

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Indústria Farmacêutica 4.0

Francisco Pires Henriques

Monografia orientada pelo Professor Manuel João da Assunção Oliveira,
Professor Auxiliar Convidado.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Indústria Farmacêutica 4.0

Francisco Pires Henriques

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

Monografia orientado pelo Professor Manuel João da Assunção Oliveira,
Professor Auxiliar Convidado.

2021

Resumo

Ao longo dos últimos anos, a Quarta Revolução Industrial tem vindo a ganhar forma. Vários países tencionam implementar os conceitos da Indústria 4.0 e desenvolveram já estratégias para o realizar num futuro próximo. Esta revolução caracteriza-se pelo desenvolvimento de sistemas totalmente interligados e colaborativos, utilizando tecnologias emergentes, como a *Big Data*, *Internet of Things*, *Cyber-Physical Systems*, *Digital Twins* e Inteligência Artificial.

A implementação destas tecnologias inovadoras na indústria farmacêutica, que tomou o nome Pharma 4.0, promete revolucionar o mercado farmacêutico, as cadeias de distribuição e a qualidade dos produtos farmacêuticos. No futuro, será possível adotar processos de produção contínua e produzir fármacos e outros produtos de saúde de forma mais eficiente, transparente e lucrativa, com recurso a sistemas de controlo avançado dos processos com características auto-adaptativas, preditivas e proativas.

Implementar este modelo operacional Pharma 4.0 pode, no entanto, ser muito desafiante para as empresas do setor farmacêutico. Terão de ser reunidas condições favoráveis à inovação e, posteriormente, fazer este percurso de forma gradual e consistente. A jornada é longa, mas os benefícios parecem superar os riscos. A produção de medicina personalizada, a flexibilidade dos processos de produção, a tomada de decisões mais informada e o controlo holístico do ciclo de vida dos produtos farmacêuticos são algumas das possibilidades com o desenvolvimento na direção da Pharma 4.0.

As entidades reguladoras já se mostraram favoráveis ao progresso e parecem incentivar a modernização da indústria farmacêutica, produzindo *guidelines* que estabelecem as bases para a implementação de estratégias de gestão para a indústria farmacêutica, rumo à Pharma 4.0.

Palavras-chave: Indústria 4.0; Indústria Farmacêutica 4.0; Pharma 4.0; Modelo Operacional Pharma 4.0; Produção.

Abstract

Over the last few years, the Fourth Industrial Revolution has been taking shape. Several countries plan on implementing Industry 4.0's concepts and have already designed strategies to achieve it in the near future. This revolution is characterized by the development of totally integrated and collaborative systems, using emerging technologies such as Big Data, Internet of Things, Cyber-Physical Systems, Digital Twins and Artificial Intelligence.

The application of these new technologies in the pharmaceutical industry has been named Pharma 4.0, and promises to revolutionize the pharma market, its supply chains, and the product quality. In the future, it will be possible to adopt continuous production processes and to produce in a more efficient, transparent, and lucrative way. This can be achieved using process advanced control systems with auto-adaptative, predictive and proactive characteristics.

Implementing Pharma 4.0 operating model can be very challenging to corporations. Suitable conditions for innovation will need to be established to take this path. The journey is long, but the benefits seem to outweigh the risks. The production of personalized medicine, the flexibility of the production processes, the ability to make more informed decisions, and a holistic control of the product life cycle are some of the possibilities that come with the development towards Pharma 4.0.

Regulatory bodies are in favour of this progress and seem to be inciting pharmaceutical industry's modernization by coming with guidelines that lay the groundwork to help initiate management strategies for pharma industry to better cope with the task of putting Pharma 4.0 to practice.

Key words: Industry 4.0; Pharmaceutical Industry 4.0; Pharma 4.0; Pharma 4.0 Operating Model; Production.

Agradecimentos

À minha família, *Amélia*, *Ernesto* e *Pedro Miguel*, por terem sido os grandes pilares do meu sucesso, tanto académico, como pessoal. Obrigado pelo apoio incondicional, pela confiança que sempre demonstraram em mim e por todos os sacrifícios que fizeram por mim ao longo destes 5 anos.

À *Margarida*, pela presença constante, pela alegria contagiante, pela motivação e orientação certas e por sempre acreditar em mim. Obrigado por me teres acompanhado tão bem ao longo deste percurso.

Ao *Ângelo*, ao *Daniel*, ao *Dany*, ao *Hugo*, ao *Joel*, ao *Nuno*, ao *Pedro*, à *Rita*, ao *Rúben* e ao *Tiago*, por todos momentos de amizade, diversão e companheirismo.

Ao *Miguel*, ao *Paulo* e ao *Tomás*, por formarmos um grupo tão peculiar, pelas amizades que construímos, pelas aventuras vividas e por todas as histórias inesquecíveis.

À *Diana*, por ter confiado na minha capacidade de ser um bom exemplo, pela boa-disposição constante e por ser tão singular.

À *TAFUL*, por me ter proporcionado momentos únicos e experiências irrepetíveis, por me ter mostrado o que é o verdadeiro espírito de união e por me ter ajudado a desenvolver enquanto pessoa e enquanto músico.

Ao *Professor Manuel João Oliveira*, pela orientação e por me permitir estudar um tema tão atual e que me despertou tanto interesse.

Lista de Abreviaturas

3DP	Impressão 3D
4RI	Quarta Revolução Industrial
APC	Controlo Avançado dos Processos
BD	Big Data
CMAs	Atributos Críticos da Matéria
CPPs	Parâmetros Críticos do Processo
CPS	Cyber-Physical Systems
CQAs	Atributos Críticos de Qualidade
DoE	Design of Experiments
DS	Design Space
DT	Digital Twin
EFPIA	Federação Europeia de Associações e Indústrias Farmacêuticas
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
I4.0	Indústria 4.0
IA	Inteligência Artificial
ICH	International Council for Harmonisation
IF	Indústria Farmacêutica
IoT	Internet of Things
KPIs	Indicadores-Chave de Desempenho

ISPE	Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica
NIR	Infravermelho Próximo
OEE	Eficiência Global dos Equipamentos
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PAT	Process Analytical Technology
PQS	Pharmaceutical Quality System
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profile
RA	Realidade Aumentada
RFID	Radio Frequency Identification
RTRT	Real-Time Release Testing
RV	Realidade Virtual
SIG	ISPE Pharma 4.0 Special Interest Group
TIC	Tecnologias de Informação e Comunicação

Índice:

1	Introdução	11
1.1	Enquadramento Histórico	11
1.2	Conceito de Indústria 4.0.....	13
2	Objetivos	15
3	Materiais e métodos	16
4	Principais Inovações da Indústria 4.0	17
4.1	Cyber-Physical Systems	17
4.2	Big Data	17
4.3	Internet of Things.....	18
4.4	Digital Twin.....	19
4.5	Realidade Virtual e Realidade Aumentada.....	20
4.6	Inteligência Artificial.....	21
4.7	Impressão 3D	22
5	Indústria Farmacêutica 4.0	24
5.1	Produção Contínua	25
5.2	Modelo Operacional Pharma 4.0.....	28
5.2.1	Maturidade Digital	30
5.2.2	Integridade da Data	32
5.2.3	Controlo Avançado dos Processos	33
5.2.4	ICH Q12 como Impulsionadora da Pharma 4.0.....	35
6	Conclusões	36
	Referências Bibliográficas	37

Índice de Figuras:

Figura 1 - As quatro revoluções industriais	13
Figura 2 – Integração do Cyber-Physical System, Digital Twins e Internet of Things.....	20
Figura 3 – Medicina personalizada utilizando a impressão 3D	22
Figura 4 – Produção contínua versus produção em lote	26
Figura 5 – Etapas da maturidade digital	32

1 Introdução

1.1 Enquadramento Histórico

O mundo já testemunhou várias revoluções na sua história. A primeira grande revolução resultou de uma alteração do estilo de vida dos caçadores-recolectores com a invenção da agricultura e agropecuária, que surgiu há cerca de dez mil anos. Este período ficou, então, conhecido como a revolução agrária (1).

Mais tarde, surgiram outras revoluções. A energia mecânica ocupou um lugar central na Primeira Revolução Industrial, de 1760 a 1840, com o surgimento da máquina a vapor. O carvão começou a ser usado como a principal fonte de energia, substituindo muito do trabalho manual por trabalho proveniente das máquinas, o que facilitou a adoção de novas técnicas e um grande aumento da produtividade. Esta revolução surgiu no Reino Unido, sendo que, mais tarde, viria a difundir-se por todo o mundo (1).

No final do século XIX e início do século XX, deu-se a Segunda Revolução Industrial, quando a produção em linha de montagem foi introduzida pelo americano Henry Ford nas suas fábricas de automóveis. Neste período, surgiram máquinas e motores mais avançados, movidos a petróleo e também a energia elétrica. Esta evolução possibilitou a produção em massa a nível global, o que tornou o acesso das populações aos bens de consumo mais facilitado e menos competitivo (1,2).

A Terceira Revolução Industrial começou nos anos 60 do século XX e ficou conhecida como a Revolução Técnico-Científica e Informática. Este período foi marcado pelos avanços na área da Informática, das Telecomunicações, dos Transportes, da Robótica, da Biotecnologia e da Nanotecnologia. A nível industrial, o modelo *Fordista*, caracterizado pela produção em massa, foi sendo gradualmente substituído pelo novo modelo *Toyotista*, no qual a produção é flexível de acordo com a oferta e procura. Isto só foi possível graças à criação de sistemas de produção cada vez mais complexos e sofisticados. Esta revolução permitiu, também, a descentralização industrial, dado que a evolução das telecomunicações e transportes possibilitou que as indústrias se colocassem em locais mais vantajosos, com matérias-primas em maior quantidade, mão de obra mais barata e um mercado mais amplo (1,3).

Todas estas transições tiveram alguns pontos em comum: um salto em termos de produtividade, traduzindo-se pelo aumento dos volumes produzidos, maior seleção de produtos, padrões de

qualidade mais elevados, e estrita adesão entre oferta e procura; impactos no emprego, seja em termos de substituição de empregos existentes ou criação de novos; mudança de hábitos por parte dos consumidores; e novos comportamentos por parte dos fabricantes, que, por um lado investem na transformação, e por outro adaptam-se à mudança, sem grande margem para voltar atrás (2).

Nenhum destes elementos é alheio à Quarta Revolução Industrial (4RI). Da perspetiva dos fabricantes, dois aspetos devem ser salientados: o grau de envolvimento de todas as partes, da Indústria ao Consumidor; e o grau de ligação entre o produto e a informação, bastante além da combinação habitual da produção, ciclo de distribuição e fluxo de informação. Por outras palavras, na Indústria 4.0 (I4.0) todas as partes estão envolvidas, numa espécie de conexão total (2).

A 4RI, que estamos a atravessar atualmente, caracteriza-se pela profunda transformação dos sistemas de produção, que estão totalmente interligados e colaborativos, respondendo de forma autónoma e em tempo real às alterações das circunstâncias do mercado (4). Estes avanços são possíveis através da integração de novos conceitos como as Tecnologias de Informação e Comunicação (TIC), a *Internet of Things* (IoT), *Big Data* (BD) e os *Cyber-Physical Systems* (CPS). Como resultado, a I4.0 pode ser hoje considerada como uma nova era industrial baseada na conexão de todas as plataformas presentes na indústria (5).

Apesar dos avanços tecnológicos mencionados anteriormente, a 4RI particulariza-se fundamentalmente pela transformação crescente que teve origem na revolução digital da segunda metade do século XX, e que perdura até aos dias de hoje. A transição para a I4.0 parece ser, no entanto, um salto maior, comparativamente às revoluções anteriores, sendo possível conceber uma produção altamente flexível e reconfigurável, produzindo de um modo mais eficiente e lucrativo, atendendo às necessidades de consumo de forma mais sustentável (4,5).

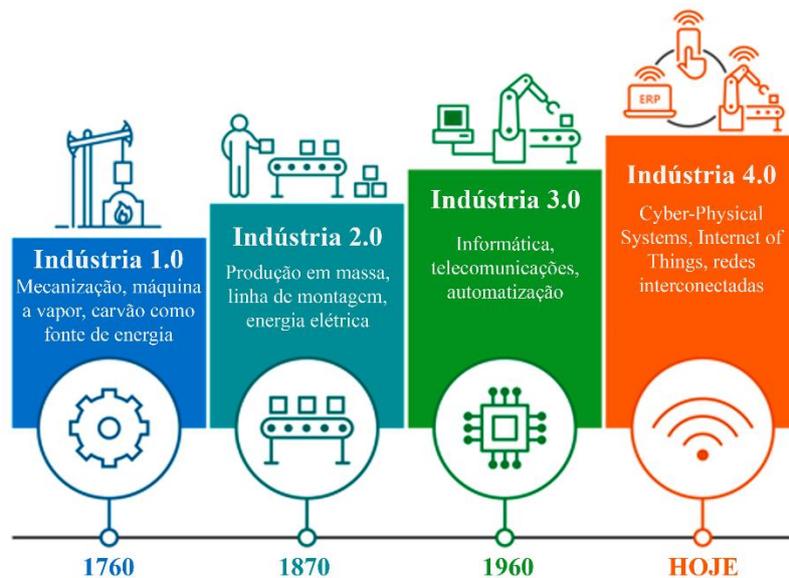


Figura 1 - As quatro revoluções industriais. [Adaptado de (6)]

1.2 Conceito de Indústria 4.0

A Indústria 4.0 e, conseqüentemente a 4RI, começou a ganhar forma em 2011, quando o conceito foi pela primeira vez apresentado e discutido na *Hannover Messe*, na Alemanha, uma das maiores feiras comerciais do mundo. Neste fórum, participaram vários profissionais alemães, desde economistas a gestores e acadêmicos, que pretendiam tornar a indústria alemã mais automatizada, inteligente e robusta. Desde então, esta conferência tem sido um local provedor de várias das soluções inovadoras da I4.0 (7,8). Nos últimos anos, vários países adotaram este conceito para otimizar as suas indústrias e economias, em planos de gestão e incentivo à transformação num futuro próximo. Na Alemanha, o programa de transição para a I4.0 foi designado “Estratégia de Alta-Tecnologia 2020”, em França desenvolveu-se a “Nova França Industrial”, nos Estados Unidos da América foi implantada a “Parceria de Produção Avançada”, na China o plano “Fabricado na China 2025”, na Coreia do Sul a “Inovação na Produção 3.0”, no Japão foi lançada a “Sociedade Super Inteligente”, no Brasil o “Rumo à Indústria 4.0”, em Portugal o programa “i4.0: Indústria 4.0 – Economia Digital”. Estes são alguns exemplos de nações que não quiseram ficar para trás na 4RI, cada uma com abordagens personalizadas aos seus objetivos, características próprias e graus de transição digital (1,5,9).

O princípio da I4.0 tem como base a existência de uma interconexão entre todos os processos, permitindo conceber um ecossistema de tecnologias que trabalham em conjunto para que a

indústria funcione de forma mais eficiente, sustentável e rentável. Este ambiente operacional ideal é conseguido através da autorregulação dos processos, corrigindo e prevenindo eventuais falhas, necessidades de manutenção e desvios nos padrões de qualidade, tudo isto realizando o mínimo de intervenções manuais (10).

As novas ferramentas à disposição sustentam três principais vantagens da I4.0: integração vertical; integração horizontal; e engenharia de ponta a ponta. A integração vertical refere-se à incorporação das TIC em sistemas com diferentes hierarquias e níveis organizacionais, representando a interligação entre a produção e a gestão das fábricas. Por outro lado, a integração horizontal possibilita a colaboração entre diferentes empresas, com trocas constantes de recursos e informação em tempo real. A engenharia de ponta a ponta caracteriza a associação da engenharia em toda a cadeia de valor de um produto, desde o seu desenvolvimento inicial, até ao período de pós-venda (5).

A Indústria 4.0 traz consigo inúmeros desafios. Os intervenientes da indústria terão de se adaptar e adquirir novas competências, uma vez que terão de dominar as novas tecnologias, o que pode vir a revelar-se ser bastante exigente. Muitas das atividades outrora manuais, irão tornar-se automatizadas. O pessoal especializado da I4.0 deverá reunir aptidões transversais a múltiplas áreas, tais como o domínio das TIC, desenvolvimento de programas informáticos e cibersegurança (11).

2 Objetivos

Contextualizar a Quarta Revolução Industrial a que assistimos atualmente. Identificar as principais características da I4.0, as suas principais inovações e o impacto que estas podem ter no mundo, com especial foco no setor farmacêutico. Identificar fragilidades atuais da indústria farmacêutica (IF) e avaliar o progresso que resulta da implementação dos conceitos e modelos da Indústria 4.0 ao setor farmacêutico. Resumir as competências e pré-requisitos que as entidades deverão apresentar para embarcar na 4RI e analisar a influência que as entidades reguladoras podem ter no sucesso da implementação da I4.0.

3 Materiais e métodos

A pesquisa para a concepção desta monografia teve início no mês de janeiro de 2021 e foi concluída em agosto do mesmo ano, tendo sido efetuada essencialmente em recursos eletrônicos. A exploração do tema foi inicialmente conduzida com base em *websites* oficiais autoridades reguladoras, instituições e organizações nacionais e internacionais, particularmente da Agência Europeia do Medicamento (EMA), Federação Europeia de Associações e Indústrias Farmacêuticas (EPFIA), *Food and Drug Administration* (FDA), Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (ISPE) e Ordem dos Farmacêuticos (OF). Posteriormente, foi realizada uma pesquisa mais detalhada a partir de bases de dados bibliográficas disponíveis no Google Académico, *PubMed*, e *Scopus*, com recurso a expressões de pesquisa e palavras-chave em língua portuguesa e inglesa. Alguns dos termos pesquisados foram “Indústria 4.0”, “Quarta Revolução Industrial”, “Indústria Farmacêutica 4.0”, “Pharma 4.0”, “Cyber-Physical Systems”, “Big Data”, “Internet of Things”, “Digital Twin”, “Additive Manufacturing”, “Inteligência Artificial”, “Produção Contínua”, “Implementação da Pharma 4.0”, “Advanced Process Control” e “Pharmaceutical Quality System”. Os critérios de aceitação foram baseados no número de palavras-chave compatíveis com a expressão de pesquisa e na data de publicação dos documentos.

4 Principais Inovações da Indústria 4.0

4.1 Cyber-Physical Systems

Os *Cyber-Physical Systems* (CPS) permitem a interconexão da computação com os processos físicos. São redes integradas de computadores que monitorizam e controlam todos os processos, gerando ciclos de resposta nos quais a computação interage e influencia os processos físicos, e vice-versa, tornando-os mais robustos e acrescentando-lhes novas competências. Desta forma, é possível fazer ajustes nos equipamentos sem ter de parar a produção. Nos últimos anos, as aplicações dos CPS já têm sido visíveis, principalmente em áreas como o transporte, casas inteligentes, cirurgia robótica e aviação (10).

De um modo geral, um CPS consiste em dois principais componentes funcionais: a elevada conectividade, que assegura a informação em tempo real recolhida da dimensão física e a respetiva resposta proveniente da dimensão digital (ciberespaço); e a gestão inteligente da *data*, a sua análise e a capacidade computacional que constitui o ciberespaço. A dimensão virtual atua como o centro da informação neste tipo de arquitetura. Durante os processos de produção, os dados relativos ao desempenho de cada aparelho são recolhidos e analisados em tempo real, capacitando os equipamentos com competências de auto-comparação, comparando o seu desempenho atual ao seu historial, e com funções de avaliação relativamente aos restantes elementos da linha de produção (12).

4.2 Big Data

Big Data (BD) é um termo que se refere a métodos de processar grandes quantidades de dados, muitas das vezes heterogêneos entre si, e que inclui a sua recolha, transferência, armazenamento, tratamento, análise, pesquisa, visualização, segurança e privacidade. A BD é, geralmente, definida como a quantidade de informação que transcende a capacidade de um computador comum a processar num período de tempo aceitável (13).

A abundância de informação recolhida numa fábrica possibilita a otimização dos processos. A análise de *data* pode ser dividida em três categorias distintas: descritiva; preditiva; e prospetiva. A análise descritiva relata o atual ponto de situação e auxilia no diagnóstico de problemas. A análise preditiva utiliza padrões passados para prever eventos futuros, presumindo que o que

aconteceu no passado irá acontecer de forma igual ou semelhante no futuro. Já a análise perspectiva diz respeito aos mecanismos de tomada de decisão, procurando o plano de ação ideal e com o menor custo (14).

Derivado da exigência associada ao armazenamento e tratamento destas grandes quantidades de informação, surge a necessidade de criação de recursos que permitam às empresas aceder à *data* sem terem que despende de muito espaço físico de armazenamento nas suas instalações. É então criada a *Cloud*, que proporciona uma computação em nuvem, e que consiste num sistema informático no qual os dados recolhidos por sensores são transferidos e armazenados num circuito de servidores especializados que permite o acesso à informação remotamente (15). A *Cloud* viabiliza, ainda, a coordenação do sistema, através da distribuição e partilha de *data*, extensão adaptável, modularização e harmonização de sistemas. Assim, a computação em nuvem é, também, uma ferramenta indispensável para que as empresas possam tomar decisões informadas de forma descentralizada, uma vez que é possível aceder aos dados em qualquer parte do mundo, via internet (4).

4.3 Internet of Things

O termo *Internet of Things* (IoT) descreve a interconexão dos objetos, ou “coisas”, do dia-a-dia que são equipados com inteligência omnipresente. A IoT traz um aumento da universalidade da internet, ao interligar objetos comuns e conectá-los através de sistemas incorporados, o que resulta numa rede de dispositivos capazes de comunicar com pessoas e também com outros dispositivos (16). Esta tecnologia é, assim, uma ferramenta essencial na I4.0, ao tornar objetos estáticos em componentes dinâmicos com funções de comunicação, deteção de sinais, processamento e geração de dados (17).

A IoT usa um sistema de identificação e rastreamento de ondas de rádio chamado *Radio Frequency Identification* (RFID). Este sistema consiste na geração de etiquetas RFID que são integradas nos objetos que se tenciona conectar, sendo estes, assim, inseridos num circuito interligado que armazena informação, e onde existe uma antena emissora de sinais. Existem dois tipos de etiquetas RFID: ativas e passivas. As ativas possuem uma bateria e podem funcionar de forma autónoma, sendo maiores e mais caras. As passivas só são acionadas quando recebem ondas de rádio, têm um tempo de vida teoricamente ilimitado, são mais leves, pequenas e baratas. O tamanho destas etiquetas RFID pode ser ajustável à dimensão do objeto

ao qual se destinam, podendo medir poucos milímetros, o que possibilita o seu uso em praticamente todos os objetos do cotidiano (18).

As áreas de aplicação da IoT são tão numerosas como diversas, dado que as soluções tecnológicas estão progressivamente a estender-se a praticamente todas os aspetos do quotidiano. A área mais proeminente e aquela onde a IoT irá causar um maior impacto é, seguramente, a Indústria, sendo possível interligar todas as partes intervenientes dos processos, fazer uma gestão informada dos mesmos, e desenvolver sistemas de produção inteligentes e locais de construção totalmente interconectados (17).

4.4 Digital Twin

O conceito de um ambiente digital que espelha e simula o mundo real é chamado *Digital Twin* (DT). Em termos de produção, o DT consiste numa representação virtual de todo o sistema de fabrico que tem a capacidade de realizar diferentes simulações e cuja característica principal é a sincronização entre o ambiente real e virtual. Isto é possível graças à quantidade de *data* que é recolhida, a aparelhos inteligentes, a modelos matemáticos e à formulação de dados em tempo real (19).

Os DT têm a capacidade de originar informação instantaneamente acerca das operações dos equipamentos e parâmetros do processo de fabrico, podendo estas ser baseadas em simulações realizadas em tempo real ou no histórico do desempenho do sistema. Nos sistemas de produção da Indústria 4.0, esta tecnologia permite prever e otimizar o desempenho do sistema a cada fase do ciclo de produção, em tempo real (20).

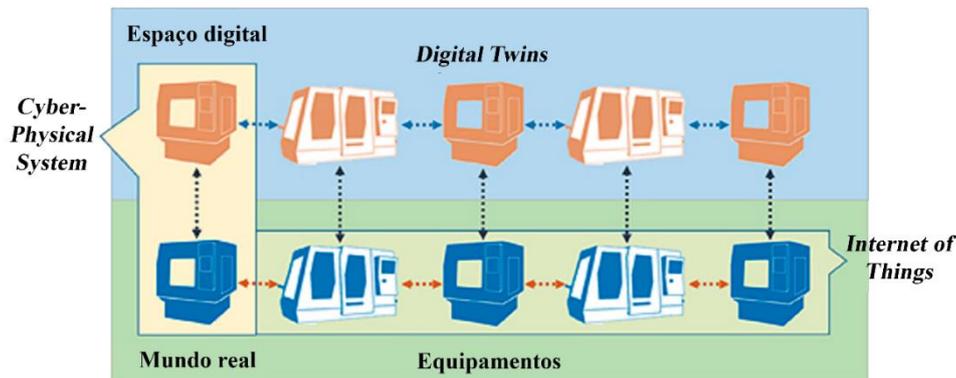


Figura 2 – Integração do *Cyber-Physical System*, *Digital Twins* e *Internet of Things*. Um CPS é caracterizado pelo conjunto dos equipamentos e dos seus DT, enquanto que a IoT está limitada aos objetos do mundo real. [Adaptado de (21)]

4.5 Realidade Virtual e Realidade Aumentada

De um modo geral, a Realidade Virtual (RV) define-se como a aplicação de tecnologia computacional para conceber um ambiente virtual interativo, que permite ao utilizador controlar tanto o objeto, como todo o panorama virtual, em tempo real. A Realidade Aumentada (RA) utiliza técnicas que incorporam objetos virtuais em três dimensões a coexistir e interagir com o ambiente real em tempo real, permitindo ao utilizador interagir com estes num ambiente realístico, aumentando a facilidade de interatividade (22). Estas tecnologias formam uma parte integral da Indústria 4.0, auxiliando as empresas a enfrentar desafios relativos à complexidade dos ambientes físicos de produção e mudanças dos requerimentos dos clientes e fornecedores (11).

Uma das principais aplicações destas tecnologias está na montagem de um sistema de produção. Este tipo de operações pode ser muito dispendioso a nível de tempo e custo no ciclo de desenvolvimento do produto. Geralmente, são usados esquemas e protótipos a duas dimensões para delinear o plano de montagem do sistema, assim como para treinar os operadores a montá-lo. Contudo, o planeamento sequencial de montagem torna-se mais difícil à medida que a complexidade do sistema aumenta. Assim, a RV e a RA fornecem uma solução eficiente, ao

conceber um ambiente digital isento de risco com dispositivos avançados de entrada e saída, através dos quais os operadores podem treinar a montagem do sistema, atenuando a lacuna entre o mundo físico e virtual, e aumentando a segurança e produtividade (23). Outras mais-valias da RV e RA passam pelo controlo da planta de produção, diagnóstico de erros, gestão de *stocks*, manutenção remota, segurança e proteção do sistema de produção, desenho do produto e sua reconfiguração e a disponibilização de *data* requerida, tanto a nível operacional como empresarial (11).

4.6 Inteligência Artificial

A Inteligência Artificial (IA) é um sistema capaz de raciocinar de uma forma muito próxima à humana, de acordo com seis princípios essenciais: processamento de linguagem natural, representação de conhecimento, raciocínio automatizado, aprendizagem de máquinas, visão computacional e visão robótica (24). A engenharia informática conseguiu conceber equipamentos dotados de pensamento crítico auxiliado pela programação. Devido ao crescente aumento da quantidade de informação, os *robots* dotados de IA tornam-se cada vez mais fiáveis. Estes já vão sendo usados pela indústria farmacêutica (IF), com o intuito de reduzir o tempo necessário a melhorar o desempenho da produção e a desenvolver novos produtos e, conseqüentemente, baixam os custos, tanto para o fabricante, como para o cliente final (25).

A IA é uma mais-valia na configuração da cadeia de distribuição, ao auxiliar na disposição da fábrica e avaliação da mesma, na gestão de compras e fornecimentos inteligentes e na análise de risco da cadeia de distribuição. Em termos da planificação e gestão do processo de fabrico, permite a implementação de aparelhos inteligentes, alocação de recursos automatizada e agendada e, ainda, aplicações de vários agentes nos sistemas de fabrico. Na gestão de qualidade, pode detetar anomalias na montagem dos equipamentos, assim como na qualidade do produto (24).

Aliada ao CPS, IoT, BD e computação em *Cloud*, a Inteligência Artificial tem a capacidade de transformar o ambiente de produção num sistema auto-consciente, auto-adaptativo, preditivo, proativo e prescritivo. A conexão entre estas tecnologias permite que o processo de tomada de decisões seja mais rápido e menos dependente da ação humana, resultando numa menor margem para erro, num menor custo e, conseqüentemente, num aumento da produtividade (26).

4.7 Impressão 3D

A Impressão 3D (3DP) é o método que permite criar objetos em três dimensões através de modelos digitais. O objeto ganha forma ao serem depositados os materiais em camadas sucessivas, o que possibilita o fabrico de objetos geometricamente diversos. Este processo camada a camada é também frequentemente designado por fabrico aditivo, prototipagem rápida ou fabrico de formas livres sólidas (27).

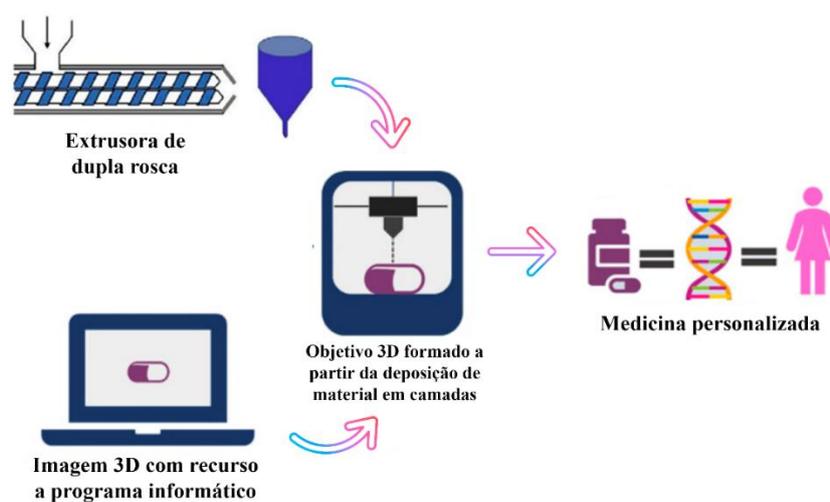


Figura 3 – Medicina personalizada utilizando a impressão 3D. [Adaptado de (28)]

Face às vantagens comparativamente às tecnologias convencionais, incluindo a adaptação e personalização de fármacos com doses ajustadas, a habilidade para produzir formas farmacêuticas sólidas complexas com alta precisão, e o fabrico baseado na procura e no custo-efetividade, a aplicação dos métodos de 3DP na produção de fármacos tem ganho bastante destaque nos últimos anos. Alguns sistemas de libertação de fármacos já foram desenvolvidos aplicando a tecnologia 3DP, tais como sistemas de libertação controlada oral, *microchips*, implantes, comprimidos, comprimidos de libertação imediata e formas farmacêuticas com várias fases de libertação. A impressão 3D facilita a produção de pequenos lotes de fármacos, com dosagens, tamanhos e formas de libertação personalizadas, contribuindo para evitar efeitos

adversos indevidos, corrigir regimes terapêuticos e obter perfis de libertação personalizados (29).

Devido à maior liberdade de *design* que permite que a construção do objeto impresso, ainda que complexo, seja feita numa só peça, reduzem-se os custos de montagem, de produção e de armazenamento. Num futuro próximo, o 3DP pode ser alargado a todo o processo de desenvolvimento de fármacos, desde o desenvolvimento pré-clínico, aos ensaios clínicos e até à primeira linha de cuidados médicos (30).

5 Indústria Farmacêutica 4.0

A indústria farmacêutica tem uma necessidade permanente de inovação. Seja pela competitividade do setor, pela investigação constante para o surgimento de novos fármacos, pelo tempo limitado de duração das patentes ou pela tentativa contínua de melhorar os medicamentos já existentes e seus os processos de produção: pode afirmar-se que inovação é sinónimo de vantagem (31).

Embora possamos concordar que os fármacos atualmente no mercado são seguros, eficazes e de alta qualidade, existem algumas dúvidas no que diz respeito à eficiência dos recursos gastos no desenvolvimento de todo o ciclo de vida do medicamento (32). Vários estudos já tentaram estimar os custos totais do desenvolvimento de um novo fármaco, contudo os valores oscilam bastante, pois as diferentes estimativas baseiam-se em diferentes variáveis. Ainda assim, estima-se que o custo do desenvolvimento, na sua totalidade, varie entre 161 milhões de dólares e mais de 2 bilhões de dólares (33). Para além desta despesa, outro fator crítico é o período de tempo entre os estudos pré-clínicos e a aprovação do fármaco, que ronda os 12 anos (34).

Atualmente, as grandes farmacêuticas deparam-se com uma escassez de processos otimizados e competitivos, dado que as suas principais fontes de rendimento, os medicamentos protegidos por patentes, se vão acabando. Como consequência, aumenta a competitividade no mercado dos genéricos e biossimilares, destacando-se quem implementar as tecnologias da I4.0, de modo a garantir processos mais robustos, ágeis e rentáveis. Enquanto que no passado era possível obter grandes margens de lucro sem condições ótimas do produto, o paradigma está a mudar com o surgimento da 4RI (35).

O *International Council for Harmonisation (ICH)* é uma iniciativa conjunta das autoridades reguladoras e da IF que visa "*garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos e registados da maneira mais eficiente em termos de recursos*" (36). Com as tecnologias da I4.0 ao dispor, os requisitos regulatórios tornam-se mais exigentes. No entanto, atualmente a IF não se encontra no seu potencial máximo, havendo grande margem para melhoria, principalmente no que diz respeito à transparência e robustez dos processos (35). A aplicação dos conceitos da I4.0 surge como a evolução ótima e lógica para o cumprimento destas *guidelines*. As novas tecnologias permitem medir certas variáveis dos processos que outrora eram difíceis de determinar, recolhendo enormes quantidades de *data*, usando ferramentas capazes de realizar análises preditivas, autorregulações, prevenção de erros,

minimização do tempo despendido na montagem e alteração do sistema de produção, e construção de algoritmos que facilitam a tomada de decisões. Tudo isto permite conceber, assim, um sistema holístico, interconectado, altamente flexível e reconfigurável, produzindo de um modo mais eficiente e lucrativo (37). A exploração e implementação das tecnologias emergentes da I4.0 na IF permitem a criação de valor sustentável, tornando a IF mais ágil, inteligente e personalizada. A longo prazo, esta transformação viabiliza a obtenção de vantagens competitivas económicas consideráveis por parte das empresas farmacêuticas (15).

A Sociedade Internacional de Engenharia Farmacêutica (ISPE), uma organização sem fins lucrativos cuja missão é *“unir o conhecimento farmacêutico para proporcionar inovação a nível da produção e das cadeias de distribuição, excelência operacional e conhecimento regulatório com vista a melhorar os esforços da indústria em desenvolver, produzir e fornecer eficazmente medicamentos de alta qualidade aos doentes”* introduziu o conceito Pharma 4.0 em 2017 (38). Posteriormente, o *Special Interest Group* (SIG) foi criado pela ISPE com o intuito de apresentar um modelo operativo que permitisse implementar os conceitos da Pharma 4.0. Assim, pode dizer-se que a ISPE reconheceu a necessidade de modernizar a IF (39).

5.1 Produção Contínua

Uma das inovações sugeridas é a substituição da tradicional produção em lote pela produção contínua. Na primeira, as matérias-primas são inseridas no começo do processo e o produto final só é libertado após a última etapa do procedimento, tratando-se de uma metodologia demorada (32). Neste tipo de produção, as substâncias resultantes das etapas intermédias são, geralmente, avaliadas paralelamente à linha de produção e armazenadas antes de seguirem para a próxima fase do processo. No entanto, se não satisfizerem os requisitos de qualidade, podem ser descartadas ou, sob certas circunstâncias, reprocessadas antes de avançarem para a próxima fase do processo de produção (40).

Por outro lado, na produção contínua, as matérias-primas vão sendo continuamente inseridas e o produto final vai sendo retirado, ao longo da duração de todo o processo. A produção contínua possibilita a ocupação de menor espaço das instalações, tornando o desenho da fábrica flexível e reconfigurável, sem necessidade de realização de estudos de *scale up*, visto que os equipamentos podem ser adaptados a qualquer escala de produção. Para além disto, ao adotar a produção contínua elimina-se o período de tempo em que os produtos intermédios estão

armazenados à espera de avançar para as fases seguintes do procedimento, não tendo este tempo de espera qualquer valor acrescentado. Nesta nova forma de produzir, as substâncias intermédias seguem diretamente para as etapas seguintes do processo de fabrico, uma vez que são testadas em tempo real utilizando a *Process Analytical Technology* (PAT), contribuindo para a redução do tempo consumido nesse tipo de operações (32).

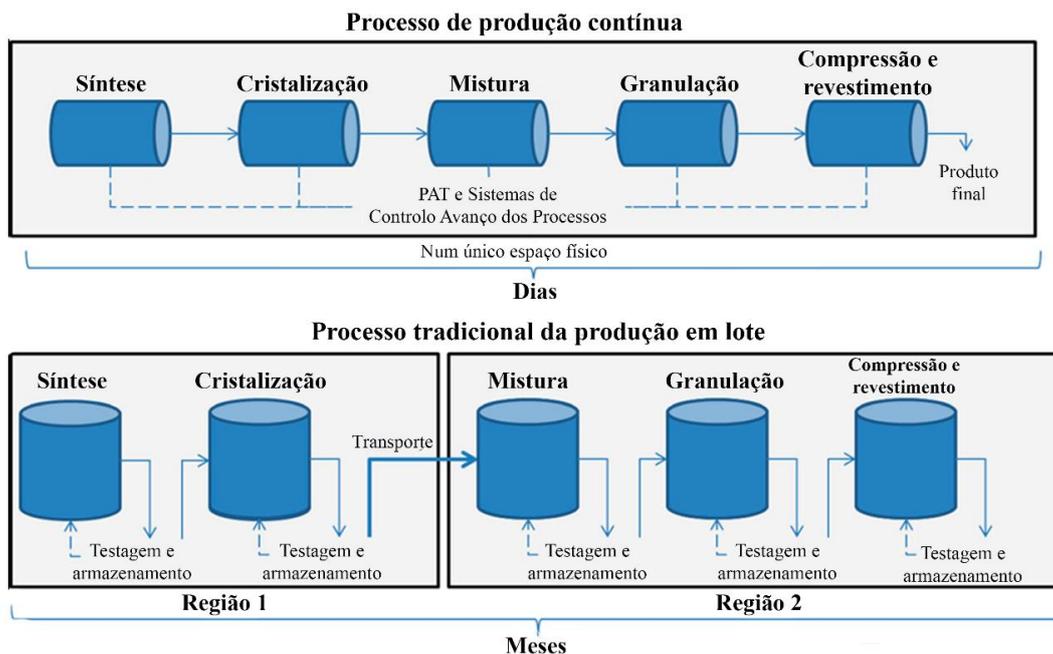


Figura 4 – Produção contínua versus produção em lote. Exemplo conceptual de um procedimento de produção de comprimidos revestidos. [Adaptado de (32)]

A produção contínua exige que todo o processo seja concebido como um único sistema. É, então, necessário um conhecimento profundo do processo, inclusive das diferentes associações entre os elementos do mesmo, que pode ser adquirido através do uso de conceitos como a *Quality by Design* (QbD). Este conceito implica a definição do *quality target drug product profile* (QTPP), que estabelece os atributos críticos de qualidade (CQAs) do fármaco (por exemplo, a concentração de substância ativa, o pH ou a humidade). Estando os CQAs identificados, os parâmetros críticos do processo (CPPs) (como por exemplo, a taxa de entrada de excipientes sólidos e de excipientes líquidos, ou a velocidade de mistura) e os atributos críticos da matéria (CMAs) (o tamanho e forma das partículas, ou as propriedades eletrostáticas, por exemplo) são identificados, e a relação entre todas estas variáveis é esclarecida pelo *design*

of experiments (DoE) (41). O conhecimento profundo do processo conduz ao desenvolvimento de uma estratégia de controlo para garantir que os CMAs e CPPs estão dentro dos limites definidos pelo *Design Space* (DS), assegurando a qualidade do produto final. Esta monitorização do processo em tempo real, e a garantia de qualidade ao longo do processo, possibilita a introdução de *real-time release testing* (RTRT) do produto final. Do ponto de vista regulatório, a definição de um DS também é vantajosa, uma vez que se se modificarem as condições de fabrico de um fármaco, mantendo-se todas as variáveis dentro dos limites do DS, esta não é considerada uma mudança do processo e não requer uma alteração pós-aprovação junto das entidades reguladoras (42).

Muitos dos processos na produção de fármacos envolvem equipamentos com mobilidade e/ou equipamentos com vibrações muito fortes e, para além disto, o espaço disponível para colocar um sistema de análise é bastante reduzido. Assim, surge a necessidade de utilizar espectrómetros pequenos e portáteis, de preferência com bateria própria e capazes de comunicar com o resto do sistema. Desta necessidade, surge a utilização de espectrómetros de infravermelho próximo (NIR) como parte integrante da PAT. As vantagens da espectroscopia NIR começam, desde logo, pelo auxílio na identificação das matérias-primas que chegam dos fornecedores e de substâncias transferidas internamente como, por exemplo, substâncias ativas produzidas noutras instalações. Processos de identificação que outrora eram levados a cabo em laboratórios, através de cromatografias líquidas, passam a realizar-se no próprio armazém sem ter que manusear as matérias-primas, ou seja, através das embalagens (43).

Tomemos como exemplo, a produção de comprimidos revestidos. A fase de mistura é um parâmetro crítico do processo, uma vez que tem um impacto direto na qualidade e homogeneidade do produto final. A mistura é condicionada, não só pelas propriedades físicas dos pós (como o tamanho, forma e densidade das partículas), mas também por características do processo (como o tamanho, forma e grau de enchimento do misturador, e tempo de mistura). A possibilidade de monitorizar o processo de mistura em tempo real e de forma não invasiva é uma das razões para a aplicação da PAT. A espectroscopia de NIR é uma das técnicas de análise mais usadas, uma vez que é capaz de transmitir informação relativamente a características físicas e químicas (43,44). De forma semelhante, a espectroscopia de NIR é uma técnica bastante vantajosa de se aplicar nas etapas seguintes do processo de produção, isto é, na granulação, calibração, compressão, revestimento, e até na avaliação do produto final, ao permitir avaliar

extensivamente as características físicas e químicas durante os processos, ocupando um espaço muito reduzido na linha de produção e realizando uma análise à distância, não invasiva (42).

Neste novo paradigma de produção, ao não ser possível retroceder no procedimento, os produtos intermédios devem ser confiáveis e com características aceitáveis, exigindo-se um modelo superior de conceção e controlo de todo o processo, o modelo operacional Pharma 4.0 (32).

5.2 Modelo Operacional Pharma 4.0

Os elementos basilares do modelo operacional Pharma 4.0 são os recursos (pessoal especializado, equipamentos, ferramentas e produtos farmacêuticos), sistemas informáticos (integrados na cadeia de valor, com capacidade de receber, processar e fornecer grandes quantidades de informação), organização e processos (estabelecendo estratégias de controlo e gestão do ciclo de vida do medicamento) e o conjunto de valores (instituinto uma cultura de cooperação, implementação de novas tecnologias e ambição de obtenção de fármacos de alta qualidade)(45). O principal objetivo deste modelo é desenvolver um sistema que permita otimizar os processos de produção da IF, assistir a tomada de decisões, cumprir os requisitos regulatórios, proporcionar melhores condições de trabalho para os colaboradores e estabelecer um controlo holístico de todo o ciclo de vida do medicamento, tendo por base o uso das tecnologias da I4.0 (46).

O modelo operacional Pharma 4.0 é baseado na maturidade digital e na integridade da *data*. A estratégia de controlo explicada na ICH Q10 descreve um modelo que permite uma gestão eficaz da qualidade para a IF, denominado *Pharmaceutical Quality System* (PQS), e que permite atingir um estado de controlo avançado dos processos (APC). Este sistema de qualidade atravessa todo o ciclo de vida do medicamento, no qual o desenvolvimento farmacêutico, o controlo da produção e da submissão, e a descontinuação do medicamento são integrados. A ICH Q10 define os atributos críticos da matéria-prima, os CQAs e os CPPs, como elementos fundamentais para o sucesso da produção (47). Estas propriedades são monitorizadas por sistemas que avaliam a qualidade do produto e o desempenho do processo para detetar valores ou características que se desviem da média ou se encontrem fora do intervalo das especificações requeridas. A gestão de conhecimento e a incorporação de sistemas computacionais resultam

num processo holístico, abrindo portas para a integração de dados da *Big Data* e abordagens detalhadas que orientam a tomada de decisões (48).

De forma a alcançar a plenitude do modelo pretendida, as empresas deverão dedicar-se a incorporar elementos do modelo (recursos, sistemas informáticos, organização e processos, e cultura) durante as fases de desenvolvimento do mesmo. Esta incorporação e adoção de estratégias de controlo baseadas no modelo requer que haja boa gestão da *data* e da infraestrutura, um conjunto de competências diversificado, e formas de pensar diferentes. A modulação do processo exige que as organizações se distanciem das decisões tomadas tradicionalmente, baseadas em informação limitada, e passem a tomar decisões com base na associação de múltiplas variáveis (49).

Desenvolver o modelo operacional Pharma 4.0 requer que os programadores, engenheiros e operadores visualizem o processo de fabrico como um sistema que pode operar em várias circunstâncias, gerando uma diversidade de resultados enorme e, dentro dos limites do sistema de fabrico, estes processos podem manifestar infinitas possibilidades. Adicionalmente, em processos mais complexos, uma abordagem redutora, que procure estabelecer relações causais de um para um, não é realisticamente possível, dado que cada resultado é influenciado por inúmeras variáveis (50). Ao embarcar nesta jornada, as empresas têm de estar cientes de que a modulação não é uma tarefa única, mas sim uma disciplina, e que, na maioria dos casos, os modelos vão continuar a aperfeiçoar-se ao longo do processo. Contruir modelos para controlar o processo e as decisões de qualidade é complexo, exige tempo, dedicação e equipas multidisciplinares que comuniquem de forma eficiente entre si. Diferentes intervenientes, de diferentes contextos e áreas de especialidade, deverão alinhar as bases dos conceitos, do processo e da estratégia em conjunto, prevenindo falhas de comunicação (49).

Parte da missão do SIG passa por ajudar a desenvolver um modelo de excelência específico para a IF, baseado nos quatro elementos do modelo operacional Pharma 4.0: recursos; sistemas informáticos; organização e processos; e cultura. No entanto, a modulação só é possível alcançado um nível satisfatório de maturidade digital e integridade da *data* (51).

5.2.1 Maturidade Digital

A maturidade digital de uma empresa define a sua capacidade de operar e tirar o melhor proveito da Pharma 4.0, sendo assim considerada um fator facilitador da inovação. Com o intuito de auxiliar as entidades do setor, o SIG desenvolveu um modelo que permite às farmacêuticas determinar e avaliar o seu grau de plenitude digital, que funções das estratégias de controlo são suscetíveis de aplicar, e qual o rumo a tomar para atingir potencialidades superiores (52). De um modo geral, podem ser distinguidos seis patamares de maturidade digital:

1. Informatização – o primeiro grau de maturidade digital consiste no uso de dispositivos informatizados isolados uns dos outros, de modo a automatizar processos manuais simples, especialmente tarefas repetitivas. Ainda que a tecnologia esteja presente em todas as farmacêuticas, ainda é possível encontrar equipamentos que não possuem interface digital e são operados manualmente;
2. Conectividade – esta etapa caracteriza-se pela substituição das tecnologias isoladas por elementos conectados entre si. A conectividade, alcançada com a ajuda das TIC, permite que, por exemplo, quando uma formulação é desenvolvida, a sua *data* possa ser enviada para a linha de produção e os procedimentos sejam postos em prática de forma rápida, e assim que estes forem implementados, a confirmação pode ser dada em tempo real. Este é um requisito fundamental para a implementação da IoT, dado que existe ligação dos diferentes componentes;
3. Visibilidade – nesta fase, os fabricantes começam a notar progressos consideráveis. O uso de sensores possibilita a recolha de *data* durante todo o processo, em tempo real, que pode ser transmitida através de toda a empresa. Assim, é possível manter um modelo digital da fábrica atualizado permanentemente. Este modelo é referido como a sombra digital, que viabiliza saber o que está a acontecer na empresa em qualquer momento, fornecendo bases para a tomada de decisões mais informada. Criar esta sombra digital é um grande desafio para as farmacêuticas, por diversos motivos. Em alguns casos, a *data* é mantida em locais descentralizados, noutros, pouca ou nenhuma *data* é recolhida em operações logísticas ou serviços e, em muitas situações, esta informação só está disponível para um número reduzido de pessoas que compreende e domina os sistemas. De forma a tornar as empresas mais ágeis e inteligentes, a recolha de *data* tem de ser transversal a toda a cadeia de valor. Exemplificando uma das vantagens, é possível

determinar variações das datas de entrega das matérias-primas, causadas por um determinado problema, através de indicadores-chave de desempenho (KPIs) em tempo real, permitindo ajustar a produção e manter todos os intervenientes informados;

4. **Transparência** – enquanto na etapa da visibilidade é possível saber o que está a acontecer na empresa em qualquer momento, a fase da transparência proporciona às empresas compreender as razões pelas quais algo está a acontecer, através de análises da raiz do problema. É concebida informação, cuja contextualização permite dar às farmacêuticas o devido suporte para a tomada de decisões complexas. A *Big Data* é uma ferramenta fulcral nesta etapa, podendo, por exemplo, realizar análises de *data* aleatórias, de modo a desvendar correlações na sombra digital da empresa. Esta transparência relativa às interações pode ser usada, por exemplo, na monitorização das condições das máquinas e equipamentos, assim como na procura de soluções e oportunidades de aperfeiçoamento que outrora não eram perceptíveis;
5. **Previsibilidade** – tendo por base a transparência, esta fase capacita o sistema de competências preditivas. Alcançando este grau de maturidade digital, a empresa consegue simular vários cenários futuros e identificar os mais prováveis. Assim, as farmacêuticas conseguem antecipar futuros acontecimentos e implementar medidas apropriadas atempadamente. Esta antecipação permite reduzir o número de eventualidades causadas por, por exemplo, perturbações no transporte de produtos, dando margem para trocar de transportador sem comprometer o rendimento. A capacidade preditiva de uma empresa depende muito da base em que é assente. Isto é, uma sombra digital bem estruturada combinada com o conhecimento de correlações relevantes irá garantir que, tanto as previsões, como as recomendações feitas, serão de alta qualidade;
6. **Adaptabilidade** – esta é a fase de excelência digital. Neste grau de digitalização, as empresas são capazes de antecipar acontecimentos e delegar certas decisões aos sistemas informáticos, adaptando-os às mudanças do meio empresarial, corrigindo problemas rapidamente sem necessitarem de qualquer tipo de intervenção humana, com o contributo da IA. O nível de adaptabilidade depende da complexidade das decisões a tomar e da relação custo-benefício, sendo aconselhável apenas automatizar processos isolados. Aprovações ou admissões automáticas para clientes e fornecedores podem constituir riscos, se, por exemplo, for alterada a sequência planeada de procedimentos

devido a falhas de equipamentos ou atrasos nas entregas. A plenitude da adaptabilidade é atingida quando uma empresa pode usar *data* proveniente da sua sombra digital para tomar decisões com os melhores resultados no menor espaço de tempo possível para implementar as respetivas intervenções automaticamente, isto é, sem assistência humana (53).

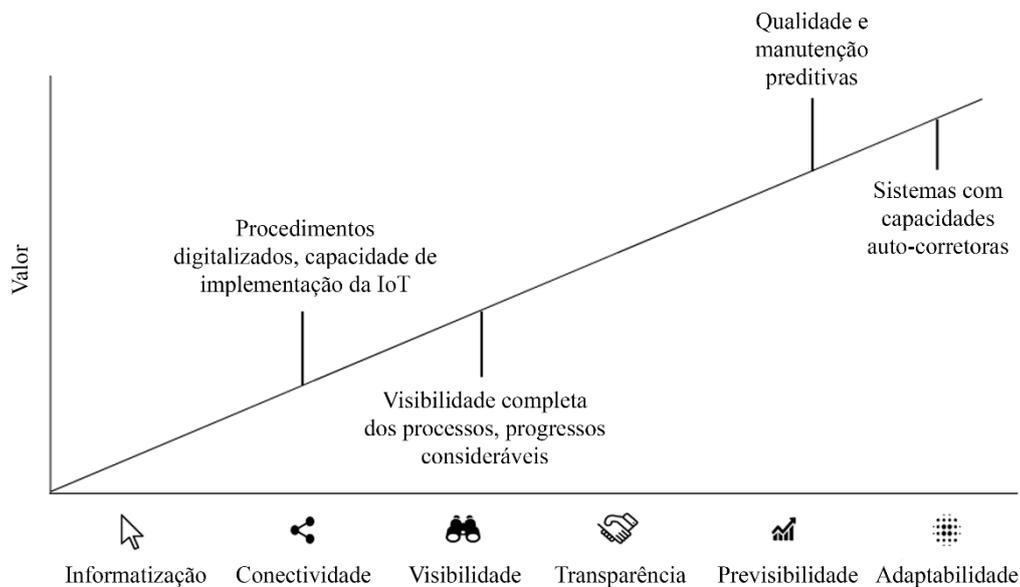


Figura 5 – Etapas da maturidade digital. [Adaptado (51)]

5.2.2 Integridade da Data

A integridade da *data* é um fator impulsionador da transição para a Pharma 4.0, sendo mutuamente um dos aspetos que mais irá beneficiar com a implementação do modelo operacional Pharma 4.0. Estando intrinsecamente ligado à maturidade digital, este conceito refere-se à plenitude, consistência e precisão da *data*, devendo esta reunir estas condições, sendo legível e registada de um modo contínuo, genuíno e preciso (54).

O desempenho dos processos ao longo do ciclo de vida do medicamento depende da capacidade estrutural das organizações (46). Se parte da empresa está descentralizada, por exemplo, em fábricas remotas, há uma grande probabilidade de os sistemas de informação serem geridos numa cultura em que cada parte da empresa defende os interesses da sua própria filial. Se se

pretende implementar uma estratégia de controlo ampla, é necessário estabelecer uma estrutura que permita conectar todas as partes integrantes durante a conceção, concretização e gestão dessa estratégia de controlo (52).

A documentação na indústria farmacêutica é muitas vezes feita em suporte de papel, o que faz com que esteja sujeita a erros. Durante os processos, os operadores vão registando os estados, horários da produção, e informação dos lotes em formulários escritos à mão (55). Estes documentos são suscetíveis a falhas de transcrição e são difíceis de referenciar, sendo muitas vezes preenchidos no final dos processos, em tarefas que requerem bastante mão-de-obra. Adicionalmente, a ausência de uma uniformização eficaz dos registos gera, repetidamente, perdas de informação entre pesquisa, validação e fases de produção, impedindo, assim, o progresso (56).

A mudança de paradigma começa com um planeamento eficaz da utilização dos recursos da fábrica, em que cada sistema que controla os processos de produção deverá basear-se num *software* bem estruturado, documentado e autenticado (52). A integridade da *data* é muito mais do que assegurar o registo das monitorizações, é garantir a qualidade da *data*, na quantidade ideal, abrangendo todo o ciclo de vida do produto (39).

5.2.3 Controlo Avançado dos Processos

As estratégias de APC são delineadas de forma a proporcionar às empresas uma visibilidade e compreensão, em tempo real, de comportamentos atípicos dos processos, com a finalidade de os corrigir atempadamente, assim como garantir que todas as etapas são realizadas na sua máxima capacidade (49). Estas são geralmente desenvolvidas, e inicialmente implementadas, na produção de fármacos para ensaios clínicos, podendo posteriormente ser aprimoradas para permitir o seu uso na produção comercial, à medida que se ganha mais conhecimento. No percurso, podem ser feitas alterações, como incluir critérios de aceitação, novas metodologias ou mudar os pontos de controlo, servindo como exemplo, a introdução de RTRT (57).

O êxito do APC depende, invariavelmente, da maturidade digital da empresa que o desenvolve e da integridade da sua *data* (46). Para serem bem sucedidas, as farmacêuticas devem dedicar-se ao aperfeiçoamento das estratégias de controlo ao longo do ciclo de vida do medicamento, por exemplo, reagindo às tendências da *data* ou fazendo uma monitorização contínua dos

processos. Podem, também, ser desenvolvidas diferentes estratégias de controlo para o mesmo produto. Isto é especialmente relevante quando diferentes filiais usam equipamentos distintos ou têm exigências comerciais heterogéneas, por exemplo, por questões de confidencialidade ou capacidades desiguais dos fornecedores nos diferentes locais (57).

O APC permite desenvolver um algoritmo que usa as tendências de falhas dos equipamentos para prever falhas semelhantes futuras, realizando uma manutenção preditiva. Esta tecnologia utiliza informação acerca do estado do processo e dos equipamentos para antever quando um equipamento ou um componente específico do equipamento poderá precisar de manutenção, e simultaneamente usa esta informação para melhorar os procedimentos de manutenção. O objetivo é desenvolver um indicador que permita às indústrias prever falhas futuras dos seus equipamentos, assim como um horizonte temporal estimado para que estas ocorram, estipulando um nível de confiança da previsão. Isto pode significar prever e evitar paragens da produção não planeadas e/ou flexibilizar tais paragens, ao substituir os planeamentos por previsões. A manutenção preditiva destaca-se graças ao grande prejuízo que resulta da paragem dos equipamentos para manutenção, tanto em rendimento dos equipamentos, como em termos do tempo de produção que é perdido (58).

Outra ferramenta que o APC proporciona é o cálculo da eficiência global dos equipamentos (OEE). Esta é uma métrica do desempenho do sistema de produção que incorpora medições da disponibilidade, desempenho e qualidade dos equipamentos. O seu uso proporciona às empresas uma perspetiva geral da produtividade, e de como um equipamento, um sistema de produção ou uma instalação inteira, está a operar. São considerados seis estados distintos dos equipamentos: estado não regular (em períodos de férias, instalação ou desinstalação da linha de produção, descontinuação da produção ou treino dos operários); período de paragem não programado (por reparações ou escassez de matérias-primas); período de paragem programado (devido ao reabastecimento de matérias-primas, manutenção ou configuração dos equipamentos); período de manobra (em que se testam processos, *softwares* e outro tipo de experiências); estado produtivo (em que há produção normal); e estado de repouso (quando não há operadores, produto, ou ferramentas de suporte). Especificar estes estados irá proporcionar métricas mais fidedignas para que o OEE seja mais robusto, evitando, por exemplo, que se presuma que um sistema é pouco produtivo, quando na realidade este se encontra em período de paragem programada e não tem qualquer problema na sua *performance* (59).

As rápidas descobertas científicas a que assistimos atualmente fazem com que haja menos tempo para o desenvolvimento de fármacos com qualidade assegurada. Esta exigência de aceleração dos processos combinada com as tecnologias emergentes da I4.0, resultam numa espécie de apelo para que a indústria farmacêutica e as entidades reguladoras adotem o modelo operacional Pharma 4.0, aumentando a fiabilidade dos fármacos e a qualidade das cadeias de distribuição (49).

5.2.4 ICH Q12 como Impulsionadora da Pharma 4.0

A ICH Q12 é uma resposta a esse apelo. Esta *guideline* defende que “*uma abordagem harmonizada para a gestão do ciclo de vida produtos farmacêuticos beneficiará os doentes, a indústria e as autoridades reguladoras, ao promover inovação e melhoria contínua no setor farmacêutico, reforçando a garantia de qualidade e aumentando o fornecimento de produtos farmacêuticos no mercado*”. Neste documento são apresentadas estratégias e protocolos de gestão das alterações pós-aprovação dos fármacos, são identificadas as condições fundamentais que asseguram qualidade dos mesmos e, ainda, um plano de gestão holístico do ciclo de vida dos produtos farmacêuticos. Adicionalmente, são dadas noções relativamente ao PQS, ao modo como a ICH Q10 impulsionou a Q12, à relação entre a indústria e as entidades reguladoras, e às alterações pós-aprovação para produtos comercializados (60).

As empresas da IF são aconselhadas a comunicar atempada e frequentemente com as autoridades reguladoras, partilhando informação e conhecimento científico antes da alteração ou submissão de protocolos. Sem as ferramentas disponibilizadas pela ICH Q12, as farmacêuticas poderiam estar hesitantes em implementar o modelo operacional Pharma 4.0, devido às margens de tempo apertadas que têm para obter aprovação dos seus fármacos. Isto é particularmente verídico para as estratégias de APC, dado que estas incorporam modelos operacionais que requerem quantidades consideráveis de *data* e de algum tempo de aperfeiçoamento até estarem aptos para ser parte integrante da estratégia de controlo.

Assim, fica claro que a ICH Q12 pretende ser impulsionadora da transição para a Pharma 4.0, ajudando as empresas do setor a implementar técnicas de produção e modelos de gestão modernos, desenvolvendo estratégias de controlo avançado dos processos, com o intuito de aumentar a robustez de oferta aos doentes e garantindo produtos consistentemente de alta qualidade (49).

6 Conclusões

O progresso é, como sempre, inevitável. As inovações da Indústria 4.0 irão impulsionar uma mudança profunda no funcionamento de todas as indústrias, inclusive na farmacêutica. A digitalização, com a *Big Data*, *Cloud*, Inteligência Artificial, *Internet of Things*, conectividade integral e análise avançada de todas as etapas dos processos, é uma realidade que muito em breve se tornará a nova norma.

Nos últimos anos, têm sido feitos avanços consideráveis na ciência e engenharia que suportam a implementação do modelo operacional Pharma 4.0. Num futuro próximo, será possível obter sistemas verdadeiramente preditivos e adaptativos, que gerem os processos de fabrico de forma crítica com base nos modelos informáticos desenvolvidos. Partindo dos progressos já feitos, os trabalhos de investigação, pesquisa e desenvolvimento de novos e melhores modelos de controlo avançado dos processos deverão ser constantes, de modo a garantir qualidade, flexibilidade, transparência e eficiência em todo o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos.

Esta mudança de paradigma não será simples. Exigirá aos intervenientes da indústria farmacêutica um grande investimento, planeamento estratégico eficaz a curto, médio e longo prazo, a organização de equipas multidisciplinares, e o estabelecimento de uma cultura de cooperação entre a indústria e as entidades reguladoras. As bases para o sucesso da implementação da Pharma 4.0 já estão identificadas, resta agora que todos os intervenientes se apoiem mutuamente para dar este grande passo rumo ao desenvolvimento e modernização do setor farmacêutico.

Referências Bibliográficas

1. Soomro MA, Hizam M, Hanafiah B, Hizam-Hanafiah M, Abdullah L. Top-Down Orientation on Fourth Industrial Revolution: A Literature Review Generalist and Specialist Chief Executive Officers View project Industry 4.0 Readiness View project Top-Down Orientation on Fourth Industrial Revolution: A Literature Review. *Syst Rev Pharm* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 24];11. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/344841279>
2. Minero T AA. Pharma 4.0: a new perspective of opportunities and constraints. *Medic* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 18];26:19–24. Available from: www.lifebee.eu
3. Liao Y, Deschamps F, De Freitas E, Loures R, Felipe L, Ramos P. Past, present and future of Industry 4.0-a systematic literature review and research agenda proposal Past, present and future of Industry 4.0-a systematic literature review and research agenda proposal. *Int J Prod Res* [Internet]. 2017;55(12):3609–29. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tprs20>
4. Salvador J, Reis M, Silva D. A Antecipação do Futuro nos Contornos da Indústria 4.0: Tendências de Um Novo Mundo na Perspectiva Acadêmica Related papers IMPACT OS DA INDÚSTRIA 4.0 NA ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.... 2019;
5. Dalenogare LS, Benitez GB, Ayala NF, Frank AG. The expected contribution of Industry 4.0 technologies for industrial performance. *Int J Prod Econ* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 24];204:383–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2018.08.019>
6. The Fourth Industrial Revolution - LibGuides at Wilderness School [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: https://libguides.wilderness.com.au/Senior/Humanities/Society_Culture/FourthIndustrialRevolution?fbclid=IwAR1Xou_L5WzsY2S4weE39FpBBFzwZuU3bO2nJbJJXB9e0fEKBoiac9UsIfM
7. Nick G, Gallina V, Szaller Á, Várgedő T, Schumacher A. Industry 4.0 in Germany, Austria and Hungary: Interpretation, strategies and readiness models. In: 16th IMEKO TC10 Conference 2019 "Testing, Diagnostics and Inspection as a Comprehensive Value Chain for Quality and Safety"; 2019. p. 71–6.

8. Hitpass B, Astudillo H. Editorial: Industry 4.0 challenges for business process management and electronic-commerce [Internet]. Vol. 14, Journal of Theoretical and Applied Electronic Commerce Research. Universidad de Talca; 2019 [cited 2021 Mar 24]. p. I–III. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-18762019000100101&lng=es&nrm=iso&tlng=e
9. Oztemel E, Gursev S. Literature review of Industry 4.0 and related technologies. J Intell Manuf [Internet]. 2020;31:127–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10845-018-1433-8>
10. Wang L, Törngren M, Onori M. Current status and advancement of cyber-physical systems in manufacturing. J Manuf Syst [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 20];37:517–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmsy.2015.04.008>
11. Reinhardt IC, Oliveira JC, Ring DT. Industry 4.0 and the Future of the Pharmaceutical Industry. 2021;
12. Lee J, Bagheri B, Kao HA. A Cyber-Physical Systems architecture for Industry 4.0-based manufacturing systems. Manuf Lett [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 2];3:18–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mfglet.2014.12.001>
13. Xu L Da, Duan L. Big data for cyber physical systems in industry 4.0: a survey. Enterp Inf Syst. 2019;13(2):148–69.
14. Ciano MP, Dallasega P, Orzes G, Rossi T. One-to-one relationships between Industry 4.0 technologies and Lean Production techniques: a multiple case study. Int J Prod Res [Internet]. 2021;59(5):1386–410. Available from: <https://doi.org/00207543.2020.1821119>
15. Ding B. Pharma Industry 4.0: Literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. Process Saf Environ Prot [Internet]. 2018;119:115–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psep.2018.06.031>
16. Alex A, Leung F, Güneş M, Hahm O, Rozaini M, Khalid Z. An Experimental Facility for Wireless Multi-hop Networks in Future Internet Scenarios A Survey of Middleware for Sensor and Network Virtualization. 2012;
17. Wortmann F, Flüchter K. Internet of Things: Technology and Value Added. Vol. 57, Business and Information Systems Engineering. Gabler Verlag; 2015. p. 221–4.

18. Roberts CM. Radio frequency identification (RFID). 2006 [cited 2021 Apr 27]; Available from: www.aimglobal.org
19. Garetti M, Rosa P, Terzi S. Life Cycle Simulation for the design of Product-Service Systems. *Comput Ind.* 2012;63:361–9.
20. Bazaz SM, Lohtander M, Varis J. Availability of manufacturing data resources in digital twin. *Procedia Manuf* [Internet]. 2020;51(2019):1125–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2020.10.158>
21. Bagheri B. Big future for cyber-physical manufacturing systems. *DesignworldonlineCom* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 3];(April):8–11. Available from: <https://www.designworldonline.com/big-future-for-cyber-physical-manufacturing-systems/>
22. Azuma RT. A Survey of Augmented Reality. *Presence Teleoperators Virtual Environ* [Internet]. 1997 [cited 2021 May 27];6(4):355–85. Available from: <http://www.cs.unc.edu/~azuma>
23. Abidi MH, Al-Ahmari A, Ahmad A, Ameen W, Alkhalefah H. Assessment of virtual reality-based manufacturing assembly training system. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00170-019-03801-3>
24. Zheng T, Ardolino M, Bacchetti A, Perona M. The applications of Industry 4.0 technologies in manufacturing context: a systematic literature review. *Int J Prod Res* [Internet]. 2021;59(6):1922–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tprs20>
25. Maria Ulfa A, Saputra A, Thanh Nguyen P. *Journal of Critical Reviews* ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PHARMA SCIENCE. 2019 [cited 2021 May 30]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
26. Silva F, Resende D, Amorim M, Borges M. A Field Study on the Impacts of Implementing Concepts and Elements of Industry 4.0 in the Biopharmaceutical Sector. *J Open Innov Technol Mark Complex* [Internet]. 2020;6(4):175. Available from: www.mdpi.com/journal/joitmc
27. Goole J, Amighi K. 3D printing in pharmaceuticals: A new tool for designing customized drug delivery systems. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.071>

28. Lamichhane S, Bashyal S, Keum T, Noh G, Seo JE, Bastola R, et al. Complex formulations, simple techniques: Can 3D printing technology be the Midas touch in pharmaceutical industry? [Internet]. Vol. 14, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019 [cited 2021 Jun 3]. p. 465–79. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1818087618307852?token=EBAA48A0B5BA4942572DE2A626A060CC474FF05B0C799ABE428EFC0AD7F4B2E7F2CABCD08F6697B738C93BA52BE2DF07&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210903190141>
29. Park BJ, Ho ·, Choi J, Sang ·, Moon J, Seong ·, et al. Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives. 2019;49:575–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40005-018-00414-y>
30. Duvoisin C, Horst D, Sousa M. Additive Manufacturing at Industry 4.0: a Review. Int J Eng Tech Res [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 24];8(8):3. Available from: www.erpublishing.org□
31. Inês M, Sousa C. A Eficiência Alocativa da Indústria Farmacêutica-Uma visão por parte dos seus profissionais. 2020.
32. Lee SL, O’connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, et al. Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. 2015;
33. Sertkaya A, Wong HH, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. Clin Trials. 2016;13(2):117–26.
34. Van Norman GA. Drugs, Devices, and the FDA: Part 1: An Overview of Approval Processes for Drugs. JACC Basic to Transl Sci. 2016;1(3):170–9.
35. Steinwandter V, Borchert D, Herwig C. Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. Drug Discov Today [Internet]. 2019;24(9):1795–805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.005>
36. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Official web site: Mission [Internet]. ICH. 2021 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.ich.org/page/mission>
37. Reinhardt IC, Oliveira DJC, Ring DDT. Current Perspectives on the Development of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Sector. J Ind Inf Integr [Internet].

- 2020;18(January):100131. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jii.2020.100131>
38. About Us | ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://ispe.org/about>
 39. Manzano T, Langer G. Getting Ready for Pharma 4.0. Data integrity in cloud and big data applications. *Technical Information Systems*. 2018;72–9.
 40. Cber FDAC. Guidance for Industry Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients Guidance for Industry Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. Buildings [Internet]. 2001 [cited 2021 Aug 8];(August). Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm><http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 41. FDA. Guidance for Industry Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. 2004 [cited 2021 Aug 3];(August). Available from: <http://www.fda.gov/cvm/guidance/published.html>
 42. Sacré P, De Bleye C, Hubert P, Ziemons E. PAT Applications of NIR Spectroscopy in the Pharmaceutical Industry. *Portable Spectrosc Spectrom*. 2021;67–88.
 43. Nagy B, Farkas A, Magyar K, Démuth B, Nagy ZK, Marosi G. Spectroscopic characterization of tablet properties in a continuous powder blending and tableting process. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2021 Aug 7];123:10–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017844/>
 44. Bakri B, Weimer M, Hauck G, Reich G. Assessment of powder blend uniformity: Comparison of real-time NIR blend monitoring with stratified sampling in combination with HPLC and at-line NIR Chemical Imaging. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jul 7];97(Pt A):78–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455421/>
 45. Wölbeling C. From Industrie 4.0 to Pharma 4.0 Operating model and The Holistic ICH Control Strategy.
 46. Vimachem. Pharma 4.0 - A practical guide for a successful digital transition [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.vimachem.com/resources/pharma-4-0/>

47. Medicines Agency E. Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system Step 5 Transmission to CHMP Date for coming into effect. 2015 [cited 2021 Jul 22]; Available from: www.ema.europa.eu/contact
48. Hemanth Kumar S, Talasila D, Gowrav MP, Gangadharappa H V. Adaptations of pharma 4.0 from industry 4.0. *Drug Invent Today*. 2020;14(3):405–15.
49. Romero-Torres S, Wolfram K, Armando J, Ahmed SK, Ren J, Shi C, et al. Biopharmaceutical Process Model Evolution- Enabling Process Knowledge Continuum from an Advanced Process Control Perspective [Internet]. *American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology*. 2018 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/352447-Biopharmaceutical-Process-Model-Evolution-Enabling-Process-Knowledge-Continuum-from-an-Advanced-Process-Control-Perspective/>
50. Venkatasubramanian V. Systemic failures: Challenges and opportunities in risk management in complex systems. *AIChE J*. 2011 Jan;57(1):2–9.
51. Heesakkers BH, Schmitz S, Kuchenbrod U, Wölbeling C, Zimmer T. The ISPE Pharma 4.0 Operating Model's. *Pharmaceutical Engineering* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 24];40–5. Available from: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2019/ispe-pharma-40tm-operating-models-pharma-specific-maturity>
52. Binggeli L, Hans H, Christian W, Zimmer, Thomas P. Pharma 4.0TM: Hype or Reality? | *Pharmaceutical Engineering* [Internet]. *Pharmaceutical Engineering*. 2018 [cited 2021 Aug 3]. Available from: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/july-august-2018/pharma-40tm-hype-or-reality>
53. Schuh GG, Anderl R, Gausemeier JJ, ten Hompel MM, Wahlster W (Eds. ., Ander Lr, et al. *Industrie 4.0 Maturity Index. Managing the Digital Transformation of Companies. Acatech Study* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 13];64. Available from: www.acatech.de/publikationen.
54. FDA. Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry. *Pharm Qual Stand* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 17];(April 2016):20993–2. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

55. O'Connor TF, Yu LX, Lee SL. Emerging technology: A key enabler for modernizing pharmaceutical manufacturing and advancing product quality [Internet]. Vol. 509, International Journal of Pharmaceutics. 2016 [cited 2021 Jul 15]. p. 492–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.058>
56. Tulip. Pharma 4.0: The Ultimate Guide to Digital Transformation For Life Sciences Manufacturers [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://tulip.co/ebooks/pharma-4-0/>
57. FDA. Q8, Q9, & Q10 Questions and Answers - Appendix: Q&As from Training Sessions (Q8, Q9, & Q10 Points to Consider). 2012 [cited 2021 Aug 4];(July):301–827. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and/or <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
58. Moyne J, Iskandar J. Big data analytics for smart manufacturing: Case studies in semiconductor manufacturing. Processes [Internet]. 2017;5(3). Available from: www.mdpi.com/journal/processes
59. Wu YH, Wang S De, Chen LJ, Yu CJ. Streaming analytics processing in manufacturing performance monitoring and prediction. Proc - 2017 IEEE Int Conf Big Data, Big Data 2017. 2017;2018-Janua:3285–8.
60. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management - Step 5 [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 14]. Available from: www.ema.europa.eu/contact