



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Miguel Maria Correia Dias Silvestre

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Magda Lucinda Calhau Russo e da Dra. Sara Andrea Coutinho Terra e Monografia intitulada “Continuous manufacturing: implementation, applications and future perspectives in the pharmaceutical industry” sob a orientação do Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Miguel Maria Correia Dias Silvestre

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Magda Lucinda Calhau Russo e da Dra. Sara Andrea Coutinho Terra e Monografia intitulada “Continuous manufacturing: implementation, applications and future perspectives in the pharmaceutical industry” sob a orientação do Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Miguel Maria Correia Dias Silvestre, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º. 2018283112, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Continuous manufacturing: implementation, applications and future perspectives in the pharmaceutical industry” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 4 de setembro de 2023

Miguel Maria Correia Dias Silvestre

(Miguel Maria Correia Dias Silvestre)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo amor e paciência e por serem o meu porto de abrigo e por sempre me terem apoiado em todos os momentos da minha vida.

À minha irmã, Margarida, por toda a amizade e cumplicidade ao longo destes anos e que me vai acompanhar toda a vida.

Aos meus avós, Fernanda, Antonino, Marlene e José, por todos os ensinamentos e por serem um grande exemplo para a minha vida.

À minha restante família, que sempre me apoiou no decorrer da minha vida.

Aos HM e Palmelita, pela amizade, companheirismo e apoio, mesmo à distância.

Aos meus amigos, em especial ao Francisco, António, Pedro, Francisco, David, Hugo, Luís, Inês, Andreia e Inês, pelas memórias, convívios e amizade.

Aos meus padrinhos e afilhados, Daniel, Bernardo, Mauro, Tomás, Marcelo e Francisco, que se tornaram pessoas muito importantes neste percurso e que levarei para a vida.

Aos velhotes, João, Ricardo, Rui, Eduardo, João, Daniel e Pedro, pela amizade e todos os momentos que vivemos e por aturarem o “miúdo”.

À Imperial TAFFUC, e todos os seus membros ativos e antigos, que me proporcionaram vivências, amizades e se tornou um porto de abrigo durante estes cinco anos.

À Dra. Magda Russo e toda a equipa, pela orientação, ensinamentos e acompanhamento.

À Dra. Sara Terra, ao Dr. Pedro, Dra. Beatriz, à Natércia e à Vânia, pela orientação, carinho e por todos os ensinamentos que me proporcionaram.

Ao Professor Doutor Sérgio Simões, pela orientação, ensinamentos e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por estes cinco anos, que me fez crescer e na qual fui tão feliz.

Por fim, a Coimbra, cidade que me viu crescer.

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Siglas e Abreviaturas	7
1 – Introdução	8
2 – Grupo Tecnimede	8
3 – Análise SWOT	8
3.1 – Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	9
3.1.1 – Equipa.....	9
3.1.2 – Multiplicidade de Tarefas Realizadas.....	9
3.1.3 – Autonomia na Realização das Tarefas e Fomentação de Iniciativas Próprias.....	10
3.2 – Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	11
3.2.1 – Curto Período de Estágio	11
3.3 – Oportunidades (<i>Oportunities</i>).....	11
3.3.1 – Formações	11
3.3.2 – Contacto Com Departamentos Diversos	12
3.4 – Ameaças (<i>Threats</i>).....	12
3.4.1 – Aplicação de Conteúdos Lecionados à Realidade Profissional	12
4 – Considerações Finais	12
Referências	14

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Siglas e Abreviaturas	16
1 – Introdução	17
2 – Farmácia Hebel.....	17
3 – Análise SWOT	18
3.1 – Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	18
3.1.1 – Equipa Técnica	18
3.1.2 – Localização da Farmácia.....	19
3.1.3 – Atendimento ao Público	19
3.1.4 – Autonomia na Realização de Tarefas.....	19
3.2 – Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	20
3.2.1 – Dermofarmácia e Cosmética.....	20
3.2.2 – Preparação de Medicamentos Manipulados	20
3.3 – Oportunidades (<i>Oportunities</i>).....	21
3.3.1 – Serviços Farmacêuticos.....	21
3.4 – Ameaças (<i>Threats</i>).....	22
3.4.1 – Medicamentos Esgotados	22
3.4.2 – Pouca Confiança no Aconselhamento Farmacêutico.....	22
4 – Casos Práticos.....	23
5 – Considerações Finais	25
Referências	27

PARTE III - MONOGRAFIA INTITULADA "CONTINUOUS MANUFACTURING: IMPLEMENTATION, APPLICATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY"

Abstract	29
Resumo	30
List of Abbreviations	31
1 – Introduction	32
2 – Continuous Manufacturing	32
2.1 – Comparison between Continuous Manufacturing and Batch Manufacturing.....	33
2.2 – Quality by Design.....	34
2.2.1 – Control Strategy.....	37
2.2.2 – State of Control	38
2.2.3 – Implementation of Process Analytical Technologies (PAT) in Continuous Manufacturing	39
2.2.4 – Impact of Artificial Intelligence on Continuous Manufacturing.....	41
2.3 – Advantages and Challenges of Continuous Manufacturing.....	41
3 – Regulatory Perspective.....	43
4 – Applications: current status and trends.....	44
5 – Economic Landscape	46
6 – Conclusion	48
References.....	49

Parte I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Grupo Tecnimede®



Sob orientação da Dra. Magda Russo

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AP	Atlantic Pharma
EC	Estágio Curricular
GT	Grupo Tecnimede
I&D	Inovação e Desenvolvimento
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RQP	Relatório da Qualidade do Produto
SAP	Software Applications and Products
SOP	Procedimento Operacional Normalizado

I – Introdução

Durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é proporcionado ao estudante um ensino completo e abrangente das diversas áreas farmacêuticas, permitindo que este desenvolva diversas competências.

No último semestre do MICF, os estudantes têm a obrigatoriedade de realizar um Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária, mas, caso pretendam, podem também realizar um estágio facultativo numa outra área farmacêutica como é o caso da Indústria Farmacêutica. Posto isso, tive a oportunidade de realizar um EC no Grupo Tecnimede (GT), em Sintra, de 9 de janeiro de 2023 a 30 de março de 2023.

2 – Grupo Tecnimede

O GT é um grupo português com mais de 40 anos de história e conta já com mais de 750 colaboradores, sendo constituído por diversas empresas que abrangem todo o ciclo de vida do medicamento para uso humano desde a Investigação, Desenvolvimento, Produção e Comercialização. Este grupo encontra-se por vários locais do mundo, já contando com delegações em Marrocos, Espanha, Itália, Brasil e Colômbia e exporta para 100 países, originando mais de 2500 Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) a nível mundial ^{1,2}.

A sua sede localiza-se na Rua da Tapada Grande, nº 2, com o código postal 2710-089, na Abrunheira, Sintra. Foi neste local que tive a possibilidade de realizar o meu EC em Indústria Farmacêutica no departamento de Produção, mais concretamente no setor do Fabrico, como estagiário de Supervisor de Produção da Atlantic Pharma (AP), uma das unidades fabris englobadas no GT ². A equipa do Fabrico era constituída pela Dra. Magda Russo, Responsável de Fabrico e minha orientadora do EC, a Dra. Joana Rolo, a Dra. Constança Sattler e a Dra. Carla Varela. Os medicamentos produzidos na AP eram essencialmente formas orais sólidas, mas com produções esporádicas de suspensões e soluções.

3 – Análise SWOT

O presente relatório de estágio contempla uma análise SWOT, do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*. A análise SWOT é constituída por uma avaliação de fatores internos ao serem definidos pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e uma avaliação de fatores externos com as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).

Tabela I - Análise SWOT do Estágio Curricular no Grupo Tecnimede

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
- Equipa - Multiplicidade de tarefas realizadas - Autonomia na realização de tarefas e fomentação de iniciativas próprias	- Curto período de estágio	- Formações - Contacto com departamentos diversos	- Aplicação de conteúdos lecionados à realidade profissional

3.1 – Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 – Equipa

A equipa do Fabrico é uma equipa jovem, competente e diversificada, não sendo constituída somente por farmacêuticos, mas também por uma engenheira química. Esta diversidade permitia dividir as diferentes tarefas de forma a serem realizadas de acordo com o grau de conhecimento e experiência, otimizando a realização das mesmas. O bom ambiente e boa relação interpessoal sentida é uma vantagem que se sente na qualidade e empenho no trabalho e, conseqüentemente, na dedicação com que investiam na minha formação, tendo esta sido demonstrado ao longo do meu EC. Esta boa relação é algo que se estende para os departamentos e operadores fabris, com que o Fabrico tinha de interagir diariamente, criando assim uma sinergia na realização das diferentes tarefas.

3.1.2 – Multiplicidade de Tarefas Realizadas

Uma das principais vantagens do meu EC foi sem dúvida a diversidade de tarefas a serem realizadas, que me permitiu aprender e melhorar os meus conhecimentos. Estando a estagiar como Supervisor de Produção, no setor do Fabrico, tive a oportunidade de acompanhar as etapas do fabrico de diversos medicamentos como por exemplo:

- Pesagens das matérias-primas;
- Misturas de excipientes e da substância ativa;
- Controlos em processo;
- Granulações e secagens;
- Compressão e encapsulamento;
- Revestimento;
- Entre outras.

Na AP são produzidas formas orais sólidas, suspensões orais e soluções, no entanto, terei de dar um maior destaque às formas orais sólidas, visto serem a principal forma farmacêutica produzida nesta unidade fabril.

Para além da produção de medicamentos, tive a oportunidade de estar em contacto com o departamento de Inovação e Desenvolvimento (I&D) no *scale-up* de medicamentos em desenvolvimento, no qual considero e reconheço o quão benéfica esta experiência foi, tanto para ganhar uma perceção da dificuldade que se sente aquando da passagem de uma escala laboratorial para industrial, como também para perceber, desenvolver e discutir alguns assuntos que estão relacionados quer com o meu EC, quer com conhecimentos adquiridos durante a frequência do MICF.

O contacto com sistemas informáticos e documentação relacionada com o fabrico de medicamentos foi crucial para um maior envolvimento pessoal nas atividades do dia-a-dia, permitindo, assim, a obtenção de novos conhecimentos e de um maior entendimento da área, nos quais:

- Conheci o sistema SAP – *Software Applications and Products* – que é onde se abre uma ordem de fabrico de um lote;
- Preenchi Relatórios da Qualidade do Produto (RQP) que consiste num documento com dados de qualidade compilados de cada lote, o que pode ser utilizado para melhoria contínua dos diversos processos;
- Deram-me a oportunidade de atualizar ou criar Procedimentos Operacionais Normalizados (SOP) dos mais variados processos e equipamentos utilizados.

3.1.3 – Autonomia na Realização das Tarefas e Fomentação de Iniciativas Próprias

No início do meu estágio, enquanto não possuía as competências para colocar em prática os meus conhecimentos adquiridos no MICF, o apoio e ensinamentos partilhados pela equipa com que trabalhava, foram cruciais para o meu sucesso enquanto estagiário. O facto de ter sido o único estagiário pelo qual estavam responsáveis, foi-me extremamente vantajoso, uma vez que tinham total disponibilidade para investir na minha formação e para me esclarecerem qualquer tipo de questões que me surgissem.

Mais tarde, quando já tinha facilidade para perceber e conseguir realizar uma determinada tarefa de forma competente, deram-me a autonomia para as executar sem ser necessário supervisão constante. Numa posterior validação do trabalho que realizava, recebia sempre um parecer sobre o que tinha sido realizado, tanto positivo como negativo, de forma a perceber as minhas falhas e os meus pontos fortes, permitindo assim, conseguir melhorar a

minha prestação enquanto estagiário. Outro ponto muito positivo no meu estágio foi autorizarem a realização de tarefas da minha própria iniciativa. Isto permitiu que pudesse perceber e aprender um pouco mais sobre os diferentes medicamentos que eram produzidos na AP e, caso sentisse necessidade, repetir e melhorar tarefas.

3.2 – Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 – Curto Período de Estágio

Como referido anteriormente, o aluno tem a opção de realizar um EC facultativo para além do EC em Farmácia Comunitária. No entanto, o tempo de estágio na Indústria Farmacêutica demonstrou ser reduzido para a complexidade das diversas funções e atividades exigidas a um farmacêutico, principalmente pelo facto do Plano de Estudo do MICF ter uma abordagem muito teórica a estas áreas.

3.3 – Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 – Formações

No intuito de consolidar e aprofundar temas inerentes às diversas funções desempenhadas na Indústria Farmacêutica, o GT incentiva, independentemente do setor, a realização de formações para todas os novos colaboradores admitidos. Durante o meu EC, posso resumir as formações que me foram proporcionadas:

- Organização e Planos Futuros do Grupo Tecnimede, de forma a integrar e expor a organização das diferentes empresas e respetivas áreas que englobam o GT;
- Boas Práticas de Fabrico e Controlo e Garantia de Qualidade;
- Segurança e Saúde no Trabalho;
- Controlo de Resíduos e Cuidado Ambiental.

Para além de todas estas formações direcionadas para os novos colaboradores, também recebi formações por parte da minha orientadora de estágio, que me acompanhava e garantia que eu adquiria todo o conhecimento necessário para desempenhar as tarefas atribuídas.

Todas as formações foram imprescindíveis não só para adquirir o conhecimento necessário para colocar em prática o que fui aprendendo ao longo do meu percurso académico, mas também para adquirir novos conhecimentos, abrindo assim novos horizontes.

3.3.2 – Contacto Com Departamentos Diversos

O meu EC como estagiário de Supervisor de Produção obrigou à minha envolvimento com outros Departamentos, contribuindo para uma formação diversificada sobre o ciclo de vida do medicamento. Os principais departamentos com que tive a oportunidade de contactar foram o de I&D, Controlo de Qualidade e Garantia de Qualidade. Estes destacaram-se por contactos necessários durante diversas etapas do processo de fabrico quer por questões de *scale-up*, como referido anteriormente, quer por questões relacionadas com a qualidade do medicamento.

Desta forma, para além obter conhecimento e formação sobre áreas diversificadas, foi possível perceber a importância que os diferentes departamentos apresentam e como todos estes se encontram interligados.

3.4 – Ameaças (*Threats*)

3.4.1 – Aplicação de Conteúdos Lecionados à Realidade Profissional

Durante o MICF, os estudantes têm a oportunidade de aprender sobre todo o ciclo de vida do medicamento proporcionando, desta forma, uma visão simultaneamente alargada e teórica, do funcionamento de uma Indústria Farmacêutica. As componentes práticas destas Unidades Curriculares permitem ao estudante colocar em ação alguns dos vários conhecimentos adquiridos, sendo uma mais-valia para o devido entendimento destes temas.

No entanto, o facto da informação ser tão vasta e muitas vezes sem capacidade de aprofundar certos conhecimentos fez com que nas primeiras semanas de estágio sentisse alguma dificuldade em perceber na íntegra certas tarefas e explicações que me eram facultadas.

4 – Considerações Finais

A oportunidade de estágio que me foi proporcionada no Grupo Tecnimede foi o meu primeiro contacto profissional com a Indústria Farmacêutica, nomeadamente com a área da Produção. Durante o EC, saí da minha zona de conforto e vivenciei o trabalho de um farmacêutico num contexto empresarial, tendo sido uma experiência muito enriquecedora para entender como é que é realizada a produção de medicamentos e tudo o que a mesma envolve.

Todos os ensinamentos obtidos proporcionados durante o estágio foram imprescindíveis para a minha formação quer a nível profissional quer a nível pessoal. Por este mesmo motivo, quero deixar um agradecimento especial à Dra. Magda Russo e à equipa com que trabalhei diariamente e que me proporcionaram esta experiência única, que muito me ensinou e enriqueceu pessoal e profissionalmente.

Referências

1. **Homepage | Tecnimede** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://www.tecnimede.com/pt-pt>
2. **Sobre nós | Tecnimede** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/sobre-nos>

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Hebel[®]



Sob orientação da Dra. Sara Terra

Lista de Siglas e Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
EC	Estágio Curricular
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada do Medicamento
TRAg	Testes Rápidos de Antígeno
USF	Unidade de Saúde Familiar

I – Introdução

Para a maioria dos estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o Estágio Curricular (EC) consiste no primeiro contacto com o mundo profissional. Por este motivo, a realização do mesmo é imprescindível, uma vez ser uma experiência que permite consolidar e colocar em prática os conhecimentos obtidos durante o curso.

O farmacêutico comunitário, para além de realizar a dispensa de medicamentos, tem também, o papel chave de promover saúde e bem-estar na comunidade. Esta promoção é realizada através dos mais diversos serviços que se podem encontrar nas farmácias, mas também por serem, muitas vezes, o primeiro local a que os utentes recorrem em situações de doença não grave. Posto isto, realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Hebel de 10 de abril a 21 de julho de 2023.

2 – Farmácia Hebel

A Farmácia Hebel situa-se na Rua Central, n.º. 2, com o código postal 3020-848, em Souselas. Esta Farmácia pertence à União de Freguesias de Souselas e Botão, com um total de 4188 habitantes e onde cerca de 29% da população tem 65 ou mais anos com reduzido poder de compra ¹, e tem como freguesias limítrofes a União de Freguesias de Trouxemil e Torre de Vilela, a Freguesia de Brasfemes e a Freguesia de Barcouço e a Freguesia da Pampilhosa, freguesias de alguns utentes da farmácia ^{2,3}.

A equipa da Farmácia Hebel é constituída por 5 elementos: a proprietária e Diretora Técnica, Dra. Sara Terra, dois farmacêuticos, uma técnica de farmácia, uma técnica administrativa e um técnico oficial de contas. O regime de funcionamento da Farmácia é de segunda-feira a sexta-feira das 9h às 20h e sábado das 9h às 13h. Para além disso, a Farmácia Hebel integra a rede das Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), usufruindo do cartão de fidelização, Cartão Saúde, e utiliza como ferramenta de gestão e atendimento o Sifarma2000[®] e Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®] da Glintt. A Farmácia também integra o grupo Unica Farma, que presta tanto um serviço de consultoria, gestão e *marketing* à farmácia, como também é um grupo de compras que permite preços mais competitivos.

As encomendas são realizadas preferencialmente à Plural+Udifar e OCP Portugal. Alternativamente, estas encomendas poderiam ser feitas diretamente pela Farmácia aos laboratórios ou fornecedores específicos dos mais diversos produtos, desde Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), medicamentos e produtos veterinários, Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) ou até produtos de dermofarmácia e cosmética.

Durante o decorrer do estágio foi-me permitido desempenhar diversas funções como a gestão e receção de encomendas, regularização de stock, receção e dispensa de medicamentos hospitalares, aplicação do aparelho MAPA 48h, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, gestão de reservas, preparação de medicamentos manipulados, preparação individualizada de medicação, dispensa de receitas médicas, quer manuais quer eletrónicas, entre outras.

3 – Análise SWOT

O presente relatório de estágio contempla uma análise SWOT, do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*. A análise SWOT é constituída por uma avaliação de fatores internos ao serem definidos pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) e uma avaliação de fatores externos com as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*).

Tabela 1 - Análise SWOT do Estágio Curricular na Farmácia Hebel

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Equipa técnica - Localização da farmácia - Atendimento ao público - Autonomia na realização de tarefas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermofarmácia e cosmética - Preparação de medicamentos manipulados 	<ul style="list-style-type: none"> - Serviços farmacêuticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos esgotados - Pouca confiança no aconselhamento farmacêutico

3.1 – Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 – Equipa Técnica

A direção técnica da Farmácia Hebel é da responsabilidade da Dra. Sara Terra, sendo a equipa técnica constituída, também, por dois farmacêuticos, Dr. Pedro Rodrigues e a Dra. Beatriz Craveiro, uma técnica de farmácia, Natércia Quinteiro, uma técnica administrativa, Vânia Chouriceiro e um técnico oficial de contas, Pedro Baganha.

Uma equipa diversificada e competente é uma mais-valia para um bom funcionamento de uma farmácia, tratando-se desse caso. A equipa ao ter os diversos membros com uma distribuição de tarefas dinâmica e ponderada permite uma maior eficácia e otimização de tarefas inerentes ao trabalho numa Farmácia Comunitária. Para além disso, sendo uma das deveras qualidades da equipa a boa relação interpessoal permitiu que desde o primeiro dia fosse bem recebido e me fornecessem um apoio cuidado e dirigido. A boa relação,

consequentemente, consegue melhorar o relacionamento com o utente visto este se encontrar num ambiente notoriamente amistoso, mas sempre profissional, que permite que os utentes se encontrem mais facilmente acolhidos.

3.1.2 – Localização da Farmácia

A Farmácia Hebel localiza-se no centro da vila de Souselas, servindo utentes dessa localidade e de outras vizinhas como Torre de Vilela, Botão, Marmeleira, Zouparria do Monte, Sargento-Mor, São Martinho do Pinheiro, Larçã, Paço e Coimbra ^{2,3}. Grande parte dos utentes pertence à Unidade de Saúde Familiar (USF) Coimbra Norte e, tratando-se de um meio mais rural, permite uma relação próxima à USF e, dessa forma uma relação sinérgica em prol do doente ⁴. A Farmácia também fornece a medicação de dois lares de idosos nas imediações, obrigando a ter um comportamento mais atento e cuidado à medicação e outros produtos a serem dispensados para estes locais.

3.1.3 – Atendimento ao Público

A Farmácia serve uma população alargada e, por esse motivo, é uma farmácia normalmente com bastante movimento, permitindo assim aplicar os conhecimentos adquiridos nas mais diversas unidades curriculares, assim como adquirir novos por diversas situações às quais me deparei durante o EC.

Uma qualidade que a equipa apresenta é a procura contínua em ajudar e aconselhar o utente da forma mais adequada e personalizada, sendo este tipo de atendimento fulcral numa zona com uma percentagem significativa de pessoas pertencentes a uma faixa etária mais velha e muitas vezes desinformada. Assim, permitiu que tivesse contacto com uma realidade na qual o farmacêutico é valorizado, sendo este um ponto de informação e de conhecimento.

3.1.4 – Autonomia na Realização de Tarefas

Desde o início do EC que me incentivaram e formaram no âmbito de realizar as diversas tarefas inerentes à atividade farmacêutica. Ser o único estagiário foi um ponto positivo pois tinham completa disponibilidade para me darem formação personalizada e cuidada e estimular a minha autonomia na realização das mesmas, o que potenciou toda a minha aprendizagem.

3.2 – Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 – Dermofarmácia e Cosmética

A reduzida procura de produtos de dermofarmácia e cosmética na Farmácia Hebel advém de diversos fatores. Estes estão relacionados com o facto da Farmácia se localizar num meio rural, com uma percentagem significativa de população envelhecida, onde os utentes muitas vezes não dão tanto valor e importância a estes produtos e apresentam um baixo poder de compra. Para além disso, o facto de existirem diversos locais nas imediações que vendem produtos de dermofarmácia e cosmética e MNSRM, como é o caso dos supermercados e outras grandes superfícies. Estes, apesar dos preços serem semelhantes aos da farmácia, encontram-se estrategicamente localizados de forma a tornar mais cómodo a aquisição desses produtos no momento em que vão comprar os bens essenciais.

Por estes motivos, a Farmácia Hebel procura ter disponíveis gamas de produtos com boa relação preço-qualidade, de forma a conseguir dar uma boa resposta face às necessidades da população com os preços mais apelativos possíveis. A Farmácia tem o portefólio completo dos produtos do laboratório Babé® e ainda apresenta algumas gamas das marcas Avène®, Vichy®, La Roche Posay® e Aveeno®.

3.2.2 – Preparação de Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados são medicamentos definidos pelo INFARMED, I.P. (entidade reguladora do medicamento) como “qualquer preparado oficial ou formula magistral preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. É importante salientar que estes medicamentos são receitados pelo médico para situações em que o utente necessita de um tratamento mais personalizado, como por exemplo uma dosagem ou forma farmacêutica diferentes das que estão disponíveis no mercado.

Na situação da Farmácia Hebel, a preparação deste tipo de medicamentos não é muito comum por questões de dificuldade de aquisição de matérias-primas e por serem receitados com pouca frequência pelo USF Coimbra Norte, onde pertence a maior parte dos utentes. Para além disso, as preparações mais frequentes são a solução alcoólica de ácido bórico à saturação e a vaselina salicilada a 2%. Quando não é possível a preparação de alguma das preparações, por um dos motivos supracitados, a Farmácia Hebel solicita a mesma preparação a outra farmácia que tenha disponibilidade para o fazer, de modo a permitir o rápido acesso do utente ao medicamento. Durante o meu EC tive a oportunidade preparar a solução alcoólica de ácido bórico à saturação.

3.3 – Oportunidades (*Oportunities*)

3.3.1 – Serviços Farmacêuticos

A Farmácia Hebel dispõe de diversos serviços farmacêuticos prestados à comunidade que procuram promover a saúde e o bem-estar. Dos serviços prestados podem-se destacar:

- a administração de medicamentos injetáveis e vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação;
- a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total, peso e altura), que tive a oportunidade de realizar, colocando em prática alguns dos conhecimentos obtidos durante o MICF, tem uma importância extrema pois permite uma monitorização do estado de saúde do utente. De acordo com a informação obtida o farmacêutico pode sugerir medidas não farmacológicas ou farmacológicas ou, quando necessário, reencaminhar para outro profissional de saúde;
- a realização de Testes Rápidos de Antigénio (TRAg) para o SARS-CoV-2;
- Preparação Individualizada do Medicamento (PIM);
- MAPA 48h.

Tudo isto permitiu compreender de uma melhor forma o papel do farmacêutico na comunidade, sendo um profissional preponderante principalmente em meios rurais na prevenção e deteção de doenças, assim como no controlo e acompanhamento de patologias.

Gostaria, no entanto, de destacar os dois últimos serviços por serem inovadores e essenciais para a melhoria da condição física do utente.

3.3.1.1 – Preparação Individualizada do Medicamento (PIM)

A PIM é um serviço farmacêutico de bastante relevância, ao qual encontro a necessidade de lhe conceder um maior destaque. Como o próprio nome indica, este serviço visa preparar a medicação para um determinado utente mensalmente, no caso da Farmácia Hebel, de forma a reduzir erros de medicação e a utilização incorreta dos medicamentos. Tive a oportunidade de auxiliar na execução deste serviço que creio ser de elevada importância principalmente num meio como o que a Farmácia Hebel se insere, sendo assim uma mais-valia quer para a farmácia poder dar o maior apoio possível à comunidade como para a minha formação profissional.

3.3.1.2 – MAPA 48h

O MAPA 48h é um serviço farmacêutico que foi recentemente adicionado à lista de serviços realizadas pela Farmácia Hebel, o qual teve a possibilidade de executar. Este aparelho realiza medições de pressão arterial de 1 em 1 hora, durante 48 horas. Ao introduzir essas medições e outras informações adicionais como informações bioquímicas e fisiológicas do utente, informação relativa a outras patologias e morbilidades, hábitos de vida num algoritmo, é gerado um relatório que posteriormente é enviado para o médico. Nesse relatório é avaliada a queda relativa da pressão arterial sistólica da vigília para o sono e são sugeridas medidas farmacológicas e não farmacológicas, caso necessário.

Na minha opinião, o MAPA 48h trata-se de um serviço de extrema importância visto permitir um acompanhamento próximo ao utente por parte do farmacêutico e do médico, prezando sempre pela saúde do utente.

3.4 – Ameaças (*Threats*)

3.4.1 – Medicamentos Esgotados

A Indústria Farmacêutica depara-se com vários obstáculos aquando da produção de medicamentos. Muitas vezes esta não consegue dar resposta à procura de medicamentos ou simplesmente garantir uma produção contínua dos mesmos, por diversos motivos, e dessa forma abastecer o mercado convenientemente. Esta problemática é sentida diversas vezes durante largos períodos podendo resultar assim em roturas de *stock*. O *parallel trade* é outra das causas para que diversos medicamentos se encontram esgotados ou de difícil acesso. Este é realizado por parte dos armazenistas que, de forma a terem maiores margens de lucro, compram medicamentos em países que o preço praticado pelo fabricante é inferior e vendem em países que o mesmo preço é superior, sem conhecimento do próprio fabricante. Desta forma, muitos medicamentos que deveriam estar disponíveis nas farmácias portuguesas para satisfazer as necessidades dos utentes encontram-se, na verdade, noutros mercados ⁵. Esta falta constante de medicamentos impediu que eu resolvesse as necessidades dos utentes.

3.4.2 – Pouca Confiança no Aconselhamento Farmacêutico

Durante o MICE fomos ensinados e preparados para realizar o aconselhamento farmacêutico, algo que faz parte do dia a dia nas farmácias comunitárias. No entanto, senti que muitas vezes o utente não demonstra a confiança devida no farmacêutico estagiário. Com o

decorrer do meu EC estas diferenças foram desaparecendo visto que com o tempo fui criando uma relação de proximidade com os utentes.

4 – Casos Práticos

4.1 – Caso A

C. P., utente do sexo feminino, com 78 anos, dirige-se à Farmácia com queixas de irritação e inflamação na garganta e tosse produtiva. Questionei à utente se apresentava algum sintoma adicional e se já se encontrava a realizar alguma terapêutica, ao qual obtive uma resposta negativa.

Nesta situação, recomendei a toma de 1 pastilha de Strepfen® a cada 3-6 horas até um máximo de 5 pastilhas. O princípio ativo do Strepfen® é o Flurbiprofeno, um anti-inflamatório não esteroide, que terá um efeito local na garganta. Para além disso, aconselhei a toma diária de 1 comprimido efervescente de Fluprox®, cuja substância ativa é a acetilcisteína. A acetilcisteína é um adjuvante mucolítico eficaz no tratamento da tosse produtiva, facilitando a libertação de secreções com a fluidificação do mesmo. A remoção do muco é realizada tanto pela atividade ciliar do epitélio como pelo reflexo da tosse, sendo necessário advertir a utente que será expectável que esta sinta um aumento da expetoração e da tosse no início do tratamento. Por fim, alertei que se a tosse não desaparecesse a utente deveria consultar o médico.

4.2 – Caso B

E. F., utente do sexo masculino, com 66 anos, dirige-se à Farmácia para lhe ser dispensado a sua medicação habitual, ao que aproveita para referir que nas últimas 3 semanas começou a ter rigidez, tensão e dor na região lombar, de forma muito intensa. Questionei ao utente se apresentava algum sintoma adicional e se já se encontrava a realizar alguma terapêutica para a queixa referida, ao qual obtive uma resposta negativa. Para além disso, este informou-me não ter dado início a uma nova terapêutica nos últimos meses.

Recomendei que o utente colocasse Dimobil® 50 mg/g duas a três vezes por dia, na área que este sente dores. O Dimobil® 50 mg/g é um gel cujo princípio ativo é o diclofenac de sódio doseado a 50 mg/g, sendo um agente anti-inflamatório e analgésico no tratamento de dores musculares leve a moderada, redução de inflamação em articulações, tendões e ligamentos e em formas localizadas de reumatismo degenerativo. Antes de dispensar este gel ao utente, informei-o da importância de consultar um médico caso, ao fim de 14 dias de

tratamento, não sentisse melhorias. Uma semana e meia depois, o utente regressou e afirmou que as dores e desconforto tinham passado.

4.3 – Caso C

A. V., utente do sexo feminino, com 31 anos, dirige-se à Farmácia com a sua filha de 3 anos, que tinha sido diagnosticada com varicela no mesmo dia pelo médico. A utente pede opinião farmacêutica, aquando da dispensa da medicação prescrita pelo médico, questionando que cuidado adicional poderá ter com a sua filha.

A varicela é uma infeção viral muito comum em crianças, causada pelo vírus varicela zoster. O principal sintoma associado a esta infeção resume-se ao aparecimento de bolhas com líquido transparente que mais tarde evoluem para a formação de crostas, estando associadas a um prurido intenso. Por esse motivo, alertei a mãe da criança que o prurido pode causar lesões na pele e causar infeções bacterianas e daí a extrema importância de manter as unhas da filha curtas e limpas de forma a minimizar estes riscos. Para além disso, aconselhei a aplicação do creme reparador da Avène® Cicalfate+, que ao possuir constituintes com carácter reparador cutâneo, como o sulfato de cobre e sulfato de zinco, vão auxiliar na cicatrização e alertei para a importância de proteger a filha do sol, de forma que esta não fique com marcas futuras das cicatrizes. Ao ver a medicação prescrita reparei que nesta não se encontrava nenhum tipo de anti-histamínico e questionei se já tomava algum, ao qual obtive uma resposta negativa, pelo que sugeri o Fenistil® Gotas, dez a quinze gotas três vezes por dia. O Fenistil® Gotas tem como substância ativa o maleato de dimetindeno que vai ter um efeito positivo na redução do prurido causado pela varicela. Uma semana mais tarde, a utente deslocou-se à farmácia com a filha e agradeceu o aconselhamento, afirmando que notou uma diminuição dos sintomas de prurido e uma melhoria na cicatrização.

4.4 – Caso D

J. T., utente do sexo masculino, com 49 anos, dirige-se à Farmácia por queixas de desconforto gástrico. Depois de realizadas questões relacionadas com alterações no estilo de vida e possível de introdução ou alteração de medicação, deparei-me com uma situação de toma de ibuprofeno 600 mg após uma intervenção dentária.

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide cujo efeito secundário incluem úlceras gástricas, pirose e náuseas. Por estes motivos aconselhei a toma de Kairol® 20 mg antes do pequeno-almoço todos os dias, até deixar de tomar o ibuprofeno. O Kairol® 20 mg é um MNSRM onde a substância ativa é o pantoprazol, um inibidor da bomba de prótons,

utilizado muitas vezes como protetor gástrico. Para além disso, alertei ao utente que caso o desconforto permanecesse seria melhor expor a situação ao médico. Passado uns dias, o utente, numa das suas deslocações à farmácia, confirmou o êxito da terapêutica recomendada.

4.5 – Caso E

A. B., utente do sexo masculino, com 56 anos, dirige-se à Farmácia por causa de uma queimadura solar na região do pescoço e dos braços por exposição extensa, durante o seu período laboral sem qualquer tipo de utilização de proteção solar. Após observação dos locais afetados, constatei a presença de inflamação na pele.

Nesta situação, aconselhei ao utente evitar expor as regiões lesadas à luz solar nos dias seguintes, para não agravar a situação, e aconselhei a aplicação de Calmidine[®], uma emulsão de óleo em água. O Calmidine[®] apresenta na sua constituição trolamina que tem como indicação o tratamento de feridas cutâneas superficiais, queimaduras de 1º grau e eritema solar. Referi a importância da sua aplicação para a hidratação conveniente da pele e respetiva regeneração. Para terminar, reforcei a ideia da aplicação de protetor solar de forma a evitar estas situações e alertei para os riscos associados à exposição solar desprotegida, ao qual o utente desejou adquirir um produto para esse efeito. Sugeri o protetor solar da Babé[®] Wet Skin FPS50+ SPRAY, pelo modo de aplicação mais prático.

5 – Considerações Finais

Terminado o meu EC em Farmácia Comunitária, considero que este foi uma experiência enriquecedora e que permitiu a consolidação do conhecimento adquirido durante o MICF. Adquirir novos conhecimentos e desenvolver novas valências, entender a importância do papel do farmacêutico na sociedade e o trabalho do farmacêutico comunitário foram imprescindíveis para a minha formação como futuro profissional da área.

Acima de tudo, foi-me possível observar de perto o quão importante é o papel de um farmacêutico, ao ser a primeira e a mais acessível linha de contacto com o utente, demonstrando assim a sua importância no sistema de saúde. Por outro lado, cheguei à conclusão que um farmacêutico, para conseguir sempre dar resposta às mais variadas necessidades dos utentes, necessita de estar constantemente atualizado e apostar fortemente na sua formação profissional.

De salientar o privilégio que me foi concedido ao estagiar na Farmácia Hebel que tanto contribuiu para o meu desenvolvimento a todos os níveis. Deste modo, deixar também um agradecimento especial à Dra. Sara, ao Dr. Pedro, à Dra. Beatriz, à Natércia e à Vânia por

toda a disponibilidade e empenho que demonstraram para a minha formação profissional e humana.

Referências

1. **INE - Indicador** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://tabulador.ine.pt/indicador/?id=0011609>
2. **Caracterização - União de Freguesias de Souselas e Botão** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://www.uf-souselasbotao.pt/freguesia/caracterizacao>
3. **Caracterização - União das Freguesias de Trouxemil e Torre de Vilela** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://www.uf-trouxemiltorredevillela.pt/freguesia/caracterizacao>
4. **USF Coimbra Norte** - [Consult. 10 ago. 2023] Disponível em: <https://bicsp.min-saude.pt/pt/biufs/2/20020/2062792/Pages/default.aspx>
5. BART, T. - **Parallel Trade of Pharmaceuticals: A Review of Legal, Economic, and Political Aspects**, Value in Health (2008) p. 996–1005.

Parte III

Monografia

“Continuous manufacturing: implementation, applications and future perspectives in the pharmaceutical industry”

Sob orientação do Professor Doutor Sérgio Paulo de Magalhães Simões

Abstract

Since the emergence of human intelligence, mankind has sought to overcome new challenges. Nowadays, scientific progress is the main catalyst for evolution. Along with the emergence of innovative technologies, we are witnessing exponential growth in several fields of knowledge. Pharmaceutical industry is no exception.

Over the past decade, continuous manufacturing (CM) has evolved from a mere aspiration to a groundbreaking manufacturing approach within the pharmaceutical industry. CM involves integrating a series of unit operations to maintain an uninterrupted flow of materials, ultimately resulting in the production of the final pharmaceutical product. This approach offers numerous benefits. It holds the potential to enhance efficiency and the quality of pharmaceutical products while simultaneously reducing costs and saving time. Additionally, CM enables real-time monitoring and control of processes, aligning with the principles of the Quality by Design concept. Regulatory bodies play a pivotal role in reshaping the manufacturing landscape of the pharmaceutical industry. Their support is exemplified by the issuance of comprehensive CM guidelines, such as the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q13. Nevertheless, despite the array of advantages linked with CM, there are challenges that need to be overcome in order to unlock its full potential.

The aim of this dissertation is to explore the implementation context of CM in the pharmaceutical industry, undertake an extensive examination of advanced control strategies and the most recent cutting-edge technologies, and offer a critical assessment of the challenges encountered upon implementation, all while delving into its potential future perspectives.

Keywords: Modern Manufacturing, Batch Manufacturing, Continuous Manufacturing, Quality by Design (QbD), Process Analytical Tool (PAT).

Resumo

Desde o desenvolvimento da inteligência humana, que a humanidade tem procurado superar novos desafios. Atualmente, o progresso científico é o principal catalisador da evolução. Juntamente com o aparecimento de tecnologias inovadoras, assistimos a um crescimento exponencial de vários domínios do conhecimento. A indústria farmacêutica não é exceção.

Na última década, a produção em contínuo (CM) evoluiu de uma mera ambição para um inovador método de fabrico na indústria farmacêutica. O CM engloba a integração de uma série de operações unitárias de forma a manter um fluxo ininterrupto de materiais, resultando na produção do produto farmacêutico final. Esta nova metodologia oferece inúmeras vantagens, potenciando a melhoria da eficiência dos processos e da qualidade de fabrico e a de produtos farmacêuticos, reduzindo, simultaneamente, os custos e os tempos de fabrico. Para além disso, o CM não só vai de encontro aos princípios do Quality by Design, como possibilita a monitorização e controlo de processos de fabrico em tempo real. Ao mesmo tempo, é necessário salientar o papel fundamental desempenhado pelas entidades reguladoras na mudança de mentalidade e, conseqüentemente, do panorama de fabrico na indústria farmacêutica. O seu apoio é demonstrado pela elaboração de diretrizes direcionadas à produção em contínuo, como por exemplo a *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q13*. No entanto, apesar das inúmeras vantagens associadas a este método de fabrico, ainda um longo caminho se encontra pela frente para alcançar todo o potencial do CM.

Por conseguinte, o objetivo desta dissertação é explorar o contexto atual da implementação da produção em contínuo na indústria farmacêutica, realizar uma análise intensiva das estratégias de controlo avançadas e das tecnologias de vanguarda, como o de realizar uma avaliação crítica dos diversos desafios encontrados na implementação do CM, sem esquecer de explorar as potenciais perspetivas futuras.

Palavras-Chave: Modern Manufacturing, Batch Manufacturing, Continuous Manufacturing, Quality by Design (QbD), Process Analytical Tool (PAT).

List of Abbreviations

AI	Artificial Intelligence
API	Active Pharmaceutical Ingredient
BM	Batch manufacturing
CM	Continuous manufacturing
CMA	Critical Material Attribute
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CTD	Common Technical Document
DoE	Design of Experiments
DS	Design Space
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
NIR	Near-Infrared Spectroscopy
NP	Nanoparticle
NPV	Net Present Value
OSD	Oral Solid Dosage
PAT	Process Analytical Technology
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
QbD	Quality by Design
QbT	Quality by Testing
QTPP	Quality Target Product Profile
RTD	Residence Time Distribution
RTRT	Real-time Release Testing

1 - Introduction

Decades ago, the pharmaceutical industry adopted Batch Manufacturing (BM) as the leading method to manufacture various types of pharmaceutical products ¹. BM can be described as a multi-step process that involves the direct feeding of raw materials into the equipment, and the resulting product output is collected after the conclusion of each operation ^{1,2,3}. This approach is characterized by having an off-line testing of the materials, as per the in-process control or before the batch is released. In addition, this type of process is known for having an extended period of time wasted between steps of the process, which will, consequently, lengthen the processing period span for several weeks ^{2,3}.

Over the past years, the pharmaceutical industry has undergone a notorious technological evolution and began to address the concept of Continuous Manufacturing (CM) in a more active way ⁴. CM is the process by which raw materials are continuously being inserted in the manufacturing process, looking for increased efficiency while involving a higher level of process understanding ³. Even though the pharmaceutical industry's main objective when adopting the CM method is to seek and achieve the most effective and high-quality products possible ⁵, it has not been able to effectively implement this type of manufacturing process yet, unlike other industries like the petrochemical ^{1,2,3,4}.

Hence, the primary aim of this dissertation is to explore the existing regulatory framework surrounding CM and evaluate its level of acceptance within the Pharmaceutical Industry. Before addressing these aspects, it is essential to establish a clear definition of CM and conduct a thorough comparison with the traditional approach, BM. This comparative analysis will provide a comprehensive view, enabling the identification of various challenges, advantages, and disadvantages associated with CM and BM.

2 - Continuous Manufacturing

The pharmaceutical industry is built on evolution. Evolution can be divided into two main branches: therapeutic evolution and process-related evolution ^{4,6}. The main objective is to respond to emerging problems, such as the development of more complex drugs, increasingly demanding regulation, lack of efficiency, versatility and flexibility of manufacturing and supply chain shortages ^{6,7,8}. At the same time, some historical milestones, for instance the COVID-19 pandemic, had a negative effect worldwide, especially exacerbating the concerns related to the supply chain ⁹.

Along with this, many strategies are being adopted by regulatory agencies, in order to either prevent or minimize concerning health issues by doing, for example, a transition from batch to batch into continuous manufacturing^{3,8}.

2.1 - Comparison between Continuous Manufacturing and Batch Manufacturing

Before highlighting the challenges for the implementation of CM and its expected advantages, a detailed comparison between batch and continuous manufacturing should be addressed.

As previously described, BM is a manufacturing method in which raw materials are input through the equipment with a later collection of the output post the completion of a specific step^{1, 2, 3, 10}. On the contrary, CM involves feeding materials continuously to an integrated manufacturing line, with further removal of the produced output^{1, 2, 10, 11 12}. In addition, CM processes can be divided into two different modes: in one, some units are working in a continuous mode, whilst other units are in a batch mode, and in the other, all units are fully working in a continuous mode¹³. When talking about BM, batch is defined by a determined quantity of product produced. However, this is not really what happens in CM processes since the batch size can be defined by the amount of output material, the amount of input material or the run time with a defined mass flow rate. Reasoned alternative approaches to define batch size might be a possibility, such as to define batch as a range where are established by defining a minimum and maximum runtime¹⁴.

Furthermore, BM is distinguished for being an expensive and time-consuming process^{2, 10}. The reason behind being time-consuming is related to the constant stop after each step, for either off-line testing for quality or sometimes for the material to be stored or shipped to another facility^{1,2}. On the other hand, it makes quality control very exigent and efficient, and materials can be reprocessed or discarded if the expected quality for a certain step is not met^{3, 10}. However, there are also some disadvantages caused by the holding times mentioned above, the most relevant being the possibility of degradation, contamination, and error of materials and products, as well as an increase in costs and poor usage of equipment^{10, 15}.

CM is a non-invasive and time saving process due to elimination of unnecessary stops and holding times. This is possible because CM does not allow routine stops for equipment cleaning and testing^{3,4,12}. At the same time, it is possible to observe reduction of space needed for the process^{2,3}, along with a decrease of process footprint, due to an increase in efficiency and less waste of materials, which reduces the negatives effects on the environment^{2, 4, 16}.

2.2 - Quality by Design

Quality by Testing (QbT) is an empiric approach where quality assurance is achieved by conducting rigorous testing and analysis at multiple stages during pharmaceutical manufacturing. Each batch is subjected to thorough testing against established specifications to guarantee its quality and manufacturing consistency¹⁷. Nevertheless, this method comes with several disadvantages, including potential delayed batch release and the risk of losing the entire batch if the finished product doesn't meet quality standards during testing. As a result, the flawed processing becomes irreversible, and its mitigation is only feasible in the production of the subsequent batch^{10, 18}.

Years later, Joseph M. Juran introduced a new approach to quality called Quality by Design (QbD)¹⁹. QbD is a framed concept of Quality Planning, one of the three Quality Pillars described by Joseph M. Juran in Juran's Trilogy²⁰, being also related to the other pillars, Quality Control and Quality Improvement. In Juran ideology, Quality Planning involves systematically developing products, services, or processes to meet established quality objectives. Quality Planning focuses on identifying costumers needs, designing products and processes that are capable of meeting those needs and optimising product attributes^{19, 20, 21}. QbD main concept, as stated in International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q8(R2) guidance, is that "quality cannot be tested into products; i.e., quality should be built in by design"¹⁸. Furthermore, QbD is defined as a systematic approach for quality testing, looking forward to not only for an improvement in process and product understanding but also establishing the most adequate process control^{10, 18}. In practice, this means developing and designing formulations and manufacturing processes, in order to meet product quality expectations²².

More importantly, QbD approach identifies characteristics that the product should have according to its intended use, recognizing them as critical quality attributes (CQAs) and, afterwards, establishing a relationship between formulation and process variables and CQAs^{18, 23}. The elements that make up QbD are described in the following table, step by step.

Table I - Elements of QbD

<p style="text-align: center;">1-Quality Target Product Profile (QTPP)</p> <p>The QTPP is a prospective summary of the essential quality, safety, and efficacy parameters that drug products must meet. It encompasses various aspects, including intended use in clinical settings, dosage forms, delivery methods, container closure systems, and dosing instructions. Additionally, it contains information about the drugs' attributes that influence their pharmacokinetics and sets the quality criteria for the final marketed product. By establishing the QTPP, CQAs can be identified.</p>	18, 24
<p style="text-align: center;">2-Critical Quality Attributes (CQAs)</p> <p>CQAs are physical, chemical, microbiological and biological characteristics, which need to be in an adequate range since they will affect product quality. There is the need to analyse an attribute so it can be defined as critical or not critical, based on the severity of harm to a patient (safety and efficacy) resulting from the failure of the respective quality attribute.</p>	18, 23, 24
<p style="text-align: center;">3-Critical Material Attributes (CMAs)</p> <p>Physical, chemical, microbiological and biological characteristics of an input material which variability has an impact on a CQA. Therefore, this should be monitored to ensure that the desired quality is met. Note that CQAs are associated with intermediates and finished drug product, but CMAs are associated to input materials, including excipients and active pharmaceutical ingredients (API).</p>	18, 23, 24
<p style="text-align: center;">3-Critical Process Parameters (CPPs)</p> <p>Process parameter whose variability has an impact on a CQA. Therefore, this should be monitored to ensure that the desired quality is met.</p>	18, 23, 24
<p style="text-align: center;">4-Design of Experiments (DoE)</p> <p>DoE is a structured and organized method that will establish the relationship between characteristics affecting the process and its output. Inside pharmaceutical industry, characteristics are raw materials attributes (CMAs) and process parameters (CPPs), while outputs are CQAs.</p>	18, 23, 24
<p style="text-align: center;">5-Design Space (DS)</p> <p>Multidimensional combination of input variables, such as materials attributes and process parameters, that have proven to guarantee quality of the final pharmaceutical product and to lead to a robust manufacturing process. It may be constructed for a single unit operation, for multiple unit operations or for the entire process.</p>	18, 23, 24

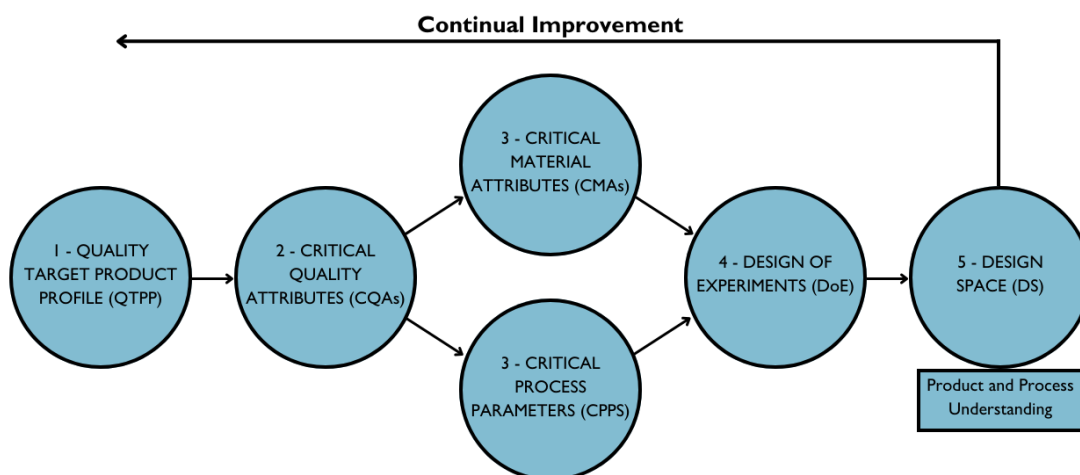


Figure 1 - QbD Framework

Implementing QbD is not an easy task, and, because of that, many tools are available to make it feasible: prior knowledge, quality risk management (supported by ICH Q9)²⁵, experimental design, and Process Analytical Technology (PAT)²⁶. PAT is a key technology defined by Food and Drug Administration (FDA) as a “system for designing, analysing and controlling manufacturing through timely measurements (i.e. during processing) of critical quality and performance attributes of (raw and in-process) materials and processes with the goal of ensuring final product quality”²⁷. In other words, this tool can help acquire more process knowledge that can be used for process development, as well as helping to implement enhanced control strategies that are evaluated in real-time, by means of in-line, on-line and at-line measurements^{3, 6, 13}.

Due to the nature of CM processes, traditional off-line quality control testing could not be considered²⁸. Even though these off-line testing methods are very effective and rigorous, they are also time consuming, non-continuous, destructive and invasive and they only allow feedback control, going against CM principles⁶. CM processes rely on the adoption of PAT and QbD. The adoption of PAT extends beyond predicting and monitoring manufacturing processes, but it also enables the establishment of observational real-time control strategies with continuous improvement through feedforward control. The adoption of QbD is essential for successful CM implementation. QbD represents a systematic approach to pharmaceutical development that aims to embed quality into the product and defining the most adequate control strategy to maintain product quality within an established design space^{3, 23, 26, 29}.

2.2.1 - Control Strategy

Control strategy can be described as a “planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality”. These controls may include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, in-process controls, finished product specifications, facility and equipment operating conditions, and different methods and frequency of monitoring and control ³⁰. It is essential to keep in mind that as CM processes demand homogeneity over time, special attention should be paid on controlling drug product quality as a response to variations in the process and equipment conditions, in characteristics of incoming raw materials, or environmental factors ³¹.

Control strategy can be categorized into three levels:

Level 1 – An active process control system, where process parameters are automatically monitored and adjusted to ensure that quality attributes are reached in real-time. This represents an elevated degree of processes and products understanding, in order to establish a relationship between process parameters and input material attributes with those CQAs. Being a control strategy looking forward to an active approach and constant adaptation, it will lower the risk of products that do not meet defined specifications ^{18, 23, 26}.

Level 2 – It is known for having a reduced end-product testing and flexible process parameters and raw material attributes within a defined design space. Additionally, it involves identification of variabilities that can interfere with product quality, all of which can be monitored in real-time. Consequently, it is important to understand that variabilities can affect in-process materials, downstream processing and drug product quality, providing information and opportunities to shift controls upstream and lower the dependency on end-product testing, however, it can still be used for quality confirmation ^{18, 23, 26}.

Level 3 – It is the conventional control strategy used in BM, being often unsuitable for many CM processes. This level is known for having more rigid material attributes and process parameters, so it is possible to conclude that there is a lack of information on how materials and processes affect product quality and attributes. At the same time, in order to lower the risk of poor-quality product, it is made an extensive end-product testing so it can compensate the lack of understanding in several variability sources ^{18, 23, 26}.

Hence, continuous manufacturing systems lead to the development and implementation of either a level 2 or a level 1 control strategy, or even a hybrid approach

combining the different levels might be viable, in order to guarantee consistency and desired product quality from manufacturing. Level I control strategy is the most desirable for CM^{3,23}. However, in the event of failure of the implemented control strategy, a substitute control plan should be in place. This alternative control strategy must possess the ability to identify disruptions and, when needed, enable the diversion of material that is out of specification. Furthermore, it is imperative to subject products and intermediates to offline testing or traditional analytical equipment to ensure quality and, if they meet the required standards, proceed with batch release³².

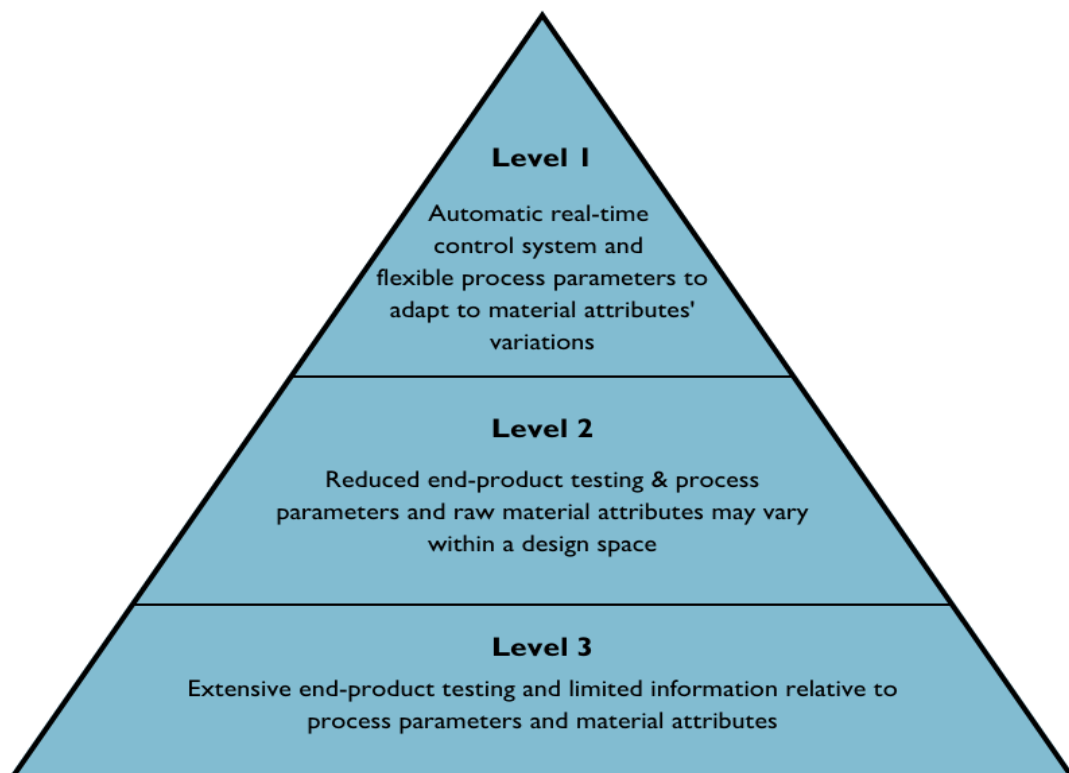


Figure 2 - Control strategy level options

2.2.2 - State of Control

State of control is a critical aspect in the control strategy of CM processes that, consistently, provides assurance of continued process performance and product quality³⁰. In practice, a CM process operating under a state of control does not mean that the process is at a steady state, i.e. a state where all measurable systems variables have rate changes equal to zero^{26,31}.

Being at a state of control will help to guarantee that the desired product quality is met throughout manufacturing by having a set of critical process parameters and/or quality attributes within control limits, under the previously established set of controls²⁶. During

normal process operation, some disturbances might cause deviations from these established control limits. Fortunately, they are easily detected and are often small enough to be considered insignificant and controllable, which results in no or minimal impact on product quality. On the other hand, more notable variations in process parameters and/or quality attributes may happen when a continuous manufacturing process is in a transient state, i.e. during start-up, emptying, changes in operating conditions or in material attributes^{13, 31}. For that reason, it is critical for CM to establish proper and robust control strategy to guarantee that a state of control can be maintained^{33, 34, 35}.

2.2.3 - Implementation of Process Analytical Technologies (PAT) in Continuous Manufacturing

In recent years, there has been a growing interest in the implementation and development of in-line and on-line PAT tools, especially in CM processes, in order to guarantee that products meet their CQAs as expected¹⁰. Parameters such as pH, temperature and humidity are often measured with the use of probes attached to an equipment/production line, providing real-time information³⁶. However, there is a growing need for more detailed information on CPPs, which forces the pharmaceutical industry to look for new methods and tools so PAT can progress and be applied in manufacturing processes with fast, non-destructive, accurate and reliable analytical techniques and instruments^{10, 28, 36}.

During the past decade, several techniques have been investigated and documented, most notably Near-Infrared Spectroscopy (NIR) and Raman Spectroscopy^{37, 38, 39}. At the same time, other techniques, for instance Nuclear Magnetic Resonance⁴⁰, Laser-Induced Breakdown Spectroscopy^{41, 42}, Tera-Hertz Spectroscopy⁴¹, UV-Visible Spectroscopy^{43, 44}, Laser-Induced Fluorescence⁴⁵ and Laser Diffraction⁴⁶ are notably widespread developments. Nonetheless, only a few found widespread application in pharmaceutical industry yet.

Raman and NIR Spectroscopy, both vibrational spectroscopic techniques, stood out among other techniques as these allow not only real-time, but also fast, non-invasive and non-destructive measurements of physical and chemical characteristics without sample preparation for Raman^{37, 41, 47}, or with minimal or no sample preparation in the case of NIR³⁹.

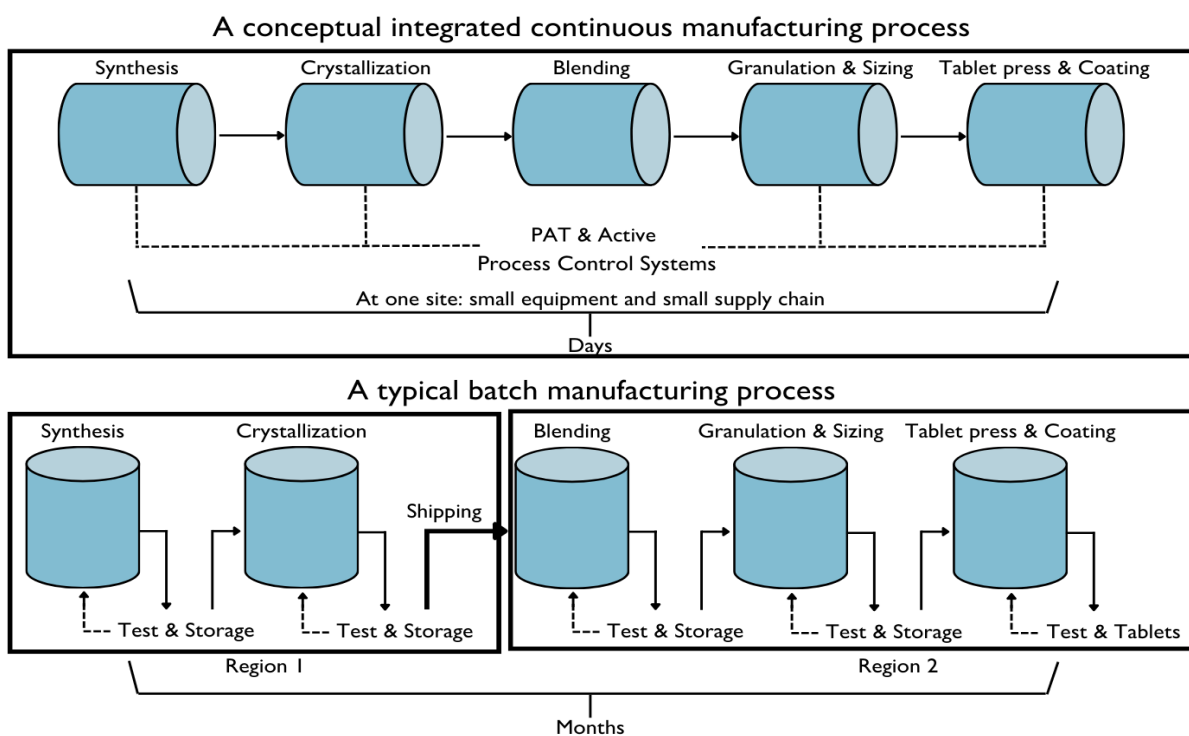


Figure 3 - Conceptual integrated CM process vs. typical batch manufacturing process; Adapted from ¹

2.2.3.1 – Near-Infrared and Raman Spectroscopy

Both techniques can be complementary, since NIR is more sensitive to dipolar vibrations, like O-H and N-H, while Raman is sensitive to polarizable vibrations, such as C=C and aromatic compounds. Usually, strong bands in NIR spectrum correspond to weak bands in Raman spectrum and vice versa ^{37, 48, 49}.

The spectral differences may create the opportunity to analyse all information gathered, leading to a better understanding and control of the variability sources that might interfere with the manufacturing process ^{37, 48}. Table 2 summarizes some applications of NIR and Raman Spectroscopy in several unit operations.

Table 2 - Applications of NIR and Raman spectroscopy

Attribute	Unit Operation	Measurement	References
API content	Powder blend	In-line NIR and Raman	50
API content	Direct compression	In-line Raman	51
Granule moisture content	Roller compaction	On-line NIR	52
Variation in solid sate	Continuous granulation process	In-line NIR	53

Considering all that has been said about QbD and PAT and control strategies, understanding the dynamics of how a material flows through the process is critical in continuous manufacturing. Residence time distribution (RTD) allows this understanding in process dynamics, being defined as the probability distribution that describes the time a mass/fluid is present in a process^{54,55}. Furthermore, RTD is dependent of certain factors such as processing time, material properties and equipment settings and parameters³. Implementing RTD models in control strategies can help monitoring and determining appropriate sampling frequency for PAT measurements at a specific location²⁶. On the other hand, while tracking materials in a CM process, it may be used for diverting non-conforming material in case it could not be effectively filtered via the RTD of the downstream unit operation or if the process dynamic was too quick for a proper feedforward control²⁶.

2.2.4 – Impact of Artificial Intelligence on Continuous Manufacturing

The growth of computing and technology has impacted all the dimensions of science. Artificial intelligence (AI) is a key part of computer science that has spread to all areas of knowledge, finding its way to healthcare and pharmaceutical industry. CM is still a promising approach with reduced application in the pharmaceutical industry. However, the applicability of AI is already being studied and developed for a possible application in this type of manufacturing process. For instance, its application as a potential PAT tool of machine vision associated to deep learning with convolutional neural network is already under development^{56, 57, 58, 59}.

2.3 – Advantages and Challenges of Continuous Manufacturing

The adoption of CM approaches in the pharmaceutical industry offers a range of inherent benefits. One of the key advantages is the improvement in product quality and safety through the implementation of a robust and automated continuous controlled process^{4,5}. This advantage not only reduces the workload for human operators, but also enhances overall process efficiency and productivity^{2,3}. Furthermore, CM processes contribute to increased safety by minimizing reaction volumes for hazardous reagents, thereby mitigating potential risks. Additionally, once implemented, CM processes may result in reduced operating and development costs. This can provide long-term financial benefits for pharmaceutical manufacturers^{4, 5, 15}.

Real-time release testing (RTRT) can also be pointed out as a possible benefit in CM, although it is not fully exclusive, nor can it always be applied to this manufacturing approach

⁶⁰. It is defined as “the ability to evaluate and ensure the quality of in-process materials and/or final product based on process data that typically include a valid combination of measured raw material attributes and process controls” ¹⁸. In this context, RTRT implementation in CM processes requires a thorough understanding of the process in order to select the most adequate PAT tools and control strategies to detect, control and monitor process parameters and material attributes that can directly impact CQAs. Therefore, RTRT application varies depending on the process-specific requirements, but when these requirements are met and accurately represent the batch, RTRT has the potential not only to replace end-product testing, but also to offer an increased level of quality assurance. Since CM generates vast amounts of data, it is advisable to implement statistical methods for large sample sizes, in order to ensure a higher confidence level in the expected batch quality ^{18, 31, 32}.

Despite all the advantages mentioned, the pharmaceutical industry may face some challenges while adopting CM processes. Firstly, it is important to note that a substantial investment has already been made in BM processes. Switching to CM would involve the retirement of existing equipment and possibly needing more investments for the acquisition of new facilities, equipment, and software. Additionally, the training of staff, who are already familiar with BM processes, would need to be considered. Furthermore, CM lacks well-established and thoroughly tested equipment base comparable to the one that is used in BM processes and, in some cases, suitable equipment for CM processes may not be available yet. Comprehending the impact on quality of process dynamics, such as material flowability in unit operations, and designing advanced effective control and measurement strategies also pose significant challenges in CM. Continuous processes are inherently more complex than traditional manufacturing approaches, making it challenging to ensure consistent product quality. Despite the potential for increased long-term cost savings demonstrated by economic analyses, these challenges, along with others not explicitly mentioned, may act as deterrents for manufacturers considering the adoption of CM ^{1, 10, 12}.

For generic industries, the transition to CM is more likely to occur when the shift is perceived as a minor change with substantial benefits in terms of production and development costs, as well as production time. Manufacturers need to carefully consider all the variables that may influence the implementation of CM, taking into account the potential impact on their operations ^{10, 61}.

3 - Regulatory Perspective

From the onset of the 21st century, the pharmaceutical industry has been undergoing an exponential modernization process, powered by several initiatives led by regulatory agencies, such as QbD, PAT and good manufacturing practices (GMP) ^{62, 63}, aiming to enhance pharmaceutical quality while ensuring safety and efficacy. Given the highly regulated nature of the pharmaceutical sector, any modernization efforts throughout the product life cycle must be carefully aligned with national and international regulations. When addressing CM, regulators have made efforts in order to encourage manufacturers to make a transition from BM to CM. There are several guidelines and documents that, directly or indirectly, drive the pharmaceutical industry towards continuous manufacturing processes, which are constantly being updated or created depending on the necessity ⁶⁴. In this case, ICH Q7, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12 and Q13 guidelines defines how to implement continuous processes under QbD framework, while following GMP guidelines ^{13, 14, 18, 25, 30, 62, 63, 65, 66}. At the same time, there are already some specific guidelines to address CM such as ICH Q13, where is highlighted unique quality considerations, from regulators perspective, to CM processes ¹³. Recently, a new guideline is being developed by regulators, ICH Q14, describing “science and risk-based approaches for developing and maintaining analytical procedures suitable for the assessment of the quality of drug substances and drug products” ⁶⁷.

Apart from this, the preparation of a Common Technical Document (CTD), being one of the several documents needed for a Marketing Authorization Application ⁶⁸, with CM implementation might require specific adjustments to this approach ¹³. Since this paradigm shift is mainly focused on manufacturing processes and process control, it is expected to see some divergence upon elaborating Module 3 of the CTD (module relative to product quality), having to be in concordance with ICH M4 Q ^{13, 69}. ICH Q13 is an example of an approved guideline that addresses the regulatory considerations which can provide guidance for the preparation of CTD. This guideline not only guides by defining specific CM considerations in CTD’s sections but also states which guidelines, that are not exclusive to CM processes, may be consulted. Additionally, it is important to point out that this guideline is applicable to CM for new products, including new drugs, generics and biosimilars, and the transition from BM to CM for products that already exist ¹³.

Although regulatory agencies are collaborating with industries and investigators to support this new manufacturing approach, several regulatory concerns may hinder the adoption of CM approach. These concerns include increased time for market entry and approval, heightened inspectional scrutiny, challenges related to post-approval changes and

submissions, and quality concerns. Due to limited information and the lack of precedent in the industry, many manufacturers are hesitant to embrace continuous manufacturing systems and instead prefer to take a "wait-and-see" approach, waiting for competitors to take the initial steps and gauge the response from regulatory authorities^{10, 70, 71}. However, since regulatory outcomes have never been measured properly^{72, 73}, FDA have recently conducted a self-audit analyzing approved U. S. regulatory submissions using CM as the manufacturing process and their possible outcomes during product lifecycle and at approval. The study revealed that there were no significant barriers compared to BM approach, and in fact, there may be a potential positive effect on the time required for approval and market entry.

Overall, the widespread of QbD implementation and, consequently, CM, even with all the regulatory approach and guidelines available is still necessary to see a clarification in some regulatory uncertainties and possible outcomes, that can lead manufacturers to be reluctant to embrace new manufacturing approaches^{11, 13, 64, 74}.

4 – Applications: current status and trends

Several pharmaceutical companies, such as Novartis, GlaxoSmithKline, Abbott, Eli Lilly and Pfizer, have been actively focusing on trying to develop and implement CM approaches, for different classes of drugs, for a long time⁶¹. Until now, only a limited number of continuous drug manufacturing processes have been approved for commercialization by FDA, European Medicine Agency (EMA) and Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)⁷⁵, due to a combination of technical/scientific and regulatory challenges^{3, 76}. In fact, between 2015 and October of 2022, FDA approved a total of 12 applications using CM technology, thus representing a very small percentage compared to the total approved applications and supplemental applications using traditional manufacturing methods⁷⁷.

Besides, we can highlight some landmark events. The first approval for a drug made using a CM process was in 2015 with Vertex Pharmaceuticals' Orkambi[®] used to treat cystic fibrosis. In early 2016, Janssen's Prezista[®], used for HIV treatment, was the first drug approved by FDA allowed to switch from a BM to a CM. Furthermore, in 2020 FDA approved the first continuous manufacturing of an API^{26, 75}. Table 3 shows some examples of currently approved drugs produced via CM.

Table 3 – List of companies and examples of approved drugs products manufactured with CM

Drug	API	Dosage Form	Company	Indication	FDA	EMA	PMDA	Ref.
Daurismo®	Glasdebig	Tablets	Pfizer	Acute Myelocytic Leukemia	x	x		78, 79
Orkambi®	Lumacaftor/ Ivacaftor	Tablets	Vertex Pharmaceuticals	Cystic Fibrosis	x	x		80, 81
Prezista®	Darunavir	Oral Suspension	Janssen	HIV	x	x		82
Symdeko® / Symkevi®	Tezacaftor/ Ivacaftor	Tablets	Vertex Pharmaceuticals	Cystic Fibrosis	x	x		83, 84
Trikafta®	Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor and Ivacaftor	Tablets	Vertex Pharmaceuticals	Cystic Fibrosis	x			85
Verzenio®	Abemaciclib	Tablets	Eli Lilly	Metastatic Breast Cancer	x	x	x	26, 86, 87
Tramacet®	Tramadol Hydrochloride and Acetaminophen	Tablets	Janssen	Severe Acute Pain			x	26

Relatively to continuous biomanufacturing, firstly it is important to be aware that a biopharmaceutical manufacturing is based on two main processes, upstream (cell culture and fermentation) and downstream (purification of the protein). Then, there is the formulation of the protein into a pharmaceutical product ¹⁰. Implementing CM to pharmaceutical biotechnology may reduce production costs and environmental footprint, increase process's

quality and flexibility, among other advantages. It's noteworthy to observe that the implementation of CM in upstream processes is already well established. The first biopharmaceutical product produced via continuous perfusion of cell cultures (an upstream CM process) was approved in 1993. Since then, at least 20 biotech products have obtained approval and been brought to market using either the aforementioned process or another element of continuous biomanufacturing process. On the other hand, continuous downstream processes still need to be developed and, therefore, implementing a fully integrated continuous biomanufacturing is still seen as one of the biggest challenges for the biopharmaceutical industry^{70, 88, 89}. In this regard, it is relevant to highlight the particular case of a biosimilar of omalizumab, a monoclonal antibody developed initially by Australia-based company BiosanaPharma B. V. and more recently by Alvotech, which can be used for allergic asthma treatment, that currently is on Phase 3 clinical trials while being manufactured on a fully continuous manufacturing process^{90, 91}.

The implementation of CM has also spread to nanotechnology applied to pharmaceutical and medicinal field, more especially to the manufacture of drug delivery systems, which are included in the non-biological complex drugs class^{85, 92, 93}. These drug deliver carriers consist in nanoparticles (NPs) with a size range between 1-100 nm and various types of nanoparticles have been extensively explored including liposomes, solid lipid nanoparticles, micelles, polymers, dendrimers, and gold nanoparticles^{94, 95}. Moreover, NP drug delivery carriers facilitate the transport of therapeutic agents such as small molecule drugs, peptides, proteins, genes, oligo- and polynucleotides, thereby demonstrating their broad therapeutic applicability^{88, 96}. The manufacturing process is chosen in accordance with the desired application since it will have direct influence on product characteristics⁹⁷. As an example of a recent CM development, the University of Connecticut and FDA have licensed a CM technology for NP drug delivery systems, more specifically for liposomal formulations, but it can be adapted to manufacture other types of NP, such as micelles and emulsions. This specific CM system has several advantages over traditional manufacturing approaches since it offers a high-throughput and may enable a better control over particle size, reduce footprint and even might reduce costs⁹⁸.

5 - Economic Landscape

Economic benefits are among the advantages that become apparent when shifting from BM to CM. These benefits can come from various sources, including reductions in production and development costs while considering variables such as the fluctuations in raw material

costs and levels of drug demands ^{4, 11}. However, numerous uncertainties persist concerning the potential economic results of CM. In response, multiple studies are currently underway in an attempt to predict the potential outcomes of this evolving paradigm shift and foster its implementation.

As previously mentioned, the FDA's self-audit on regulatory submissions and potential outcomes of CM revealed notable improvements in the approval and marketing timelines, which might be driven, for example, by an easier manufacturing scale-up while maintaining consistent process parameters, controls and equipment. Compared to similar BM applications, CM applications have shown faster approval time as well as a quicker time to market from submission and approval. Specifically, CM applications have achieved reductions of approximately nine, twelve and three months, respectively. Consequently, patients gained earlier access to these products, leading to significant revenue benefits for companies ranging from \$171 million to \$537 million ¹¹. Furthermore, relative to oral solid dosage (OSD) pharmaceutical products, a study was carried out defining a sensitive simulation model of OSD manufacturer's net present value (NPV) from investment on new CM and BM facilities in the U.S., Ireland, China and India. Additionally, it is important to highlight that the study tend to be made with large brand companies and has into account different tax rates, variations on capital and operating costs, among other factors. The findings showed that regardless of whether the company manufactured generic or brand products, investing in CM in U.S. facilities tends to be more financially advantageous compared to investing in new BM facilities in either India or China, given the current 21% U.S. corporate tax rate. However, the presence of lower corporate tax rates in Ireland renders it highly competitive for new manufacturing facility investments, even when contrasting a BM facility in Ireland against a CM facility in the U.S. Consequently, this sheds light on the significant impact that corporate tax rates can exert on the adoption of novel manufacturing methods like CM, as well as enabling a change from foreign to domestic manufacturing ⁷⁶. Moreover, economic analysis for the CM applied to biopharmaceutical products show inconsistent findings. Some studies that were made on continuous antibody production stated that hybrid approaches, of both CM and BM processes, were financially more advantageous compared to end-to-end CM ^{99, 100}, while other defend that fully integrated CM is the most beneficial ¹⁰¹. These studies may differ on the best approach for implementing CM, due to complex factors of biopharmaceutical production, but they unanimously concur that CM consistently presents a more financially feasible alternative to antibody BM processes ^{92, 100, 101, 102}.

While there may be varying perspectives on the exact economic implications of CM, there is a consensus that embracing CM is the way forward and will yield numerous advantages

for the pharmaceutical industries, despite potential initial investment considerations. Furthermore, it is crucial to highlight that the financial backing provided by regulatory bodies to conduct research studies and the support extended to companies for the advancement of domestic CM technologies, exemplified by the FDA's involvement in 2020, can foster industry acceptance by alleviating certain reservations, showing that not only manufacturers but also regulatory bodies are looking for CM adoption ^{11, 80, 99, 100, 101, 102, 103}.

6 - Conclusion

Several driving forces propel the integration of CM, underscoring the significance of QbD and PAT. These two concepts have paved the way to contemplate CM as a feasible manufacturing approach for the pharmaceutical industry. Regulatory bodies and pharmaceutical companies acknowledge the numerous advantages and opportunities that can arise through the adoption of this novel paradigm. In fact, there is a lot of potential demonstrated by CM, driving companies to engage in extensive development and investment in state-of-the-art manufacturing technologies and equipment for a long time. Furthermore, since 2015, several drug products have garnered approval through a CM approach, and numerous others are currently in various stages of development. These advancements encompass a diverse array of domains, spanning from OSDs to biotechnology and nanotech-based products.

As this is an emerging area compared to traditional manufacturing approaches, it is expected that there will be several obstacles to its application. However, the harmonization and application of the ICH Q13 standard, a specific guideline for CM, and the ongoing development of many others by regulatory bodies will help manufacturers overcome some of the barriers and uncertainties, thus enabling substantial progress in application. Nevertheless, manufacturers are likely to face other deterrents, such as technical and cost-related challenges.

Perhaps we should see these challenges as prospects for growth. By harnessing the collaborative effort of the pharmaceutical industry with regulators, coupled with the ongoing technological revolution, particularly the recent AI-driven advancements, an auspicious era awaits us in the pharmaceutical sector through the adoption of CM. An era with the great potential to improve healthcare and allow greater access to life-saving medicines.

References

1. LEE, S. - **Modernizing the Way Drugs Are Made: a Transition to Continuous Manufacturing**, (2017) p. 1–3.
2. INADA, Y. - **Continuous Manufacturing Development in Pharmaceutical And Fine Chemicals Industries**, (2019) p. 1–7.
3. LEE, S. *et al.* - **Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production**, (2015) p. 191–199.
4. BURCHAM, C. *et al.* - **Continuous manufacturing in pharmaceutical process development and manufacturing**, Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering (2018).
5. BAXENDALE, I. *et al.* - **Achieving Continuous Manufacturing: Technologies and Approaches for Synthesis, Workup, and Isolation of Drug Substance May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium**, Journal of Pharmaceutical Sciences (2015).
6. LASKE, S. *et al.* - **A Review of PAT Strategies in Secondary Solid Oral Dosage Manufacturing of Small Molecules**. Journal of Pharmaceutical Sciences (2017) p. 667–712.
7. SHUKAR, S. *et al.* - **Drug Shortage: Causes, Impact, and Mitigation Strategies**, Frontiers in Pharmacology (2021).
8. MILLER, J. *et al.* - **Reimagining drug manufacturing paradigm in today's pharmacy landscape**, Journal of the American Pharmacists Association (2022) p. 1761–1764.
9. BOOKWALTER, C. - **Drug Shortages Amid the COVID-19 Pandemic**, (2021) p. 1–9.
10. HELAL, N. *et al.* - **Integrated continuous manufacturing in pharmaceutical industry: current evolutionary steps toward revolutionary future**, Pharmaceutical Patent Analyst (2019) p. 139–161.
11. FISHER, A. *et al.* - **An audit of pharmaceutical continuous manufacturing regulatory submissions and outcomes in the US**, International Journal of Pharmaceutics (2022).
12. NEPVEUX, K. *et al.* - **How development and manufacturing will need to be structured-heads of development/manufacturing May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium**, Journal of Pharmaceutical Sciences (2015) p. 850–864.

13. EMA - **ICH guideline Q13 on Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products**, Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>
14. EMA - **ICH guideline Q7 on Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q7-good-manufacturing-practice-active-pharmaceutical-ingredients-step-5_en.pdf
15. COLE, K., JOHNSON, M. - **Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compounds**, Expert Review of Clinical Pharmacology (2018) p. 5–13.
16. ROGERS, L., JENSEN, K. - **Continuous manufacturing - the Green Chemistry promise?**, Green Chemistry (2019) p. 3481–3498.
17. YU, L. - **Pharmaceutical quality by design: Product and process development, understanding, and control**, Pharmaceutical Research (2008) p. 781–791.
18. EMA - **ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>
19. JURAN, J. M. - **Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Services**, Free Press (1992) Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=b48uzwEACAAJ>
20. JURAN, Joseph Moses - **The quality trilogy: a universal approach to managing for quality**, 40th Annual Quality Congress (1986) p. 109–111.
21. DEFEO, J., JURAN, J. M. - **Juran's Quality Handbook: The Complete Guide to Performance Excellence**, McGraw-Hill Education, (2010) ISBN 9780071629720.
22. WOODCOCK, J. - **The concept of pharmaceutical quality**, American Pharmaceutical Review (2004) p. 10–15.
23. YU, L. *et al.* - **Understanding pharmaceutical quality by design**, AAPS Journal (2014) p. 771–783.
24. ZHANG, L., MAO, S. - **Application of quality by design in the current drug development**, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences (2017) p. 1–8.

25. EMA - **ICH Guideline Q9 (RI) on Quality Risk Management**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-17.pdf
26. VANHOORNE, V., VERVAET, C. - **Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms**, *International Journal of Pharmaceutics* (2020).
27. FDA - **Guidance for Industry, PAT- A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance**, (2004).
28. MYERSON, A. *et al.* - **Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium**, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2015) p. 832–839.
29. MANIRUZZAMAN, M., DOUROUMIS, D. - **Continuous manufacturing and process analytical tools**, *International Journal of Pharmaceutics* (2015) p. 1–2.
30. EMA - **ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf
31. NASR, M. *et al.* - **Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving From Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals**, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017) p. 3199–3206.
32. EMA - **Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf
33. ALMAYA, A. *et al.* - **Control Strategies for Drug Product Continuous Direct Compression—State of Control, Product Collection Strategies, and Startup/Shutdown Operations for the Production of Clinical Trial Materials and Commercial Products**, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017) p. 930–943.
34. LAKERVELD, R. *et al.* - **Model-based design of a plant-wide control strategy for a continuous pharmaceutical plant**, *AIChE Journal* (2013) p. 3671–3685.
35. SINGH, R., IERAPETRITOU, M., RAMACHANDRAN, R. - **System-wide hybrid MPC-PID control of a continuous pharmaceutical tablet manufacturing process**

via direct compaction, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2013) p. 1164–1182.

36. POECHLAUER, P. *et al.* - **Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms: An industry perspective**, Organic Process Research and Development (2012) p. 1586–1590.

37. BEER, T. *et al.* - **Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes**, International Journal of Pharmaceutics (2011) p. 32–47.

38. FDA - CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER) - **Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry**, Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>

39. EMA - **Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-data-requirements-new-submissions_en.pdf

40. TARABAN, M. *et al.* - **Flow Water Proton NMR: In-Line Process Analytical Technology for Continuous Biomanufacturing**, Analytical Chemistry (2019) p. 13538–13546.

41. KORASA, K., VREČER, F. - **Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms**, European Journal of Pharmaceutical Sciences (2018) p. 278–292.

42. HENRIQUES, J., CARDOSO, C., VITORINO, C. - **On demand for new process analytical technologies applied to injectable drug products**, European Journal of Pharmaceutical Sciences (2019).

43. GALATA, D. *et al.* - **Continuous blending monitored and feedback controlled by machine vision-based PAT tool**, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (2021).

44. SCHLINDWEIN, W. *et al.* - **In-line uv-vis spectroscopy as a fast-working process analytical technology (Pat) during early phase product development using hot melt extrusion (hme)**, Pharmaceutics (2018) p. 1–25.

45. WANG, Y. *et al.* - **A fully functional palmtop microchip electrophoresis analyzer with laser-induced fluorescence detection**, *Sensors and Actuators B: Chemical* (2022).
46. FONTEYNE, M. *et al.* - **Process Analytical Technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms**, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* (2015) p. 159–166.
47. BEER, T. *et al.* - **In-line and real-time process monitoring of a freeze drying process using Raman and NIR spectroscopy as complementary process analytical technology (PAT) tools**, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2009) p. 3430–3446.
48. GOUVEIA, F. *et al.* - **Using PAT to accelerate the transition to continuous API manufacturing**, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2017) p. 821–832.
49. HU, Y. *et al.* - **Analysis of the effect of particle size on polymorphic quantitation by Raman spectroscopy**, *Applied Spectroscopy* (2006) p. 977–984.
50. DOMOKOS, A. *et al.* - **End-to-end continuous manufacturing of conventional compressed tablets: From flow synthesis to tableting through integrated crystallization and filtration**, *International Journal of Pharmaceutics* (2020).
51. ERVASTI, T. *et al.* - **Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression**, *International Journal of Pharmaceutics* (2015) p. 290–301.
52. GUPTA, A. *et al.* - **A novel microwave sensor for real-time online monitoring of roll compacts of pharmaceutical powders online - A comparative case study with NIR**, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2015) p. 1787–1794.
53. FONTEYNE, M. *et al.* - **Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process**, *Pharmaceutical Development and Technology* (2013) p. 85–97.
54. GAO, Y. *et al.* - **Characterizing continuous powder mixing using residence time distribution**, *Chemical Engineering* (2011) p. 417–425.
55. KVARNSTRÖM, B., BERGQUIST, B. - **Improving traceability in continuous processes using flow simulations**, *Production Planning and Control* (2012) p. 396–404.
56. **What is Computer Vision? | IBM** - [Consult. 27 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ibm.com/topics/computer-vision>.

57. **Machine Vision Vs Computer Vision - What Is The Difference? | Zebra** - [Consult. 26 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.zebra.com/us/en/resource-library/faq/what-is-the-difference-between-machine-vision-computer-vision.html>
58. FICZERE, M. *et al.* - **Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning**, International Journal of Pharmaceutics (2022).
59. GALATA, D. *et al.* - **Applications of machine vision in pharmaceutical technology: A review**, European Journal of Pharmaceutical Sciences (2021).
60. MARKL, D. *et al.* - **Review of real-time release testing of pharmaceutical tablets: State-of-the art, challenges and future perspective**, International Journal of Pharmaceutics (2020).
61. PAGE, T. *et al.* - **Equipment and analytical companies meeting continuous challenges May 20-21, 2014 continuous manufacturing symposium**, Journal of Pharmaceutical Sciences (2015) p. 821–831.
62. **Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations | FDA** - [Consult. 4 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>
63. **Good manufacturing practice | European Medicines Agency** - [Consult. 21 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
64. DESTRO, F., BAROLO, M. - **A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modelling**, International Journal of Pharmaceutics (2022).
65. EMA - **ICH guideline Q11 on Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities)**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological/biological-entities_en.pdf
66. EMA - **ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management - Step 5**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management_en.pdf

67. EMA - **ICH guideline Q14 on Analytical Procedure Development**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q14-analytical-procedure-development-step-2b_en.pdf
68. **Marketing authorisation guidance documents | European Medicines Agency** - [Consult. 3 jul. 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/marketing-authorisation-guidance-documents#Dossier_submission
69. EMA - **ICH Topic M4Q Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Quality**, Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m4-q-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-quality-step-5_en.pdf
70. ARDEN, N. *et al.* - **Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future**, International Journal of Pharmaceutics (2021).
71. MATSUDA, Y. - **Global Regulatory Landscape**, AAPS PharmSciTech (2019).
72. SCHABER, S. *et al.* - **Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: A case study**, Industrial and Engineering Chemistry Research (2011) p. 10083–10092.
73. GUPTA, P. *et al.* - **Economic assessment of continuous processing for manufacturing of biotherapeutics**, Biotechnology Progress (2021).
74. ZAGALO, D., SOUSA, J., SIMÕES, S. - **Quality by design (QbD) approach in marketing authorization procedures of Non-Biological Complex Drugs: A critical evaluation**, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics (2022) p. 1–24.
75. **Continuous Manufacturing Takes the Next Big Step - DCAT Value Chain Insights** - [Consult. 6 jul. 2023]. Disponível em <https://www.dcatvci.org/features/continuous-manufacturing-takes-the-next-big-step/>
76. ROSSI, C. - **A Comparative Investment Analysis of Batch Versus Continuous Pharmaceutical Manufacturing Technologies**, Journal of Pharmaceutical Innovation (2022).
77. **DRUG MANUFACTURING - FDA Should Fully Assess Its Efforts to Encourage Innovation | Congressional Committees United States Government Accountability Office** - Disponível em: <https://www.gao.gov/products/gao-23-105650>
78. **Daurismo | European Medicines Agency** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daurismo>

79. **U.S. FDA Approves DAURISMO™ (glasdegib) for Adult Patients with Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) for Whom Intensive Chemotherapy is Not an Option | Pfizer** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_daurismo_glasdegib_for_adult_patients_with_newly_diagnosed_acute_myeloid_leukemia_aml_for_whom_intensive_chemotherapy_is_not_an_option
80. **FDA Approves ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor) - the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis for People Ages 12 and Older with Two Copies of the F508del Mutation | Vertex Pharmaceuticals** - [Consult. 29 jun. 2023]. Disponível em: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-orkambitm-lumacaftorivacaftor-first-medicine-treat>
81. **Orkambi | European Medicines Agency** - [Consult. 29 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orkambi>
82. **EMA approves Janssen's Prezista continuous manufacturing line** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/62587/ema-continuous-manufacturing/>
83. **FDA Approves SYMDEKO (tezacaftor/ivacaftor and ivacaftor) to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis in People Ages 12 and Older with Certain Mutations in the CFTR Gene | Vertex Pharmaceuticals** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-symdekotm-tezacaftorivacaftor-and-ivacaftor-treat>
84. **Symkevi | European Medicines Agency** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/symkevi>
85. **FDA approves new breakthrough therapy for cystic fibrosis | FDA** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-breakthrough-therapy-cystic-fibrosis>
86. **Verzenios | European Medicines Agency** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>
87. **FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approval of Verzenio (abemaciclib) with endocrine therapy for patients with HR-positive, HER2-negative, node-positive, early breast cancer | FDA** - [Consult. 29 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov>

/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-verzenio-abemaciclib-endocrine-therapy-patients-hr-positive

88. RATHORE, A., THAKUR, G., KATEJA, N. - **Continuous integrated manufacturing for biopharmaceuticals: A new paradigm or an empty promise?**, *Biotechnology and bioengineering* (2023) p. 333–351.
89. FISHER, A. *et al.* - **The Current Scientific and Regulatory Landscape in Advancing Integrated Continuous Biopharmaceutical Manufacturing**, *Trends in Biotechnology* (2019) p. 253–267.
90. **First mAb Produced via Fully Continuous Biomanufacturing** - [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.genengnews.com/news/first-mab-produced-via-fully-continuous-biomanufacturing/>
91. **Alvotech Enters Into Commercialization Agreement With Advanz Pharma for Proposed Biosimilar to Xolair® (Omalizumab) - Alvotech** - [Consult. 22 jun. 2023]. Disponível em: <https://investors.alvotech.com/news-releases/news-release-details/alvotech-enters-commercialization-agreement-advanz-pharma>
92. BAETKE, S., LAMMERS, T., KIESSLING, F. - **Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer**, *The British Journal of Radiology* (2015).
93. **What is a non-biological complex drug (NBCD)? | NBCD** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: <https://nbcds.info/what-non-biological-complex-drug-nbcd>
94. MAZAYEN, Z. *et al.* - **Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market**, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* (2022) p. 1–11.
95. DESAI, N. - **Challenges in Development of Nanoparticle-Based Therapeutics**, *The AAPS Journal* (2012) p. 282.
96. GLISIC, S., VELJKOVIC, V. - **Design of targeting peptides for nanodrugs for treatment of infectious diseases and cancer**, *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (2018) p. 343–381.
97. DESAI, D. *et al.* - **Towards a microfluidics platform for the continuous manufacture of organic and inorganic nanoparticles**, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* (2021).
98. **UConn, DIANT Pharma Licenses Continuous Manufacturing Nanoparticle System - UConn Today** - [Consult. 15 jul. 2023]. Disponível em: <https://today.uconn.edu/2020/11/uconn-diant-pharma-licenses-continuous-manufacturing-nanoparticle-system/#>

99. POLLOCK, J. *et al.* - **Integrated continuous bioprocessing: Economic, operational, and environmental feasibility for clinical and commercial antibody manufacture**, *Biotechnology progress* (2017) p. 854–866.
100. KLUTZ, S. *et al.* - **Cost evaluation of antibody production processes in different operation modes**, *Chemical Engineering Science* (2016) p. 63–74.
101. HAMMERSCHMIDT, N. *et al.* - **Economics of recombinant antibody production processes at various scales: Industry-standard compared to continuous precipitation**, *Biotechnology Journal* (2014) p. 766–775.
102. YANG, O., QADAN, M., IERAPETRITOU, M. - **Economic Analysis of Batch and Continuous Biopharmaceutical Antibody Production: A Review**, *Journal of Pharmaceutical Innovation* (2019) p. 182–200.
103. ALI, K. - **BUILDING A NEW LEGACY. Big Pharma Branch-Off Tackles Uncharted Waters**, *Pharmaceutical Executive* (2022).