

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Produção contínua de medicamentos**

**António Miguel Mourato Baptista**

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Fernandes de Abreu Pinto,  
Professor Associado

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Produção contínua de medicamentos**

**António Miguel Mourato Baptista**

**Trabalho final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à  
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor João Fernandes de Abreu Pinto,  
Professor Associado

**2021**

## Resumo

O conceito de produção contínua (PC) de medicamentos tem obtido cada vez mais relevância dentro da indústria farmacêutica nas últimas décadas. As vantagens que este tipo de produção pode trazer no futuro são de extrema importância, não só para o mundo farmacêutico, mas também para a sociedade. Em conjunto com universidades, as indústrias farmacêuticas realizam estudos e detêm iniciativas que têm como objetivo explorar métodos de produção contínua.

Em 2018, o *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) que tem como objetivo harmonizar e orientar o desenvolvimento farmacêutico a nível global, anunciou a publicação de documentos referentes a duas futuras *guidelines* de qualidade. A *guideline* ICH Q13 – Produção Contínua de Substâncias e Produtos Farmacêuticos e a *guideline* ICH Q14 - Desenvolvimento de Processos Analíticos que leva a uma revisão da validação analítica da ICH Q2(R1). Estas duas *guidelines* irão criar orientações a um nível regulamentar relativamente à Produção Contínua Farmacêutica. Deste modo, é possível desbloquear as ferramentas necessárias para a adoção da produção contínua nas indústrias farmacêuticas, sendo que este processo está para breve.

As próprias agências reguladoras do medicamento, como, a *European Medicine Agency* (EMA), a *U.S. Food and Drugs Administration* (FDA) e a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan* (PMDA), têm contribuído ao permitirem que as indústrias desenvolvam métodos e processos de produção contínuos, desde que estes cumpram os requisitos necessários para garantir a qualidade e a segurança dos mesmos e dos produtos por eles criados. Ao longo destes últimos anos também foram lançando alguns documentos que orientam nesse sentido. De certa forma, os reguladores incentivam as indústrias a desenvolverem processos contínuos, para que se adquira mais conhecimento, experiência e compreensão dos métodos e, conseqüentemente, seja mais fácil estabelecer normas regulamentares.

Esta monografia tem como objetivo dar a conhecer algumas considerações gerais e regulamentares, assim como mostrar alguns exemplos de processos e técnicas da produção contínua de medicamentos e as vantagens que trazem para a indústria farmacêutica nos dias de hoje e possivelmente no futuro.

Palavras-chave: produção contínua, *guideline*, qualidade, processo.

# Abstract

The concept of continuous manufacturing of pharmaceuticals has gained increasing relevance within the pharmaceutical industry in recent decades. The advantages that this type of production can bring in the future are extremely important, not only for the pharmaceutical world, but also for society. In collaboration with universities, the pharmaceutical industries carry out studies and have initiatives that aim to explore continuous production methods.

In 2018, the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, that aims to harmonize and guide pharmaceutical development at a global level, has announced the publication of documents referring to two future quality guidelines. The guideline ICH Q13 – Continuous Production of Pharmaceutical Substances and Products and the guideline ICH Q14 – Development of Analytical Processes that leads to a review of the analytical validation of ICH Q2(R1). These two guidelines will create guidance at a regulatory level regarding Pharmaceutical Continuous Manufacturing. With this, it is possible to unlock the necessary tools for the adoption of continuous manufacturing in the pharmaceutical industry, and this process is coming soon.

The drug regulatory agencies themselves, such as the European Medicine Agency (EMA), the US Food and Drugs Administration (FDA) and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan (PMDA), have contributed by allowing industries to develop methods and processes of continuous production, if they meet the necessary requirements to guarantee the quality and safety of the processes and the products created by them. Over the past few years, some documents have also been published that guide in this direction. In a way, regulators encourage industries to develop continuous processes, so that they acquire more knowledge, experience and understanding of the methods and consequently make it easier to set regulatory standards.

This monograph aims to present some general and regulatory considerations, and to show some examples of continuous drug manufacturing processes and techniques and the advantages that they bring to the pharmaceutical industry today and possibly in the future.

Keywords: continuous manufacturing, guideline, quality, process.

## Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar aos meus pais pela oportunidade que me deram para conseguir alcançar o maior sonho da minha vida, ser farmacêutico. À minha mãe, o pilar da minha vida, agradeço pelo amor, pela paciência de ouro, por todos os momentos em que me aturou e deu suporte quando precisei, sem ti nunca teria chegado onde cheguei mãe. Ao meu pai, agradeço por sempre me ter incutido a vontade de procurar e querer saber mais, sem ti acho que não era possível eu ser a pessoa que sou hoje. Obrigado por me teres mostrado que o que queremos na vida só pode ser alcançado com esforço e dedicação, por me teres ensinado a ser uma pessoa organizada. Onde quer que estejas vê, consegui pai. Quero agradecer à minha irmã, Rita e ao Duarte, por estarem presentes neste percurso, pelo apoio que me deram e principalmente por acreditarem sempre em mim. Quero agradecer aos meus avós, Amélia e Manuel, por serem os meus segundos pais e por no fundo serem eles as pessoas impulsionadoras, sem saberem, para que eu gostasse do mundo farmacêutico.

Quero agradecer à Maria, em especial, por ser a minha “irmã” de longa data a percorrer o mesmo caminho académico que eu escolhi. Por todos os momentos em que foram queimadas pestanas, todos os momentos nas aulas, todas as discussões, todas as gargalhadas, todas as festas, tudo, obrigado por tudo Maria, sem ti este percurso na vida teria sido muito diferente e fico muito feliz por termos estado juntos nestes 5 anos. Quero agradecer à minha segunda família, ao Rui, à Susana, ao Burgos, ao Bruno, ao Tomás, ao João, ao Bernardo, à Joana, à Inês, à Sofia, por tudo! Todos vocês já me acompanham por largos anos na vida e sem vocês eu não sei como seria, mas de uma coisa eu sei, desde que vos conheço a minha vida ficou muito mais preenchida, e por isso mesmo estou bastante grato.

Quero agradecer à equipa FANTÁSTICA da Farmácia Sacoor do Riviera, à Dra. Isabel, à Dra. Filipa, ao Dr. Gonçalo, à Dra. Marianela, à Dra. Renata, ao Dr. Tangay, à Dra. Marina, à Dra. Leonor, à Dra. Natália, ao Bruno, ao Marcelino, à Irma, à Cátia, à Catarina, à Rute, ao Tiago, à Ana, ao Diogo, por todo o conhecimento e experiência que partilharam comigo, para fazer de mim um melhor profissional e também uma melhor pessoa! Obrigado por todo o apoio que me proporcionaram! Obrigado também ao Dr. Rahim, pela oportunidade que me deu!

Quero agradecer ao Professor Doutor João F. Pinto pela disponibilidade e pelas orientações que sempre me deu durante a elaboração desta monografia, obrigado! Um obrigado muito especial ao Professor Doutor Paulo Salústio!

# Abreviaturas

ACS - *American Chemical Society*

ALK+ - Cinase do Linfoma Anaplásico positivo

CDER-FDA - *Center for Drug Evaluation and Research of the U.S. Food and Drug Administration*

CE-ICP-MS - *Capillary Electrophoresis-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*

CE-MS - *Capillary Electrophoresis–Mass Spectrometry*

CFTR - Condutância Transmembranar da Fibrose Quística

cGMP - *current Good Manufacturing Practice*

CMC - Celulose Microcristalina

CPP - *Critical Process Parameters*

CQA - *Critical Quality Attributes*

CTD - *Common Technical Document*

DoE - *Design of Experiments*

DS - *Design Space*

eCTD - *Electronic Common Technical Document*

EMA - *European Medicine Agency*

EUA - Estados Unidos da América

EWG - *Expert Working Group*

FDA - *U.S. Food and Drug Administration*

FESEM - *Field Emission Scanning Electron Microscope*

FQ - Fibrose Quística

GC-MS - *Gas Chromatography–Mass Spectrometry*

HER2- - Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2 negativo

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IPC – *In Process Control*

ISPE - *International Society for Pharmaceutical Engineering*

LC-MS - *Liquid Chromatography–Mass Spectrometry*

LC-NMR - *Liquid Chromatography Nuclear Magnetic Resonance*

LHRH - *Hormona de Libertação da Hormona Luteinizante*

LOD – *Loss-On-Drying*

NIRS – *Near-Infrared Spectroscopy*

NMR - *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*

PAT – *Process Analytical Technology*

PC – *Produção Contínua*

PCA - *Principal Component Analysis*

Ph. Eur. – *Farmacopeia Europeia*

PLSR – *Partial Least Squares Regression*

PMDA - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan*

PSD – *Particle Size Distribution*

PTS – *Process Transfer System*

QbD – *Quality-by-Design*

R&D – *Research and Development*

RLM - *Regressão Linear Múltipla*

RTD – *Residence Time Distribution*

RTRT – *Real Time Release Test*

SA – *Substância Ativa*

SARS-CoV-2 - *Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus – 2*

SEM - *Scanning Electron Microscopy*



USP - *United States Pharmacopeia*

UV - Ultravioleta

VIH-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana tipo I

## Metodologia

Toda a pesquisa utilizada para a elaboração da presente monografia foi efetuada com recurso a instituições on-line, principalmente: ACS Publications, CDER-FDA, EMA, FDA, ICH, ISPE, Elsevier, MDPI, PharmTech, PUB-MED, ResearchGate, Science Direct, SpringerLink.

Termos utilizados para a pesquisa: “*continuous manufacturing*”, “*continuous drug manufacturing*”, “*continuous manufacturing of pharmaceuticals*”, “*batch vs. continuous manufacturing of pharmaceuticals*”, “*ICH quality guidelines*”, “*continuous manufacturing of pharmaceutical solid dosage forms*”, “*continuous manufacturing of pharmaceutical semi-solid dosage forms*”, “*continuous manufacturing of pharmaceutical liquid forms*”.

# Índice

1	Introdução.....	14
2	ICH - <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i> .....	21
2.1	<i>Guidelines</i> de qualidade .....	21
2.1.1	ICH Q13 – Produção contínua de substâncias e produtos farmacêuticos .....	22
2.1.1.1	Impactos da <i>guideline</i> .....	22
2.1.1.2	Estado atual .....	23
2.1.2	ICH Q14 - Desenvolvimento de processos analíticos e revisão da validação analítica ICH Q2(R1).....	23
2.1.2.1	ICH Q14 - Desenvolvimento de processos analíticos .....	24
2.1.2.2	Revisão da ICH Q2 (R1) .....	24
2.1.2.3	Impactos da <i>guideline</i> .....	25
2.1.2.4	Estado atual .....	25
2.2	Considerações da FDA e EMA .....	25
3	Produção contínua de formas farmacêuticas .....	29
3.1	Formas farmacêuticas sólidas.....	29
3.2	Formas farmacêuticas semi-sólidas.....	40
3.3	Formas farmacêuticas líquidas .....	43
4	Conclusão .....	45
	Referências Bibliográficas .....	47

## Índice de Figuras:

<b>Figura 1</b> - Exemplo de um processo de produção de comprimidos que combina métodos de produção por lotes e semi-por-lotes, adaptado de (2). .....	15
<b>Figura 3</b> - Representação esquemática de algumas tecnologias PAT utilizadas para análise de diferentes componentes, adaptado de (5). .....	16
<b>Figura 3</b> - Gráfico da caracterização da composição por massa dos diferentes tipos de materiais utilizados na indústria farmacêutica, adaptado de (9). .....	18
<b>Figura 4</b> – DoE experimental <i>d-optimal</i> , adaptado de (38). .....	29
<b>Figura 5</b> - Linha de compressão direta contínua utilizada nas experiências: (A) e (B) – Linha de produção contínua; (C) – Timeline que descreve as fases do processo; (D) – Modulomix: adaptado de (38). .....	31
<b>Figura 6</b> – Tempo para atingir o <i>steady-state</i> , relação entre o tempo da alimentação com concentração de ibuprofeno relativamente ao produto de referência: A – Maiores concentrações de ibuprofeno; B – Menores concentrações de ibuprofeno, adaptado de (38). .....	32
<b>Figura 7</b> – <i>Set-up</i> do sistema utilizado, adaptado de (42). .....	33
<b>Figura 8</b> – Configuração experimental, adaptado de (42). .....	34
<b>Figura 9</b> - Passos principais de um processo contínuo de granulação a húmido de duplo parafuso, adaptado de (45). .....	36
<b>Figura 10</b> - Estratégia IPC, adaptado de (45). .....	37
<b>Figura 11</b> - Equipamento NIRS para análise da uniformidade dos grânulos na zona de alimentação da compressão: 1 – Fonte luminosa; 2 – Cabeça da sonda; 3 - Zona de alimentação de compressão dos comprimidos, adaptado de (45). .....	37
<b>Figura 12</b> - Equipamento NIRS para a análise da uniformidade do teor dos comprimidos depois da compressão: 4 – Cabeça da sonda; 5 – Punção superior; 6 – Zona de ejeção dos comprimidos; 7- Punção inferior, adaptado de (45). .....	38
<b>Figura 13</b> - Conjunto de dados completo do gráfico <i>score</i> da PCA obtido por (45). .....	39
<b>Figura 14</b> – Representação ilustrativa da linha experimental de PC, adaptado de (49). .....	41
<b>Figura 15</b> – DoE, adaptado de (49). .....	41
<b>Figura 16</b> - Representação técnica (esquerda) e configuração física (direita) da interface entre as sondas PAT e os cremes: A – Entrada das válvulas de mistura; B – Sonda Raman de imersão;	

C – Aparelho de medição de diferenças de pressão; D – Sonda Raman PhAT; E – Sonda de pH, adaptado de (49). .....42

**Figura 17** - Representação esquemática (esquerda) e imagem do sistema de PC (direita): A - Recipientes para matérias-primas; B – Bombas peristálticas; C – Compartimentos de mistura, adaptado de (10). .....43

## **Índice de Tabelas:**

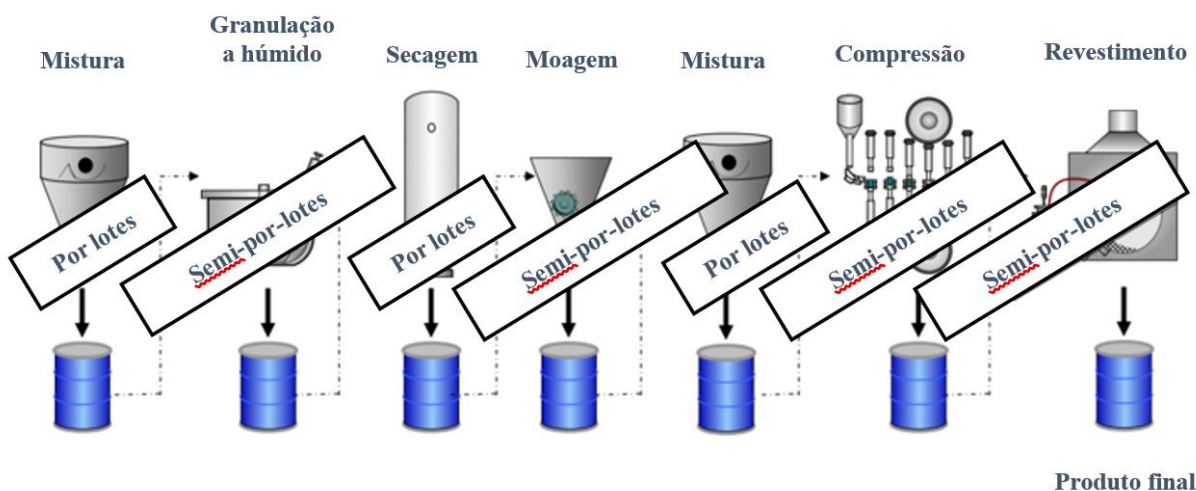
<b>Tabela 1</b> - Produção por Lotes Farmacêutica vs. Produção Contínua Farmacêutica .....	15
<b>Tabela 2</b> - Relação entre considerações ambientais, económicas e de processo e a PC, adaptado de (9). .....	17
<b>Tabela 3</b> - Medicamentos aprovados e fabricados de forma contínua, adaptado de (11). .....	19
<b>Tabela 5</b> - Parâmetros do processo .....	38

# 1 Introdução

A indústria farmacêutica, utiliza processos de produção por lotes para produzir substâncias e produtos farmacêuticos, há largos anos. Neste tipo de sistemas tradicionais, existem várias operações que são interrompidas durante a produção, tais como a transição entre operações, a introdução de matérias-primas, a saída do produto, entre outras (1,2). Por vezes, os produtos intermediários dos processos são armazenados em contentores e enviados para outros países, que possuam instalações, para os processarem. Os materiais vão sendo testados *off-line*, ou seja, fora do processo num longo período, durante as diversas etapas do processo, e armazenados antes de serem enviados para o próximo passo. Se, os materiais ou os produtos não corresponderem aos requisitos de qualidade, podem ser descartados ou reprocessados antes de continuarem para uma próxima etapa (3).

Apesar do método de produção por lotes ser o mais utilizado e implementado por todo o mundo, existe há alguns anos uma crescente vontade das indústrias farmacêuticas em adotar sistemas de Produção Contínua (PC), já utilizados em indústrias como a química, petroquímica e alimentar (1,2,4). Ao contrário do que acontece na produção por lotes, se num dado equipamento de PC existir um fluxo contínuo de introdução de matérias-primas há consequentemente uma saída contínua de produtos, sendo atingido um *steady-state*, em que as propriedades dos materiais do sistema de produção permanecem constantes ao longo do tempo (1,2).

Existem também variantes destes tipos de produção farmacêutica em que os processos podem estar interligados ou não, em certas etapas do processo de fabrico (**Figura 1**) (2). A produção semi-por-lotes em que as matérias-primas são introduzidas ao longo de um processo e são retiradas no fim do mesmo, como na granulação a húmido, em que o líquido de granulação está a ser continuamente adicionado à etapa da granulação, ou na fermentação, em que existe um fluxo contínuo de ar no lote (2,5).



**Figura 1** - Exemplo de um processo de produção de comprimidos que combina métodos de produção por lotes e semi-por-lotes, adaptado de (2).

De um modo geral, as diferenças entre a produção por lotes farmacêutica e a PC farmacêutica estão representadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1** - Produção por Lotes Farmacêutica vs. Produção Contínua Farmacêutica

	<b>Produção por Lotes Farmacêutica</b>	<b>Produção Contínua Farmacêutica</b>
Tamanho do lote	Limitado pelo tamanho dos equipamentos (6).	Variável, depende do tempo e da rapidez dos processos (6).
Equipamentos de produção	Tamanho dos equipamentos varia com o tamanho do lote (4).	O mesmo equipamento pode ser utilizado para diversos processos. Quanto mais pequeno o equipamento menos espaço é necessário para a produção (4).
Qualidade do produto	Avaliação realizada no final de cada operação ou num lote. Um comprometimento num lote pode afetar a totalidade do mesmo (6).	Avaliação contínua da produção permite a remoção de produtos que estão fora das especificações, evitando qualquer impacto na totalidade do lote (6).
Controlos de qualidade finais	A avaliação final é geralmente realizada numa sala de controlo de qualidade (6).	Diversas PAT, facilitando a adoção de <i>Real Time Release Testing</i> (RTRT) (6).

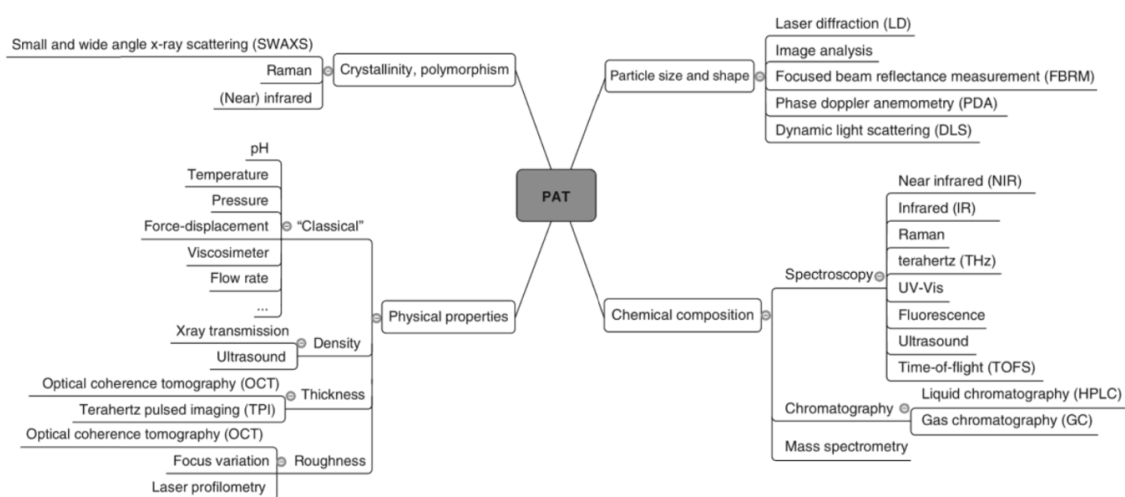


Durante o desenvolvimento farmacêutico as abordagens e os princípios do *Quality-by-Design* (QbD) permitem a identificação de um *Design Space* (DS), em que são identificadas combinações e interações entre os *Critical Quality Attributes* (CQA) dos materiais com os *Critical Process Parameters* (CPP) de modo a ser garantida uma qualidade adequada não só do processo, mas também do produto final (5).

A resposta rápida de um processo contínuo às mudanças de parâmetros do processo permite adquirir mais conhecimento experimental num curto espaço de tempo relativamente a métodos tradicionais de produção. Com as respostas obtidas, o *Design of Experiments* (DoE) permite identificar fatores que controlam o valor de um parâmetro ou de um grupo de parâmetros e as interações importantes entre os vários parâmetros do processo. Todas as combinações possíveis podem ser investigadas (fatorial completo) ou apenas uma parte das combinações possíveis são investigadas (fatorial fracionado) (3,8).

A utilização de controlos de processo, mais conhecidos como *Process Analytical Technology* (PAT), são fulcrais na PC para garantir que o processo se encontra dentro do DS. A PAT contribui para o RTRT e a uma monitorização contínua de processos *inline/online* (5).

Algumas das tecnologias PAT, utilizadas para análise, encontram-se na **Figura 2**.



**Figura 2** - Representação esquemática de algumas tecnologias PAT utilizadas para análise de diferentes componentes, adaptado de (5).

A dinâmica da fluidez ao longo dos processos contínuos é muito importante, assim como a rastreabilidade do material. Deste modo o *Residence Time Distribution* (RTD) tem um papel fundamental. Descreve a probabilidade de tempo que os materiais permanecem no sistema e por isso prevê as propagações, perturbações e até espaços mortos no processo, através de um sistema de monitorização. Depende do tempo dos processos, parâmetros do equipamento e propriedades dos materiais (3)

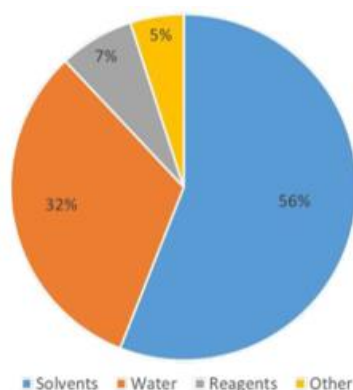
A PC e a gestão envolvida neste método de produção poderão trazer vantagens no futuro ao nível ambiental e económico (**Tabela 2**) (9).

**Tabela 2** - Relação entre considerações ambientais, económicas e de processo e a PC, adaptado de (9).

	<b>Considerações ambientais</b>	<b>Considerações económicas</b>	<b>Considerações de processo</b>
Economia atómica	Formação mínima de subprodutos e menor pegada ecológica.	Incorporação do valor total de materiais e custos reduzidos.	Maiores possibilidades em reações devido à segurança e intensificação do processo.
Redução de solventes	Menos solvente necessário, menos desperdício de solvente e menor pegada ecológica.	Requisitos de capacidade reduzida, menos energia necessária e custos reduzidos.	Volumes de solvente reduzidos através da eliminação de reatores de grande volume.
Otimização de reagentes	Catálise, baixa estequiometria, reciclagem e menor pegada ecológica.	Maior eficiência, maior seletividade e custos reduzidos.	Maior compreensão do processo e consequentemente a melhoria do desempenho do mesmo.
Convergência	Menor pegada ecológica relacionada à melhoria da eficiência do processo.	Maior eficiência, menos operações e custos reduzidos.	Menos intermediários e/ou isolamentos de produto.
Redução de energia	Menor pegada ecológica relacionada à eficiência de produção, energia, transporte e utilização.	Maior eficiência, processos mais curtos, condições mais suaves e custos reduzidos.	Menores requisitos de energia para funcionar com plataformas contínuas.
Análise <i>in situ</i>	Reduzido potencial de exposição ou de contaminação ambiental.	Os dados em tempo real aumentam a capacidade e eficiência, menos	Grande utilização de PAT para garantir a qualidade do produto e reduzir os testes no produto final.

		trabalhos e custos reduzidos.	
Segurança	Materiais e processos não perigosos reduzem o risco de exposição, libertação, explosões e incêndios.	Segurança do operador e redução do tempo de inatividade, medidas de controlo especiais e custos reduzidos.	Pequenos volumes de materiais perigosos sendo estes processados a qualquer momento e maior controlo sobre os parâmetros do processo.

Na avaliação dos processos industriais farmacêuticos, um dos aspetos que tem mais peso não só a nível ambiental, mas também a nível económico e de segurança são os solventes. Responsáveis pela emissão de 50% de todos os gases com efeito de estufa na produção de medicamentos e representam 56% dos materiais utilizados para a produção (**Figura 3**) (9).



**Figura 3** - Gráfico da caracterização da composição por massa dos diferentes tipos de materiais utilizados na indústria farmacêutica, adaptado de (9).

Muitas das vantagens da PC vão de encontro com os princípios da química verde, porque apostam na prevenção de acidentes, em *designs* químicos seguros, que são económica e energeticamente eficientes, racionais de degradação de compostos, solventes e auxiliares de reação mais seguros, matérias-primas passíveis de renovação ou reutilização e análises em tempo real para evitar a poluição (9).

Alguns dos pontos fundamentais de hoje em dia para a adoção da PC são a redução de custos de produção e a flexibilidade da mesma, tanto pela competitividade dos genéricos, como pela

procura de medicamentos mais económicos por entidades governamentais (4,10). Contudo, existe alguma resistência, desde as elevadas exigências dos reguladores à falta de suporte técnico-científico, e principalmente pelo facto das tecnologias e métodos analíticos estarem bastante interligados à produção por lotes (4).

Apesar da PC não ter um grande impacto hoje em dia, em termos de volume no mercado, já existem alguns medicamentos que foram produzidos, em parte, por processos contínuos e aprovados por autoridades reguladoras como a *European Medicine Agency* (EMA), a *US Food and Drug Administration* (FDA) e a *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan* (PMDA) (**Tabela 3**) (11).

**Tabela 3** - Medicamentos aprovados e fabricados de forma contínua, adaptado de (11).

Produto	Laboratório	Ano de aprovação	Autoridades que aprovaram	Indicações
Orkambi® (lumacaftor/ ivacaftor)	Vertex	2015	EMA FDA	Fibrose quística (FQ), doentes com 2 ou mais anos de idade, homozigotos para a mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR) (12).
Prezista® (darunavir)	Johnson & Johnson	2016	EMA FDA	Coadministrado com ritonavir é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH-1), doentes adultos e pediátricos a partir dos 3 anos de idade e com pelo menos 15 kg de peso corporal (13). Coadministrado com cobicistate é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, no tratamento da infeção pelo VIH-1, adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com pelo menos 40 kg de peso corporal (13).
Verzenio® (abemaciclib )	Eli Lilly	2017	EMA FDA PMDA	Cancro da mama feminino metastático ou localmente avançado com recetor hormonal positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-), em combinação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant, é indicado na terapêutica endócrina inicial, ou em mulheres que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina (14). Em mulheres pré- ou perimenopáusicas, terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) (14).
Lorbrena® (lorlatinibe)	Pfizer	2018	FDA	Cancro do pulmão metastático de não pequenas células cinase do linfoma anaplásico positivo (ALK+) previamente tratadas (15).
Daurismo®	Pfizer	2018	FDA	Em combinação com citarabina, no tratamento da leucemia mielóide aguda recém-diagnosticada de novo ou secundária em

(glasdegib)				doentes adultos que não são elegíveis para a quimioterapia de indução padrão (16).
Symdeko®/ Symkevi® (tezacaftor/ ivacaftor)	Vertex	2018	EMA (Symkevi®)  FDA (Symdeko®)	Indicado para o tratamento de doentes com FQ e idade igual ou superior a 6 anos, homocigóticos ou heterocigóticos para a mutação F508del e que tenham mutações específicas no gene CFTR (17).

## 2 ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

### 2.1 *Guidelines de qualidade*

Desde 1990 até 2018, foram sendo publicadas diversas *guidelines* ICH (Q1A-Q1F - Estabilidade; Q2 - Validação Analítica; Q3A-Q3E - Impurezas; Q4A-Q4B - Farmacopeias; Q5A-Q5E - Qualidade de Produtos Biotecnológicos; Q6A-Q6B - Especificações; Q7 - Boas Práticas de Fabrico; Q8 - Desenvolvimento Farmacêutico; Q9 - Gestão de Risco de Qualidade; Q10 - Sistema de Qualidade Farmacêutica; Q11 - Desenvolvimento e Fabrico de Substâncias Ativas; Q12 - Gestão do Ciclo de Vida) sobre diversos tópicos que estão relacionados com a qualidade de produtos farmacêuticos (18).

Nenhuma das *guidelines* define, de um ponto de vista regulamentar, a PC de substâncias e produtos farmacêuticos, assim como os equipamentos de controlo de qualidade e os métodos que são utilizados para diversos processos analíticos (18).

A ICH Q8 - Desenvolvimento Farmacêutico define que para o desenvolvimento farmacêutico “*Os estudos de desenvolvimento de processos devem fornecer a base para a melhoria de processos, validação de processos, verificação contínua do processo (quando aplicável) e quaisquer requisitos de controlo do processo.*” Além disso, define RTRT como “*a capacidade de avaliar e garantir a qualidade em processo e/ou do produto final com base em dados do processo, que normalmente incluem uma combinação válida da medida de atributos de materiais e controlos de processo*”. Também é descrito que uma verificação contínua do processo pode servir como abordagem aprimorada no QbD (19).

A ICH Q9 - Gestão de Risco de Qualidade proporciona “*(...) princípios e exemplos de ferramentas para a gestão de risco da qualidade que pode ser aplicada a diferentes aspetos da qualidade farmacêutica (...) incluem o desenvolvimento, fabrico, distribuição e análise de processos de submissão/revisão ao longo do ciclo de vida de Substância Ativa (SA)s, medicamentos, produtos biológicos e/ou biotecnológicos (...)*” (20).

A ICH Q10 - Sistema de Qualidade Farmacêutica define uma estratégia de controlo como “*um conjunto de controlos planeados derivados do produto atual e da compreensão do processo que garantem o desempenho do mesmo e a qualidade do produto*” (21).

### 2.1.1 ICH Q13 – Produção contínua de substâncias e produtos farmacêuticos

Em novembro de 2018, foram submetidos documentos que referem a necessidade da criação de uma *guideline* que permita um consenso nesta área. Cada vez mais se começa a dar reconhecimento ao potencial que a PC tem no fabrico de substâncias e de produtos farmacêuticos e, como é urgente, a necessidade de criar uma *guideline* relativa a esta tecnologia de produção (18,22).

Atualmente, há um número crescente de indústrias farmacêuticas que adotam este sistema. Apesar de as autoridades reguladoras permitirem uma comercialização de produtos fabricados a partir da PC, a falta de *guidelines*, a nível regulamentar, acaba por dificultar a sua aprovação e gestão do ciclo de vida (22).

A implementação da *guideline* irá permitir a resolução de problemas que estejam relacionados, como por exemplo, com termos e definições da PC ou conceitos regulamentares, dentro destes a própria definição de PC, aprovação de dossiers, gestão do ciclo de vida, entre outros. A criação de orientações e a sua adoção por países que as utilizem proporcionarão uma maior harmonização ao nível da PC (22).

Também está descrito “(...) *com base no conhecimento atual, as definições e os conceitos regulamentares, abrangidos pela guideline, irão ter como objetivo informar o desenvolvimento da PC como tecnologia e a sua implementação para pequenas moléculas, proteínas terapêuticas e também poderão ser aplicados a outras entidades biotecnológicas/biológicas.*” (22).

#### 2.1.1.1 Impactos da *guideline*

São descritos alguns futuros benefícios com a implementação da *guideline* como:

- Desenvolvimento de novos métodos de produção para novas moléculas;
- Aumentar opções de produção para responder às necessidades de saúde pública;
- Melhor acesso a medicamentos;
- Desenvolvimento de novas abordagens de controlo na produção de medicamentos;
- Aumentar a segurança do operador na produção;
- Reduzir o consumo de recursos, a produção de resíduos, o número de equipamentos e as pegadas ecológicas das instalações industriais;
- Melhorar a robustez, eficiência e capacidade dos processos de produção (23).

A proposta pretende ajudar entidades internacionais a permitir identificar elementos críticos e técnicos a serem considerados para que a PC seja aplicada de uma forma robusta e produza

produtos com qualidade. Hoje em dia, existe conhecimento e experiência para elaborar uma *guideline*. Como exemplo disso, o facto de existirem produtos farmacêuticos produzidos por processos contínuos que foram aprovados e entraram no mercado. Está previsto que qualquer documentação que possa vir a estar relacionada com a PC será incorporada nos módulos de qualidade já existentes ou apropriados para tal. Deste modo, não haverá implicações para a submissão do *Common Technical Document/ Electronic Common Technical Document* (CTD/eCTD) (23).

#### **2.1.1.2 Estado atual**

Em 2019, o *Expert Working Group* (EWG), o grupo de profissionais que está envolvido na criação da *guideline*, já desenvolveu um rascunho da mesma. Desde então, já foram identificadas algumas indústrias, na Europa, EUA e Ásia, que utilizam processos de PC, para serem objeto de estudo (24).

Contudo, em 2020, todo o mundo foi afetado com a pandemia causada pelo Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus - 2 (SARS-CoV-2) (25) e o desenvolvimento da *guideline* também não foi exceção. Apesar disso, estava previsto o fim do esboço principal da *guideline* antes da próxima reunião do ICH em maio de 2021. Após a reunião já existem expectativas de uma consultoria pública (24). Segundo o *Work Plan* apresentado, a adoção da *guideline* final está prevista para o final de 2022 (26).

#### **2.1.2 ICH Q14 - Desenvolvimento de processos analíticos e revisão da validação analítica ICH Q2(R1)**

Também em novembro de 2018, foram submetidos documentos que referem a necessidade de existir uma harmonização das abordagens científicas no Desenvolvimento de Processos Analíticos e de serem fornecidos os princípios relativos à descrição desses mesmos processos. Contudo, isto implica uma revisão da *guideline* ICH Q2(R1) - Validação de Procedimentos Analíticos. Assim, o objetivo da nova *guideline* será combinar a duas *guidelines* (ICH Q2 e ICH Q14) numa só e também servir de complemento às *guidelines* ICH Q8 - Desenvolvimento Farmacêutico, ICH Q12 - Gestão do Ciclo de Vida e também à futura ICH Q13 - Produção Contínua de Substâncias e Produtos Farmacêuticos. Tem como objetivo melhorar a comunicação entre a indústria e os reguladores e dar credibilidade à gestão baseada no risco, de forma eficiente e científica (18,27).

Segundo os documentos, a falta de *guidelines* impede a apresentação de uma base científica em abordagens regulamentares para alterações de procedimentos analíticos pós-aprovação (27).



A atual *guideline*, ICH Q2(R1), não integra processos analíticos utilizados no controlo de processos e de RTRT que integram métodos multivariados de análise. Deste modo, os conjuntos de dados analíticos desses métodos podem levar a apresentações com dados de validação inadequados, originando atrasos nas respostas a nível regulamentar. Tendo isto em conta, a abordagem atual da *guideline* Q2(R1) não é suficiente para se adequar a métodos multivariados (27).

#### **2.1.2.1 ICH Q14 - Desenvolvimento de processos analíticos**

No documento apresentado é proposta a possibilidade de se apresentar o resultado do Desenvolvimento de Processos Analíticos em métodos tradicionais e métodos modernos, facilitando assim a gestão e a comunicação entre as partes interessadas. Estes seriam modificados ou atualizados ao longo do ciclo de vida do produto, devido à consequente melhoria contínua dos processos (27).

Os elementos técnico-científicos identificados, que requerem harmonização, incluem, por exemplo:

- Envio do Desenvolvimento de Processos Analíticos e informações relacionadas em formato CTD;
- Conceito e estratégia de abordagens mais robustas para processos analíticos;
- Critérios de desempenho de processos analíticos;
- Melhorar a compreensão do processo analítico para criar uma base científica exata e uma gestão de mudança baseada em riscos, como por exemplo, princípios analíticos de QbD (Tudo isto, dentro do mesmo seguimento que as guidelines ICH Q8 e ICH Q11);
- Elementos-chave e terminologia;
- Demonstração da adequação para RTRT (27).

#### **2.1.2.2 Revisão da ICH Q2 (R1)**

A revisão prevista tem como objetivo definir validações comuns para processos analíticos, como:

- NIRS (*Near-infrared spectroscopy*);
- NMR (*Nuclear magnetic resonance spectroscopy*);
- CE-MS (*Capillary electrophoresis–mass spectrometry*);
- CE-ICP-MS (*Capillary electrophoresis-inductively coupled plasma-mass spectrometry*);
- LC-NMR (*Liquid Chromatography Nuclear Magnetic Resonance*);

- GC-MS (*Gas chromatography–mass spectrometry*);
- LC-MS (*Liquid chromatography–mass spectrometry*) (27).

Apesar destas técnicas utilizarem diferentes tipos de equipamentos, a obtenção dos dados é semelhante e a sua análise pode ser simplificada através de análises estatísticas multivariadas (para comparação entre amostras de teste e de referência). Deste modo, está também prevista a elaboração de procedimentos que têm por base métodos multivariados como:

- Definição de características de validação aplicáveis a métodos multivariados que podem diferir da área de aplicação (identificação vs. quantificação ou lote vs. processo contínuo);
- Parâmetros importantes estabelecidos durante o desenvolvimento dos métodos;
- Inclusão de verificações pós-aprovação e considerações de manutenção como parte do processo de validação;
- Requisitos para conjuntos de dados de validação (27).

### **2.1.2.3 Impactos da *guideline***

O projeto visa fornecer diversas oportunidades como:

- Acesso a novos medicamentos;
- Eliminação de vários ciclos de revisão;
- Utilização de processos analíticos mais avançados;
- Modernização de métodos existentes;
- Controlo de qualidade mais robusto pelos fabricantes de medicamentos farmacêuticos (28).

Por ser basicamente um complemento das *guidelines* ICH Q8-12 não estão previstos quaisquer problemas jurídicos ou influências sobre procedimentos regulamentares regionais pré-existentes ou até mesmo alterações ao nível do CTD (28).

### **2.1.2.4 Estado atual**

Até à data, já existe um rascunho da *guideline* ICH Q14, mas a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 (25) veio atrasar o desenvolvimento da mesma. Apesar disso, o projeto entrou em consultoria pública a junho de 2021 e a fase final está prevista para maio de 2022 (29).

## **2.2 Considerações da FDA e EMA**

Apesar de a FDA considerar que os princípios da PC vão ao encontro de QbD, e têm grande relevância na possível melhoria da qualidade dos processos, não existe nenhuma orientação, dentro do enquadramento legal, para a PC a não ser a definição de “lote”:

- *Batch* – “Quantidade específica de um fármaco ou de outro material que se destina a ter um caráter e qualidade uniformes, dentro de limites estabelecidos, e é produzida de acordo com uma única produção durante o mesmo ciclo de fabrico.” (30);
- *Lote* – “Um batch, ou uma porção específica e identificada de um batch, com caráter e qualidade uniformes, dentro de limites estabelecidos; ou, no caso de um medicamento produzido por um processo contínuo, é uma quantidade específica e identificada, produzida numa certa unidade de quantidade ou de tempo de forma a assegurar o seu caráter e qualidade uniformes dentro de limites estabelecidos.” (30).

Em 2003 a “*Pharmaceutical current Good Manufacturing Practices (cGMPs) for the 21<sup>st</sup> century - risk based approach*” e em 2004 a “*PAT Guidance*” identificam a introdução da PC como um dos resultados da adoção de uma abordagem científica baseada no risco para o *design* do processo (31,32).

A EMA considera que os reguladores proporcionam algum tipo de suporte apesar de não existirem *guidelines* específicas para a PC, sendo que cada caso tem de ser avaliado individualmente. Contudo, a agência, ao longo dos últimos anos, foi divulgando diversas *guidelines* que proporcionam algum tipo de apoio direto ou indireto aos processos contínuos de produção farmacêutica (33).

▪ **EU Guideline sobre RTRT (2012)**

A *guideline* aborda os requisitos para aplicação de RTRT a diferentes tipos de produtos, facilitar a utilização dos mesmos e criar uma maior flexibilidade na libertação de lotes. Para a produção de substâncias e formas farmacêuticas que utilizem métodos parciais ou totalmente contínuos é referida a necessidade de uma monitorização mais integrada do processo (34).

Para que seja aprovada a autorização de utilização de RTRT, de acordo com o documento, é preciso garantir:

- Estudos de desenvolvimento farmacêutico em que sejam identificados os CQA do produto acabado;
- Programas de desenvolvimento baseados na gestão do risco;
- Desenvolvimento e implementação de uma estratégia de controlo válida;
- Validação adequada do processo de fabrico (conforme inspeções);
- Requisitos de processo selecionados para aprovação/rejeição que sejam decididos com base em critérios de validação definidos nos estudos de desenvolvimento;

- Relação teste do produto final vs. RTRT, incluindo a justificação dos critérios de validação;
- Procedimentos claros e especificados em vigor que descrevam as ações a tomar na aprovação/rejeição;
- Tecnologias que tenham qualidade aceitável;
- Resultados de testes paralelos que apoiam a relação especificação do produto final vs. RTRT, quando aplicável;
- Abordagem RTRT equivalente ou melhor que o teste do produto final;
- Plano de contingência, no caso de existir uma falha e seja necessária uma alternativa robusta que garanta qualidade, relativamente à testagem em prática (34).

▪ **EU Guideline sobre a utilização da NIRS na indústria farmacêutica (2014)**

Nesta *guideline* são referidos os procedimentos necessários para autorização de NIRS, com fins qualitativos, análise quantitativas ou PAT, em medicamentos de uso humano e veterinário. Apesar da NIRS ser descrita na Farmacopeia Europeia (Ph. Eur.), não é suficiente para permitir a comercialização de produtos porque os procedimentos PAT que utilizam a NIRS são específicos para cada processo. Por isso mesmo, é referido no documento que não é suposto ser implementado um método exato porque são bastante flexíveis consoante os processos. Contudo, tem de ser apresentada a finalidade pretendida com a sua utilização, devidamente justificada para garantir a sua validação. As variações de sinais da NIRS em processos, como por exemplo numa mistura de pó homogénea (ou o desvio-padrão) ao longo do tempo (ou o desvio-padrão em bloco móvel), podem ser utilizadas como medidas de validação da homogeneidade. Este é um dos exemplos fornecidos no próprio documento no que respeita à aplicação da NIRS em tecnologias PAT. No documento não é referido algum impedimento relativamente à utilização desta tecnologia na PC (35).

▪ **EU Guideline sobre a Validação do Processo (2016)**

Esta *guideline* introduziu o conceito de “Verificação Contínua do Processo”, como uma alternativa à validação do processo tradicional, em que o desempenho do processo de fabrico é continuamente avaliado em tempo real (36).

O documento apresentado não pretende novos requisitos para medicamentos já aprovados no mercado, mas orienta as indústrias a aproveitar as possibilidades ao aplicar a compreensão do processo juntamente com ferramentas de gestão de risco, dentro de um sistema de qualidade robusto, de acordo com o que é referido nas *guidelines* ICH Q8-Q10 (36).

Nos casos em que este tipo de verificação é proposta, deve ser apresentado um esquema de verificação contínua do processo delineando a monitorização necessária para tal. O esquema de verificação do processo contínuo tem de incluir, de acordo com o documento:

- Detalhes da monitorização:
    - *On-line* (Análise em que a amostra é desviada do processo de fabrico, mas pode ser devolvida ao fluxo do mesmo) (32);
    - *In-line* (Análise invasiva ou não-invasiva do processo, logo a amostra não é removida da produção) (32);
    - *At-line* (Análise em que a amostra é removida, isolada e analisada fora do processo, incluindo parâmetros testados, número de amostras, tamanho das amostras e frequência de monitorização) (32).
  - Detalhes dos métodos analíticos utilizados;
  - Critérios de validação;
  - Informações sobre modelos estatísticos ou ferramentas utilizadas para determinar se os dados da verificação contínua suportam a capacidade do processo e dos controlos para produzir produtos reproduzíveis à escala comercial;
  - Se for desenvolvido um DS, explicar como é que a monitorização proposta contribuirá para a verificação do mesmo (36).
- **EU *Guideline* sobre a Produção de Produtos Finais Farmacêuticos (2017)**

Esta *guideline* tem como objetivo orientar que tipos e níveis de informação são necessários para incluir no módulo 3 do CTD em relação ao processo de fabrico da forma farmacêutica acabada. A descrição deve incluir informações sobre etapas críticas e intermediárias do processo e incluir uma ligação entre o desenvolvimento farmacêutico, a estratégia de controlo proposta e o processo de validação. A PC também se insere aqui, porque a *guideline* não refere que não pode ser aplicada a métodos contínuos de produção (37).

## 3 Produção contínua de formas farmacêuticas

### 3.1 Formas farmacêuticas sólidas

O foco da investigação da PC está na produção de formas sólidas, algumas já aprovadas pela FDA e pela EMA (12,14–17). A maioria por compressão direta contínua e por granulação a húmido de duplo parafuso contínua (10).

Um grupo de investigadores, em conjunto com a AstraZeneca, investigaram a viabilidade de um sistema de mistura contínua e de compressão direta integradas, para a produção de comprimidos de libertação prolongada. O objetivo foi perceber de uma forma mais detalhada a relação crítica entre os materiais utilizados e o produto final, e também como as fontes de alimentação dos materiais e a compressão se relacionam com a qualidade final do produto (massa dos comprimidos, dureza do comprimido, ensaio de dissolução) (38).

Dois tipos de de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (uma de partículas de maiores dimensões e outra de partículas de menores dimensões) foram escolhidos para formar a matriz de libertação da SA. Contudo, este material, mais utilizado para a granulação a húmido, tem baixas características de escoamento não sendo muito útil para este tipo de processos (38).

No DoE (fatorial completo com 19 experiências) (**Figura 4**) foi construído com base na análise de quatro parâmetros: velocidade dos misturadores, tamanho das partículas de HPMC e SA e concentração de SA (38).

Run	Speed (rpm)	HPMC PS ( $\mu\text{m}$ )	Ibu PS ( $\mu\text{m}$ )	Ibu (%)
N1	300	77	30	2
N2	1200	77	30	2
N3	300	120	30	2
N4	1200	120	30	2
N5	300	77	66	2
N6	1200	77	66	2
N7	300	120	66	2
N8	1200	120	66	2
N9	300	77	66	22
N10	1200	77	66	22
N11	300	120	66	22
N12	1200	120	66	22
N13	300	77	30	15
N14	1200	77	49	22
N15	300	120	49	22
N16	1200	120	30	15
N17	750	100	49	15
N18	750	100	49	15
N19	750	100	49	15

**Figura 4** – DoE experimental *d-optimal*, adaptado de (38).

Foram observadas pobres propriedades no escoamento das misturas, quando combinadas elevadas concentrações de SA com partículas de SA de tamanhos reduzidos. Este facto dificultou o fabrico e levou à exclusão da combinação de fatores. Deste modo, foi adotado um *design d-optimal*, para minimizar a variância geral das propriedades físicas e para que os valores determinantes da matriz informativa fossem considerados corretamente. Em comparação com outros *designs*, este tem um menor número de execuções e conseqüentemente menores custos (38,39).

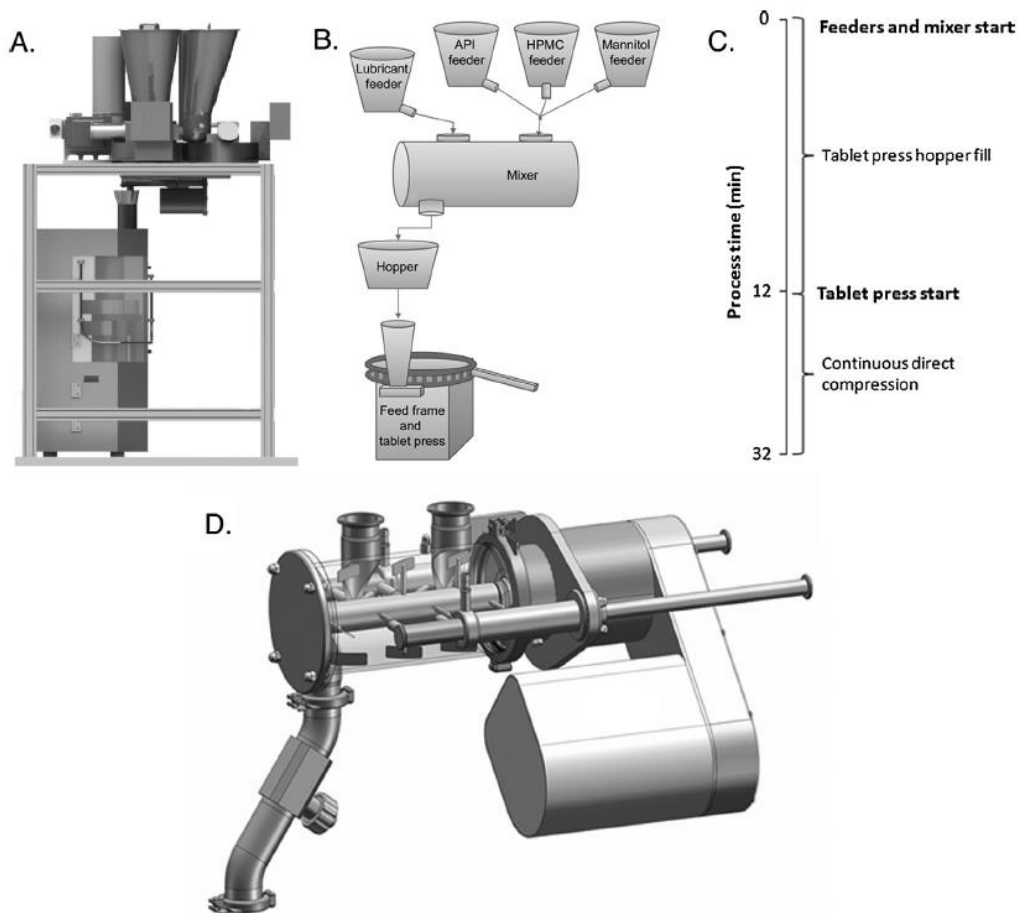
O *software* MODDE 10 (Umetrics MKS AB, Umeå, Suécia) foi utilizado, tanto para construir o *design* experimental, como para a avaliação de dados. Todos os modelos foram incorporados através de uma Regressão Linear Múltipla (RLM) (38).

O *software* MODDE tem em consideração as incertezas e variações nos parâmetros, sistemas de medição e processos, numa abordagem em que se analisa a qualidade a todos os níveis do DoE, incluindo o desenvolvimento de métodos analíticos para verificação de produtos e processos (40).

A RLM permite que os coeficientes do modelo sejam calculados para minimizar a soma dos quadrados dos resíduos, ou seja, a soma dos desvios quadrados entre os valores observados e ajustados de cada resposta. É importante referir que a RLM é ajustada separadamente por uma resposta de cada vez, assumindo, por isso, que os coeficientes sejam independentes (41).

A massa e a dureza dos comprimidos foram determinadas com um aparelho MultiCheck Turbo III. O ensaio de dissolução dos comprimidos foi realizado num aparelho de dissolução da *United States Pharmacopeia* (USP) II com fibra ótica, para deteção no Ultravioleta (UV). A análise do conteúdo em SA dos comprimidos foi realizada através de espectroscopia de Raman equipada com um díodo laser. As análises foram realizadas *in situ*, ou seja, no mesmo local da produção, mas não durante a produção, apenas no produto final (38).

O processo esquematizado (**Figura 5**) representa a linha de PC integrada e uma *timeline* de duração do processo (38).

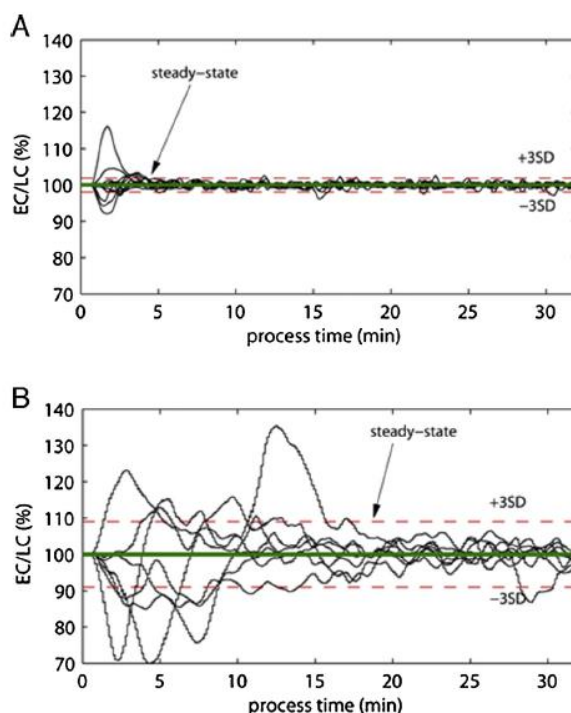


**Figura 5** - Linha de compressão direta contínua utilizada nas experiências: (A) e (B) – Linha de produção contínua; (C) – Timeline que descreve as fases do processo; (D) – Modulomix: adaptado de (38).

O processo contínuo é constituído por dois tipos de alimentadores, cujo funcionamento é baseado na perda de massa, que são ligados ao misturador dos pós (**Figura 5D**). O misturador contínuo (Modulomix) consiste numa câmara cilíndrica com um agitador horizontal com pás montadas no seu eixo que rodam a uma distância fixa da parede do equipamento. Tem duas entradas de pó e uma saída. O pó é movido para a frente e para trás pelas pás, para uma mistura mais eficiente. A mistura segue depois para a entrada (funil) da prensa dos comprimidos (**Figura 5B**). O transporte dos componentes ao longo do processo ocorre através da gravidade, pelo que não foi necessária a utilização de transportadores, minimizando assim o risco de segregação. Os comprimidos foram produzidos através de uma prensa rotativa com oito punções côncavas. (38)



A partir das informações recolhidas dos alimentadores do misturador, é possível observar que a maior variabilidade na concentração de SA foi nos primeiros 10 minutos e o *steady-state* foi atingido entre os 10 e os 20 minutos (**Figura 6**). (38)



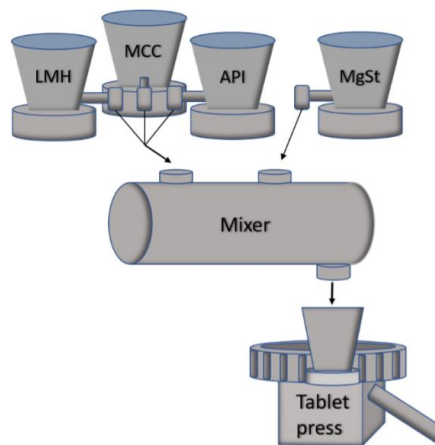
**Figura 6** – Tempo para atingir o *steady-state*, relação entre o tempo da alimentação com concentração de ibuprofeno relativamente ao produto de referência: A – Maiores concentrações de ibuprofeno; B – Menores concentrações de ibuprofeno, adaptado de (38).

Deste modo, é perceptível que o *design* utilizado na alimentação tem impacto no processo. Por isso, deve ser atingido o *steady-state* na alimentação para que o pó esteja apto para a compressão. O misturador foi testado em várias condições, com velocidades de mistura entre os 300-1200 rpm e com uma baixa taxa (3,5kg/h) de entrada de pós. A altas velocidades o misturador deu melhores resultados, em que libertação da SA foi alcançada mais rapidamente e a própria qualidade do comprimido foi mais robusta (massa, ensaios e rigidez). A HPMC com partículas de maiores dimensões apresentou melhores resultados no escoamento e na produção dos comprimidos de libertação prolongada. Contudo, a HPMC com partículas de menores dimensões obteve uma libertação de SA mais controlada (38).

Neste caso, a PC permitiu a alternância entre os vários parâmetros nas formulações e no processo (tamanho das partículas e velocidade do misturador respetivamente). Ainda assim, foi possível obter o mesmo resultado final. O facto de existir uma baixa variação entre os lotes, impediu a modelação dos resultados dos ensaios, o que significa que o resultado final do processo

é robusto, independentemente das propriedades dos materiais e dos parâmetros dos processos. A PC pode ser otimizada pela mudança dos parâmetros do processo, como por exemplo, aumentar a velocidade do misturador se existir uma pobre fluidez no sistema devido a um tamanho reduzido nas partículas. O trabalho demonstrou a importância entre o equilíbrio dos parâmetros do processo e as propriedades dos materiais, para avaliar o potencial de um controlo adaptativo para toda a PC (38).

Num outro estudo, os mesmos investigadores foram averiguar se um *set-up* simples de um processo de compressão direta contínua pode servir de solução para problemas de segregação em comprimidos de dose baixa e de problemas ao nível da preparação de misturas homogêneas. Para tal foram escolhidas 2 SAs a 3% de concentração, o paracetamol e a espirolactona, que têm pobres características de escoamento devido às suas propriedades físicas. A espirolactona também forma aglomerados. Os excipientes utilizados foram a Celulose Microcristalina (CMC) e a lactose monohidratada, como diluentes, e o estearato de magnésio, como lubrificante. A formulação não foi alterada ao longo das várias experiências (42). O sistema utilizado encontra-se representado na **Figura 7** (42), muito semelhante ao utilizado num outro estudo dos mesmos autores (38).



**Figura 7** – *Set-up* do sistema utilizado, adaptado de (42).

A linha contínua inclui quatro alimentadores de duplo parafuso, baseados na perda de massa, um misturador contínuo (Modulomix) e uma máquina de compressão rotativa, todos montados de cima para baixo. Deste modo, o transporte de materiais foi devido à gravidade para que o uso de

transportadores fosse evitado, minimizando assim variáveis desconhecidas e o risco de segregação (42).

O DoE foi construído utilizando o software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC) e a avaliação dos resultados foi realizada recorrendo ao programa MODDE 12 (Umetrics Sartorius-Stedim Biotech, Malmö, Suécia) (42).

O software SAS permite criar vários tipos de *designs* (fatoriais, mistos, entre outros). Permite especificar um conjunto de pontos prováveis nos *designs* e um modelo linear. Os pontos são escolhidos de forma que os termos no modelo possam ser estimados da forma mais eficiente possível (43,44).

O DoE teve em conta 3 parâmetros do processo: a taxa de alimentação total e a velocidade do impulsor do misturador como variáveis contínuas com três níveis, e as SAs como variáveis categóricas, como representado na **Figura 8** (42).

Batch	Feed Rate (kg/h)	Mixer Speed (rpm)	API
N1	20	700	Spironolactone
N2	12	700	Spironolactone
N3	20	300	Spironolactone
N4	12	300	Spironolactone
N5	28	300	Spironolactone
N6	20	700	Spironolactone
N7	12	1100	Spironolactone
N8	28	700	Spironolactone
N9	20	1100	Spironolactone
N10	28	1100	Spironolactone
N11	20	700	Spironolactone
N12	20	700	Paracetamol
N13	20	1100	Paracetamol
N14	20	300	Paracetamol
N15	12	700	Paracetamol
N16	12	300	Paracetamol
N17	20	700	Paracetamol
N18	28	300	Paracetamol
N19	28	700	Paracetamol
N20	12	1100	Paracetamol
N21	28	1100	Paracetamol
N22	20	700	Paracetamol

**Figura 8** – Configuração experimental, adaptado de (42).

Todas as amostras da mistura de pós foram recolhidas no final do processo do alimentador da prensa para comprimidos. As amostras de comprimidos foram recolhidas de acordo com um plano de amostragem pré-especificado a diferentes tempos. Os comprimidos para análise foram selecionados aleatoriamente (42).

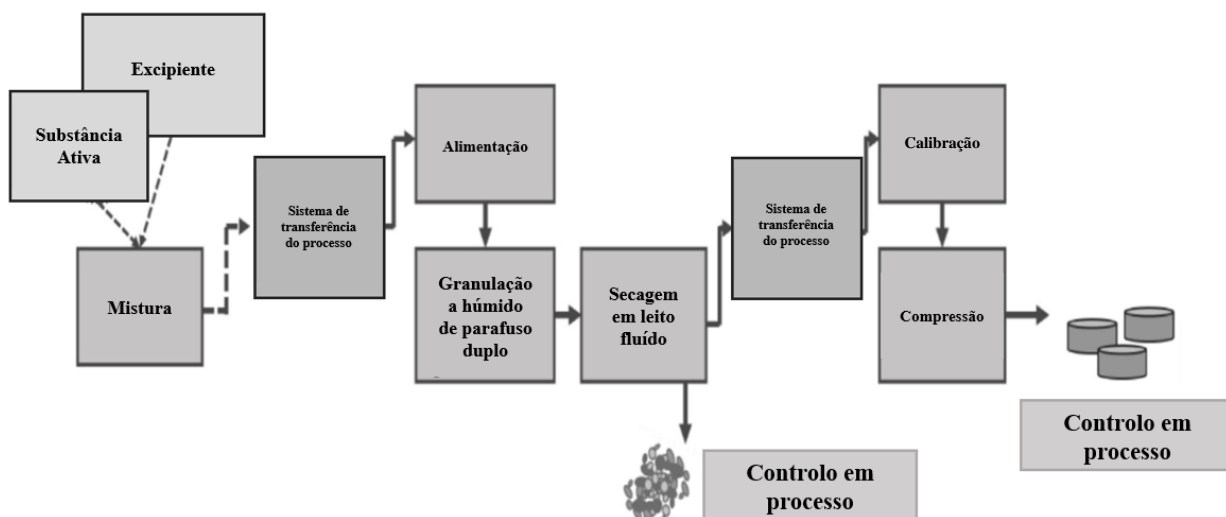
As propriedades dos pós foram analisadas por: difração laser, com dispersão de ar para detetar a distribuição do tamanho das partículas e a existência de aglomerados; reologia, para analisar os parâmetros que descrevem as propriedades de escoamento das SAs e das misturas de pós; *Scanning*

*Electron Microscopy* (SEM) para obter uma visão mais aprofundada sobre o efeito da mistura nas formas das partículas das SAs e observar a presença de aglomerados. No *imaging* foi utilizado um *Field Emission Scanning Electron Microscope* (FESEM) (42).

As propriedades dos comprimidos analisadas foram: dimensões (micrómetro), dureza (aparelho de ensaio de dureza), friabilidade do comprimido (aparelho de teste de friabilidade da Ph. Eur.), uniformidade do teor (espectrofotómetro), teste de desagregação (aparelho de teste de desagregação da Ph. Eur.), ensaio de dissolução da USP (42).

Pequenas variações foram encontradas entre os comprimidos de paracetamol e de espironolactona, mas de um modo geral todos os testes apresentaram resultados robustos e com qualidade. Ainda assim, os autores descrevem que a maior limitação deste processo foi o misturador, porque limita a possibilidade de demonstrar o efeito dos parâmetros da mistura na qualidade do produto final. Limitação que poderia ser facilmente ultrapassada se tivessem sido utilizadas tecnologias de análise PAT. Contudo, o misturador resistiu às variações observadas durante a alimentação, sendo este facto importante, tendo em conta que as formulações escolhidas tinham potencial para levar à segregação dos componentes. Tendo em conta estes resultados, é possível observar que a adoção de um sistema de compressão direta contínua pode proporcionar vantagens na produção de medicamentos com formulações especiais (baixa dosagem e risco de segregação) como as que foram utilizadas (42).

Um grupo de investigadores decidiu propor uma estratégia de controlo de uma linha de granulação a húmido contínua de parafuso duplo, recorrendo a 3 fontes principais de informações do processo para garantir o controlo do mesmo e a qualidade: controlos em processo ou *In Process Controls* (IPC), *Critical Process Parameters* (CPP) e PATs. No DoE foi avaliada a robustez do processo de PC. O processo e os seus principais passos encontram-se esquematizados na **Figura 9** (45).



**Figura 9** - Passos principais de um processo contínuo de granulação a húmido de duplo parafuso, adaptado de (45).

Como esquematizado, no início do processo, os pós da formulação são previamente misturados e calibrados, passo que não está integrado na PC. A mistura, através do *Process Transfer System* (PTS), segue para um reservatório de alimentação de pós, baseado na massa, que permite uma transferência das substâncias para o granulador. Depois da granulação, os grânulos seguem para um secador de leito fluido, ligado diretamente ao granulador. Através do PTS, seguem para um calibrador e para a compressão direta para a produção de comprimidos (45).

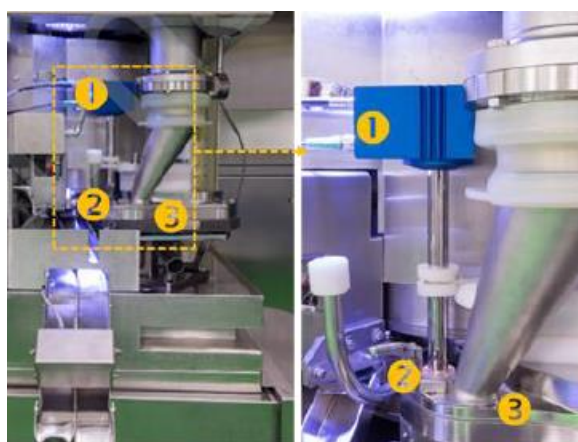
No DoE foram considerados o teor de água nos grânulos, a velocidade de enchimento do parafuso do granulador e a força de cisalhamento, e de que modo variações nestes poderiam ter impactos sobre os CQAs (aspeto, massa média dos comprimidos e individual, espessura, dureza, friabilidade e tempo de desagregação) (45).

Os IPCs escolhidos foram 8 testes diferentes: *Loss-On-Drying* (LOD), *Particle Size Distribution* (PSD), dureza, tempo de desagregação, friabilidade, espessura, massa média e aspeto visual do comprimido. Os testes escolhidos e a quantidade exigida para fazer o teste, assim como o intervalo de tempo, estão representados na **Figura 10**.

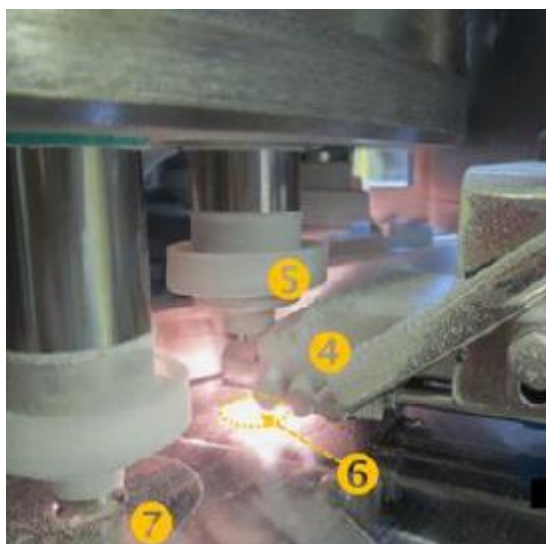
Processss Step	IPC tests	amount	Time interval
Blending	LOD	~ 5 g	once after blending
	PSD	~ 5-10 g	
Drying	LOD	~ 5 g	each dryer rotation beginning, middle, end
	PSD	~ 5-10 g	
Tableting	Aspect	125 tablets	beginning, middle, end
	Individual and mean weight	20 tablets	
	Thickness	5 tablets	
	Hardness	10 tablets	
	Friability	6.5 g(11 tablets)	
	Disintegration time	6 tablets	

**Figura 10** - Estratégia IPC, adaptado de (45).

Sondas NIRS foram utilizadas na linha para analisar os grânulos secos e os comprimidos em 3 locais da produção (um equipamento com duas sondas de imersão utilizado para monitorizar os grânulos após a secagem em leito fluído e dos grânulos calibrados antes da compressão e outro equipamento foi utilizado para controlar a uniformidade do teor dos comprimidos), representados respetivamente na **Figura 11** e **Figura 12** (45).



**Figura 11** - Equipamento NIRS para análise da uniformidade dos grânulos na zona de alimentação da compressão: 1 – Fonte luminosa; 2 – Cabeça da sonda; 3 - Zona de alimentação de compressão dos comprimidos, adaptado de (45).



**Figura 12** - Equipamento NIRS para a análise da uniformidade do teor dos comprimidos depois da compressão: 4 – Cabeça da sonda; 5 – Punção superior; 6 – Zona de ejeção dos comprimidos; 7- Punção inferior, adaptado de (45).

Os CPP foram selecionados de acordo com uma avaliação de risco prévia e estão apresentados na **Tabela 4** (45).

**Tabela 4** - Parâmetros do processo

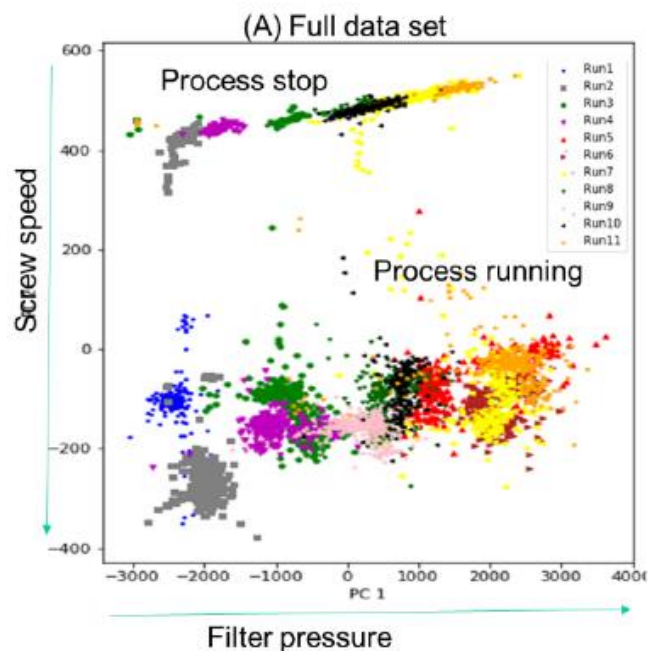
<b>Etapa do processo</b>	<b>CPP</b>	<b>Unidade</b>
Alimentação	Taxa de alimentação dos pós	Kg/h
	Velocidade do parafuso de alimentação	rpm
Extrusão	Taxa de alimentação de líquido	Kg/h
	Temperatura da zona 2 da bacia de granulação	°C
	Velocidade do parafuso do granulador	rpm
	Torque do granulador	Nm
Secagem	Temperatura do ar de entrada	°C
	Temperatura do ar de saída	°C
	Entrada de ar na torre	m <sup>3</sup> /h
	Entrada de humidade	g/kg

Os CPP foram analisados de forma univariada, isto é, cada parâmetro foi analisado individualmente dentro de cada experiência do DoE para perceber que variações causam

flutuações importantes nos valores dos parâmetros dos processos. Todas as variáveis do processo foram analisadas utilizando métodos multivariados, como a *Principal Components Analysis* (PCA) e a *Partial Least Squares Regression* (PLSR) (45).

A PCA parte de uma análise de dados que representa observações descritas por várias variáveis dependentes, que são correlacionados. O objetivo é recolher informações importantes dos dados e criar um conjunto de novas variáveis ortogonais chamadas de componentes principais. Normalmente é representado o padrão de similaridade das observações e das variáveis, como pontos nos mapas originados (**Figura 13**) **Figura 13** - Conjunto de dados completo do gráfico *score* da PCA obtido por (45).**Figura 13**(46).

A PLSR é uma técnica que prevê ou analisa um conjunto de variáveis dependentes a partir de um conjunto de variáveis independentes. É útil quando queremos prever um conjunto de variáveis dependentes de um conjunto considerável de variáveis independentes (47).



**Figura 13** - Conjunto de dados completo do gráfico *score* da PCA obtido por (45).

Os resultados obtidos depois das várias experiências do DoE mostraram que, independentemente de serem induzidas variações nos grânulos, todos os resultados dos IPC e os dados das sondas PAT estiveram sempre dentro das especificações. Nenhuma alteração significativa foi observada nos parâmetros do processo. Portanto, todo o processo demonstrou



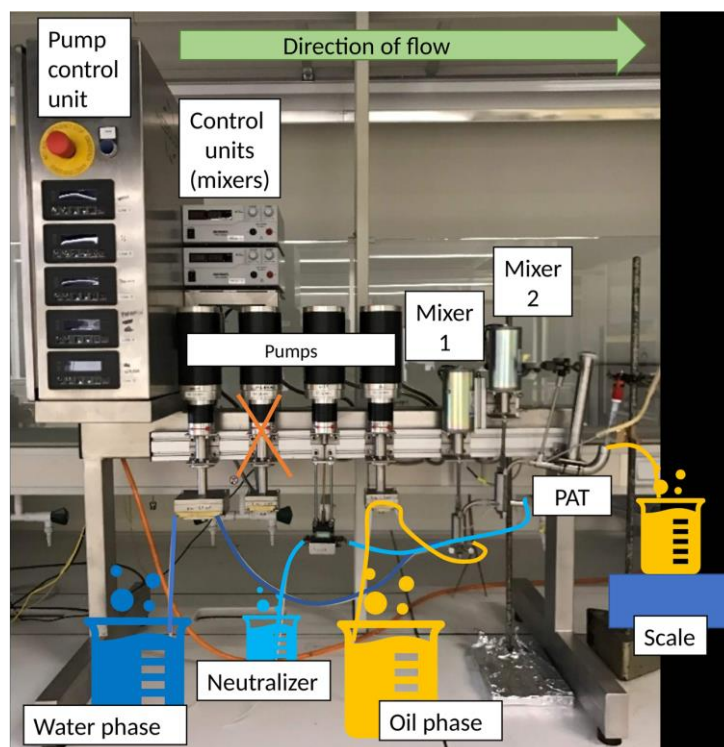
robustez e a ligação entre as PATs, os IPCs e os dados do processo permitiram uma monitorização que é adequada para um sistema de PC (45).

### 3.2 Formas farmacêuticas semi-sólidas

É perceptível o abismo relativamente ao conhecimento existente de métodos de PC entre as formas sólidas e as formas semi-sólidas e líquidas. Uma das dificuldades são os equipamentos a utilizar na produção (11), mas um dos principais desafios em sistemas de PC de semi-sólidos e líquidos é a interligação entre a alimentação contínua e a mistura contínua de pós, em que os pós, alimentados continuamente, possam ser dispersos ou dissolvidos em semi-sólidos ou líquidos de forma contínua (48).

Através de informações recolhidas em tempo real monitorizadas por PAT, num sistema de produção contínua experimental, um grupo de investigadores tentou otimizar uma formulação de um creme de nitrofurantoína e dos parâmetros do processo, e investigar se a medição *in-line* e *on-line* da viscosidade, mudanças na concentração de SA e pH, poderiam ser utilizadas para apoiar o desenvolvimento de uma formulação-modelo de um creme e dos parâmetros relacionados com o processo. O foco aqui está na qualidade do processo em si e não na qualidade do produto final. O sistema utilizado está representado na **Figura 14** (49).

No DoE foi utilizado um *design* fatorial completo para o *screening* de três fatores em dois níveis: quantidade de neutralizador (0,14-0,56% w/w), velocidade de mistura (1500-3500 rpm) nos dois misturadores e concentração de SA (0-0,5% w/w). As experiências do DoE estão representadas na **Figura 15**. Os resultados foram analisados através do *software* MODDE Pro 11.0 (MKS Umetrics, Umeå, Suécia). A RLM foi utilizada para identificar fatores significativos de cada resposta (49).



**Figura 14** – Representação ilustrativa da linha experimental de PC, adaptado de (49).

Run identifier	Run order (randomized)	a	b	c
N1	2 (day 2)	0.14	1500	0
N2	1 (day 1)	0.56	1500	0
N3	6 (day 3)	0.14	3500	0
N4	11 (day 3)	0.56	3500	0
N5	3 (day 3)	0.14	1500	0.5
N6	7 (day 3)	0.56	1500	0.5
N7	4 (day 3)	0.14	3500	0.5
N8	9 (day 3)	0.56	3500	0.5
N9	8 (day 3)	0.35	2500	0.25
N10	10 (day 3)	0.35	2500	0.25
N11	5 (day 3)	0.35	2500	0.25

Factor a, amount of neutralizer (% w/w); b, mixing speed (rpm); and c, amount of API (% w/w). Experiments N9, N10, and N11 are center points

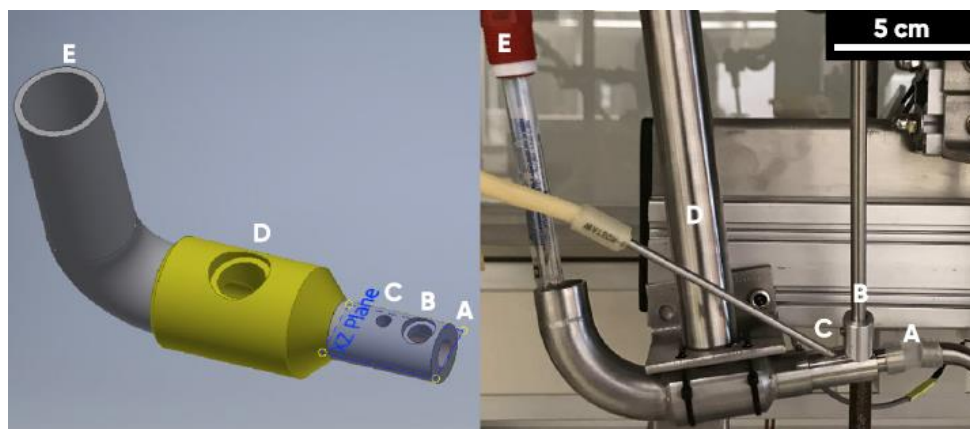
**Figura 15** – DoE, adaptado de (49).

Antes do processo em si, as fases oleosas e aquosas do creme foram previamente preparadas. Cada fase (oleosa e aquosa) foi misturada manualmente antes do início do processo experimental e foi colocado um agitador magnético no copo da fase oleosa para impedir a sedimentação. Isto prende-se com o facto de a quantidade de matérias-primas da formulação ser maior do que a quantidade de bombas peristálticas (alimentação volumétrica) existentes para o transporte das

mesmas. As entradas das pré-misturas, das bombas peristálticas, o diâmetro dos tubos de silicone e a temperatura ambiente foram mantidos constantes para todas as experiências (49).

No misturador 1, é obtido um pré-creme porque é onde existe a mistura das duas fases (oleosa e aquosa). No misturador 2 são adicionados o pré-creme e um agente neutralizador, em diversas concentrações, para originar cremes com diferentes pH e viscosidades. A formulação não é revelada na totalidade por motivos comerciais (49).

Os cremes passam numa interface que combina várias PAT (**Figura 16**) e, por fim, saem para um copo colocado numa balança (49).



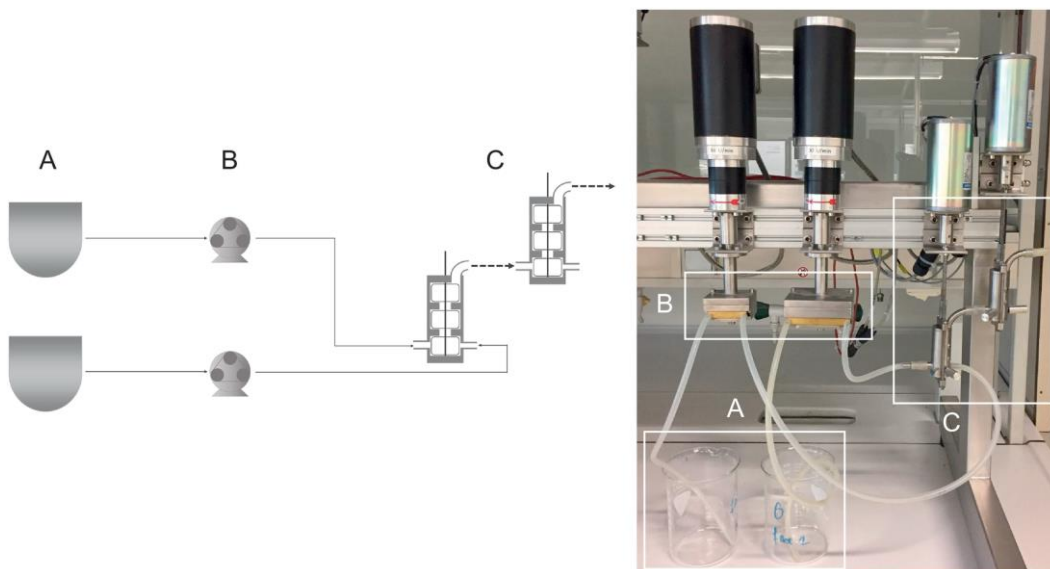
**Figura 16** - Representação técnica (esquerda) e configuração física (direita) da interface entre as sondas PAT e os cremes: A – Entrada das válvulas de mistura; B – Sonda Raman de imersão; C – Aparelho de medição de diferenças de pressão; D – Sonda Raman PhAT; E – Sonda de pH, adaptado de (49).

O pH foi medido continuamente através de uma sonda (**Figura 16E**). Contudo, tinha de ser removida a cada sete minutos e lavada com água purificada e reinstalada para impedir a aglomeração à volta da sonda. A saída do sistema de PC foi monitorizada através da medição pelo ganho de massa com uma balança no final da linha. O material de saída foi monitorizado continuamente com um aparelho de medição de diferenças de pressão, o que permitiu visualizar variações na viscosidade (**Figura 16C**). Dois tipos de sondas Raman foram utilizadas: sonda de imersão (invasiva) de fibra ótica com janela de safira (**Figura 16B**) e uma sonda (não-invasiva) de fibra ótica PhAT com uma parte extensível que permite o contato direto com o produto (**Figura 16D**) (49).

Todas as formulações foram produzidas continuamente de acordo com o DoE. As mudanças de viscosidade puderam ser medidas utilizando o aparelho de medição de diferenças de pressão. Mudanças no pH puderam ser detetadas pela sonda, mas a interface deve ser otimizada para evitar a necessidade de limpeza manual. Variações na concentração de SA podem ser detetadas pelas sondas de imersão e PhAT. Contudo, a sonda PhAT deu resultados mais estáveis. Nesta investigação as ferramentas PAT investigadas apoiaram a otimização da composição do creme e parâmetros do processo para o fabrico do mesmo (49).

### 3.3 Formas farmacêuticas líquidas

Num estudo, os autores tentaram procurar inovações aplicáveis a sistemas de PC para formas semi-sólidas e líquidas, utilizando uma fórmula de uma suspensão oral que já existe no mercado. O sistema de PC esquematizado (**Figura 17**) consiste em: recipientes para matérias-primas (A), bombas peristálticas (B) para permitir o fluxo contínuo de transporte pelo sistema e dois compartimentos de mistura (C) que têm por base um sistema tradicional por lotes. Através do DoE foi avaliada a influência dos parâmetros do processo nos CQA do produto (10).



**Figura 17** - Representação esquemática (esquerda) e imagem do sistema de PC (direita): A - Recipientes para matérias-primas; B – Bombas peristálticas; C – Compartimentos de mistura, adaptado de (10).

No DoE foram avaliadas a taxa de transferência do material e a velocidade de mistura nos compartimentos 1 e 2. Ao fim de cada experiência realizada, durante o DoE, foram verificados o pH, densidade, concentração de substância ativa (SA), volume de sedimentação e a tensão de cedência. Os dados brutos recolhidos foram depois otimizados recorrendo ao software MODDE Pro 11.0. (MKS Umetrics, Umeå, Suécia) que teve por base a variação das unidades e a PLSR (10).

Antes da PC em si, foram realizadas duas pré-misturas de excipientes e SA. De acordo com os autores, este passo foi necessário devido à constituição e quantidade de matérias-primas na formulação e devido ao número de bombas peristálticas (10).

Nenhum dos parâmetros (pH, densidade e concentração de SA) estudados teve alguma variação significativa durante o processo, à exceção do volume de sedimentação e da tensão de cedência, devido à própria variabilidade e flexibilidade deste tipo de sistemas de PC (aumento ou diminuição da velocidade de mistura ou aumento ou diminuição da taxa de transferência de matérias-primas). Aliás, comparativamente ao original (0,20 Pa), o único parâmetro obtido que variou foi a tensão de cedência (0,33 Pa) que aumentou numa das experiências, apresentando ainda uma maior estabilidade física que o original. Deste modo, foi obtido um produto com qualidade similar ao produto de referência e com melhor estabilidade física. As limitações deste método de PC são os equipamentos e a necessidade de pré-misturas (passo de produção por lotes), que poderia ser ultrapassado pela implementação de equipamentos contínuos de alimentação e de dispersão de matérias-primas. É necessário também a implementação de tecnologias de análise PAT (10,48).

## 4 Conclusão

A Produção Contínua de Medicamentos já é há muito um assunto de discussão no seio das indústrias farmacêuticas e das agências reguladoras do medicamento, em todo o mundo. Este tipo de tecnologia pode ser a solução para o futuro da indústria farmacêutica pelas vantagens que apresenta. Permite superar obstáculos que são encontrados nos métodos atuais de produção (produção por lotes) e a própria flexibilidade dos processos contínuos proporciona melhorias ao nível do tempo de produção, dos custos envolvidos e da pegada ambiental. A integração de metodologias que proporcionam uma melhor compreensão do processo, levam a *designs* eficientes de sistemas contínuos que permitem produzir produtos com a segurança e a qualidade, exigidas para serem aprovados e comercializados.

Contudo, é necessário adquirir equipamentos que sejam dotados de tecnologias que permitam a Produção Contínua ou então é necessário deter equipamentos que sejam passíveis de serem adaptados a operar em contínuo. Além disso, é preciso implementar medidas de análise que também podem ser dispendiosas, dependendo do tipo de produto final. Ainda assim, é necessário adquirir mais conhecimento e experiência relativamente a estas tecnologias.

A publicação das *guidelines* ICH Q13 e Q14, relacionadas com a Produção Contínua Farmacêutica e com o Desenvolvimento de Processos Analíticos, está próxima de acontecer, e serão as bases para a aprovação de procedimentos contínuos e dos seus métodos de análise. É de notar, que as agências reguladoras do medicamento, como a Agência Europeia do Medicamento e a *U.S. Food and Drug Administration*, foram incentivando ao longo dos anos as indústrias a explorarem os processos contínuos para que também se fosse adquirindo conhecimento. Apesar de ainda não existirem orientações específicas ao nível regulamentar, acerca da Produção Contínua, a Agência Europeia do Medicamento e a *U.S. Food and Drug Administration* foram publicando atualizações e documentos, em que se proporciona uma maior flexibilidade relativamente a métodos para a Produção Contínua. Estas orientações, na maior parte das vezes, não referem a aplicação a processos contínuos, mas também não referem que as *guidelines* não podem ser aplicadas para a Produção Contínua.

A existência de investigações relativamente a métodos de Produção Contínua e os avanços que foram obtidos nos mesmos, demonstra a vontade que existe para a transição. Contudo, existe mais literatura relativamente ao desenvolvimento de métodos contínuos de produção de formas farmacêuticas sólidas do que de semi-sólidas e líquidas. A perceção de como é que os parâmetros dos processos e as características dos próprios materiais podem afetar a qualidade final do produto,

permite uma melhor compreensão dos processos e leva à aquisição de mais conhecimento relativamente a novas tecnologias de Produção Contínua. A integração destes fatores, em conjunto com sistemas de análise que têm como variáveis aspetos relacionados com a produção e com os materiais, permite uma melhor visualização de como é que essas variáveis se relacionam umas com as outras, levando a uma visão mais detalhada dos processos.

Deste modo, é perceptível que a Produção Contínua Farmacêutica é possível de ser implementada, produzindo produtos com qualidade semelhante aos produtos de referência, ou melhor, com segurança, eficácia e sustentabilidade. Este irá ser o futuro da indústria farmacêutica nos próximos anos. Contudo, é necessário: investimentos, formação de pessoal, adaptação de espaços ou a construção de novos, orientações regulamentares e métodos de análise validados.

## Referências Bibliográficas

1. Chaudhary RS, Pazhayattil A, Spes J. Continuous Manufacturing: A Generic Industry Perspective. Pharm Tech [Internet]. 2017;(May):1–5. Available from: <http://www.pharmtech.com/continuous-manufacturing-generic-industry-perspective>
2. Chatterjee S. FDA Perspective on Continuous Manufacturing [Internet]. FDA; 2012 p. 1–22. Available from: [https://www.fda.gov/files/about\\_fda/published/FDA-Perspective-on-Continuous-Manufacturing--Sharmista-Chatterjee--Ph.D.--January-22--2012--IFPAC-Annual-Meeting.pdf](https://www.fda.gov/files/about_fda/published/FDA-Perspective-on-Continuous-Manufacturing--Sharmista-Chatterjee--Ph.D.--January-22--2012--IFPAC-Annual-Meeting.pdf)
3. Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. J Pharm Innov [Internet]. 2015;10(3):191–9. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Sau-Lee-3/publication/276932175\\_Modernizing\\_Pharmaceutical\\_Manufacturing\\_from\\_Batch\\_to\\_Continuous\\_Production/links/5a5cc96a0f7e9b4f7839624b/Modernizing-Pharmaceutical-Manufacturing-from-Batch-to-Continuous-Production.p](https://www.researchgate.net/profile/Sau-Lee-3/publication/276932175_Modernizing_Pharmaceutical_Manufacturing_from_Batch_to_Continuous_Production/links/5a5cc96a0f7e9b4f7839624b/Modernizing-Pharmaceutical-Manufacturing-from-Batch-to-Continuous-Production.p)
4. Su Q, Ganesh S, Moreno M, Bommireddy Y, Gonzalez M, Reklaitis G V., et al. A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing. Comput Chem Eng [Internet]. 2019;125:216–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2019.03.001>
5. Khinast J, Rantanen J. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals [Internet]. First edit. John Wiley & Sons, editor. Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. 2017. 1 p. Available from: <https://books.google.pt/books?id=2uMsDwAAQBAJ&dq=continuous+manufacturing+of+pharmaceuticals&hl=pt-PT&lr=>
6. AMED - Japan Agency for Medical Research and Development. Points to Consider [Internet]. 2017. Available from: [https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED\\_CM\\_PtC.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/section3/AMED_CM_PtC.pdf)
7. Frederick G. Vogt ASK. Development of Quality-By-Design Analytical Methods. J Pharm Sci [Internet]. 2010;1–16. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.22007/full%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967780>
8. Bower KM. What is Design of Experiments (DOE)? [Internet]. 2021. Available from: <https://asq.org/quality-resources/design-of-experiments>
9. Rogers L, Jensen KF. Continuous manufacturing-the Green Chemistry promise? Green Chem [Internet]. 2019;21(13):3481–98. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2019/gc/c9gc00773c>
10. Bostijn N, Van Renterghem J, Dhondt W, Vervaet C, De Beer T. A continuous manufacturing concept for a pharmaceutical oral suspension. Eur J Pharm Sci [Internet]. 2018;123:576–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.015>



11. Vanhoorne V, Vervaet C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;579:1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119194>
12. Orkambi®, INN-lumacaftor & ivacaftor [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_pt.pdf)
13. Prezista®, INN-darunavir [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prezista-epar-product-information_pt.pdf)
14. Verzenios®, INN-abemaciclib [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pt.pdf)
15. Lorbrena® (lorlatinib) tablets, for oral use [Internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210868s004lbl.pdf)
16. Daurismo®, INN-glasdegib [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/daurismo-epar-product-information_pt.pdf)
17. Symkevi®, INN-tezacaftor/ivacaftor. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_pt.pdf)
18. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Quality Guidelines [Internet]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
19. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development [Internet]. 2009. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf)
20. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q9 Quality Risk Management [Internet]. 2005. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf)
21. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System [Internet]. 2008. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q10\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf)
22. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q13 Concept Paper [Internet]. 2018. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q13\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_Concept_Paper.pdf)
23. ICH - The International Council for Harmonisation. Final Business Plan ICH Q13: Continuous Manufacturing for Drug Substances and Drug Products [Internet]. 2018. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q13\\_Business\\_Plan.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_Business_Plan.pdf)
24. Matsuda Y. Update on ICH Q13 [Internet]. 2020 p. 1–23. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000238189.pdf>

25. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang C Bin, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020;57(6):365–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
26. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q13 Work Plan [Internet]. 2018. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q13\\_EWG\\_WorkPlan\\_2020\\_0913.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q13_EWG_WorkPlan_2020_0913.pdf)
27. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q14 Concept Paper [Internet]. 2018. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2R2-Q14\\_EWG\\_Concept\\_Paper.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2R2-Q14_EWG_Concept_Paper.pdf)
28. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q14 Business Plan [Internet]. 2018. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2R2-Q14\\_EWG\\_Business\\_Plan.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2R2-Q14_EWG_Business_Plan.pdf)
29. ICH - The International Council for Harmonisation. ICH Q14 Work Plan [Internet]. 2020. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2-R2-Q14\\_EWG\\_WorkPlan\\_2020\\_0915.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2-R2-Q14_EWG_WorkPlan_2020_0915.pdf)
30. FDA - CFR - Code of Federal Regulations - Title 21 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=210.3>
31. FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century [Internet]. FDA official. 2004. Available from: <https://www.fda.gov/media/77391/download>
32. Administration F and D. Guidance for Industry - PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance [Internet]. 2004. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>
33. Hernán D. Continuous manufacturing: Challenges and opportunities. EMA perspective [Internet]. 2017 p. 2–15. Available from: <https://pqri.org/wp-content/uploads/2017/02/3-DHernan.pdf>
34. EMA. EU Guideline on RTRT [Internet]. 2012. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf)
35. EMA. EU Guideline on the use NIRS [Internet]. European Medicine Agency. 2014. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-data-requirements-new-submissions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-data-requirements-new-submissions_en.pdf)
36. EMA. EU Guideline on Process Validation [Internet]. 2016. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf)
37. EMA. EU Guideline on manufacture of the finished dosage form [Internet]. 2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/08/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/08/)

38. Ervasti T, Simonaho SP, Ketolainen J, Forsberg P, Fransson M, Wikström H, et al. Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression. *Int J Pharm* [Internet]. 2015;495(1):290–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.077>
39. Mohamad Zen NI, Abd Gani SS, Shamsudin R, Fard Masoumi HR. The use of D-optimal mixture design in optimizing development of okara tablet formulation as a dietary supplement. *Sci World J* [Internet]. 2015;2015:2–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481089/>
40. PutMedia. UKS Umetrics releases Modde Pro 11 [Internet]. 2015. Available from: [https://www.chemicalprocessing.com/vendors/products/2015/mks-umetrics-releases-modde-pro-11-/](https://www.chemicalprocessing.com/vendors/products/2015/mks-umetrics-releases-modde-pro-11/)
41. Sartorius Stedim Data Analytics. User guide to MODDE - Version 12 [Internet]. Umetrics™ Suite of Data Analytic Solutions. 2017. p. 29–34. Available from: <https://blog.umetrics.com/hubfs/Download Files/MODDE 12.0.1 User Guide.pdf>
42. Ervasti T, Niinikoski H, Mäki-Lohiluoma E, Leppinen H, Ketolainen J, Korhonen O, et al. The comparison of two challenging low dose APIs in a continuous direct compression process. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020;12(3):1–19. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/340070975\\_The\\_Comparison\\_of\\_Two\\_Challenging\\_Low\\_Dose\\_APIs\\_in\\_a\\_Continuous\\_Direct\\_Compression\\_Process](https://www.researchgate.net/publication/340070975_The_Comparison_of_Two_Challenging_Low_Dose_APIs_in_a_Continuous_Direct_Compression_Process)
43. Shostak J. SAS Programming in the Pharmaceutical Industry. 2014;1–2. Available from: [https://support.sas.com/content/dam/SAS/support/en/books/sas-programming-in-the-pharmaceutical-industry-second-ed/64408\\_excerpt.pdf](https://support.sas.com/content/dam/SAS/support/en/books/sas-programming-in-the-pharmaceutical-industry-second-ed/64408_excerpt.pdf)
44. Shannon D. The SAS System in the Pharmaceutical Industry David Shannon , Amadeus Software Limited. 2005;1–8. Available from: <https://amadeus.co.uk/assets/White-Papers/The-SAS-System-in-the-Pharmaceutical-Industry.pdf>
45. Roggo Y, Pauli V, Jelsch M, Pellegatti L, Elbaz F, Ensslin S, et al. Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2020;179:1–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112971>
46. Karamizadeh S, Abdullah SM, Manaf AA, Zamani M, Hooman A. An Overview of Principal Component Analysis. *J Signal Inf Process* [Internet]. 2013;04(03):173–5. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.854.467&rep=rep1&type=pdf>
47. Wold S, Sjöström M, Eriksson L. PLS-regression: A basic tool of chemometrics. *Chemom Intell Lab Syst* [Internet]. 2001;58(2):109–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169743901001551>
48. Bostijn N, Van Renterghem J, Vanbillemont B, Dhondt W, Vervaeet C, De Beer T. Continuous manufacturing of a pharmaceutical cream: Investigating continuous powder dispersing and residence time distribution (RTD). *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2019;132:106–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.02.036>

49. Qwist PK, Sander C, Bostijn N, Jessen V, Rantanen J, De Beer T. Continuous Manufacturing of a Polymer Stabilized Emulsion Monitored with Process Analytical Technology. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2020;21(5):1–11. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01704-1>