alérgica, nem com o protetor, nem com outro tipo de cuidado tópico.

Estando descartada a hipótese de uma reação alérgica potenciada pela utilização de um determinado produto cosmético, a utente foi inquirida quanto à toma de medicação. Tendo inicialmente referido não fazer qualquer tipo de medicação, acaba por referir que estava a fazer um tratamento com ciprofloxacina “já há alguns dias” e que lhe ainda faltavam dois dias para terminar o tratamento.

A ciprofloxacina trata-se de um antibiótico habitualmente prescrito, com indicação terapêutica para infeções do trato respiratório inferior causadas por bactérias Gram-negativas, otites, infeções do trato urinário, entre outras patologias [5]. Adicionalmente, uma das reações adversas descritas na literatura para esta molécula é a fotossensibilização causada, devendo o doente evitar a exposição solar.

Após a identificação da possível causa, foi avaliado o conhecimento da reação adversa por parte da utente, tendo esta referido que ninguém a tinha alertado para a necessidade de evitar a exposição solar.

Neste sentido, foi feita a sensibilização para que nos próximos dias evitasse a exposição solar prolongada, sendo referida também a importância de continuar o tratamento com ciprofloxacina até ao fim. Para um alívio do ardor e desconforto generalizado foi aconselhado à utente a aplicação do bálsamo Cicplast Baume B5 da La Roche Posay®, devido à sua formulação apaziguante, nutritiva e reparadora. Adicionalmente, foi recomendado a toma de Telfast® 180 mg, indicado no tratamento de situações de urticária idiopática [6], com o intuito de diminuir a reação tópica evidenciada.

Por fim, a utente foi aconselhada a avaliar a sintomatologia apresentada nos dias seguintes, deixando clara a importância de procurar aconselhamento médico, caso a sua condição se deteriorasse.

**Análise:** A situação descrita anteriormente reflete uma tendência preocupante quanto à informação fornecida aos doentes que iniciam medicação nova. Os objetivos terapêuticos são o foco principal na prescrição médica, mas os possíveis efeitos secundários, interações e precauções generalizadas com a medicação, são habitualmente remetidas para segundo plano. No caso da ciprofloxacina, é muito frequente os utentes não possuírem qualquer tipo de indicação para evitar a exposição solar prolongada. Para colmatar essa falha, cabe ao farmacêutico esclarecer as dúvidas dos utentes, transmitir a informação em falta e garantir que a medicação é tomada da forma correta, sob pena de situações, como a descrita no caso anterior, se repetirem e com consequências mais danosas para os utentes.

## Anexo 2: Manipulados

### Cápsulas de Minoxidil 1,0 mg – 100 cápsulas

Matérias-primas	Quantidade pesada
Minoxidil	0,1 g
Amido de milho	48,46 g
Cápsulas 0	100

### *Preparação*

1. Verificar o estado de limpeza do material;
2. Pesar o minoxidil e transferir para almofariz de vidro;
3. Adicionar o corante ao minoxidil e misturar os dois constituintes;
4. Pesar o amido de milho a utilizar e reservar;
5. Adicionar o amido de milho à mistura prévia, pelo método de diluição geométrica;
6. Proceder ao encapsulamento da mistura;
7. Acondicionar as cápsulas e rotular.

### *Controlo de qualidade*

Ensaio	Especificação
Cor	Branco
Aspetto	Homogéneo
Homogeneidade de massa (Desvio limite em percentagem da massa média <10%)	<1%

## Creme de Dexametasona a 0,1%, Hidroquinona a 5% e ácido Retinóico a 0,1%

Matérias-primas	Quantidade pesada
Hidroquinona	2 g
Ácido retinóico	0,04 g
Dexametasona	0,04 g
Metabissulfito de sódio	0,06 g
Ácido ascórbico	0,06
Glicerina	1,5 g
Belbase <sup>®</sup> Beeler Sens	Q.b.p. 40 mL

### Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material;
2. Pesar corretamente cada um dos constituintes, exceto a hidroquinona e os antioxidantes;
3. Pulverizar separadamente, em almofariz de porcelana, a dexametasona e o ácido retinóico.
4. Num recipiente previamente tarado, misturar os pós pulverizados e adicionar algumas gotas de glicerina de modo a formar uma pasta homogénea
5. Incorporar a pastar anterior em cerca de 10 g de Belbase <sup>®</sup> ;
6. Pesar e pulverizar em separado os antioxidantes e a hidroquinona;
7. Misturar a hidroquinona e os antioxidantes, adicionar a restante glicerina de modo a formar uma pasta homogénea;
8. Incorporar a pasta anterior na mistura obtida no ponto 5;
9. Adicionar a restante quantidade de Belbase <sup>®</sup> ;
10. Agitação mecânico com o sistema Unguator <sup>®</sup> ;
11. Embalar em recipiente <i>air/less</i> , rotular e reservar no frigorífico.

### Controlo de qualidade

Ensaio	Especificação
Cor	Amarelo claro
Aspetto	Homogéneo

## Capítulo 2: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

### Laboratórios Basi



## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

<i>AGV</i>	<i>Automated Guided Vehicles</i>
<i>GMP</i>	<i>Good Manufacturing Practices</i>
<i>IJM</i>	Unidade de Injetáveis
<i>IQ</i>	Qualificação de Instalação
<i>ISO</i>	<i>International Standard Organization</i>
<i>LSM</i>	Unidade de Líquidos e Semissólidos
<i>MICF</i>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<i>OQ</i>	Qualificação de Operação
<i>PQ</i>	Qualificação de Desempenho
<i>QMS</i>	<i>Quality Management System</i>
<i>QVA-PSE</i>	<i>Qualification and Validation – Premises, Systems and Equipment’s Qualifications</i>

## I. Introdução

Os Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A., tratam-se de uma indústria farmacêutica fundada em 1956, situada atualmente no parque industrial de Mortágua. Em 2007, os Basi sofreram uma forte reestruturação organizativa e uma requalificação das suas unidades de produção, com a compra de 98% do seu capital pela FHC | Farmacêutica. Presentemente, os Laboratórios Basi integram um grupo de empresas, associadas à FHC | Farmacêutica, composto, além das duas entidades referidas anteriormente, por:

- Empifarma – Produtos Farmacêuticos S.A.
- Phagecon
- Overpharma – Produtos Médicos e Farmacêuticos, LDA.
- ZEONE – Informática

Os Basi dispõem de duas unidades distintas de produção: **LSM** (Líquidos e Semissólidos) e **IJM** (Injetáveis), disponibilizando um variado número de produtos como: injetáveis de pequeno e grande volume, pomadas, géis, cremes, xaropes, entre outros.

Procedendo ao enquadramento do Estágio Curricular, os Basi dispõem de um sistema de garantia de qualidade altamente diversificado, liderado pela Dra. Catarina Cardoso, denominado *Quality Management System* (QMS), responsável por cumprir e fazer cumprir as orientações fornecidas pelas *Good Manufacturing Practices* (GMP) e *International Standard Organization* (ISO) 9001, 14001, 45001 [1–3], assegurando os níveis de qualidade exigidos para todos os produtos produzidos. Neste sentido, e sendo a garantia de qualidade uma área tão diversificada, vários subdepartamentos foram criados de forma a mais eficazmente alocar recursos e obter um acompanhamento mais personalizada de todas as questões.

O departamento no qual me inseri, *Qualification and Validation – Premises, Systems and Equipment's Qualifications* (QVA-PSE), tem como principal função assegurar, em colaboração com o departamento da manutenção, o perfeito estado de funcionamento dos equipamentos, de forma a garantir que todos os equipamentos com impacto direto ou indireto na produção, cumprem os requisitos de qualidade e segurança para promover uma adequada produção. O plano de estágio incidu, de uma forma global em duas vertentes: **qualificações** e **calibrações** de equipamentos.

A qualificação dos equipamentos [10] poderá dividir-se em diversos domínios consoante o tipo de equipamento a qualificar. No entanto, os principais aspetos a avaliar são: **qualificação de instalação (IQ)**, **qualificação de operação (OQ)** e **qualificação de desempenho (PQ)**.

Desta forma, e com base nas orientações fornecidas pelo anexo 15 das GMP [10], foi-me solicitada a redação de diversos protocolos, direcionados para cada equipamento cuja qualificação ou requalificação era necessária, por forma a executar, mediante aprovação, os respetivos testes ao equipamento.

A segunda vertente – **calibrações** – sob a alçada do QVA-PSE, compreende garantia da veracidade dos dados fornecidos por aparelhos de medição, das condições de temperatura e/ou humidade dentro de uma incubadora ou as condições adequadas dentro uma câmara de fluxo laminar, passando por muitos outros equipamentos.

De forma a efetuar uma análise metódica do estágio efetuado, segue-se uma análise SWOT, dividida em quatro secções:

- Pontos Fortes (S – *Strengths*)
- Pontos Fracos (W – *Weaknesses*)
- Oportunidades (O – *Opportunities*)
- Ameaças (T – *Threats*)

## 2. Análise SWOT

<b><i>Strengths</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trabalho documental</li> <li>• Aplicação de um pensamento científico e metódico</li> <li>• Desenvolvimento das <i>soft skills</i></li> </ul>
<b><i>Weaknesses</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tarefas fora do âmbito farmacêutico</li> </ul>
<b><i>Opportunities</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto com as linhas de produção</li> <li>• Calibração de equipamentos</li> </ul>
<b><i>Threats</i></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Situação pandémica</li> <li>• Profissionais com melhores qualificações</li> <li>• Inclusão na dinâmica do departamento</li> </ul>

*Figura 2- Esquema ilustrativo da análise SWOT referente ao estágio nos Laboratórios Basi.*

## **Pontos Fortes**

### **- Trabalho documental**

A vertente documental corresponde a uma percentagem considerável do trabalho realizado neste estágio. O sistema documental e de ações utilizado – *Q-Pulse*<sup>®</sup> – revelou-se uma ferramenta de trabalho bastante interessante, permitindo fazer uma gestão criteriosa de toda a documentação, admitindo a junção e acesso a diversos documentos provenientes de múltiplos departamentos, ao mesmo tempo que possibilitava despoletar ações como: manutenções, qualificações, alterações na produção, bem como a abertura de desvios e respetivos mecanismos corretivos.

A metodologia de submissão de novos documentos associado a este sistema foi também muito importante, por permitir uma melhor compreensão da hierarquia subjacente à aprovação dos documentos submetidos, tendo me sido dada a possibilidade de simular a resposta às ações direcionadas para o meu departamento.

Após uma compreensão das normas a respeitar, para a submissão dos meus próprios relatórios, a frequência de submissão aumentou consideravelmente, com a mecanização de formatações de documentos e a informação a incluir, crucial para outros departamentos.

### **- Aplicação de um pensamento científico e metódico**

Uma das vertentes deste estágio curricular terá sido a realização de qualificações de diversos equipamentos utilizados nos vários departamentos da indústria. Desde o departamento de microbiologia, ao armazém, passando pelas linhas de produção, os vários equipamentos cobriam uma variadíssima gama de funções. Nesse sentido, tive oportunidade de desenvolver uma série de protocolos de qualificação onde me foi dada a liberdade para, com a devida investigação sobre os equipamentos, criar um conjunto de testes que comprovassem a correto funcionamento dos mesmos.

Não tendo qualquer tipo de experiência neste tipo de trabalho, decidi optar por uma abordagem o mais científica possível, restringindo sempre que necessário variáveis que viesassem os resultados, estabelecendo critérios de aceitação que se adequassem ao equipamento, procurando sempre mitigar o impacto dos testes no normal funcionamento das áreas onde os equipamentos se enquadravam.

São exemplo desta abordagem científica, os testes desenhados para a qualificação de um fotómetro de chama. Além dos testes pensados para averiguar a integridade estrutural do equipamento, foram também desenhados testes, com base nas indicações fornecidas pelo fornecedor, tendo como principal objetivo a avaliação da capacidade de medição do aparelho. Desta forma, tendo em conta um valor de referência para um padrão de sódio (Na), foram feitos os cálculos de forma a construir uma reta de calibração com múltiplos padrões, que seriam oportunamente preparados antes da realização da qualificação do equipamento e sujeitos a medição com o fotómetro.

Este pensamento científico na elaboração e preparação dos testes deve muito ao contacto com diversos procedimentos laboratoriais e artigos de investigação ao longo dos 5 anos do curso, formatando indubitavelmente a nossa forma de raciocinar.

#### - Desenvolvimento das *soft skills*

Durante todo o período de estágio, existiu não só uma aplicação contínua das *soft skills* bem como o seu próprio desenvolvimento.

Por um lado, uma boa comunicação é, a meu ver, essencial para trabalhar numa indústria, uma vez que a exigência do trabalho obriga a uma grande interação entre diferentes departamentos. No meu caso, ao longo deste percurso contactei com diversos departamentos como: controlo de qualidade, manutenção, produção, armazém, entre outros, contacto esse que permitiu aplicar e desenvolver a minha capacidade de comunicação e adequá-la ao tipo de colaborador ao qual me dirigia.

Por outro lado, tive igualmente a possibilidade de desenvolver a leitura e escrita em inglês, já que a grande maioria dos documentos que redigi e/ou consultei se encontravam nessa língua. Adicionalmente, a capacidade de pesquisa, interpretação e síntese foi igualmente fulcral para a análise de documentação de equipamentos completamente desconhecidos.

Por fim, a relativa facilidade e à vontade com as novas tecnologias, permitiu-me uma rápida adaptação ao *software* de documentação utilizado – *Q-Pulse*<sup>®</sup>, possibilitando, posteriormente, um acesso mais fácil à informação que necessitava.

## Pontos Fracos

### - Tarefas fora do âmbito farmacêutico

Um dos pontos fracos deste estágio curricular foi a realização de tarefas fora do âmbito farmacêutico. Apesar de desde cedo ter compreendido a importância e necessidade do trabalho realizado pelo meu departamento, ao fim de 3 meses de estágio, não consegui encontrar pontos de convergência suficientes entre as tarefas realizadas e aquilo que é a nossa formação enquanto futuros farmacêuticos.

É certo que com a formação ministrada na faculdade, poderemos, com alguma especialização, adaptar-nos facilmente a outras áreas do mercado de trabalho e neste caso da indústria farmacêutica. No entanto, tarefas como o acompanhamento de técnicos externos na verificação de ratoeiras, redes mosquiteiras e outros dispositivos de controlo de pragas, encontram-se completamente fora do âmbito farmacêutico.

Adicionalmente, também nas qualificações de equipamentos, a mesma questão se colocou. É um facto que a faculdade tem à disposição de todos os seus alunos uma grande quantidade e variedade de equipamentos para aplicação em ambiente laboratorial, fornecendo uma formação que me foi particularmente útil na qualificação de equipamentos do controlo de qualidade ou microbiologia, dando-me um grande à vontade na manipulação dos equipamentos e no desenvolvimento de testes para o qualificar. Porém, foram diversos os equipamentos que me foram apresentados que, estando fora do ambiente laboratorial, não estavam integrados no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). São exemplos deles: Sistemas de *Automatic Guided Vehicles* (AGV), bombas de transferência de produto, equipamentos de lavagem e secagem, codificadoras ou encartonadoras.

As qualificações destes últimos geraram em mim algum desconforto, muito devido ao completo desconhecimento ou contacto com os mesmos, dificultando o desenvolvimento de protocolos adequados e que visassem a totalidade da utilização de cada equipamento.

## Oportunidades

### - Contacto com as linhas de produção

O contacto com as linhas de produção é uma vertente que infelizmente não está acessível a todos os alunos, uma vez que logisticamente seria extremamente difícil conseguir organizar visitas a uma indústria com todos os alunos de um determinado ano.

Não obstante, as formações dadas, principalmente pelas cadeiras de Tecnologia Farmacêutica, fornecem uma boa base de conhecimento teórico sobre a infraestrutura base de várias linhas de produção, dispondo inclusivamente de determinados equipamentos ao nível laboratorial demonstrando, a uma pequena escala, o funcionamento a uma escala industrial.

Apesar disso, poder contactar diariamente com os equipamentos de diversas linhas de produção foi, sem dúvida, uma excelente oportunidade para consolidar os conhecimentos adquiridos e acompanhar de perto a rotina e os constrangimentos que habitualmente ocorrem ao nível da produção. Além da infraestrutura, também os procedimentos de entrada e saída de diferentes zonas (C e D) [11], bem como as trocas entre diferentes tipos de fardamento, permitiram-me não só compreender a sua necessidade, mas também valorizar o esforço e dedicação de cada colaborador, que diariamente seguem estas rotinas para poder desenvolver as suas funções.

#### **- Calibração de equipamentos**

Durante os 3 meses de estágio nos Laboratórios Basi, tive a oportunidade de contactar com uma vertente com a qual nunca tinha contactado anteriormente, mas que desempenha um papel fulcral na garantia de qualidade de qualquer Indústria Farmacêutica – a calibração de equipamentos.

Existindo, mensalmente, múltiplas calibrações de equipamentos dos mais variados departamentos, pude acompanhar a rotina dessas calibrações que, de forma global, foram realizadas por entidades externas devidamente certificadas para o efeito. Desses equipamentos podem enumerar-se: câmaras de fluxo laminar, contadores de partículas, balanças, termohigrómetros, sondas de temperatura e pressão, câmaras de estabilidade, autoclaves, entre muitos outros.

Previamente às calibrações, é necessário a proceder à realização de uma planificação de calibrações tendo em conta múltiplos fatores: impacto na produção, periodicidade das calibrações, manutenções pendentes, limpeza dos equipamentos, entre outros. Estes fatores, permitem a otimização das calibrações, diminuindo tempos de espera e deslocações, facilitando a logística das entidades externas que realizam as calibrações, refletindo-se posteriormente, na redução dos custos associados à prestação dos serviços, ao mesmo tempo que o impacto no normal funcionamento dos departamentos é mitigado.

Apesar da tarefa do meu departamento, em contexto de calibrações, ser essencialmente o acompanhamento dos técnicos externos, fazendo a ligação entre os mesmos e os diversos departamentos, cujos equipamentos careciam de calibração, valorizo esta oportunidade, na medida em que me permitiu conhecer os procedimentos de calibração, os equipamentos utilizados e, posteriormente, com a análise do certificado de calibração emitido, as incertezas associadas a cada medição e a certificação necessária das empresas de calibração – ISO/IEC 17025 [12].

## **Ameaças**

### **- Situação pandémica**

A situação pandémica em que o nosso país e o mundo se encontravam, à data da realização deste estágio, teve um impacto considerável no desenvolvimento das minhas aprendizagens e integração no departamento onde me inseria.

Por um lado, a questão pandémica remeteu uma grande parte das equipas para o teletrabalho ou para um sistema de rotação entre trabalho presencial e teletrabalho. Este ponto, associado às imposições impostas pela pandemia (distanciamento social, uso de máscara, desfasamento de horários de refeições), ainda que com todo o estágio realizado presencialmente, dificultou consideravelmente a integração na equipa.

Por outro lado, fruto de um isolamento forçado relacionado com um contacto de risco, vi-me privado, durante duas semanas, de uma comunicação mais próxima com o meu orientador. Apesar dos reconhecidos esforços de ambas as partes para manter o contacto por via digital, creio que se criaram algumas lacunas que, tendo ocorrido numa fase inicial, se viriam a refletir posteriormente nos relatórios produzidos.

### **- Profissionais com melhores qualificações**

O ponto central do trabalho realizado no QVA-PSE é a realização de qualificações de equipamentos. Tal como foi referido anteriormente, apesar da formação ministrada no MICF ser bastante alargada e cobrir várias áreas, é insuficiente para fazer face, de forma autónoma, aos desafios que me foram lançados.

Apesar de ter concluído com sucesso as qualificações que me foram propostas, creio que por falta de conhecimento efetivo sobre determinados equipamentos, nem sempre os

protocolos desenhados, para os demais equipamentos, se adequaram da melhor forma à utilização nas linhas de produção. Adicionalmente, na altura de colocar em prática os protocolos redigidos, a frequente dependência das equipas de manutenção para operar os equipamentos e realizar os testes criados, associada ao grande conhecimento técnico de que dispõe, ajudou a enaltecer a existência de profissionais com melhores qualificações para as funções que desempenhei durante o estágio.

#### **- Inclusão na dinâmica do departamento**

A inclusão na dinâmica de trabalho de qualquer equipa é fundamental para criação de bons profissionais, permitindo ter uma visão o mais global possível do trabalho realizado, não só no próprio departamento, mas nos departamentos envolventes.

Compreendendo a impossibilidade de aceder a toda a informação existente, seja em termos documentais ou de planeamento semanal, considero que a falta de acesso a determinada documentação do departamento e a não-inclusão nas reuniões de departamento foram dois aspetos cruciais que falharam.

Em relação à parte documental, a falta de acesso refletiu-se na dificuldade de obter informação crucial para o desenvolvimento dos vários relatórios que realizei, obrigando a uma constante solicitação de apoio do meu orientador, comprometendo severamente a minha autonomia.

Em relação às reuniões de departamento, o facto de não ter participado em nenhuma reunião semanal de departamento, afetou a minha capacidade de planificação e organização. Apesar de me ser transmitida informação pelo meu orientador, considero que seria importante perceber como era feita a distribuição de funções e tarefas a cada semana, algo que contrastava com a minha calendarização de tarefas que assumia um carácter praticamente diário, muito dependente das tarefas que existissem e frequentemente associada a tempos mortos.

### 3. Conclusão

Os estágios curriculares são oportunidades fundamentais no desenvolvimento de competências e no contacto com o mundo de trabalho. Nesse sentido, a oportunidade de realizar um estágio em indústria farmacêutica foi, sem dúvida, uma mais valia para o meu futuro enquanto farmacêutico, independentemente das múltiplas áreas de trabalho às quais nos podemos dedicar. Realizando uma análise global ao estágio efetuado, considero a experiência muito satisfatória.

As competências adquiridas durante estes 3 meses são únicas no meu percurso enquanto estudante, complementando a formação veiculada pela faculdade e enriquecendo o meu conhecimento sobre a vertente da produção de medicamentos.

Por fim, o rigor exigido no cumprimento de todas as normas regulamentares associadas não só à produção, mas também segurança e qualidade da medicação, pode passar despercebido ao público no geral. No entanto, a tamanha responsabilidade associada à produção de medicamento para milhares de pessoas só poderia ser possível, com diversos mecanismos de qualidade, onde o QVA-PSE se enquadra, de forma a garantir que todos os medicamentos, que deixam as instalações da indústria, são seguros.

#### 4. Bibliografia

- [1] Instituto Português da Qualidade, “NP EN ISO 9001:2015 - Sistemas de Gestão da Qualidade Requisitos,” *Inst. Port. da Qual.*, pp. 1–40, (2015).
- [2] Instituto Português da Qualidade, “NP EN ISO 14001:2004 - Sistema de Gestão Ambiental, Requisitos e linhas de orientação para a sua utilização,” *Inst. Port. da Qual.*, p. 33, (2004).
- [3] International Standard Organization, “ISO 45001 - Occupational health and safety management systems - Requirements with guidance for use,” *SAGE Encycl. Bus. Ethics Soc.*, (2018).
- [4] Eudralex; Annex 15, “EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use.,” 2015. (Accessed: Feb. 28, 2021) Available: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03\\_chapter\\_2.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2014-03_chapter_2.pdf)
- [5] International Standard Organization, “ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments,” (2015).
- [6] International Standard Organization, “ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories,” *Int. Stand.*, vol. 2005, pp. 1–36, 2005, (Accessed: Aug. 13, 2021). Available: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:17025:ed-3:vl:en>

## **Capítulo 3: Monografía**

**“Continuous manufacturing: Hype or Reality?”**

## **Abstract**

Continuous manufacturing is the upcoming manufacturing paradigm, capable of revolutionize the way the pharmaceutical industry produces. It enables faster, real-time monitored manufacturing processes with lower costs, while ensuring the production of a high-quality product, posing an adequate alternative to conventional batch manufacturing. Due to the contribution of regulators and research efforts of several developers, continuous manufacturing is in a state of constant renewal and is rapidly evolving, supported by guidelines and technological breakthroughs aimed at solving challenges related to product development, process monitoring and quality assurance.

This monograph envisions to shed light on the continuous manufacturing paradigm shift by covering state-of-the-art manufacturing systems, unmet needs, and future prospects for the pharmaceutical industry.

**Keywords:** continuous manufacturing, batch, quality-by-design, real-time monitoring, pharma 4.0.

## Resumo

A produção em contínuo apresenta-se como o futuro método de fabrico, capaz de revolucionar a produção da indústria farmacêutica. Permite uma produção mais rápida, monitorizada em tempo real, com menores custos associados, garantindo a qualidade dos produtos fabricados e demonstrando ser uma alternativa à produção por lote. Devido às contribuições das agências reguladoras e do trabalho de investigação realizado por diversos investigadores, a produção em contínuo está em constante remodelação, evoluindo rapidamente com o apoio de *guidelines* e desenvolvimentos tecnológicos que procuram dar respostas às questões relacionadas com o desenvolvimento do produto, monitorização e garantia de qualidade.

Esta monografia procura aprofundar os conceitos relacionados com a produção em contínuo, abordando os desenvolvimentos mais recentes nos sistemas de produção, as especificidades desta metodologia, que ainda devem ser analisadas, e as perspetivas futuras para a produção da indústria farmacêutica.

**Palavra-chave:** produção em contínuo, lote, *quality-by-design*, monitorização em tempo real, *pharma 4.0*.

## List of Abbreviations and Acronyms

<i>API</i>	Active Pharmaceutical Ingredient
<i>ASA</i>	Acetylsalicylic Acid
<i>BM</i>	Batch Manufacturing
<i>CHT</i>	Clean Hold Time
<i>CM</i>	Continuous Manufacturing
<i>CPP</i>	Critical Process Parameters
<i>CPS</i>	Cyber-Physical Systems
<i>CQA</i>	Critical Quality Attributes
<i>CTD</i>	Common Technical Document
<i>DHT</i>	Dirty Hold Time
<i>DSC</i>	Differential Scanning Calorimetry
<i>EMA</i>	European Medicines Agency
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>GSK</i>	GlaxoSmithKline
<i>HME</i>	Hot Melt Extrusion
<i>HPLC</i>	High-Performance Liquid Chromatography
<i>ICH</i>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<i>IoT</i>	Internet of Things
<i>IQ</i>	Installation Qualification
<i>MAA</i>	Marketing Authorisation Application
<i>MSMPR</i>	Mixed Suspension Mixed Product Removal
<i>MSPM</i>	Multivariate Statistical Process Monitoring
<i>NIR</i>	Near Infrared Spectroscopy

<i>NMR</i>	Nuclear Magnetic Resonance
<i>OQ</i>	Operation Qualification
<i>PAT</i>	Process Analytical Technology
<i>PQ</i>	Performance Qualification
<i>QbD</i>	Quality by Design
<i>QC</i>	Quality Control
<i>RTD</i>	Residence Time Distribution
<i>SOP</i>	Standard Operating Procedure
<i>UV/Vis</i>	UV/Vis (Ultra-violet/Visible)

## I. Introduction

From a historical perspective, the concept of continuous manufacturing (CM) began with the need to improve economic and environmental sustainability, while providing a product with fewer resources but high-quality design and manufacturing [1].

Although it has been mentioned and slightly analysed before [2,3], CM was brought to the attention of the entire pharmaceutical industry in 2014, as an alternative to a widely established manufacturing paradigm – batch manufacturing (BM). In that year, an International Symposium was held in the state of Massachusetts in the United States of America [4]. At this meeting, there were numerous contributions in the form of White Papers to define CM as a new production method for Pharmaceutical Industries [5], while at the same time assessing the required innovation in the field of technology (equipment and software) [6,7] the necessary adjustments in the regulatory bases and Quality Control (QC) [7], and the use of Quality by Design (QbD) to get a grip on the various new opportunities from an economic point of view [8].

From this point on, the awareness of CM increased, with new procedures, faster and more accurate monitoring systems, supported by a growing interest from developers, big companies, regulatory agencies and technological innovation.

Recently, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) released a guideline [9] (ICH Q13) regarding key concepts, developments and challenges for CM, while supported by the previous ICH 8-11 guidelines, proving the increasing interest of pharmaceutical industries and the need of proper guidance.

The following sections will address the crucial requirements for implementing continuous systems, analysing existing infrastructure and monitoring technology, as well as established continuous production lines and approved drugs currently on the market.

## **2. Continuous Manufacturing: QbD approach**

The QbD approach was first introduced by J.M. Juran, an engineer and consultant who developed the fundamentals for a methodology that could be applied to virtually any manufacturing area [10]. The concept of building quality into a given product was later documented by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) in several documents [11–14].

This methodology relies heavily on thorough planning of not only the entire manufacturing system, but also the critical steps that may affect the final quality of the product, taking measures to prevent or minimize undesirable outcomes, while striving for higher efficiency in the manufacturing processes [15].

These characteristics are essential to a new paradigm that relies on complex, continuous systems, establishing a QbD-CM correlation – planning and creating systems that respond to the needs of the final product, predicting non-conformities and creating appropriate mechanisms to act without stopping the entire line or compromising the product's quality. Ultimately, the higher difficulty to create new continuous systems, associated to the inability to properly point different phases of production, requires CM to ensure proper planification throughout the entire design and manufacturing process, therefore making use of QbD to predict all possible outcomes, how to avoid non-conformities and, when it is not possible to prevent them, how to fix them.

## **3. Continuous Manufacturing in the Pharmaceutical Industry**

### **3.1 Definition of Continuous Manufacturing**

CM can be defined as a manufacturing process in which raw materials are constantly fed into the processing line and leave it as a finished product in a continuous, uninterrupted system [16]. This method is not new to pharmaceutical industry as certain production steps were already continuously linked, but the overall process was still defined as Batch Manufacturing (BM). In fact, according to ICH Q13 [9], CM can be applied to an entire production line or applied to only some production units that will run in a continuous mode. However, the main objective of this new method is to connect each selected unit, turning them in a complex system, capable of producing a quality product, while maintaining strict control over the entire manufacturing process.

To achieve these goals, some aspects must be adapted to provide an in-line control of the manufactured product and ensure that the Critical Quality Attributes (CQA) are met.

CQAs are specific parameters, i.e., “a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution” defined for the product in question that must be achieved to ensure the desired product quality [17].

### **3.2 Differences between batch manufacturing and continuous manufacturing**

#### ***Batch concept***

Before highlighting the differences between BM and CM, it is important to briefly define the first concept, to enable a proper comparison between the two.

Batch Manufacturing is currently the leading manufacturing method on the pharmaceutical industry [18], and can be defined as a process in which formulation components enter a determined step of the manufacturing process and during that step there is no mass variation within the given equipment, i.e., no new or processed materials are added or removed, respectively, during the entire process [16]. From this perspective, a batch can be described as a specific amount of raw material or product that undergoes a complete manufacturing cycle and must comply with certain parameters to ensure the quality of the finished product [19]. On the other hand, CM with a continuous flow of materials, meaning a constant entry and exit of raw materials and processed products, respectively, at any given point of the continuous system. Despite the increased difficulty to define a CM batch using the same parameters, due to the lack of intermediate steps, the currently available guidelines [9,20] can help define it:

- Quantity of product outputted;
- Quantity of raw materials inputted;
- Run time at a given material flow rate.

Other parameters may be suitable to apply on the batch definition, depending on the manufacturing process itself.

#### ***Process control***

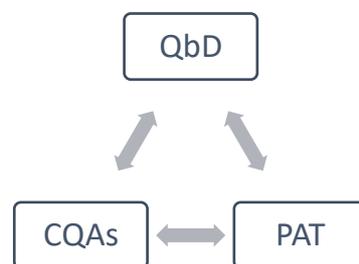
Process control is a critical step that applies to every single manufacturing process at the pharmaceutical industry. The most commonly used method is offline quality control, which provides accurate and detailed information about the quality of an analysed product. However,

it is not suitable for meeting the requirements of CM [6]. Offline quality control provides feedback information about the batch produced, retrieving samples that must be analysed before the batch is released, which slows down the entire system. Furthermore, as this method provides feedback information, only by the end of a full batch manufacturing or a mandatory holding-time between different production steps, will there be information about the batch quality [21]. Consequently, there is a risk that a batch will be rejected at the end of the entire process, compromising the company's contracts, wasting resources and workforce time because of the lack of an in-line/on-line process control.

In 2004, in response to the increasing need for guidance and fear of regulatory consequences of production line changes, the FDA released new documentation on Process Analytical Technology (PAT) – monitoring procedures established, supported by data collected using adequate software and hardware – encouraging the Pharmaceutical Industry to develop new manufacturing processes and better-quality control, based on a built-in quality design [11]. With this documentation, FDA defined a new process analysis with different types of measurements:

- **At-line:** the sample is taken at the production line and analysed in close proximity;
- **On-line:** the sample is deviated from the production line, analysed and then returned to the previous line;
- **In-line:** the sample remains in production and is analysed in real time.

These measurements offer some challenges at various levels – infrastructure, software, workforce qualifications, capital investment – but are critical to accomplish the conversion of the pharmaceutical industry to CM. Yet, before moving towards Process Control, there are three key concepts, individually analysed before, that are closely related and essential to further understanding how to create an adequate quality control system for CM: Quality by Design, Process Analytical Technology and Critical Quality Attributes (see *Figure 1*).



*Figure 1 - QbD - CQA's - PAT connection when developing a new product.*

When applied to drug development and manufacturing, QbD represents a risk-based approach that relies on a comprehensive knowledge of the product in question and allows developers to define CQAs before even considering a production line assembly [14]. By understanding the product CQAs,

it is not only possible to predict critical steps during production, but also to create mechanisms to ensure that these steps are thoroughly monitored.

Once the CQAs are established, developers can proceed to evaluate all of the production steps and how to closely monitor the entire process. The third link in this development system, PAT, as described before, will be responsible for providing accurate information throughout the manufacturing process by using equipment and software to issue real-time batch data, essential from a regulatory and quality control perspective.

The type of analytical monitoring is strongly connected with the CM process, as different products and even similar products obtained from distinct manufacturing processes have to meet different CQAs and, therefore, different PAT may be applied. Parameters such as temperature, pressure, humidity or even pH are commonly measured in most manufacturing processes by attaching multiple probes to the production line/equipment to provide real-time information about the mentioned parameters. However, the need for more detailed information on critical process parameters (CPPs) forced the pharmaceutical industry to search for new solutions to ensure that these parameters are maintained and the CQAs are not compromised [22].

Several monitoring methods have been investigated and documented, highlighting Raman Spectroscopy and Near-Infrared Spectroscopy (NIR) [23–27], although other non-invasive methods including Nuclear Magnetic Resonance (NMR) [25], focused beam reflectance measurement (FBRM) [28], UV-Visible spectroscopy [29], laser-induced fluorescence (LIF) [30], laser diffraction [31], laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS) [32], among others, are also being developed. Apart the diversity of methods investigated, Raman and NIR stood out, often working synergistically and complementing each other in their strengths and weaknesses (see *Table I*).

*Table 1- Comparison between Raman and Near-Infrared Spectroscopy.*

	<b>Raman Spectroscopy</b>	<b>Near Infrared Spectroscopy</b>
<b>Principle</b>	Based on a light scattering process in which high intensity light is directed at a specific sample. The scattered light is then analysed in terms of frequency alterations and compared to the existing data	
<b>Strengths</b>	Non-destructive and non-invasive	
	High sensitivity to non-polar bonds, as C-C	One spectrum allows multiple analytes to be determined at the same time
	Can be used with liquid, solid and gaseous samples	
	Does not require any previous dilution or preparation	Minimal or no sample preparation required
<b>Weaknesses</b>	Lower sensitivity to polar bonds	High interference from aqueous samples, due to the water high absorbance
	Prone to interference from fluorescence due to impurities in the samples analysed	Relatively low sensitivity

Raman spectroscopy and Near-Infrared spectroscopy rely on a similar principle – light scattering analysis – in that both methods are non-destructive, and non-invasive and can provide accurate, real-time information about a given sample, comparing the obtained spectrum against multiple databases to identify existing alterations, often associated with CPPs [27], [33–35]. Despite the defined weaknesses of each method, their combination proves to be a good solution for the process control required by CM.

Additionally, in a recent work [36], researchers have developed another on-line monitoring system in a small facility using an NMR sensor to provide real-time information for the synthesis of an API (Active Pharmaceutical Ingredient) intermediate. Since NMR spectroscopy is able to provide both quantitative and qualitative information about the analysed samples by submitting them to a magnetic field, it proved to be an attractive alternative to Raman or NIR spectroscopy due to its inferior maintenance and calibration costs. However, NMR spectroscopy can also be combined with NIR spectroscopy in the same monitoring system.

Following a different approach, in 2021, researchers developed a continuous blending system, featuring the utilization of a camera to detect the concentration of riboflavin, a coloured API used in this study [37]. The images were captured, compiled and analysed using

adequate software, which allowed a theoretical API concentration to be determined in real time. Later, samples were collected and analysed by UV/Vis (Ultra-violet/Visible) spectroscopy to compare the concentration values obtained. The results were satisfactory, as the real-time API concentrations were similar to that obtained using an off-line PAT system. Moreover, the developed system displayed an effective capability of detecting lower API concentrations and proved to be an alternative to other monitoring systems.

Besides these examples, many other PAT tools have been explored, focusing their application not only on standard solid dosage forms, but also on specific types of drug products, including injectables, for which photoacoustic spectroscopy appears to offer significant benefits over conventional monitoring tools [32].

### ***Equipment***

Equipment selection is of paramount importance in developing ideal manufacturing process, as it is only possible to deliver a high-quality product if the infrastructure allows it.

The existing equipment is clearly defined and directed to BM as this is currently the current leading method of pharmaceutical industry manufacturing process. However, in order to convert pharmaceutical industry to CM, the equipment and associated software must be adapted to the new paradigm. In this topic, a global examination will be performed and later specific examples in different manufacturing processes will be analysed.

For a better understanding, the dry granulation process [38] for the production of tablets is considered (see *Figure 2*).



*Figure 2 - Dry granulation process.*

Dry granulation, as depicted in the *Figure 2*, consists of a powder densification process using compaction forces (produced by the roller compactor). The resulting ribbons are then milled, producing granules. The granules are mixed with a lubricant and fed to a tablet press, which presses the material into tablets.

Commonly, this process is carried out using several different equipment that may or may not be interconnected, depending on the level of automation and, ultimately, investment in the production line. Therefore, one might mistakenly believe that achieving a continuous state of production would be as simple as connecting several distinct devices, which promotes automation and reduces human intervention.

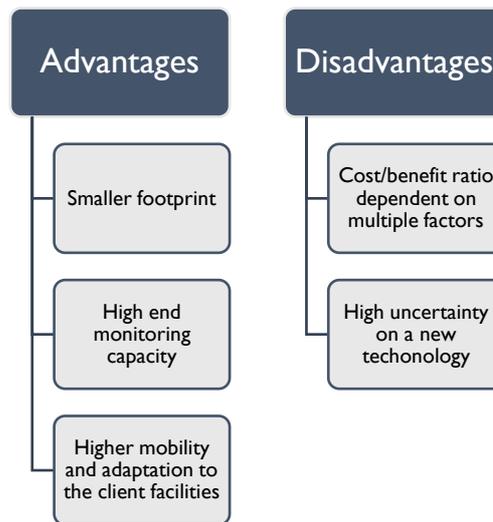
From an equipment qualification perspective, any equipment that directly or indirectly impacts on the manufacturing process should be qualified at three different stages [39]:

- Installation Qualification (IQ);
- Operation Qualification (OQ);
- Performance Qualification (PQ).

In a pharmaceutical industry with an integrated quality assurance system, it would be the responsibility of this department to properly qualify all equipment.

However, analysing the previous example of the dry granulation process, the interconnection of the different units critical to the manufacturing process would require not only a qualification for each unit, but also the additional qualification of conveyors, sensors or probes added to the line to obtain real-time information about the product itself. To complement the previous point, supplementary requalification is required for each unit, with periodicity determined by unit and role in the manufacturing process. In conclusion, while it is possible to partially convert a batch manufacturing line into a continuous manufacturing line using existing machinery, it may not be the best practical solution as proper setup and qualification will take a considerable amount of time and resources.

Seeing an opportunity to increase their market share, the companies responsible for providing equipment to pharmaceutical industry decided to adapt their products and started building compact, all-in-one, single production units that allow a complete manufacturing process in just one facility. Proceeding to a more detailed analysis of these new units, *Figure 3* portrays both the advantages and disadvantages of this new type of technology.



**Figure 3** - Advantages and disadvantages of Continuous Manufacturing New Equipment.

As described above (*Figure 3*), a major advantage of these all-in-one modules is their considerably smaller footprint, since they combine otherwise separate machines into one compact unit. Moreover, having compact units means that are easily adaptable to any industry, especially those that already have an existing infrastructure and are therefore less able to adapt to new systems. Also, because they are cutting-edge technology, the monitoring capability of these modules is much higher than older systems, allowing for better control of the manufacturing process. However, there are no perfect systems, and this type of transition brings some drawbacks to this discussion.

Since the prevailing technology is currently focused on batch manufacturing, the offerings available in the market are rather limited and, therefore, more expensive. Additionally, as it is a new technology, companies tend to be reluctant to incorporate these new modules due to the lack of reports on the application of this technology. To break this cycle, large companies will play a major role on the standardization of these new systems and building trust throughout the entire pharmaceutical industry.

### **Software**

To properly benefit from all the advantages of the established infrastructure, monitoring software adapted to the new CM paradigm is critical for real-time control of all CPPs. The latest production lines have, at their disposal, various sensors that collect real-time data that is critical for manufacturing control. The difference between a BM and a CM production line is how the collected information is analysed. In fact, the main difference is that a BM line is reactive, meaning that only when something goes wrong intervention takes place.

With a CM production line, by collecting and analysing all the data obtained, it is possible to predict equipment failures or product alterations and intervene in time to prevent them.

To bundle and analyse all of the available data, developers can use a Multivariate Statistical Process Monitoring (MSPM), as reported in several studies [40–44] that takes a statistical approach to process the complex data collected.

In 2019, Silva and co-workers, following the same approach, studied a batch manufacturing process using the ConsiGma™-25, a continuous manufacturing line used for the production of tablets [45]. At the end of three runs (5 hours each), the researchers were able to identify critical moments when slight deviations occurred during the granulation process, so that intervention could be made as needed. However, since these deviations had no impact on the overall quality of the intermediate product, no corrective action was required. On the 5<sup>th</sup> of March, 2021, a collaboration between IMA – a leading equipment manufacturer – and EMERSON – a company specialising in software development – was announced [46]. The two companies will work together to develop new software adapted to the reality of CM, which will enable a smoother transition to this new paradigm.

### *Resources, time and overall logistics*

Given the increasing awareness for climate change and resource management, pharmaceutical industry cannot ignore the need to reduce its environmental footprint. However, it is possible to do so while reducing production costs, time and other costs associated with storage and supply of intermediate and finished product batches by using a CM approach. Nevertheless, a better understanding of the current method (BM) is needed to properly determine the differences between the two processes.

Current batch manufacturing process can have supply chains as long as 2 years [8]. The cause-consequence duality associated with such long supply chains is critical to not only understand their origin, but also to identify solutions to significantly reduce this time period.

From an origin point of view, supply chains can become so long due to the complex and expensive logistics associated with the manufacturing process and distribution of the final product. Indeed, it is common for a final product to be one whose intermediate forms have been manufactured and shipped from different facilities. Therefore, it is now clear that a large part of supply chains is due to the time spent in transportation.

However, time is not the only factor to take into consideration, as in financial terms, pharmaceutical industry also spends considerable amounts of money on the storage of raw materials, intermediate and final product batches.

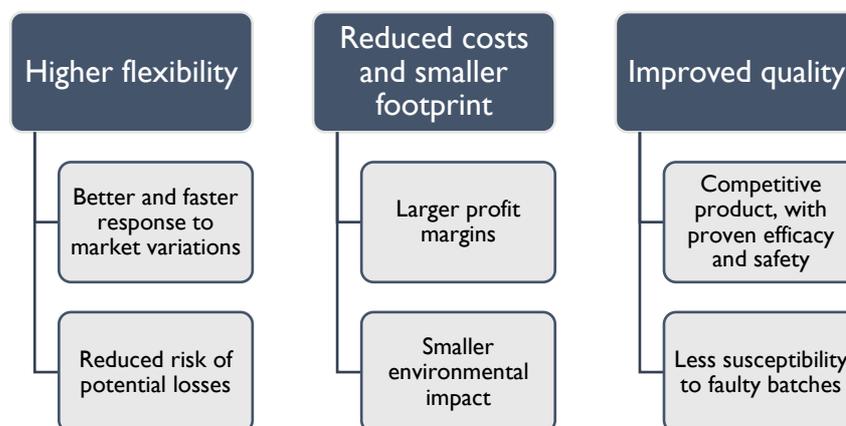
Finally, and to look at this issue from a deeper perspective, it is important to mention batch size. With the current batch manufacturing process, companies are forced to produce larger batches in order to monetize the overall logistics. Yet, this solution does not solve all the problems, as it involves tough decisions and additional risks for pharmaceutical industry.

For instance, looking at the launch of a new drug, in order to respond promptly to a favourable response from regulatory agencies, companies have to invest a considerable amount of time and money in their facilities long before the new product has even reached the phase III of clinical trials, meaning that the resources spent on facilities and supply chains can be wasted if the clinical trials or regulatory authorities deliver an unfavourable outcome. Long and costly supply chains can therefore not only lead to wasted resources, but also affect the timeline for bringing the new product to market.

But how can CM be an alternative method to avoid or reduce the potential risk in bringing a new drug to market?

The answer lies in multiple factors [8,47], some of which have already been mentioned (*Figure 4*):

- Higher flexibility;
- Reduced costs and smaller footprint;
- Improved quality.



**Figure 4** - Decisive factors that explain Continuous Manufacturing superiority over Batch manufacturing.

As shown in *Figure 4*, higher flexibility allows companies to adapt much more easily, reducing the risk of potential losses. Since the manufacturing and transportation process requires less investment and resources, the associated costs are lower, therefore granting larger profit margins to the companies and smaller footprint. Finally, products manufactured at CM have built-in quality, ensured through a QbD methodology, meaning the product will have higher standards, proven efficacy and safety, and less susceptibility to non-conformities in the produced batches.

### 3.3 Existing continuous manufacturing systems

Although systems have by no means been developed for all existing manufacturing processes, a considerable number of reports have been released, mostly analysing the practicality, overall efficiency and scalability of small-scale systems using a CM approach. *Table 2* lists some of the available studies on different product formulations, using different PAT tools like Raman, NIR, X-ray diffraction or differential scanning calorimetry (DSC).

*Table 2 - Recent development on continuously manufactured formulations.*

Dosage form	Description	Process control	Year	Ref.
Modified-release pellets	Production of Ketoprofen delayed-release pellets	In-line NIR and particle size probe	2020	[48]
Tablets	Production of acetylsalicylic acid (ASA) tablets	In-line NIR	2020	[49]
Semi-solid emulsion (cream)	Production of an O/A emulsion	In-line Raman and pH monitoring	2020	[50]
Orally disintegrating tablets	Production of carvedilol tablets, using a continuous electrospinning technology	Off-line DSC and X-ray diffraction	2019	[51]
Oral suspension	Production of an oral suspension, using as reference an already commercialized model	Off-line Raman and pH monitoring	2018	[52]
Topical gel	Production of a diclofenac topical gel, using an HME process	Off-line DSC and X-ray diffraction	2017	[53]
Immediate-release tablets	Production of Griseofulvin immediate-release tablets using an HME and injection moulding continuous process	X-ray diffraction	2017	[54]
Extended-release tablets	Production of ibuprofen extended-release tablets	Raman Spectroscopy	2015	[55]

As depicted in *Table 2*, different formulations have been developed in recent years resorting to CM. However, solid oral forms represent a higher percentage of all formulations

developed for CM. In order to properly analyse each formulation, an individual analysis will be performed, considering all the crucial steps considered for each CM conversion.

### *Tablets*

The production of tablets is currently one of the most studied and developed. Regarding the previously discussed topic – *Process Control* – several reports have analysed technologies such as Raman or NIR Spectroscopy for in-line process control, adapting each technology to the formulation and manufacturing process.

In the production of vitamin B, using a hot melt extrusion (HME) continuous manufacturing process, Sacher and his team employed a triple combination of NIR spectroscopy (to determine the API concentration in the blend), a 3-axis laser (to assess the strand thickness) and an infrared probe to measure the temperature of the process [56]. In other case studies, NIR spectroscopy was used in the continuous wet-granulation manufacturing process [57–59], confirming that this technology can be highly adapted to different manufacturing processes.

In a direct compression process, extended-release tablets of ibuprofen were produced and monitored using Raman Spectroscopy to measure the concentration of API in each tablet [55]. Although not implemented in this study [51], the developers created a continuous system for the production of carvedilol orally disintegrating tablets capable of integrating Raman spectroscopy for real-time data acquisition. Additionally, Raman spectroscopy was also utilized for a continuous wet-granulation manufacturing process [60].

Puri and co-workers developed a unique system combining HME with injection moulding (IM). Using maltodextrin-xylitol as a matrix and Griseofulvin as API, the researchers obtained satisfactory assay and content uniformity results [54].

Moreover, following a deeper analysis of the created systems, the production of acetylsalicylic acid tablets was made possible using the previously presented CM approach [49], by combining crystallization and filtration with the blending and tableting steps.

In fact, Domokos and his team used a Mixed Suspension Mixed Product Removal (MSMPR) crystallizer [61], and connected it to a filtration system, capable of isolating the ASA crystals. Then, the ASA was blended with microcrystalline cellulose, the excipient used for this formulation, through a single-screw feeder and a twin-screw loss-in-weight feeder, respectively. The mixture obtained was transported to a tableting machine via a conveyor

belt on which an in-line NIR probe was mounted to collect real-time information about the blend itself before it entered the tableting machine.

The spectrum acquired was analysed using appropriate software, capable of predicting the ASA content in the blend produced. At the end of the manufacturing process, the developers tested the tablets using both NIR spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC) under at-line and off-line control, respectively. Similar results were obtained in terms of ASA quantification of the tablets analysed.

Overall, the system proved to be efficient and produced good quality tablets that met the required parameters. The system also offers the possibility to be scaled-up to a full-size industrial facility. NIR spectroscopy, herein used as PAT, proved to be a suitable alternative to the off-line HPLC method, requiring less resources, preparation and time, while still providing accurate information.

### ***Pellets***

In 2020, Vo and his co-workers developed a continuous manufacturing system capable of producing ketoprofen delayed release pellets [48]. Based on an HME process, raw materials were sieved and then mixed using a V-shaped blender. The blend was later added to a twin-screw extruder, further connected to a pelletizer. In-line NIR Spectroscopy was used to evaluate the extrudate in real-time, acquiring data every twenty seconds. An in-line particle size probe was also used to determine the pellet size distribution, providing valuable information regarding size deviations and allowing developers to adjust the process.

### ***Semi-solid and liquid formulations***

When compared with the previously presented formulations, semi-solid and liquid formulations display significantly underrepresentation in terms of published studies.

To produce semi-solid and liquid formulations using CM, Pawar and his co-workers created a modified version of a HME system, allowing the injection of the API to the extruder, after a previous mixing step of all the excipients [53]. PAT tools were based on off-line DSC, X-ray diffraction and pH monitoring to evaluate the product's molecular state and pH.

Qwist and his team developed and a continuous system of two mixing compartments where both water and oil phases were mixed (first compartment) and then pumped to a

second compartment with a neutralizing agent [50]. Once the cream was formed, the final product was pumped through a PAT interface composed by in-line Raman Spectroscopy and pH monitoring.

Bostijn and co-workers created, in 2018, a system suitable for producing oral suspensions [52]. Based on a pre-existing formulation, the created system was primarily optimised through multiple runs to adjust flow rates and mixing speeds to ensure the best possible parameters for the production process itself.

Using a pH probe and Raman Spectroscopy, off-line measurements were taken to determine the pH and API concentration of the final product, respectively. Although not integrated into the production line, the developers realised the importance of transferring the off-line analysis to an in-line control.

A year later, the same developers published a study on the creation of a CM system for the production of a cream [62]. By trying to solve an initial problem related to the dissolution and dispersion of the selected powders in a liquid vehicle, the developers obtained a continuous system capable of manufacturing products of similar quality to batch production. Akin to the previous study, Raman Spectroscopy was chosen as the method for in-line measurement of API concentration during the manufacturing process. Although two deviating runs in API concentration were recorded due to foaming, the researchers were satisfied with the overall results.

### ***Biopharmaceuticals***

The production of biopharmaceuticals, like any other production of therapeutic products, requires specific conditions, equipment and qualified labour.

Biopharmaceuticals can be defined as therapeutic proteins and nucleic acid-based products extracted or synthesized from biological sources [63], most often made by genetically engineering living animal, bacterial, or plant cells [64]. Consequently, biopharmaceuticals exhibit much higher inter-batch variability in terms of purity, since the systems are conditioned by living expressing systems, vulnerable to genetic alterations and narrow manufacturing specifications [65].

However, recent reports indicate an intention to transform biopharmaceutical manufacturing to a CM approach. While analysing the economic benefits of this transition, one study found that production costs could be reduced by 55% as a result of the switch [66].

The production of biopharmaceuticals can be divided into two distinct phases - upstream and downstream.

The upstream process is based on the logarithmic development of a genetically engineered culture, from which the desired molecule is produced. Based on widely studied models, developers can easily predict the environmental conditions essential for the cell culture to maximize upstream yield. On the other hand, the downstream process can be defined as the manufacturing step responsible for isolating the desired biopharmaceutical from the remaining elements (cell debris, medium, or toxic metabolites).

Aiming towards a higher efficiency system, developers have been working on ultra-high density cell banks that, in combination with perfusion reactors, allow for the constant renewal of the medium and cells, and are able to rapidly enter an exponential growth phase while purging the system of cell debris, toxic metabolites, and the desired molecule [67].

Raman and NIR have also been studied and their performance in biopharmaceutical systems analysed [68–70] and have proven to be proper monitoring methods, as it is possible to detect structural alterations in the synthesized products, and ensure the quality standards defined for the manufacturing process.

Highly supported by chromatography, the downstream phase is also prone to change, and developers focused on finding more efficient, continuous solutions for the purification step [71]. The use of a multi-column process has increased the efficiency of chromatography by forcing the product stream to pass through multiple columns, thereby reducing biopharmaceutical losses, increasing the overall yield of the manufacturing system and diminishing associated costs [71,72].

The integration of both upstream and downstream systems into an end-to-end continuous manufacturing process will pose a great challenge to developers, as aspects such as sterility throughout the manufacturing line [73] or equipment bottlenecks [74] may compromise the quality and profitability of the final product.

### **3.4 The importance of residence time distribution**

The residence time distribution (RTD) can be defined as the statistical approach that allows the prediction of the retention time of a given material within a certain equipment [75]. The ability to trace the materials during the manufacturing process increases the control capacity, displaying a great importance in a continuous manufacturing system.

By recording the RTD of every equipment in the production line, developers can later add the results obtained to a complete RTD for the entire process, allowing to track components throughout the line [76]. Therefore, the longest step in the production line will highly determine the overall RTD for the entire manufacturing process [77].

Aware of the inability to work in a steady state from startup to shutdown [78], and considering the potential for quality deviations in both phases of production [79], developers have been releasing studies of various continuous systems to fully understand the implications of RTD in the steady state of production and how to minimise it through accurate system design and establishment of appropriate CQAs.

### 3.5 Cleaning and maintenance

#### *Cleaning*

Cleaning is critical to any production line and takes part of the quality assurance mechanism. According to the GMPs guidelines [39], all cleaning procedures require proper validation from the responsible teams. Additionally, each cleaning procedure should consider the equipment and raw materials utilized, as well as defined criteria to allow an objective analysis of the procedure effectiveness.

Since most equipment modules at BM are independent, it is possible to start cleaning procedures upstream while the manufacturing process continues downstream. On the other hand, cleaning the entire line at CM can be more challenging for pharmaceutical industry because all equipment is interconnected and production is continuous.

Despite the variability in terms of the type of equipment, drugs manufactured and raw materials used, there are certain parameters that are essential for proper cleaning validation.

According to the APIC (Active Pharmaceutical Ingredients Committee) guideline [80], the Dirty Hold Time (DHT) and Clean Hold Time (CHT) are two important concepts that must be validated in every cleaning validation process.

The DHT can be defined as the time that a used equipment is left unclean until the upcoming cleaning process [81]. Although it should be performed immediately after the end of production, DHT is critical to ensure that the machinery can be properly cleaned and meet established criteria even after a significant period.

As for the CHT, it is defined as the time interval between the cleaning process and the next use of the equipment on the manufacturing line.

Depending on the equipment itself, it may be possible to execute clean-in-place routines, diminishing the need of disassembling parts and transporting them to cleaning rooms. Additionally, companies will have to not only develop Standard Operation Procedures (SOP) for the entire cleaning process, but also for the reassembly of all components.

### ***Maintenance***

Just like cleaning procedures, maintenance is essential to ensure that all components of a production run in the best possible conditions.

In addition to the initial qualification and subsequent periodic requalification, a maintenance plan should be established for each equipment that has a direct or indirect impact on the production line, accompanied by the respective SOP [19].

The type of maintenance is initially determined based on the OQ and later analysed by assessing the equipment behaviour under the daily workload. Although it is not possible to point out specific challenges for the maintenance of a continuous production line, it can be said that the previous steps remain the same, while the complexity increases with considerably more intricate equipment and software. In line with higher complexity, since continuous systems have no or almost no downtime during production, the status of every equipment is fundamental to ensure that the entire process runs as smoothly as possible. The frequency of preventive maintenance is therefore expected to increase.

#### 4. Regulatory perspective: paradigm change

A complete change from BM to CM will involve a considerable number of changes or adaptations to existing regulations to ensure that all required documentation is properly analysed and to provide an additional layer of control for a manufactured product. Considering the current paradigm, both FDA and EMA have issued directives [82,83] regarding the required documentation for Marketing Authorisation Application (MAA).

For this application, companies must prepare a Common Technical Document (CTD), composed by several modules containing key information on the product composition, manufacturing, and control procedures, as well as clinical and nonclinical study reports [84]. Since the paradigm shift is primarily focused on the manufacturing process, it is expected to observe differences on the elaboration of the 3<sup>rd</sup> CTD module, detailing quality aspects.

Regulatory agencies, such as the FDA, have made noticeable efforts to encourage the transition to CM by providing accurate information about critical steps that need to be taken into account when developing a manufacturing process using a CM approach, and the required information for the product documentation [13]. Furthermore, the European Medicines Agency also released several documents that directly or indirectly drive pharmaceutical industry toward CM by:

- Providing pharmaceutical development guidance
  - ICH Q8, ICH Q10, ICH Q11, ICH Q13 [9,14,85,86].
- Providing a risk management approach applicable to multiple areas
  - ICH Q9 [87].

It is expected that in addition to MAA, the role of Qualified Person (QP) will become more important. Based on the available regulation for batch release and the responsibilities of the QP [88], it will be critical to the paradigm shift to provide technological guidance to CM developments while following GMP guidelines and ensuring a complete view and understanding of the manufacturing process and the required safety and quality.

Another significant change that CM will bring is the need to define the batch. As previously explained, the definition of batch is not similar, since in a continuous manufacturing process intermediate batches cannot be defined and a final batch has a different dimension depending on the needs of the company. Therefore, it is crucial to explain which parameters are taken into account: duration of the manufacturing process, quantity of processed material or defined by the size of the batch of raw material [13].

## 5. Pharma 4.0

The Pharma 4.0 concept is, most likely, the future of the pharmaceutical industry in the coming years. However, before moving any further on this concept, it is important to analyse the original concept that was developed for the industry in general – Industry 4.0. The concept includes three different versions, depicted in *Figure 5*, that were created and developed, each one technologically surpassing the previous one.



*Figure 5 - Evolution of the Industry - From steam factories to smart factories.*

The industrial revolution defined the beginning of industry as we know it, making use of the steam technology to mechanise manufacturing processes (Industry 1.0). Later, with the spread of electricity, industry was converted to the electrical power supply, as manufacturing processes started to be fully automated (Industry 2.0), followed by the global digitalization of monitoring systems, production lines, and documentation systems (Industry 3.0) [89].

Industry 4.0, as it currently exists, does not have a specific definition, being defined by key elements common to the pioneers of this new paradigm. However, Industry 4.0 can be broadly described as an integrated system in which every single physical element of an industrial facility, embedded with sensors or software, exchanges real-time information on product and equipment status and forms a network – commonly known as Internet of Things (IoT), while being controlled by Cyber-Physical Systems (CPS) [90]. Based on virtualization of an entire physical facility, CPS allow an autonomous management of entire processes, being currently used, for example, in autonomous cars [91].

The application of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Industry (from which Pharma 4.0 emerged) was therefore inevitable. With the help of artificial intelligence tools to manage information collected by CPS, pharmaceutical industries are able to increase product quality, adapt to customer demands, increase their annual growth and minimise costs and errors in the manufacturing steps [91].

As described before, the conversion of physical components to the digital world is crucial for the creation of “Smart Factories”. To achieve that given state, it is required that

every component from the production lines that plays a critical role has any form of digital tracking device, like a sensor or a probe, for example.

Considering what was stated previously about process control, equipment and software for CM, the similarities are clear. Both concepts require a larger number of monitoring devices than the older concepts (Industry 3.0 and Batch Manufacturing), with the possibility of an autonomous management system. Additionally, the possibility to adapt production more easily to the needs of the customer (CM) corresponds to the potential of Pharma 4.0 and the integration of the marketing and sales department with the management systems of the production lines. Therefore, it seems reasonable to assume that the pharmaceutical industries that decide to establish a CM production will, naturally, absorb the Pharma 4.0 concept.

## 6. Leading companies on Continuous Manufacturing

In 2014, at the International Symposium for Continuous Manufacturing, experts listed a number of big companies that were already developing their manufacturing processes towards a “continuous” approach: Eli Lilly, Abbott, Novartis, Pfizer and GlaxoSmithKline (GSK) [6]. Since then, other companies such as Janssen, the pharmaceutical company of Johnson & Johnson, Vertex Pharmaceuticals or AstraZeneca [92], in collaboration with GSK, announced the companies’ efforts to achieve the production of new drugs using the CM paradigm. Of the above companies, three of them already have approved drugs on the market that have been manufactured using the CM approach. *Table 3* summarises the available information on the approved drugs:

*Table 3 - Approved drugs manufactured using a continuous manufacturing process.*

Product	API	Dosage form	Company	Ref.
Daurismo®	Glasdegib	Tablets	Pfizer	[93]
Symdeko®	Tezacaftor/ivacaftor	Tablets	Vertex Pharmaceuticals	[94]
Orkambi®	Lumacaftor/ivacaftor	Tablets	Vertex Pharmaceuticals	[75,95]
Prezista®	Darunavir	Oral Suspension	Johnson & Johnson	[75]
Verzenio®	Abemaciclib	Tablets	Eli Lilly	[96]

As depicted in *Table 3*, there are currently five approved drugs (by FDA and EMA) that are manufactured in a continuous process. As noted above, the development of solid oral

formulations has been prioritised by the developing companies, reflecting the 4 to 1 ratio, with Prezista® being the only non-solid formulation. Although very few products are currently available, when compared with remaining approved drugs, their market representation will certainly increase as more companies commit to the new paradigm.

## 7. Conclusions

Since the early stages of mankind, the human being has constantly strived to surpass the achievements of previous generations. Nowadays, with science being the main vehicle for progress, the rate of new concepts, paradigm shifts, and overall evolution of fully established systems contribute to the need to produce more, faster, with less resources and a smaller footprint.

In this regard, CM appears as the new paradigm for pharmaceutical industry, being able to comply with the previous requirements, but also adding versatility and a closer interaction with the last element of the drug chain – the patients.

Nonetheless, just like any new concept, CM will face some difficulties on becoming the leading manufacturing paradigm, due to the required investment in research, infrastructure and qualified labour, as well as the uncertainty created by the replacement of a world-spread system (batch manufacturing).

Despite the above downsides, their existence is temporary as more and more companies decide to invest in CM, building up trust and providing feedback, which is essential for the development and globalisation of continuous systems. From an accessibility point of view, the technological advances will be crucial as they will allow better manufacturing and control systems while being available to all companies.

Already approved drugs manufactured using a CM approach are a good example of the reliability of the continuous systems, with an increasing rate of new drugs fully aimed towards a continuous production.

From a regulatory point of view, it is expected to observe a favourable position, similar to the currently demonstrated by EMA or FDA, encouraging the Pharmaceutical Industry to adapt its manufacturing systems, providing additional guidance and raising awareness towards CM.

## 8. References

- [1] I. R. Baxendale *et al.*, - “Achieving Continuous Manufacturing: Technologies and Approaches for Synthesis, Workup, and Isolation of Drug Substance May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 781–791, (2015).
- [2] R. Singh, M. Ierapetritou, and R. Ramachandran, - “An engineering study on the enhanced control and operation of continuous manufacturing of pharmaceutical tablets via roller compaction,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 438, no. 1–2, pp. 307–326, (2012).
- [3] M. Wang, G. C. Rutledge, A. S. Myerson, and B. L. Trout, “Production and characterization of carbamazepine nanocrystals by electrospraying for continuous pharmaceutical manufacturing,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, no. 3, pp. 1178–1188, Mar. (2012).
- [4] “Introductory White Paper: | International Symposium on Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals,” 2014. <https://iscmp2014.mit.edu/> (accessed Jan. 23, 2021).
- [5] C. Badman and B. L. Trout, “Achieving continuous manufacturing may 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 779–780, (2015).
- [6] T. Page *et al.*, “Equipment and analytical companies meeting continuous challenges May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 821–831, (2015).
- [7] A. S. Myerson, M. Krumme, M. Nasr, H. Thomas, and R. D. Braatz, “Control Systems Engineering in Continuous Pharmaceutical Manufacturing May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium.,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 832–839, Mar. (2015).
- [8] J. S. Srai, C. Badman, M. Krumme, M. Futran, and C. Johnston, “Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing-Opportunities Challenges May 20-21 2014 Continuous Manufacturing Symposium.,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 840–849, Mar. (2015).
- [9] ICH, “ICH Q13 - Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products,” no. July, (2021).

- [10] J. M. Juran, *Juran On Quality By Design: The New Steps For Planning Quality Into Goods And Services*, 5th ed. (1992).
- [11] FDA, “Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, manufacturing, and Quality Assurance,” *Food and Drug Administration*, (2004).
- [12] FDA, “Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms,” *Food and Drug Administration*, no. April, pp. 1–107, (2012).
- [13] FDA, “Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry,” *Food and Drug Administration*, no. February, pp. 1–27, (2019).
- [14] EMA/CHMP/ICH, *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*. 2009, p. 24.
- [15] L. X. Yu *et al.*, “Understanding pharmaceutical quality by design,” *AAPS Journal*, vol. 16, no. 4, pp. 771–783, (2014).
- [16] R. M. Felder, *Elementary Principles of Chemical Processes with Integrated Media and Study Tools*. (2005).
- [17] EMA/CHMP/ICH, *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline ICH guideline Q9 on quality risk management*. 2015, p. 20.
- [18] B. Gutmann, D. Cantillo, and C. O. Kappe, “Continuous-flow technology - A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients,” *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 54, no. 23. Wiley-VCH Verlag, pp. 6688–6728, Jun. 01, (2015).
- [19] CFR, “CFR - Code of Federal Regulations Title 21,” (2020).
- [20] ICH, “ICH Q7 - Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients,” *Regulatory ICH*, no. July, pp. 1–56, (2001).
- [21] S. Laske *et al.*, “A Review of PAT Strategies in Secondary Solid Oral Dosage Manufacturing of Small Molecules,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, no. 3. Elsevier B.V., pp. 667–712, Mar. 01, (2017).
- [22] A. S. Myerson, M. Krumme, M. Nasr, H. Thomas, and R. D. Braatz, “Control Systems Engineering in Continuous Pharmaceutical Manufacturing May 20-21, 2014 Continuous

- Manufacturing Symposium.,” *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 832–839, Mar. (2015).
- [23] M. Fonteyne *et al.*, “Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process,” *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 18, no. 1, pp. 85–97, (2013).
- [24] F. Dalitz, M. Cudaj, M. Maiwald, and G. Guthausen, “Process and reaction monitoring by low-field NMR spectroscopy,” *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 60, pp. 52–70, (2012).
- [25] M. Jamróiewicz, “Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 66, pp. 1–10, (2012).
- [26] FDA, “Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry,” *Food and Drug Administration*, p. 24, (2021). Available: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- [27] EMA/CHMP/ICH, “Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations,” *European Medicine Agency*, vol. 44, no. January, pp. 1–28, 2014, (Accessed: Mar. 06, 2021). Available: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [28] D. Acevedo, W. L. Wu, X. Yang, N. Pavurala, A. Mohammad, and T. F. O’Connor, “Evaluation of focused beam reflectance measurement (FBRM) for monitoring and predicting the crystal size of carbamazepine in crystallization processes,” *CrystEngComm*, vol. 23, no. 4, pp. 972–985, (2021).
- [29] W. Schlindwein, M. Bezerra, J. Almeida, A. Berghaus, M. Owen, and G. Muirhead, “In-line uv-vis spectroscopy as a fast-working process analytical technology (Pat) during early phase product development using hot melt extrusion (hme),” *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 4, pp. 1 – 25, (2018).
- [30] J. M. Guay, P. P. Lapointe-Garant, R. Gosselin, J. S. Simard, and N. Abatzoglou, “Development of a multivariate light-induced fluorescence (LIF) PAT tool for in-line quantitative analysis of pharmaceutical granules in a V-blender,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 86, no. 3, pp. 524–531, (2014).

- [31] M. Fonteyne *et al.*, "Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms," *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, vol. 67, pp. 159–166, (2015).
- [32] J. Henriques, C. Cardoso, and C. Vitorino, "On demand for new process analytical technologies applied to injectable drug products," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 137, no. June. Elsevier, p. 104975, (2019).
- [33] M. Blanco and I. Villarroya, "NIR spectroscopy: A rapid-response analytical tool," *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, vol. 21, no. 4, pp. 240–250, (2002).
- [34] T. R. M. De Beer *et al.*, "In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, no. 9, pp. 3430–3446, Sep. (2009).
- [35] C. of Europe, *EUROPEAN PHARMACOPOEIA - Volume I*, 8th ed. Strasbourg, (2013).
- [36] S. Kern *et al.*, "Flexible automation with compact NMR spectroscopy for continuous production of pharmaceuticals," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 411, no. 14, pp. 3037–3046, (2019).
- [37] D. L. Galata *et al.*, "Continuous blending monitored and feedback controlled by machine vision-based PAT tool," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 196, Mar. (2021).
- [38] D. M. Parikh, "Handbook of pharmaceutical granulation technology," *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Second Edition*, pp. 1–625, (2005).
- [39] Eudralex; Annex 15, "EudraLex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use.," (2015).
- [40] R. Kona, H. Qu, R. Mattes, B. Jancsik, R. M. Fahmy, and S. W. Hoag, "Application of in-line near infrared spectroscopy and multivariate batch modeling for process monitoring in fluid bed granulation," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 452, no. 1–2, pp. 63–72, Aug. (2013).
- [41] S. Garcia-Munoz and D. Settell, "Application of multivariate latent variable modeling to pilot-scale spray drying monitoring and fault detection: Monitoring with fundamental

- knowledge,” *Computers and Chemical Engineering*, vol. 33, no. 12, pp. 2106–2110, (2009).
- [42] T. Kourti and J. F. MacGregor, “Multivariate SPC methods for process and product monitoring,” *Journal of Quality Technology*, vol. 28, no. 4, pp. 409–428, (1996).
- [43] V. S. Barla, R. Kumar, V. R. Nalluri, R. R. Gandhi, and K. Venkatesh, “A practical evaluation of qualitative and quantitative chemometric models for real-time monitoring of moisture content in a fluidised bed dryer using near infrared technology,” *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, vol. 22, no. 3, pp. 221–228, (2014).
- [44] J. Henriques, J. Sousa, F. Veiga, C. Cardoso, and C. Vitorino, “Process analytical technologies and injectable drug products: Is there a future?,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 554, pp. 21–35, (2019).
- [45] A. F. Silva *et al.*, “In-Depth Evaluation of Data Collected During a Continuous Pharmaceutical Manufacturing Process: A Multivariate Statistical Process Monitoring Approach,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 108, no. 1, pp. 439–450, 2019
- [46] “Emerson and IMA Active to co-develop Continuous Manufacturing Software • Pharma • IMA Group.” <https://ima.it/pharma/emerson-and-ima-active-to-co-develop-continuous-manufacturing-software/> (accessed Apr. 03, 2021).
- [47] E. McManus, “Design and implementation of a small footprint continuous API facility for portfolio commercialization,” *FDA-AIChE Workshop on Adopting Continuous Manufacturing 2016: Overcoming the Perceived Obstacles*, no. March, pp. 22–36, (2016).
- [48] A. Q. Vo, G. Kutz, H. He, S. Narala, S. Bandari, and M. A. Repka, “Continuous Manufacturing of Ketoprofen Delayed Release Pellets Using Melt Extrusion Technology: Application of QbD Design Space, Inline Near Infrared, and Inline Pellet Size Analysis,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 109, no. 12, pp. 3598–3607, (2020).
- [49] A. Domokos *et al.*, “End-to-end continuous manufacturing of conventional compressed tablets: From flow synthesis to tableting through integrated crystallization and filtration,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 581, May (2020).
- [50] P. K. Qvist, C. Sander, N. Bostijn, V. Jessen, J. Rantanen, and T. De Beer, “Continuous Manufacturing of a Polymer Stabilized Emulsion Monitored with Process Analytical Technology,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 21, no. 5, pp. 1–11, (2020).

- [51] A. Domokos *et al.*, “Continuous manufacturing of orally dissolving webs containing a poorly soluble drug via electrospinning,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 130, no. January, pp. 91–99, (2019).
- [52] N. Bostijn, J. Van Renterghem, W. Dhondt, C. Vervaet, and T. De Beer, “A continuous manufacturing concept for a pharmaceutical oral suspension,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 123, pp. 576–583, (2018).
- [53] J. Pawar, R. Narkhede, P. Amin, and V. Tawde, “Design and Evaluation of Topical Diclofenac Sodium Gel Using Hot Melt Extrusion Technology as a Continuous Manufacturing Process with Kolliphor® P407,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 18, no. 6, pp. 2303–2315, (2017).
- [54] V. Puri *et al.*, “Development of Maltodextrin-Based Immediate-Release Tablets Using an Integrated Twin-Screw Hot-Melt Extrusion and Injection-Molding Continuous Manufacturing Process,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, no. 11, pp. 3328–3336, (2017).
- [55] T. Ervasti *et al.*, “Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 495, no. 1, pp. 290–301, (2015).
- [56] S. Sacher *et al.*, “Towards a novel continuous HME-Tableting line: Process development and control concept,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 142, p. 105097, (2020).
- [57] Y. Roggo *et al.*, “Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 179, p. 112971, (2020).
- [58] N. Nicolai *et al.*, “Liquid-to-solid ratio control as an advanced process control solution for continuous twin-screw wet granulation,” *AIChE Journal*, vol. 64, no. 7, pp. 2500–2514, (2018).
- [59] V. Pauli, F. Elbaz, P. Kleinebudde, and M. Krumme, “Orthogonal Redundant Monitoring of a New Continuous Fluid-Bed Dryer for Pharmaceutical Processing by Means of Mass and Energy Balance Calculations and Spectroscopic Techniques,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 108, no. 6, pp. 2041–2055, (2019).

- [60] J. Harting and P. Kleinebudde, "Development of an in-line Raman spectroscopic method for continuous API quantification during twin-screw wet granulation," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 125, no. November 2017, pp. 169–181, (2018).
- [61] R. Pena, J. A. Oliva, C. L. Burcham, D. J. Jarmer, and Z. K. Nagy, "Process Intensification through Continuous Spherical Crystallization Using an Oscillatory Flow Baffled Crystallizer," *Crystal Growth and Design*, vol. 17, no. 9, pp. 4776–4784, Sep. (2017).
- [62] N. Bostijn, J. Van Renterghem, B. Vanbillemont, W. Dhondt, C. Vervaet, and T. De Beer, "Continuous manufacturing of a pharmaceutical cream: Investigating continuous powder dispersing and residence time distribution (RTD)," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 132, no. February, pp. 106–117, (2019).
- [63] N. Bhogal, "Immunotoxicity and Immunogenicity of Biopharmaceuticals: Design Concepts and Safety Assessment," *Current Drug Safety*, vol. 5, no. 4, pp. 293–307, (2010).
- [64] T. Morrow and L. H. Felcone, "Defining the difference: What Makes Biologics Unique.," *Biotechnology healthcare*, vol. 1, no. 4, pp. 24–9, Sep. (2004).
- [65] M. Weise, P. Kurki, E. Wolff-Holz, M. C. Bielsky, and C. K. Schneider, "Biosimilars: The science of extrapolation," *Blood*, vol. 124, no. 22, pp. 3191–3196, (2014).
- [66] J. Walther, R. Godawat, C. Hwang, Y. Abe, A. Sinclair, and K. Konstantinov, "The business impact of an integrated continuous biomanufacturing platform for recombinant protein production," *Journal of Biotechnology*, vol. 213, pp. 3–12, (2015).
- [67] C. Buser and X. Jin, "Ultra-high density cell banking methods, AU 2019261787," (2019).
- [68] N. Trunfio, H. Lee, J. Starkey, C. Agarabi, J. Liu, and S. Yoon, "Characterization of mammalian cell culture raw materials by combining spectroscopy and chemometrics," *Biotechnology Progress*, vol. 33, no. 4, pp. 1127–1138, (2017).
- [69] H. Bhatia, H. Mehdizadeh, D. Drapeau, and S. Yoon, "In-line monitoring of amino acids in mammalian cell cultures using raman spectroscopy and multivariate chemometrics models," *Engineering in Life Sciences*, vol. 18, no. 1, pp. 55–61, (2018).

- [70] T. E. Matthews, C. Coffman, D. Kolwyck, D. Hill, and J. E. Dickens, "Enabling robust and rapid raw material identification and release by handheld Raman spectroscopy," *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 73, no. 4, pp. 356–372, (2019).
- [71] R. Patil and J. Walther, "Continuous manufacturing of recombinant therapeutic proteins: Upstream and downstream technologies," *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, vol. 165, pp. 277–322, (2018).
- [72] V. Warikoo *et al.*, "Integrated continuous production of recombinant therapeutic proteins," *Biotechnology and Bioengineering*, vol. 109, no. 12, pp. 3018–3029, (2012).
- [73] A. C. Fisher, M. H. Kamga, C. Agarabi, K. Brorson, S. L. Lee, and S. Yoon, "The Current Scientific and Regulatory Landscape in Advancing Integrated Continuous Biopharmaceutical Manufacturing," *Trends in Biotechnology*, vol. 37, no. 3, pp. 253–267, (2019).
- [74] P. Gronemeyer, R. Ditz, and J. Strube, "Trends in upstream and downstream process development for antibody manufacturing," *Bioengineering*, vol. 1, no. 4, pp. 188–212, (2014).
- [75] M. M. Nasr *et al.*, "Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, no. 11, pp. 3199–3206, (2017).
- [76] W. Engisch and F. Muzzio, "Using Residence Time Distributions (RTDs) to Address the Traceability of Raw Materials in Continuous Pharmaceutical Manufacturing," *Journal of Pharmaceutical Innovation*, vol. 11, no. 1, pp. 64–81, (2016).
- [77] N. A. Helal *et al.*, "Integrated continuous manufacturing in pharmaceutical industry: current evolutionary steps toward revolutionary future," *Pharmaceutical Patent Analyst*, vol. 8, no. 4, pp. 139–161, (2019).
- [78] S. L. Lee *et al.*, "Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production".
- [79] S. Byrn *et al.*, "Achieving continuous manufacturing for final dosage formation: Challenges and how to meet them May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 792–802, (2015).

- [80] A. Pharmaceutical, I. Committee, and R. September, "GUIDANCE ON ASPECTS OF CLEANING VALIDATION IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT PLANTS," no. September, (2016).
- [81] J. Patera, P. Zámotný, G. Štípková, and Z. Bělohav, "Dirty-hold time effect on the cleaning process efficiency," *Procedia Engineering*, vol. 42, no. August, pp. 431–436, (2012).
- [82] U. S. Food and Drug Administration/Center for Biologics Evaluation and Research, "Guidance for Industry M4Q: The CTD — Quality," *Food and Drug Administration*, no. August, pp. 1–34, (2001).
- [83] S. K. Niazi, "Guideline on the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use," *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, no. July 2003, pp. 69–119, (2013).
- [84] FDA/CDER/CBER, "Guidance for Industry - Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format — General Considerations," *Fda*, no. August, (2001).
- [85] EMA/CHMP/ICH, *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*. (2015).
- [86] EMA/CHMP/ICH, "ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)," (2012).
- [87] EMA/CHMP/ICH, *Committee for Human Medicinal Products ICH guideline ICH guideline Q9 on quality risk management*, p. 20, (2015).
- [88] EudraLex Volume 4 Annex 16, "EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Volume 4, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release Legal," *European Commission*, no. October, pp. 1–26, (2015).
- [89] H. Lasi, P. Fettke, H. G. Kemper, T. Feld, and M. Hoffmann, "Industry 4.0," *Business and Information Systems Engineering*, vol. 6, no. 4, pp. 239–242, (2014).
- [90] L. Thames and D. Schaefer, "Software-defined Cloud Manufacturing for Industry 4.0," *Procedia CIRP*, vol. 52, pp. 12–17, (2016).

- [91] Y. Yuan *et al.*, “Data driven discovery of cyber physical systems,” *Nature Communications*, vol. 10, no. 1, pp. 1–9, (2019).
- [92] “GSK, AstraZeneca explore continuous manufacturing in partnership with CPI | BioPharma Dive.” <https://www.biopharmadive.com/news/gsk-astrazeneca-continuous-manufacturing-cpi/552557/> (accessed May 01, 2021).
- [93] EMA/CHMP, “Assessment report - Daurismo,” vol. 31, no. April, (2020).
- [94] L. Urquhart, “Regulatory watch: FDA new drug approvals in Q1 2018,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 17, no. 5, p. 309, (2018).
- [95] C. L. Burcham, A. J. Florence, and M. D. Johnson, “Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing,” *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, vol. 9, pp. 253–281, (2018).
- [96] EMA/CHMP, “Assessment report - Verzenios,” vol. 44, no. July, (2018).