

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Estudo comparativo da produção contínua,
descontínua e manipulação, na
individualização terapêutica**

Beatriz Estanque Barriga Rosa

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

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Estudo comparativo da produção contínua,
descontínua e manipulação, na
individualização terapêutica**

Beatriz Estanque Barriga Rosa

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

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

2022

Resumo

Ao longo da história do medicamento é evidente a evolução a nível científico e tecnológico que ao longo dos anos veio alterar a prática farmacêutica e consequentemente a produção de medicamentos.

A preparação de medicamentos manipulados (MM) é a atividade originalmente desenvolvida pelos Farmacêuticos, que devido à evolução e industrialização no setor farmacêutico acabou por ser um pouco abandonada em meados do século passado. No entanto, nem todas as necessidades terapêuticas existentes são colmatadas pela Indústria Farmacêutica, assim, os medicamentos manipulados, ainda hoje, apresentam um papel de destaque no que respeita ao tratamento de determinadas patologias e especificidades de alguns grupos. Os medicamentos manipulados permitem personalizar dosagens e formas farmacêuticas, bem como mascarar ou substituir um excipiente para o qual o indivíduo apresente intolerância. Podem criar-se formas contendo associações de substâncias ativas (“polypill”), o que é particularmente útil em doentes polimedicados. Os MM continuam assim a apresentar-se como uma ferramenta muito importante no que respeita à individualização da terapêutica.

Recentemente, e graças à evolução científica e tecnológica, a produção de medicamentos pela indústria farmacêutica ganhou um forte impacto. O principal tipo de produção adotado pelas empresas no fabrico de medicamentos têm sido essencialmente, a produção descontínua ou em ‘lote’, que consiste tradicionalmente na separação do processo pelas diferentes operações unitárias (etapas com diferenças espaciais e temporais).

Atualmente uma das grandes questões da indústria farmacêutica centra-se na adoção da produção em contínuo, na qual, os equipamentos encontram-se centralizados e o processo não é interrompido. A implementação desta tecnologia possibilita a redução dos custos e do tempo de cada ciclo de produção com consequente aumento da rentabilidade, segurança e flexibilidade.

Associado a este último tipo de produção, existem ainda vários desafios associados no que diz respeito a nível regulamentar e científico, para os quais as

entidades reguladoras criaram ferramentas complementares como *Process Analytical Technology* (PAT) integrada no conceito de *Quality by Design* (QbD).

Palavras-chave: medicamentos manipulados; produção contínua, produção descontínua; produção individualizada.

Abstract

Throughout the history of medicine, it is evident the evolution at scientific and technological level that over the years has changed pharmaceutical practice and consequently the production of medicines.

The preparation of compounded medicines (MM) is the activity originally developed by Pharmacists, which due to the evolution and industrialization in the pharmaceutical sector ended up being somewhat abandoned in the middle of the last century. However, not all therapeutic needs are met by the pharmaceutical industry, so the compounded drugs, even today, have an important role in the treatment of certain diseases and specificities of some groups. Compounded drugs allow the customization of dosages and pharmaceutical forms, as well as the masking of unfavorable organoleptic characteristics or the substitution of an excipient to which the individual is intolerant. Pharmaceutical forms containing combinations of active substances ("polypill") can also be created, which is particularly useful for polymedicated patients. MM thus continue to present themselves as a very important tool about individualization of therapy.

Recently, and thanks to scientific and technological developments, the production of drugs by the pharmaceutical industry has gained a strong impact. The main type of production adopted by companies in the manufacturing of drugs has been essentially discontinuous or 'batch' production, which traditionally consists of the separation of the process by different unit operations (steps with spatial and temporal differences).

Currently, one of the biggest issues in the pharmaceutical industry is the adoption of continuous production, in which the equipment is centralized, and the process is not interrupted. The implementation of this technology allows the reduction of costs and time of each production cycle with consequent increase in profitability, safety, and flexibility.

Associated with this last type of production, there are also several associated challenges at the regulatory and scientific level, for which the regulatory entities have created complementary tools such as Process Analytical Technology (PAT) embodied in the Quality by Design (QbD) concept.

Keywords: batch production; compounding; continuous production; individualized production.

Abreviaturas

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

DT: Diretor Técnico

EMA: European Medicines Agency (*Agência Europeia do Medicamento*)

FDA: Food and Drug Administration

FC: Farmácia Comunitária

FGP: Formulário Galénico Português

FH: Farmácia Hospitalar

FP: Farmacopeia Portuguesa

ICH: *International Council of Harmonization*

I&D: Investigação e Desenvolvimento

IF: Indústria Farmacêutica

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

ITF: *Innovation Task Force*

MM: Medicamentos manipulados

PAT: *Process Analytical Technology*

PC: Produção Contínua

PD: Produção Descontínua

QbD: *Quality by Design*

QbT: *Quality by Test*

SA: Substância Ativa

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

UE: União Europeia

Índice

1	<i>Evolução Histórica</i>	12
2	<i>Medicamentos Manipulados</i>	13
2.1	Prescrição, preparação e dispensa de medicamentos manipulados	14
2.2	Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar	16
2.2.1	Pessoal.....	16
2.2.2	Instalações e equipamento	17
2.2.3	Documentação.....	18
2.2.4	Matérias-Primas	19
2.2.5	Materias de embalagem	20
2.2.6	Manipulação.....	20
2.2.7	Controlo de Qualidade	22
2.2.8	Rotulagem	22
2.3	Perspetiva da produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e em Farmácia Hospitalar	23
2.3.1	Farmácia Comunitária.....	23
2.3.2	Serviços farmacêuticos hospitalares	25
2.4	Principais vantagens e inconvenientes da produção de medicamentos manipulados	27
3	<i>Da manipulação à industrialização</i>	29
3.1	Tipos de Produção	29
3.1.1	Produção descontínua	29
3.1.2	Produção contínua.....	30
3.1.3	Produção em modo contínuo e descontínuo, a necessidade de adaptação.....	32
3.1.4	Vantagens.....	33
3.2	Enquadramento regulamentar	36
3.2.1	Garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos (GMPs e ICHs) 36	
3.2.2	Posição atual das diferentes entidades reguladoras do medicamento a nível europeu e global (EMA, FDA)	39
3.3	PAT - Process Analytical Technology, tecnologia analítica de processo 41	
3.4	QbD – Quality by Design Aplicação Farmacêutica	43
3.5	Iniciativas da Indústria do Futuro	46
	Conclusão	50
	Referências Bibliográficas	51
	Anexos	58
A1.	Exemplo de Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (retirada do Formulário Galénico Português) – Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)	58

Índice de Figuras

Figura 1. Exemplo de um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados.....	18
Figura 2. Representação dos processos de fabrico descontínuo e contínuo.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1. Substâncias proibidas em medicamentos manipulados, isoladamente ou em associação.....	15
Tabela 2. Ensaio que devem ser realizados como Controlo de Qualidade em manipulados	22
Tabela 3. Características da produção em lote e produção em contínuo.....	33
Tabela 4. Prós e contras do fabrico descontínuo e contínuo.....	35
Tabela 5. Abordagens para a criação de tecnologias inovadoras.....	46
Tabela 6. Medicamentos fabricados através do processo contínuo.....	49

1 Evolução Histórica

De acordo com a história do medicamento, pode concluir-se que ao longo dos anos houve uma visível evolução a nível científico e tecnológico que veio alterar sucessivamente a prática farmacêutica e, conseqüentemente, a produção de medicamentos. (Pita JR, 2006) Tradicionalmente, a farmácia era considerada como uma disciplina de transição entre as ciências da saúde e as ciências químicas e como uma profissão encarregada de garantir a utilização segura dos medicamentos. No início do século XIX, dá-se início à prática farmacêutica moderna propriamente dita, na qual os farmacêuticos cumpriam o papel de boticário - preparando produtos medicinais secundários (de acordo com a arte) para uso medicinal. Na década de 1950, o fabrico em grande escala de medicamentos pela indústria farmacêutica ganhou lugar, e a introdução do estatuto legal de prescrição apenas para a maioria dos agentes terapêuticos, limitaram o papel dos farmacêuticos de oficina à manipulação terapêutica. (Pearson GJ, 2007)

Em resposta aos avanços os farmacêuticos evoluíram para uma prática mais direcionada para o paciente e desenvolvendo o conceito de farmácia clínica. No início dos anos 90, o modelo de cuidados farmacêuticos foi adotado para enfatizar que o papel do farmacêutico envolve "*a prestação responsável de terapêutica medicamentosa com o objetivo de alcançar resultados definitivos que melhorem a qualidade de vida do paciente*". Assim, todo o espectro de ambientes de prática e especialização em farmácia, os farmacêuticos são atualmente reconhecidos como peritos em medicamentos cujo papel é trabalhar em colaboração com pacientes, médicos e outros profissionais de saúde para otimizar a gestão de medicamentos de modo a produzir resultados positivos para a saúde. (Pearson GJ, 2007)

Na primeira metade do século XX, a história da farmácia em Portugal também reflete a evolução da farmácia clínica, a qual é marcada pela transformação do medicamento artesanal em medicamento produzido em série. Neste mesmo século a farmácia em Portugal emergiu numa crise, em parte, motivada pela produção industrial dos medicamentos. A produção em série dos medicamentos trouxe consigo, igualmente, a necessidade urgente de uma regulação administrativa forte do setor produtivo, mas também o surgimento de apertados critérios de qualidade, aumentando o grau de cientificação do medicamento. (Souza MF, 2014).

2 Medicamentos Manipulados

De acordo com o artigo 3º, alínea 1dd), do Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, cuja versão mais recente é o Decreto-Lei nº 26/2018, de 24 de abril, um *medicamento* é definido como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”. (Decreto-Lei nº95/2004, 22 de abril)

A preparação de medicamentos manipulados é da competência da Farmácia Comunitária ou dos Serviços farmacêuticos hospitalares, orientados pelo Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, define *Medicamento manipulado* como “*qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico*”. *Fórmula magistral* encontra-se definida como “*o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina*”, sendo um *Preparado oficial* “*qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço*”. (Decreto-Lei nº 95/2004, 2005)

Como visto anteriormente, a Indústria Farmacêutica tem vindo a crescer ao longo dos anos e ganhou lugar à prática oficial, mas esta está limitada a certas dosagens e formas farmacêuticas fixas, o que leva a que muitas especialidades não sejam introduzidas no mercado ou sejam descontinuadas. A personalização da terapêutica, também é um dos motivos pelo qual o uso dos medicamentos manipulados continua a ser estimulado por diversos fatores e não deixam de ser uma realidade da produção farmacêutica. Áreas como Pediatria, Geriatria, Oncologia e doentes com necessidades específicas como insuficientes renais, hepáticos ou com dificuldades de deglutição, são focos preferenciais para uma terapia personalizada e ajustada em termos de dosagens e formas farmacêuticas adequadas às vias de administração disponíveis.

Estes medicamentos permitem ainda obter associações de fármacos não comercializados, tornando-se uma vantagem económica bem como terapêutica. (Pombal R. 2010)

2.1 Prescrição, preparação e dispensa de medicamentos manipulados

A profissão farmacêutica tem, entre outras funções, prover dispensar medicamentos à população, responsabilidade essa que inclui a sua preparação. Assim, importa definir as condições específicas a que deve obedecer a preparação e dispensa dos mesmos. (Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário Da República. 2004)

Ao prescrever uma fórmula magistral, o médico deve certificar-se da sua segurança e eficácia, verificando a possibilidade de existência de interações que coloquem em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente. Já ao preparar um medicamento manipulado, é dever do farmacêutico assegurar a qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas por portaria do Ministro da Saúde. Em caso de dúvida relativamente às condições de prescrição, formulação e interpretação de uma receita médica estas devem ser esclarecidas entre o farmacêutico e o médico prescriptor. (Ministério da Saúde. Medicamentos Manipulados, 2005)

O farmacêutico deve ainda verificar a segurança do medicamento, no que diz respeito às doses da ou das substâncias activas e à existência da possibilidade de interações que ponham em causa a ação do medicamento ou a segurança do doente.

Se não existir no mercado especialidade farmacêutica que vá de encontro com as características ou necessidades do doente, é possível fazer o descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com a finalidade de as incorporar em medicamentos manipulado sendo este um ato de excepção e apenas aplicado nos seguintes casos:

- a) Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea;
- b) Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico;
- c) Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas.

No que diz respeito às substâncias utilizadas na preparação de um medicamento manipulado só podem ser utilizadas matérias-primas inscritas na Farmacopeia Portuguesa (FP), nas farmacopeias de outros Estados Partes na Convenção Relativa à Elaboração de Uma Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia Europeia ou na documentação científica compendial, e desde que os medicamentos que as contenham não hajam sido objecto de qualquer decisão de suspensão ou revogação da respetiva autorização, adotada por uma autoridade competente para o efeito. (Decreto-Lei nº 95/2004, 22 de abril).

Por razões de proteção de saúde pública, o Conselho Diretivo do INFARMED define ainda, por Deliberação, o conjunto de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida. São apontadas algumas restrições na prescrição e na preparação de medicamentos manipulados na lista, inscrita na Deliberação 1985/2015, de 17 de setembro, não podendo ser utilizados:

- Extratos de órgãos de animais;
- Substâncias ativas em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano, quando o medicamento manipulado se destine a uso sistémico;
- Isoladamente ou em associação, as substâncias apresentadas na *Tabela 1*.
- Outras substâncias activas contidas em medicamentos que, por razões de saúde pública, sejam objeto de suspensão ou revogação da respetiva autorização de introdução no mercado. (Deliberação no 1985/2015 de 17 de setembro. Diário da República., 2015)

Tabela 1. Substâncias proibidas em medicamentos manipulados, isoladamente ou em associação

Anfepramona	Benzefetamina	Sec-butabarbital
Clobenzorex	Etilanfetamina	Fenbutrazato
Fencanfamina	Fenfluramina e dexfenfluramina	Fenproporex
Flunitrazepam	Fluoxetina	Lefetamina

Levotiroxina e seus similares terapêuticos	Mefenorex	Norpseudoefedrina
--	-----------	-------------------

2.2 Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar

Em 2004 foram promulgados vários diplomas respeitantes à preparação de medicamentos manipulados os quais permitiram aumentar a sua valorização do ponto de vista terapêutico e tecnológico por obedecerem a critérios de segurança, eficácia e qualidade do medicamento manipulado produzido nos serviços farmacêuticos hospitalares e nas farmácias de oficina. (Pita JR. 2016)

A Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e Hospitalar, constando esta informação também no Formulário Galénico Português. Estas normas incidem sobre oito vertentes: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem.

2.2.1 Pessoal

Relativamente ao pessoal são estabelecidas normas que estabelecem funções e regras a seguir aquando da preparação de fórmulas magistrais ou de preparados officinais, nas quais estas só podem ser realizadas pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo. O farmacêutico diretor técnico tem a responsabilidade sobre todas as preparações de medicamentos que se realizem na farmácia ou no serviço farmacêutico hospitalar, já a supervisão das operações pode ser delegada ao farmacêutico-adjunto, constando por escrito essa delegação. Pelo que todas as operações de preparação e de controlo devem ser realizadas por pessoal com formação e experiência adequadas. É da competência do farmacêutico diretor técnico selecionar o pessoal, avaliar a sua competência técnica e experiência e atribuir funções adequadas a essa competência e experiência, bem como promover a formação

e a reciclagem periódica das pessoas que intervêm nas operações de preparação e controlo. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

2.2.2 Instalações e equipamento

No que respeita às instalações e aos equipamentos é importante que estes sejam destinados à preparação de medicamentos manipulados, se encontrem adequados e prontos a utilizar. As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo deverão efectuar-se num espaço adequado, concebido para estes fins e localizado no interior da farmácia ou do serviço farmacêutico hospitalar - laboratório. Este deverá ser iluminado e ventilado, com temperatura e humidade adequadas, com superfícies de fácil limpeza e área suficiente para se evitar riscos de contaminação durante as operações de preparação.

Os materiais e os equipamentos devem manter-se limpos e em bom estado de funcionamento, com especial atenção às superfícies que contactam com os produtos, de forma a evitar contaminações cruzadas. Os aparelhos de medida deverão ser controlados e calibrados periodicamente, de modo a assegurar a exatidão das medidas.

Em todos os casos, as instalações e os equipamentos deverão adequar-se às formas farmacêuticas, à natureza dos produtos e à dimensão dos lotes preparados, podendo o conselho de administração do INFARMED, sempre que considere necessário, estabelecer, por deliberação, requisitos especiais quanto a instalações e a listas de equipamentos adicionais de existência obrigatória. (Portaria nº 594/2004, 2 de junho)



Figura 1. Exemplo de um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados (Mecart Cleanrooms, 2022)

2.2.3 Documentação

Os documentos fazem parte integrante do sistema de garantia da qualidade dos medicamentos preparados na farmácia e têm como objetivo: estabelecer procedimentos gerais e específicos, registar dados referentes às operações de preparação e controlo efetuadas e permitir a avaliação da qualidade dos medicamentos preparados, reconstituir o histórico de cada preparação. Estes devem ser elaborados pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão devem ser assinados e datados pelo mesmo e validar todas as alterações. Estes documentos são arquivados na farmácia durante um prazo mínimo de três anos.

Num laboratório de preparação de medicamentos manipulados deverão existir, no mínimo, os seguintes documentos:

- Registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida;
 - Registos dos dados a seguir indicados, referentes às preparações efetuadas, que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado:
- a) Denominação do medicamento manipulado;
 - b) Nome e morada do doente, no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado;

- c) Nome do prescritor (caso exista);
- d) Número de lote atribuído ao medicamento preparado;
- e) Composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respectivas quantidades usadas, bem como os números de lote;
- f) Descrição do modo de preparação;
- g) Registo dos resultados dos controlos efetuados;
- h) Descrição do acondicionamento;
- i) Rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente.

- Arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo, para cada uma, o respetivo fornecedor. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

Encontra-se no final desta Monografia um modelo de ficha de preparação de medicamentos manipulados, de acordo com o publicado no FGP (Anexo I).

2.2.4 Matérias-Primas

As matérias-primas a usar na preparação de medicamentos manipulados devem satisfazer as exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados e devem, preferencialmente, ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED. As matérias-primas provenientes de fornecedores que não disponham da autorização deverão ser sujeitas a análise em laboratório idóneo, que emitirá o respetivo boletim de análise, o qual deve sempre acompanhar as matérias-primas de forma a comprovar que satisfazem as exigências.

O farmacêutico deverá assegurar-se da qualidade das matérias-primas que utiliza. No ato da receção das matérias-primas deverá proceder-se à verificação do boletim de análise quanto à sua concordância com a monografia respetiva, e também quanto à concordância com a matéria-prima encomendada. Deverá ainda verificar-se a embalagem quanto à sua integridade e quanto à satisfação das condições de higiene e das exigências de conservação estabelecidas para a matéria-prima em causa.

Todas as embalagens originais, bem como as especiais para as quais a matéria-prima foi transferida, devem conter um rótulo que indique expressamente:

- a) Identificação da matéria-prima;
- b) Identificação do fornecedor;
- c) Número do lote;
- d) Condições de conservação;
- e) Precauções de manuseamento;
- f) Prazo de validade;

As matérias-primas deverão permanecer em quarentena até à sua aceitação ou rejeição. Se rejeitadas, deverão ser destruídas ou devolvidas ao fornecedor com a maior brevidade possível.

Devem ser adotadas medidas adequadas com vista a assegurar que todas as matérias-primas se encontram corretamente rotuladas e armazenadas em condições de conservação apropriadas, evitando-se também contaminações cruzadas. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

2.2.5 Materias de embalagem

As embalagens primárias, que contactam diretamente com a forma farmacêutica manipulada, não devem ser incompatíveis nem alterar a sua qualidade durante o prazo de validade. Devem ser usados, preferencialmente, materiais de embalagem que satisfaçam as exigências da Farmacopeia Portuguesa ou das farmacopeias dos outros Estados membros da Farmacopeia Europeia ou ainda de um livro de referência de reconhecido prestígio.

Os materiais de embalagem deverão ser armazenados em condições adequadas para a sua correta conservação. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

2.2.6 Manipulação

Antes de iniciar a preparação do medicamento manipulado, o farmacêutico deverá assegurar-se:

- a) Da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias activas e à inexistência de incompatibilidades e interacções que ponham em causa a acção do medicamento e a segurança do doente;

- b) Que a área de trabalho se encontra limpa e que não existem outros produtos ou documentos não relacionados com o medicamento a preparar;
- c) Que são respeitadas as condições ambientais eventualmente exigidas pela natureza do medicamento a preparar;
- d) Que estão disponíveis todas as matérias-primas, corretamente rotuladas e com prazos de validade em vigor, bem como os equipamentos necessários à preparação, os quais devem apresentar-se em bom estado de funcionamento e de limpeza;
- e) Que estão disponíveis os documentos necessários para a preparação do medicamento;
- f) Que estão disponíveis os materiais de embalagem destinados ao acondicionamento do medicamento preparado;
- g) Que a incorporação de matérias-primas e de materiais de embalagem nos medicamentos manipulados seja realizada de modo a cumprir a regra de que se utilizam primeiro aqueles cuja validade caduca primeiro.

As pesagens e medições de volumes devem ser efetuadas pelo farmacêutico ou sob a sua supervisão, recorrendo a métodos e equipamentos apropriados, e conferidas pelo mesmo. O farmacêutico deve também supervisionar os procedimentos adequados de preparação e de manuseamento de substâncias perigosas, bem como o correto acondicionamento e rotulagem do medicamento preparado.

Os métodos de preparação devem permitir que o produto final, além de possuir o teor de substância activa pretendido, satisfaça as exigências da monografia genérica sobre a forma farmacêutica que está inscrita na Farmacopeia Portuguesa, salvo exceção justificada e autorizada. As operações devem ser padronizadas, sobretudo se se tratar de preparações que irão ser repetidas, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade final do medicamento manipulado.

As embalagens primárias devem ser seleccionadas tendo em conta as condições de conservação exigidas pelo medicamento em causa, nomeadamente no que se refere à estanqueidade e protecção da luz. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

2.2.7 Controlo de Qualidade

De forma a garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado deve proceder-se a todas as verificações necessárias incluindo, no mínimo, a verificação dos caracteres organoléticos. É conveniente efetuar, ainda, os seguintes ensaios não destrutivos (Tabela 2):

Tabela 2. Ensaios que devem ser realizados como Controlo de Qualidade em manipulados (adaptado de Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)

Forma farmacêutica	Ensaio
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa.
Formas farmacêuticas semi-sólidas	<i>pH</i> .
Soluções não estéreis	Transparência. pH.
Soluções injectáveis	Partículas em suspensão. <i>pH</i> . Fecho das ampolas. Doseamento. Esterilidade.

O produto semi-acabado deve satisfazer os requisitos estabelecidos na monografia genérica da Farmacopeia Portuguesa para a respetiva forma farmacêutica. Deve ser efetuada uma verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar, o qual deve corresponder à quantidade ou ao volume prescrito. Os resultados destas verificações devem ser registados na respetiva ficha de preparação do medicamento manipulado. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho).

2.2.8 Rotulagem

A rotulagem das embalagens deve fornecer toda a informação necessária ao doente e deve explicitamente indicar (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho):

- a) Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado;

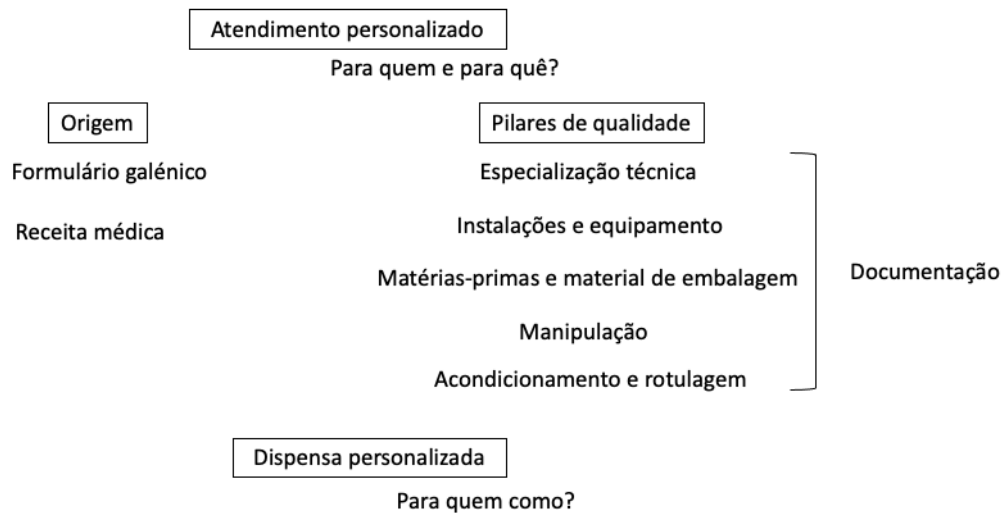
- d) Prazo de utilização do medicamento preparado;
- e) Condições de conservação do medicamento preparado;
- f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do farmacêutico diretor técnico.

2.3 Perspetiva da produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária e em Farmácia Hospitalar

Os manipulados integram a prática de oficina e hospitalar e são indispensáveis para a prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico é responsável por elaborar medicamentos individualizados compatíveis com as necessidades do doente, de acordo com as boas práticas de farmácia, normas regulamentares oficiais e conhecimentos científicos relacionados, para os quais as opções da terapêutica industrializada não constituem soluções efetivas. (Farinha A. 2011)

2.3.1 Farmácia Comunitária

A arte de manipular pertence à essência das ciências farmacêuticas, área a quem compete com exclusividade o estabelecimento, preparação e avaliação dos medicamentos. O fluxograma que se segue pretende ilustrar os pontos a respeitar na farmácia comunitária no momento da manipulação terapêutica: (Farinha A. 2011)



Na prática farmacêutica, uma pequena, mas significativa fração de medicamentos e produtos farmacêuticos ainda tem de ser preparada para satisfazer as necessidades de cada paciente. Embora a necessidade de produtos compostos tenha diminuído com a expansão da indústria farmacêutica, há uma procura crescente de medicamentos compostos preparados por farmácias comunitárias no contexto dos cuidados farmacêuticos. (Giam JA. 2011)

As farmácias comunitárias devem garantir o tratamento adequado de todos os doentes, recorrendo à manipulação, sempre que assim seja necessário. No entanto, nem todas as farmácias disponibilizam este género de preparações. Estudos apontam, que este fato se deve à reduzida prescrição de medicamentos manipulados (Pita JR, 2010).

A produção de medicamentos manipulados nas farmácias comunitárias é um fator importante na saúde pública, sendo necessário assegurar a qualidade e a segurança destes produtos. Deste modo, este tipo de medicamentos encontra-se fortemente regulamentado relativamente à sua prescrição, preparação e dispensa (Nogueira M. 2011).

Num estudo realizado em 2018, que pretendia inferir sobre a produção de manipulados nas Farmácias comunitárias portuguesas, foram contactados 98 Farmácias Comunitárias distribuídas pelo território nacional, das quais 74,5% (73 Farmácias Comunitárias) referiram produzir manipulados e 25,5% (25 Farmácias Comunitárias) indicaram não os produzir. Como fontes bibliográficas, afirmam uma

preferência pelo Formulário Galénico Português, seguido da Farmacopeia Portuguesa. Segundo o autor, as formas farmacêuticas mais produzidas são as soluções e suspensões para utilização oral, as soluções para diagnóstico ou utilização laboratorial e as preparações semi-sólidas para aplicação local. Para uso retal e vaginal, as solicitações são pouco frequentes, bem como para uso auricular, nasal e oftálmico. As especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são: dermatologia (47,95%), otorrinolaringologia (15,30%), pediatria (8,16%) e ginecologia, endocrinologia e dietética e nutrição (1,03%). (Barros R. 2018)

2.3.2 Serviços farmacêuticos hospitalares

A especialização do farmacêutico no mundo dos manipulados é uma área interdisciplinar que exige conhecimentos de farmacologia, galénicos e químicos, pelo que a atualização dos conceitos se impõe para que se obtenham soluções mais eficientes, com qualidade garantida. (Farinha A. 2011)

A Farmácia Hospitalar é um serviço de saúde, que compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde. (Ordem dos Farmacêuticos. 2018)

Como já foi referido, a preparação de medicamentos orientada para o paciente está intimamente ligada à prática da farmácia. Desde o início da profissão, as farmácias hospitalares têm produzido, preparado e composto medicamentos para responder adequadamente às necessidades dos doentes, especialmente para os doentes individuais ou grupos de doentes cujos requisitos médicos não podem ser satisfeitos por medicamentos fabricados industrialmente. A preparação de um manipulado é, então, essencial para os cuidados de saúde dos doentes, uma vez que reduz a distância entre os medicamentos licenciados fabricados pela indústria e a falta de opções de tratamento para certos grupos de doentes e doentes individuais com condições ou necessidades médicas extraordinárias. (EAHP. 2020)

A área de aplicação da composição é vasta, e varia consoante a necessidade de cada doente. As situações que poderão exigir a preparação de um medicamento manipulado nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares incluem:

- Doentes alérgicos a algum componente que conste no medicamento industrializado;
- Doentes que requeiram modificação de dose ou forma farmacêutica (ex.: doentes pediátricos);
- Doentes idosos que apresentem dificuldades de adesão ou ingestão dos medicamentos existentes;
- Doentes que necessitam de uma via específica de administração de medicamentos, para a qual não existe uma forma farmacêutica adequada;
- Doentes imunocomprometidos;
- Doentes portadores de Doenças Raras;
- Doentes oncológicos;
- Doentes submetidos a Ensaio Clínicos;
- Doentes sujeitos a terapias individualizadas (ex.: gestão da dor);
- Preparação de medicamentos com requisitos específicos de estabilidade (ex.: preparação de certos colírios);
- No caso de um determinado medicamento se encontrar em falta no Hospital ou em risco iminente de escassez;
- Quando o preço praticado pela IF para um dado medicamento aprovado pela entidade nacional ou pela EMA é excessivamente elevado. (EAHP. 2020) (Winckler S. 2004).

De forma a harmonizar os padrões de prestação de serviços dos Farmacêuticos Hospitalares e assegurar as Boas Práticas de Manipulação, surgiram as 44 *European Statements of Hospital Pharmacy* e o *Common Training Framework for Hospital Pharmacy*, os quais expressam objectivos acordados em comum para quais que todos os sistemas de saúde europeus devem visar. (EAHP. 2020) (EAHP. 2014) (EAHP. 2016)

À semelhança do estudo realizado sobre a produção de manipulados nas Farmácias comunitárias portuguesas, foi elaborado um estudo na vertente dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares em 2013, o qual abordou 44 Farmácias Hospitalares distribuídas pelo território nacional. O autor concluiu que as formas farmacêuticas mais produzidas são as soluções e suspensões para utilização oral, as soluções para diagnóstico ou utilização laboratorial e as preparações semi-sólidas para aplicação local. As especialidades médicas que mais prescrevem manipulados são

pediatria médica (81% das prescrições da especialidade), dermatologia (61,9%), ginecologia e obstetrícia (61,9%) e oncologia (57,1%). Permitiu inferir ainda, que cerca de 45,5% dos inquiridos acreditam que existirá um aumento da produção de manipulados em FH. (Pacheco AF. 2013)

2.4 Principais vantagens e inconvenientes da produção de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática farmacêutica com uma vasta história e que se mantém imprescindível atualmente para a prestação de cuidados de saúde para os doentes que necessitam responder adequadamente às necessidades terapêuticas.

As principais vantagens da produção de medicamentos manipulados são: (Petkova V. 2015)

- **Individualização das dosagens:** terapêuticas provenientes da Indústria Farmacêutica oferecem dosagens e formas destinadas a adultos, que muitas vezes não acompanham as necessidades de certos grupos, como a Pediatria e Geriatria, ou doentes com comprometimento a nível renal ou hepático. Desta forma, é fundamental personalizar a terapêutica de acordo com as características individuais destes grupos, sendo os manipulados a principal via de personalização da dose. (Pinto S. 2008) (Skolnick AH. 2015)
- **Adaptação da forma farmacêutica:** a maioria das formas disponíveis no mercado são formas sólidas, que poderão comprometer a terapêutica de alguns grupos como a Pediatria, doentes acamados ou que possam apresentar disfagia, em que as formas líquidas são as mais recomendadas em especial as soluções e as suspensões orais, constituem as mais adequadas para uso em Pediatria, já que, para além de facilitarem a administração e poderem contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica, apresentam grande flexibilidade, permitindo ajustar, de um modo simples e rápido, as doses a administrar durante o tratamento, em função da evolução da patologia. (Woodland Hills Pharmacy. 2017) (Pinto S. 2008)
- **Intolerâncias a excipientes:** por vezes, certos doentes podem apresentar hipersensibilidade ou alergia a determinados excipientes presentes nos

medicamentos industrializados (ex.: glucose, lactose), sendo útil a preparação de manipulados isentos destas substâncias. (Purse M. 2021)

- **Qualidade:** este aspeto está assegurado, visto que a manipulação tem de obedecer a uma rigorosa legislação e às Boas Práticas de Manipulação. (Portaria nº 594/2004, de 2 de junho)
- **Aspetos de natureza económica:** a produção de um medicamento manipulado é feita numa quantidade exata e de acordo com a duração do tratamento de cada doente, o que permite evitar o desperdício; é também vantajosa quando os preços praticados pela IF são excessivamente elevados. (EAHP. 2020)

No entanto, apesar de todas as vantagens que os medicamentos manipulados possam apresentar, alguns inconvenientes poderão inerentes como por exemplo:

- **Sem AIM:** os medicamentos manipulados produzidos em Farmácia Comunitária e nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares não são submetidos à avaliação de Autorização de Introdução no Mercado, uma vez que são preparados segundo as Boas Práticas de Manipulação. (Gudeman J. 2013)
- **Reduzida Farmacovigilância:** os efeitos adversos observados não têm obrigatoriedade de serem reportados às entidades competentes, ao contrário dos medicamentos sujeitos a uma AIM. (Gudeman J. 2013)
- **Custo:** no que diz respeito à prática ao nível da Farmácia Comunitária, o preço final do medicamento manipulado é extipulado a partir do valor dos honorários de preparação e o valor das matérias-primas e da embalagem, multiplicados pelos respetivos fatores; ainda que atendendo ao desconto associado à comparticipação, o preço a pagar pelo doente/utente poderá ser relativamente elevado. (Portaria n.o 769/2004, de 1 de julho)
- **Estabilidade inferior/Prazo de validade curto:** os medicamentos manipulados são normalmente formulados para uso imediato, o que pode ser um inconveniente para os doentes, tanto do ponto de vista económico como prático, no entanto. (Todorova A. 2016)

3 Da manipulação à industrialização

Segundo a literatura, verifica-se que a produção dos manipulados veio a diminuir ao longo dos anos, muito devido à industrialização. Desde há mais de 50 anos, que os medicamentos, por nós hoje conhecidos, são produzidos com base numa abordagem conhecida como "*fabrico por lote*", um processo longo e dividido em várias etapas (operações unitárias) que envolve o recurso a equipamentos de larga escala e, consequentemente, com rentabilidade aquém da desejada. Contudo, os recentes avanços nos processos de fabrico levaram a indústria farmacêutica a considerar a substituição do fabrico 'por lote' para um processo de fabrico mais rápido e mais eficiente conhecido como '*fabrico contínuo*'.

3.1 Tipos de Produção

A produção farmacêutica baseia-se tradicionalmente em processos descontínuos. As instalações são concebidas para a produção em grande escala de lotes de medicamentos "blockbuster". Este tipo de produção de medicamentos torna a indústria farmacêutica lenta e altamente inflexível e, por isso, torna-a incapaz de dar respostas rápidas às mudanças na procura. (Domokos A. 2021)

Assim, a maioria das indústrias à medida que evoluem para satisfazer as necessidades do mercado abraçaram o fabrico contínuo, uma combinação de movimento contínuo de componentes, uma abordagem estruturada à conceção de processos e um controlo automatizado baseado em modelos. (Badman C. 2019)

3.1.1 Produção descontínua

A produção em modo descontínuo de um produto farmacêutico, também conhecida por fabrico por lotes, na indústria farmacêutica, é o modo de fabrico padrão quando se produzem substâncias farmacêuticas e produtos farmacêuticos, nos quais os materiais são carregados antes do início do processamento e descarregados no final. Assim, pequenos desvios experimentais ou a degradação do equipamento de processamento podem resultar em variação de lote para lote. A fonte da variação lote a lote é difícil de prever, mas pode ser quantificada com tecnologia analítica de processo (PAT) e análise estatística multivariada (Xie X., 2019).

A produção por lotes é, assim, uma abordagem experimentada, testada e de confiança para o fabrico de produtos farmacêuticos que consiste numa produção em múltiplas etapas, no fim de cada uma, a produção para antes de o processo passar para a etapa seguinte, desta forma, os intervalos de tempo entre cada etapa variam consoante a fase do processo. (McLaughlin S, 2017).

O processo por lotes é um importante modo de produção na indústria transformadora moderna. Refere-se ao processo de fabrico em que as matérias-primas de entrada são transformadas em um ou um lote de produtos desejados numa fase limitada, através de procedimentos pré-determinados e repetidos. Finalmente, obtêm-se mais dos mesmos produtos.

Presume-se que o processo por lotes possa ser controlado eficazmente, ou seja, o estado real de funcionamento do processo de produção pode ser sensivelmente sentido e analisado. A deteção precoce de condições anormais de produção que afetam a qualidade dos produtos, permite inferir na segurança e qualidade dos mesmos. (Zhao L., 2022).

O modelo de produção do processo por lotes é diferente do dos processos contínuos. A diferença mais significativa entre os dois é que os produtos e as condições de funcionamento do processo de produção por lotes mudam frequentemente. Os processos por lotes são não-estacionários, e as suas propriedades estatísticas alteram-se ao longo do tempo. (Zhao L., 2022).

3.1.2 Produção contínua

A visão da produção contínua é baseada num fabrico com processos (operações unitárias) integrados, apoiados numa abordagem sistemática, baseado num controlo em modelos praticado pelo uso de um fluxo. Assim, compreendemos que, o processo de fabrico contínuo é concebido como um todo e a distinção entre a *upstream* e a *downstream* ou substância e produto farmacêutico acaba por desaparecer. (Badman C. 2014)

O fabrico em modo contínuo é definido como um processo em que os materiais de entrada alimentam continuamente a linha de fabrico onde são continuamente transformados, e os materiais de saída processados são continuamente removidos do sistema, onde o termo sistema é definido como um processo integrado que consiste em operações de duas ou mais unidades. (Wahlich J., 2021).

Assim, este modo de produção integrado e contínuo permite que os intermédios dos produtos farmacêuticos se desloquem de forma sequencial dentro da mesma instalação, o que permite eliminar os tempos de espera entre as etapas e fabrico. Este método poupa tempo, reduz a probabilidade de erro humano e responde de forma mais eficiente às mudanças do mercado. Característica que permite responder a uma maior procura, uma vez que, o fabrico contínuo pode funcionar durante um período de tempo mais longo, o que pode reduzir a probabilidade de escassez de medicamentos. (FDA, 2022)

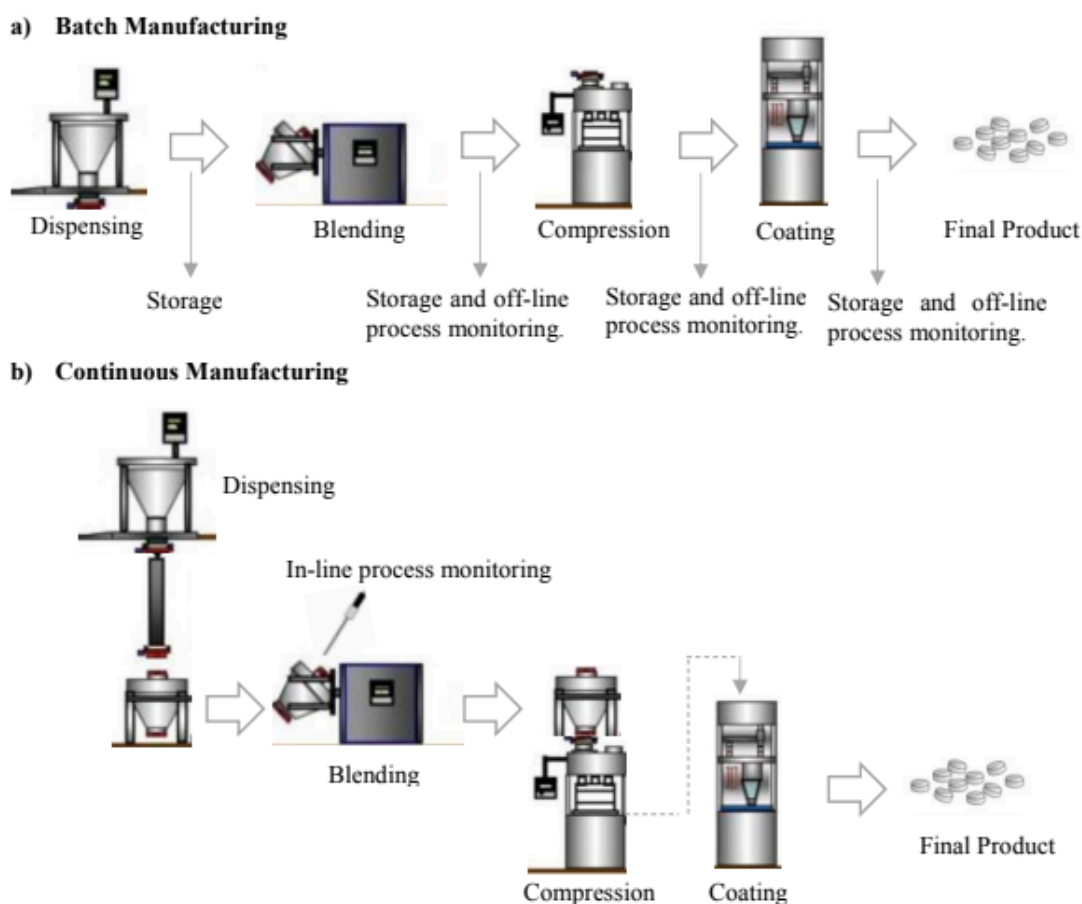


Figura 2. Representação dos processos de fabrico descontínuo e contínuo

- a) As matérias-primas e o produto são carregados e descarregados, respetivamente ao longo do processo e do tempo. Entre as fases, o produto intermédio é testado
- b) As matérias-primas são carregadas no momento inicial e o produto descarregado no final do processo. O produto é testado ao longo de todo o processo.

Desta forma, este modo de fabrico representa um grande potencial para abordar questões de agilidade, flexibilidade, custo, e robustez no desenvolvimento de processos de fabrico de produtos farmacêuticos.

Durante a última década, houve avanços significativos na ciência e engenharia para apoiar a implementação deste tipo de produção farmacêutica. Estes investimentos juntamente com a adoção do paradigma de qualidade por concepção (QbD) para o desenvolvimento farmacêutico e o avanço da tecnologia analítica processos (PAT) para a concepção, análise e controlo do fabrico, fizeram progredir a prontidão científica e regulamentar para o fabrico contínuo. (Lee L. S., 2015)

3.1.3 Produção em modo contínuo e descontínuo, a necessidade de adaptação

Do ponto de vista do fabrico, a utilização da inovação para impulsionar a melhoria contínua é dificultada pela hesitação ou relutância em alterar os atuais padrões de fabrico e processos de produção empregues pela maioria das empresas farmacêuticas globais. (Algorri, M. 2021)

Especificamente, o modelo de fabrico tradicional e centralizado é um sistema fixo que produz produtos farmacêuticos de alta qualidade e reproduzíveis em quantidade, mas inclui uma substancial rigidez sistémica, que pode dificultar a inovação, velocidade, eficiência e resiliência num mercado volátil.

A produção em contínuo pode ser vista como uma oportunidade de otimização. Este modo de produção está a começar a ganhar impacto, principalmente para aqueles produtos que ainda se encontram na fase de desenvolvimento e que consideram este tipo de produção. (Algorri, M. 2021)

Na indústria farmacêutica, a mudança do sistema convencional de fabrico por lotes para o método de fabrico contínuo está a ganhar dinamismo. É através das vantagens competitivas que o fabrico contínuo inclui, como:

- o aumento da eficiência (produtividade, económica), característica possibilitada através da maximização da automatização e interconexão das operações unitárias; melhoria da qualidade e segurança do produto através das ferramentas PAT;
- redução do impacto ambiental através da diminuição do desperdício, através de uma elevada taxa de eficiência de reação;

- poupança de espaço devido à dimensão compacta do equipamento.

Tabela 3. Características da produção em lote e produção em contínuo (Inada Y., 2019)

	Produção Descontínua	Produção Contínua
Materiais introduzidas/ Produto retirado	As matérias-primas são introduzidas de forma não contínua no processo, e os produtos são retirados coletivamente após a operação estar finalizada	As matérias-primas são introduzidas no processo de forma contínua, e retiradas continuamente e sequencialmente após um período de tempo
Processo de produção	Cada operação é iniciada e interrompida repetidamente pelo operador	A produção é contínua e as operações unitárias são interconectadas automaticamente sem gestão do operador
Área de produção	Necessidade de um largo espaço	Espaço necessário reduzido
<i>Scale up</i>	Verificação individual do processo e necessidade de uma equipa dedicada para cada escala da fase de desenvolvimento e validação. Equipamento diferente é necessário para a produção comercial.	O equipamento necessário para o desenvolvimento pode ser desenhado em linha com o atual de produção, e uma transição rápida para a produção comercial pode ser realizada pelo simples ajuste no tempo de produção.

3.1.4 Vantagens

A indústria farmacêutica está a atravessar um período de grandes mudanças, e nos dias de hoje, a produção contínua está, cada vez mais, a atrair a atenção da indústria, uma vez que pode levar a alterações significativas nos custos e qualidade dos produtos, o que a torna assim a melhor escolha para a maioria das aplicações.

De uma forma geral, a maior diferença entre o fabrico contínuo e o fabrico por lotes centra-se na quantidade de produtos que passam pelo processo, e pelo custo global de produção. No processamento por lotes é mais difícil obter um bom controlo de qualidade, até porque, muitas vezes, os erros não são detetados até o primeiro lote inteiro estar completo. Já no que diz respeito ao fluxo da produção contínua, torna-se mais fácil encontrar defeitos e corrigi-los. (Schaber D. S., 2011).

A indústria farmacêutica tem atualmente uma capacidade limitada para aumentar rapidamente a produção face à escassez de medicamentos ou outras emergências, tais como pandemias. A criação de uma nova instalação ou linha de fabrico em resposta a dadas emergências conduz a um grande período de tempo.

O fabrico contínuo tem o potencial de aumentar o volume de produção sem as atuais incapacidades relacionadas com o aumento da escala, proporcionando uma maior capacidade de resposta.

Assim, e em comparação com o fabrico tradicional por lotes, o fabrico contínuo oferece várias oportunidades potenciais para o controlo comprovado da qualidade do produto e para aumentar a flexibilidade de fabrico. (Lee L. S., 2015).

As operações de processamento, tais como o fabrico por longos períodos de tempo, as linhas de processamento em paralelo ou o aumento da taxa de fluxo através do processo, podem ser incorporadas na formulação e verificação do processo. Estas operações podem ser implementadas no fabrico contínuo e, com isso, proporcionar uma vantagem no produto final. (Cole P. K. 2017) // (Srai S. 2014)

Desta forma, no caso de processos contínuos, as matérias-primas e o produto são continuamente alimentados e descarregados no equipamento de produção, onde todos os materiais fluem continuamente através do sistema, eliminando o tempo entre as diferentes etapas do processo. (Domokos A. 2021)

O quadro abaixo resume as vantagens e desvantagens do lote e fabrico contínuo.

Tabela 4. Prós e contras do fabrico descontínuo e contínuo

	Vantagens	Desvantagens
Processo descontínuo	Processos bem estabelecidos com aprovação regulamentar Baixo investimento	Custos elevados Processo demorado Variabilidade entre processos Prontos para o erro humano
Processo contínuo	Agilidade Redução de custos Robustez Garantia de qualidade em tempo real Melhor Sistema de Engenharia Diminuição do tempo de ciclo Redução do espaço no chão Flexibilidade	Investimento inicial elevado Perda de trabalhos manuais Novas considerações de segurança necessário Requer alta formação pessoal Os novos processos têm de ser validados e regulados Possibilidades limitadas para reconfigurar as operações da unidade

Isto permite um aumento da produtividade e eficiência, simplesmente por operar o sistema durante mais tempo e facilitando o fornecimento de uma resposta rápida a mudanças bruscas na procura e produção, possibilitado pela automatização maximizada através da interligação das operações unitárias (tais como reações químicas, refinação e cristalização), melhoria da qualidade e segurança do produto devido a uma monitorização automatizada contínua dos processos; redução do impacto ambiental através da diminuição do desperdício através de uma elevada taxa de eficiência das reações; e poupança de espaço devido à dimensão compacta do equipamento. (Inada Y. 2019)

No caso das tecnologias contínuas, a otimização do processo é normalmente mais rápida e fácil, o que significa que um processo mais compreendido e otimizador pode ser submetido à aprovação regulamentar. (Domokos A. 2021)

3.2 Enquadramento regulamentar

Uma alteração no modo de produção por lotes para uma produção em modo contínuo é suscetível que resulte em mudanças no equipamento, parâmetros do processo, estratégia de controlo e instalação ou área de fabrico. Uma comparação dos dois processos e dos materiais de entrada (ou formulação) pode ser um ponto de partida para avaliar o risco da alteração do processo. Para além das diferenças nas operações e no equipamento de cada unidade, uma avaliação dos processos globais pode ser favorável para avaliar os riscos das diferenças na dinâmica do sistema.

Fatores como a forma farmacêutica, força, carga das substâncias, potência, perfil de libertação e via de administração também podem ter impacto para a qualidade do produto. (Allison G., 2014)

3.2.1 Garantia da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos (GMPs e ICHs)

O papel das autoridades reguladoras é fundamental para promover o progresso técnico-científico no âmbito legislativo e regulamentar. Com a evolução do setor do medicamento é necessário o esforço destas autoridades em harmonizar, otimizar e desenvolver sistemas de gestão de qualidade para que exista maior flexibilidade e capacidade de enquadrar procedimentos em constante mudança.

É, por isso, esperado que a Indústria Farmacêutica mantenha os níveis de excelência e conformidade com as normativas regulamentares, globais e nacionais, mas também é antecipada a incorporação de novas tecnologias nos produtos e processos. (Immel, B. K. 2001)

As Boas Práticas de Fabrico ou Good Manufacturing Practices (GMPs) englobam uma compilação de várias guidelines desenvolvidas por organizações, instituições internacionais, empresas farmacêuticas e autoridades reguladoras competentes, como a EMA, cujo principal objetivo é garantir a existência de padrões

de qualidade, eficácia e segurança em todo o processo que envolve o ciclo de vida do medicamento. (Khagga, B, 2019)

A International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), fundada em 1990, é um projeto singular que juntou numa única organização as autoridades reguladoras da Europa, Japão e EUA (regiões ICH) e peritos da Indústria Farmacêutica destas três regiões. Este projeto culminou no estabelecimento de um compromisso firme entre as várias partes envolvidas, onde se discutia questões técnico-científicas inerentes à autorização e introdução de novos medicamentos e outros assuntos relacionados.

A base desta organização partiu de um princípio muito simples: o desenvolvimento de novos medicamentos, ditos inovadores, que respondam às necessidades e questões-chave existentes no mercado. A introdução destes medicamentos deve ser sustentada por estudos apropriados, que apresentem bons dados de qualidade, segurança e eficácia, validados pelas autoridades reguladoras do medicamento. A ICH foca-se na harmonização de processos, ou seja, na transversalidade de critérios técnico-científicos capazes de garantir que medicamentos de elevada qualidade, segurança e eficácia sejam desenvolvidos e introduzidos no mercado da forma mais eficiente e ágil possível. (Singh J. 2015)

É crucial que as normas ou requisitos de qualidade farmacêutica sejam harmonizados a nível internacional. Assim, os membros da ICH trabalharam em conjunto para construir um novo plano, com novos padrões regulamentares, que se destina a uma melhor abordagem de qualidade, sustentada pela ciência, e que integre metodologias inovadoras nos novos produtos e processos farmacêuticos, assim como a inclusão de sistemas de gestão de risco e de qualidade e sistemas de controlo integrados.

O objetivo que culmina com o desenvolvimento destas *guidelines* que visam a aumentar a eficiência e flexibilidade do processo, mantendo os elevados padrões de qualidade dos produtos, potenciando uma rápida introdução das tecnologias, incentivando o CM e o controlo em tempo real e reduzindo os testes no produto acabado. (FDA. 2004).

O qual resultou na emissão de novas diretrizes das ICH Q8: Desenvolvimento Farmacêutico, Q9: Gestão de Risco de Qualidade e Q10: Sistema de Qualidade Farmacêutica. (ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10)

3.2.1.1 Considerações de Equivalência Físico-química

Para uma alteração no modo de produção é requerido o estabelecimento de uma equivalência físico-química. A avaliação de uma mudança de operação de lote para contínua pode incluir uma comparação das operações de unidades individuais, parâmetros de processo, equipamento, CQAs, e a estratégia de controle de qualidade. Dados comparativos de lotes, particularmente no que diz respeito a propriedades físicas, perfis de impurezas e perfis de libertação de fármacos, e dados de estabilidade em ponte podem ser úteis para apoiar a equivalência química. (Allison G., 2014)

3.2.1.2 Considerações sobre bioequivalência

Quando o risco de alteração dos atributos de qualidade do produto (por exemplo, polimorfismo, dissolução, impurezas, estabilidade, etc.) é baixo, a demonstração de equivalência química poderia ser suficiente para suportar a mudança de um processo por lotes para um processo contínuo. Isto poderia acontecer, em muitos casos, quando o processo contínuo se baseia nas mesmas operações unitárias e formulação utilizadas para o processo descontínuo. No entanto, pode haver situações, mesmo que raras, em que são utilizadas alterações significativas ou abordagens inovadoras na passagem de um processo descontínuo para um processo contínuo. Por exemplo, o processo contínuo poderia incorporar um novo método de cristalização que altera a forma do cristal ou uma alteração significativa da formulação. Além disso, as características do medicamento (por exemplo, uma forma de dosagem com um perfil de libertação complexo ou uma carga de medicamento muito baixa) podem precisar de ser consideradas na avaliação do risco. Alterações significativas ou produtos de alto risco são mais susceptíveis de requerer uma ponte através de estudos de bioequivalência. (Allison G., 2014)

3.2.1.3 Requisitos de qualidade de um processo farmacêutico

Os requisitos de qualidade de um processo farmacêutico, tal como estão incorporados na ICH Q8 (R2), Q9 e Q10, aplicam-se igualmente aos processos de produção descontínua e produção contínua. No entanto, um processo em contínuo requer considerações complementares relacionadas com a qualidade específicas para este tipo de fabrico.

A manutenção da qualidade do produto produzido num processo de produção contínua requer o desenvolvimento de uma estratégia robusta de controlo. Deve ser concebida com o objetivo de garantir a qualidade do produto em resposta a potenciais variações no processo, condições do equipamento, matérias-primas ou fatores ambientais ao longo da produção. As implementações da estratégia de controlo podem ser categorizadas em três níveis:

O nível 1, também conhecido como abordagem baseada no desempenho, traduz-se na monitorização em tempo real e do feedback que pode ser incorporado num processo de produção em contínuo.

A estratégia de controlo de nível 2 prende-se numa abordagem baseada em parâmetros, centrada no espaço de conceção e nos testes do produto final.

Por fim, o controlo de nível 3 depende de atributos materiais e parâmetros de processo limitados, no qual há uma compreensão de como estes influenciam a qualidade do produto final. (Wahlich J., 2021)

3.2.2 Posição atual das diferentes entidades reguladoras do medicamento a nível europeu e global (EMA, FDA)

O fabrico contínuo está fortemente alinhado com o apoio da FDA e ao apoio do paradigma da qualidade por conceção (QbD) para o desenvolvimento farmacêutico. QbD é uma abordagem sistemática científica e baseada no risco para o desenvolvimento farmacêutico. Esta aconselha as empresas a demonstrar a compreensão do produto e processo e a utilizar esta compreensão para implementar estratégias eficazes de controlo de qualidade para alcançar um objetivo pré-definido. (Lee L. S., 2015).

A EMA formou duas equipas que podem dar apoio à implementação de tecnologias inovadoras: a equipa PAT e a *Innovation Task Force (ITF)*, uma plataforma para o diálogo científico inicial entre todos. Esta última abrange as terapias e tecnologias emergentes e reúne especialistas em qualidade, segurança, eficácia, farmacovigilância, aconselhamento científico, medicamentos órfãos e cumprimento de boas práticas, bem como assuntos legais e regulamentares. (Wahlich J., 2021) (Mihokovic, N. 2017).

O desenvolvimento de um processo forte e consistente depende da utilização do produto adquirido e da compreensão do processo para identificar fontes de

variação da qualidade do produto e conceber estratégias de controlo adequadas para abordar estas áreas de risco. O fabrico contínuo proporciona uma oportunidade de utilizar um conhecimento melhorado do produto e do processo para adotar metodologias de fabrico melhoradas para produzir uniformemente produtos de alta qualidade. (Lee L. S., 2015).

A visão da EMA encontrava-se descrita em *Continuous manufacturing- EMA perspective and experience*. São descritas várias vantagens como: a flexibilidade e agilidade aumentada na resposta às necessidades de fabrico, a diminuição exponencial do tempo de produção, a redução da pegada ecológica, devido às instalações de menores dimensões e com maior nível de automatização, a implementação de ferramentas de tecnologia analítica - PAT ou similares que proporcionam um controlo da qualidade em tempo real, o que resulta numa redução dos erros operacionais dos trabalhadores e, com isso, menores riscos para os doentes, a possibilidade de integrar condições num sistema contínuo fechado o que permite uma maior proteção contra a entrada de *bioburden* (o que resulta numa maior segurança e menor probabilidade de invasão) e o desenvolvimento acelerado relativamente ao aumento de escala. (Mihokovic, N. 2017).

Esta entidade também identificou desafios científicos e regulamentares, os quais são necessários ser postos em consideração quando comparamos com os dois tipos de produção. Entre estes, são descritos vários desafios como as propriedades e variabilidade das matérias-primas, estado do controlo, deteção das perturbações e interferências, dinâmica do processo, rastreabilidade do material, escalabilidade (*design* de equipamento), avaliação de mudanças de fabrico e impacto na qualidade do produto.

A produção contínua é, assim, vista como uma abordagem fundamental para a modernização do fabrico farmacêutico. Esta tecnologia em desenvolvimento, como visto anteriormente, tem o potencial de melhorar a agilidade, flexibilidade e robustez no fabrico de fármacos. (Wahlich J., 2021). A EMA, posiciona-se, desta forma, como a entidade que apoia e suporta a inovação associada à implementação do CM através de diversas iniciativas. Entre as quais se encontra o desenvolvimento e acesso a plataformas regulatórias, *guidelines* e alguns incentivos, e a existência de uma equipa PAT que revê todas as implicações relativas ao QbD e garante que a rede reguladora europeia está preparada para a avaliação da submissão e, ainda a *Innovation Task Force (ITF)*. (Mihokovic, N. 2017)

Concluindo, a EMA apoia e incentiva o fabrico de produtos farmacêuticos inovadores realizados a partir de processos inovadores. Atualmente, a estrutura regulamentar está apta para validar e permitir a produção em contínuo, com diretriz específica atualmente disponível - ICH 13 (*draft*) - e orientação disponível. (FDA, PAT. 2004) (ICH 13. 2021)

3.3 PAT - Process Analytical Technology, tecnologia analítica de processo

Os produtos farmacêuticos continuam a ter um papel fundamental nos cuidados de saúde. E com isso, a indústria farmacêutica, tem de acompanhar este avanço e empregar inovação, conhecimentos científicos e de engenharia, para responder aos desafios das novas descobertas. (FDA, PAT. 2004)

O fabrico farmacêutico convencional é geralmente realizado utilizando o processamento por lotes com testes laboratoriais realizados em amostras recolhidas para avaliar a qualidade, caso as especificações estejam conforme o produto farmacêutico, este fica aprovado para entrar no mercado. Esta abordagem convencional tem sido bem-sucedida no fornecimento de produtos farmacêuticos de qualidade ao público. Contudo, existem hoje oportunidades significativas para melhorar o desenvolvimento, fabrico e garantia de qualidade farmacêutica através da inovação no desenvolvimento de produtos e processos, análise de processos e controlo de processos. (FDA, PAT. 2004) (FDA. 2004)

De forma a acompanhar o desenvolvimento farmacêutico e tecnológico, foi proposta a introdução de tecnologias e iniciativas, baseadas no risco do ciclo de vida de um produto farmacêutico de forma a comprovar que o número de testes não melhora a qualidade, mas sim o momento e a tipo de teste a realizar. Estas tecnologias, designadas tecnologias analíticas de processo (PAT), devem ser implementadas para ajudar a compreender e controlar o próprio processo de fabrico e todos os fatores que possam ter impacto no perfil do produto, assegurando deste modo a qualidade do produto desde início do fabrico. (FDA, PAT. 2004)

A Agência considera a PAT como um sistema de conceção, análise e controlo do fabrico através de medições durante o processamento de atributos críticos de qualidade, bem como, o desempenho de matérias-primas e processo, com o objetivo de garantir a qualidade do produto final, antes e durante o processo. As medições

devem ser integradas durante todo o processo de fabrico e devem incluir análises químicas, físicas, microbiológicas, estatísticas e de risco. Esta complementaridade temporal entre o processo de fabrico e o controlo permite otimizar a análise, tanto do processo como do produto. Partilhando a mesma ideia de que o QbD, a PAT mantém o princípio "*a qualidade não pode ser testada em produtos, deve ser incorporada na sua conceção*". De um ponto de vista geral, a PAT é uma das ferramentas essenciais para a aplicação do *QbD* e, de acordo com a ICH Q8, após o design de conceção (alinhamento prévio de variáveis e fatores que garantem a qualidade), o PAT tem de ser implementado para monitorizar o processo e assegurar a conformidade do produto (ICH Q8(R2). 2009) (FDA, PAT. 2004)

A compreensão do processo e do produto consiste num conhecimento direto do medicamento e pode ser obtido através da implementação de quatro passos: (1) Existência de ferramentas que assegurem o *design* e conceção do sistema; (2) Aquisição e análise dos dados recolhidos durante o processo; (3) Analisadores de processo; (4) Ferramentas de controlo de processo. Estas ferramentas podem ser combinadas entre si e aplicadas a operações unitárias ou podem ser aplicadas ao processo inteiro de produção em contínuo. (Yu, L. X., 2014). Assim, um processo é considerado bem compreendido quando: (1) todas as fontes críticas de variabilidade são identificadas e explicadas; (2) a variabilidade é gerida pelo processo; e, (3) os atributos de qualidade do produto podem ser previstos com precisão e fiabilidade no espaço de conceção estabelecido para os materiais utilizados, parâmetros do processo, fabrico, ambiente, entre outras condições. (FDA, PAT. 2004)

Assim, o objetivo major da PAT é conceber e desenvolver processos bem compreendidos que garantam consistentemente uma qualidade pré-definida no final do processo de fabrico. Processos esses que, compreendem o princípio básico da qualidade por conceção, os quais permitem reduzir os riscos para a qualidade e as preocupações regulamentares, melhorando simultaneamente a eficiência. As vantagens ganhas em termos de qualidade, segurança e/ou eficiência variam consoante o processo e do produto, e podem surgir de: (FDA, PAT. 2004)

- Redução dos tempos do ciclo de produção através da utilização de medições e controlos em linha, dentro, e/ou em linha;
- Prevenção de rejeições, desperdício e reprocessamento;
- Libertação em tempo real;

- Aumentar a automatização de forma a melhorar a segurança do operador e reduzir os erros humanos;
- Melhorar a utilização de energia e material e aumentar a capacidade;
- Facilitar o processamento contínuo para melhorar a eficiência e gerir a variabilidade (por exemplo, utilização de equipamento dedicado em pequena escala (para eliminar certos problemas de escalada)).

É através das ferramentas disponíveis que compreendemos o processo de desenvolvimento, fabrico e garantimos a qualidade dos produtos farmacêuticos. Quando utilizadas dentro de um sistema, estas ferramentas, podem fornecer meios eficazes e eficientes de aquisição de informação para facilitar a compreensão do processo, a melhoria contínua e o desenvolvimento de estratégias de mitigação de riscos. No quadro PAT, estas ferramentas podem ser categorizadas de acordo com o seguinte:

- Ferramentas multivariadas para a conceção, aquisição e análise de dados;
- Analisadores de processos;
- Ferramentas de controlo do processo;
- Melhoria contínua e ferramentas de gestão do conhecimento.

Uma combinação adequada de entre si pode ser aplicável a uma operação de uma só unidade, ou a todo um processo de fabrico e à sua garantia de qualidade. (FDA, PAT. 2004)

3.4 QbD – Quality by Design Aplicação Farmacêutica

Na abordagem tradicional de qualidade, esta era aplicada através de testes, *Quality by Test (QbT)*, onde a qualidade e o desempenho do produto são predominantemente assegurados por testes do produto final, o que implica uma menor compreensão do processo e dos parâmetros críticos do mesmo. (Jain S. 2014) Antes da FDA lançar as atuais Boas Práticas de Fabrico, a QbT era a única forma de garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos. (Zhang L., Mao S. 2016)

Assim, com a necessidade de transformar a qualidade dos produtos farmacêuticos, desenvolveu-se o conceito de "*Qualidade por Design (QbD)*", o qual

explica uma transformação na regulamentação da qualidade farmacêutica, de um processo empírico para uma abordagem mais científica e baseada no risco. QbD é uma abordagem sistemática baseada no risco e proativa ao desenvolvimento farmacêutico que começa com objetivos predefinidos e enfatiza a compreensão e o controlo do produto e do processo com base na ciência e gestão do risco de qualidade. (Zhang L., Mao S. 2016)

Quality by Design (QbD) é explicada nas indicações da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) Q8 (R1) (Desenvolvimento farmacêutico), Q9 (Gestão de risco de qualidade [QRM]), e Q10 (Sistema de qualidade farmacêutica). A diretriz ICH Q8 (R1) define QbD como "*uma abordagem sistemática de desenvolvimento que inicia com objetivos predefinidos e dá destaque ao produto e à metodologia, à compreensão e à gestão da metodologia, à ciência apoiada e QRM*", o que vai de encontro com a atual ideologia do sistema de qualidade dos medicamentos da FDA de "*a qualidade não pode ser testada em produtos; deve ser incorporada ou deve ser por concepção*". (Zhang L., Mao S. 2016) (Rajora, a., & Chabra, g. 2021)

QbD contempla todos os elementos de desenvolvimento farmacêutico mencionados na diretriz Q8 da ICH. A secção de Desenvolvimento Farmacêutico pretende fornecer uma compreensão completa do produto e do processo de fabrico. O objetivo do desenvolvimento farmacêutico foca-se na produção de um produto de qualidade, bem como no seu processo de fabrico, de forma a fornecer consistentemente o desempenho pretendido do produto. É através da informação e dos conhecimentos obtidos a partir de estudos de desenvolvimento farmacêutico e da experiência de fabrico que fornecem uma compreensão científica que apoiam o estabelecimento das especificações, e os controlos de fabrico. (Sangshetti, J. N. 2017)

Os diferentes elementos do desenvolvimento farmacêutico incluem:

- Definição de um objetivo;
- Determinação dos atributos de qualidade críticos (CQA);
- Avaliação de risco;
- Desenvolvimento da conceção experimental;
- Conceção e implementação de estratégia de controlo;
- Melhoria contínua.

A abordagem de QbD tardia integra os princípios de QRM, e a tecnologia analítica da metodologia (PAT). A QbD combinada com as ferramentas de tecnologia analítica de metodologia (PAT) modifica a gestão da metodologia e aumenta a garantia de que a unidade de medida dos atributos de qualidade da mercadoria alcançada de forma consistente. Uma abordagem integrada e baseada no risco para a revisão da metodologia de desenvolvimento da mercadoria é também uma necessidade futura do plano QbD. (Rajora, a., & chhabra, g. 2021)

Na medida em que a indústria farmacêutica é considerada segura para o paciente e o fornecimento de um produto de qualidade tem uma importância primordial, de forma a atingir esse objetivo, característica essa que a QbD permite através da compreensão profunda do processo. (Sangshetti, J. N. 2017)

As vantagens da QbD podem ser resumidas da seguinte forma:

- A segurança dos pacientes e a eficácia do produto estão concentradas;
- A compreensão científica dos processos e métodos farmacêuticos;
- Envolve a concepção de produtos e o desenvolvimento de processos;
- Avaliação de risco baseada na ciência;
- Os atributos críticos de qualidade são identificados e o seu efeito na qualidade final do produto é analisado;
- Oferece um método ou processo robusto;
- Os benefícios comerciais são também a base para adotar a QbD.

Assim, os organismos reguladores estão a concentrar-se na implementação da qualidade através de QbD, uma abordagem baseada na ciência que melhora a compreensão do processo através da redução da variação do processo e das estratégias de controlo do processo que permitem. A este respeito, a indústria farmacêutica está atualmente a sofrer uma transformação significativa para racionalizar o seu processo de I&D, proporcionar maior flexibilidade e controlo de fabrico, e reduzir a carga regulamentar. (Jain S. 2014)

3.5 Iniciativas da Indústria do Futuro

Atualmente, as empresas começam a desenvolver sistemas de fabrico contínuo para a produção de alguns produtos farmacêuticos. Ao mesmo passo, estão também a ser explorados sistemas de fabrico de tipo híbrido que integram os processos por lote como os contínuos. O qual combina um sistema convencional por lotes para o processamento de ingredientes farmacêuticos um sistema de fabrico contínuo para a formulação farmacêutica. (Inada Y., 2019)

Entre as iniciativas orientadas pelas empresas farmacêuticas, a adoção do fabrico contínuo é vista maioritariamente pelas empresas da Europa e dos EUA. As principais empresas farmacêuticas americanas Eli Lilly e Pfizer, que foram das primeiras a tomar iniciativa, no qual obtiveram a aprovação da FDA para certos medicamentos produzidos através do fabrico contínuo, transitando para a produção comercial para alguns deles. A Novartis (Suíça) criou a *CONTINUUS Pharmaceuticals*, fundada com base nos resultados da investigação conjunta com o MIT, para fornecer serviços de conceção de equipamento de fabrico contínuo. A SK biotek da Coreia do Sul introduziu sistemas de fabrico contínuo para substituir muitos processos de lotes, potenciando as suas capacidades tecnológicas no desenvolvimento de catalisadores no negócio petroquímico, aplicando-o ao fabrico contínuo para produtos farmacêuticos. (Inada Y., 2019)

A tabela 5 mostra algumas das iniciativas que estas empresas têm desenvolvido.

Tabela 5. Abordagens para a criação de tecnologias inovadoras

Indústria	Iniciativa
Eli Lilly and Company	Introduziu sistemas de fabrico contínuo para substâncias e produtos farmacêuticos. Em 2017, obteve a aprovação da FDA para medicamentos para o cancro da mama.

	<p>Eli Lilly Japão tornou-se o primeiro no Japão a obter a aprovação PMDA para o fabrico contínuo de um novo produto farmacêutico.</p> <p>Forneceu um reator de fluxo contínuo a um fabricante farmacêutico japonês.</p>
Pfizer Inc.	<p>Em 2018, obteve a aprovação da FDA para o agente de tratamento da leucemia mielóide aguda.</p> <p>Em colaboração com a GEA, desenvolveu instalações portáteis para o fabrico contínuo de preparações sólidas.</p> <p>Formou um consórcio com GEA e G-CON para estudar projetos de equipamentos modulares.</p>
Novartis International AG	<p>Desenvolveu sistemas de fabrico contínuo através de investigação conjunta com o MIT (Novartis-MIT Center for Continuous Manufacturing).</p> <p>Estabeleceu a CONTINUUS Pharmaceuticals para promover o desenvolvimento e introdução de sistemas de fabrico contínuo.</p>
SK biotek Co. Ltd.	<p>Sistema para a implementação sistemática e coerente do desenvolvimento de catalisadores, desenvolvimento de processos, e engenharia.</p> <p>É proprietário de uma das instalações líderes mundiais de fabrico contínuo.</p>

Shionogi Pharma	Introduziu o fabrico contínuo a partir de uma preparação sólida, com o objetivo de adotar um fabrico contínuo para outros processos de fabrico de medicamentos até 2021.
Takasago International Corp. Takasago Chemical Corp.	A Takasago International adotou o fabrico contínuo para intermediários com a utilização do agente redutor LAH. Estabeleceu uma parceria com a Eli Lilly para promover ativamente a transição de reatores do tipo descontínuo para o fabrico contínuo. Desempenha um papel central no projeto de desenvolvimento da iFactory da NEDO.

Atualmente, contamos com 6 medicamentos aprovados, fórmulas farmacêuticas sólidas de uso oral, que seguiram o processo contínuo (Tabela 6). Nos EUA foram aprovados seis medicamentos, Kaftrio (2019), Orkambi (2015) e Symdeko (2018) da Vertex®, Prezista (2016) da Johnson & Johnson®, Verzenio (2017) da Eli Lilly® e Daurismo (2018) da Pfizer®. Na UE, até 2020, estavam apenas aprovados 4 dos 6 medicamentos, mas em 2020 a EMA emitiu um parecer positivo para Kaftrio (2020) e Daurismo (2020). (Matsunami K, 2018)

Tabela 6. Medicamentos fabricados através do processo contínuo

Medicamento	Indústria	Indicação terapêutica	FDA	EMA	PMDA (Japão)
Orkambi	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose quística	X	X	
Prezista	Jonhson & Jonhson	HIV	X		X
Verzenio	Eli Lilly	Cancro da mama metastásico	X		X
Symdeko	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose quística	X	X	
Daurismo	Pfizer	Leucemia mieloide aguda	X		
Trikafta	Vertex Pharmaceuticals	Fibrose quística	X		

Conclusão

Com o avanço científico e tecnológico, visível a partir do século XX, verificou-se uma grande industrialização do setor farmacêutico, onde a maioria da população teve acesso a um tratamento farmacológico através dos medicamentos industrializados. Mas nem sempre, estes conseguem cobrir as necessidades específicas de todos os indivíduos, tendo os medicamentos manipulados uma grande relevância no que toca a colmatar estas falhas terapêuticas do mercado.

Tradicionalmente, o fabrico de formas farmacêuticas é feito pela produção de lotes, mas nos últimos anos a indústria farmacêutica tem vindo a ser pressionada a melhorar a qualidade e eficiência do fabrico. Com o aumento da exigência por parte das autoridades reguladoras para a vertente da qualidade e efetividade, fez com que as indústrias farmacêuticas explorassem novas tecnologias de fabrico. A produção em contínuo tem sido considerada uma opção alternativa à produção por lotes para muitos fabricantes, na medida em que os equipamentos se encontram centralizados e o processo não é interrompido. A implementação desta tecnologia possibilita a redução dos custos e do tempo de cada ciclo de produção e consequentemente o aumento da rentabilidade, segurança.

Atualmente, indústrias como a Hovione, Pfizer, Eli Lilly and Company, Novartis International AG e SK Biotek Co. Ltd, considera o fabrico contínuo como uma opção de produção. Existem seis comerciais aprovados pela FDA produtos farmacêuticos no mercado produzidos através de processos contínuos, nomeadamente Orkambi, Prezista, Verzenio, Symdeko, Daurismo e Trikafta.

Apesar dos avanços consideráveis e do incentivo por parte das autoridades reguladoras (FDA, EMA) através da delineação de diretrizes, o modo de produção em contínuo na área farmacêutica ainda é limitado devido aos desafios inerentes ao desenvolvimento de processo e à garantia de qualidade do mesmo.

Posto isto, e apesar da evolução científica e tecnológica sentida na Indústria Farmacêutica, os manipulados continuam a ser uma ferramenta vantajosa na individualização da terapêutica, permitindo a personalização da dosagem, forma farmacêutica, características organolépticas, e, se necessário, a troca de algum componente ao qual o doente seja intolerante ou a associação de SAs. No entanto, apresentam também algumas lacunas como o prazo de validade mais curto, uma maior probabilidade de contaminação e uma farmacovigilância mais reduzida.

Referências Bibliográficas

Ministério da Saúde. Estatuto do Medicamento - Decreto-Lei no176/2006, de 30 de agosto. Diário Da República. 2006; Série I.

INFARMED, Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.o 95/2004, de 22 de abril. Diário Da República. 2004; Série I.

INFARMED, Ministério da Saúde. Medicamentos Manipulados. 2005;

Pita JR. Dos manipulados à indústria dos medicamentos: ciência e profissão farmacêutica em Portugal (1836-1921). Coimbra University Press. 2006.

Pearson GJ. Evolution in the practice of pharmacy - Not a revolution! CMAJ. 2007;176(9):1295–6;

Sousa MF., Pita JR.,Pereira A., . Farmácia e medicamentos em Portugal em meados do século XX. O papel da comissão reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos (1940). 2014;

Pombal R., Barata P., Oliveira R. (2010). Estabilidade Dos Medicamentos Manipulados. Revista Da Faculdade de Ciências Da Saúde, 7, 330–341;

INFARMED. Deliberação nº 1985/2015 de 17 de setembro - Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição. Diário da República. 2015;2a Série (nº 214).

Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho. Diário da República. 2004; Série I-B.

Mecart Cleanrooms. Hazardous Compounding Pharmacy (USP-800). 2022 Available from: <https://www.mecart-cleanrooms.com/applications/hazardous-compounding-pharmacy-usp-800/>

Farinha, A.; Tavares, P. (2011). *Medicamentos Manipulados*.
<https://pt.scribd.com/document/76712946/Manipulados>

Pita JR. A farmácia e o medicamento em Portugal nos últimos 25 anos. *Debater a Europa*. 2010;38–55.

Pita JR, Bell V. A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos: algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. *Debater a Europa*. 2016;197–215.

Giam JA, McLachlan AJ, Krass I. Community pharmacy compounding-impact on professional status. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33:177–82.

Nogueira M, Balteiro J, Rocha C, Rodrigues V. Medicamentos Manipulados em Farmácias Comunitárias - Que realidade? f2010. Available from: [http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/1058/1/Medicamentos manipulados em farmácias comunitárias.pdf](http://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/1058/1/Medicamentos_manipulados_em_farmacias_comunitarias.pdf)

Barros R. Manipulados em Farmácias Comunitárias em Portugal. Instituto Universitário Egas Moniz; 2018.

European Association of Hospital Pharmacists. EAHP - Compounding. Making a difference in medication by delivering tailor-made medicines for the benefit of patients. 2020

Winckler S. Pharmacy and the value of compounding today. *Hosp Pharm Eur* . 2004;(13). Available from: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/pharmacy-and-value-compounding-today>

European Association of Hospital Pharmacists. EAHP - The European Statements of Hospital Pharmacy [Internet]. 2014. Available from: <http://statements.eahp.eu/statements/european-statements-hospital-pharmacy>

European Association of Hospital Pharmacists. Common Training Framework [Internet]. 2016. Available from: <http://www.hospitalpharmacy.eu/general-information>

Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farmacêuticos, editor. 2018.

Pacheco AF. Estudo da produção atual de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses. Universidade da Beira Interior - Faculdade de Ciências da Saúde; 2013.

Pinto S, Barbosa CM. Medicamentos Manipulados em Pediatria - Estado Atual e Perspectivas Futuras. Arq Med. 2008;22(2/3):75–84.

Petkova V, Dimitrov M, Husain S, Lambov N, Kourtidou L, Andreevska K, et al. Extemporaneous Preparation - Specification and Types. World J Pharm Res. 2015;4(2).

Skolnick AH, Alexander KP. Older Adults in Clinical Research and Drug Development - Closing the Geriatric Gap. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2015;631– 3.

Woodland Hills Pharmacy. Geriatric Compounding. 2017 . Available from: <https://www.woodlandhillsparmacy.com/geriatric-compounding/>

Dooms M, Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1).

Purse M. Excipients or Inactive Ingredients in Medication VeryWell Health. 2021 Available from: <https://www.verywellmind.com/what-are-excipients-in-medications-380363>

Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J, Randell M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs R D. 2013;13(1):1–8.

Ministério da Economia, Ministério da Saúde. Portaria n.o 769/2004, de 1 de julho. Diário da República. 2004;Série I-B.

Todorova A, Gugleva V, Georgieva L. Doctors' point of view on Pharmacy Compounding - Advantages and disadvantages. Int Arch Integr Med. 2016;3(2):45– 50.

Domokos A., Nagy B., Szilágyi B., Marosi G., Kristóf Nagy Z., (2021). Integrated Continuous Pharmaceutical Technologies A Review

Badman C, Cooney L. C., Florence A., Konstantinov K., Krumme M., Mascia S., Nasr M., Trout L. B., (2019). Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen.

Xie X., Schenkendorf R., (2019). Robust Process Design in Pharmaceutical Manufacturing under Batch-to-Batch Variation

McLaughlin S., (2017). Continuous Manufacturing vs Batch Manufacturing in the Pharmaceutical Industry, SL Controls.

Zhao L., Yang J., (2022). Batch Process Monitoring Based on Quality-Related Time-Batch 2D Evolution Information.

Badman C., Trout L. B., (2014). Achieving Continuous Manufacturing, Continuous Manufacturing Symposium

Wahlich J., (2021). Review: Continuous Manufacturing of Small Molecule Solid Oral Dosage Forms. *Pharmaceutics*, 13, 1311.

FDA, 2022. Modernizing the Way Drugs Are Made: A Transition to Continuous Manufacturing. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/modernizing-way-drugs-are-made-transition-continuous-manufacturing>

Lee L.S, O'Connor F. T., Yang X., Cruz N. C., Chatterjee S., Madurawe D. R., Moore M. V. C., Yu X. L., Woodcock J., (2015). Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production, Journal of Pharmaceutical Innovation volume 10, 191–199

Schaber D. S., Gerogiorgis I. D., Ramachandran R. , J. Evans M. B. J., Barton I. P., Trout L. B., (2011). Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*

Cole P. K., Johnson D. M., (2017). Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compounds

Srai S. J., Badman C., Krumme M., Futran M., Jonhston C., (2014). Future Supply Chains Enabled by Continuous Processing - Opportunities and Challenges. Continuous Manufacturing Symposium

Inada Y., (2019). Continuous Manufacturing Development in Pharmaceutical and Fine Chemicals Industries.

Algorri, M., Abernathy, M. J., Cauchon, N. S., Christian, T. R., Lamm, C. F., & Moore, C. M. V. (2021). Re-Envisioning Pharmaceutical Manufacturing: Increasing Agility for Global Patient Access. In *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

Allison G., Tan Cain Y., Cooney C., Garcia T., Bizjak G. T., Holte O., Jagota N., Komas B., Korakianiti E., Kourti D., Madurawe P., Morefield E., Montgomery F., Nasr M., Randolph W., Robert J., Rudd D., Zeza D., (2014). Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium

Khagga, B., Kaitha, M. V., Dammu, R., & Mogili, S. (2019). ICH guidelines – “Q” series (quality guidelines) - A review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 6(3). <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.6.3.0034>

Immel, B. K. (2001). A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals. *Pharmaceutical Technology North America*, 25(7).

Balboni, M. L. (2003). Process analytical technology: Concepts and principles. In *Pharmaceutical Technology* (Vol. 27, Issue 10).

Singh J. (2015) International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (Vol: 6 issue: 3, page(s): 185-187). <https://doi.org/10.4103/0976-500X.162004>

FDA. (2004). Innovation and Continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century. In *Fda*.

FDA - Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century - A Risk-Based Approach, Final Report - Fall 2004 (Sept. 2004)

European Medicines Agency. (2015). ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. *Ema/Chmp/Ich/167068/2004*, 8(EMA/CHMP/ICH/167068/2004).

International Conference Harmonisation. (2005). ICH Guideline Q9 on quality risk management. *Regulatory ICH*, 44(1).

ICH Q10. (2015). ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System. *European Medicines Agency*, 44(September).

Mihokovic, N. (2017). Continuous manufacturing - EMA perspective and experience. *Engineering Conferences International*

Guidance for industry: PAT- A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. Pharmaceutical CGMPs. FDA. September 2004

ICH. Pharmaceutical Development Q8(R2): ICH Harmonised Tripartite Guideline. In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2009

Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding pharmaceutical quality by design. In *AAPS Journal* (Vol. 16, Issue 4). <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>

Jain S.(2014). Quality by design (QBD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. In *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 6, Issue 1.

Zhang L., Mao S. (2016). Application of quality by design in the current drug development. In *Asian journal of pharmaceutical sciences*. DOI: 10.1016/j.ajps.2016.07.006

Rajora, a., & chhabra, g. (2021). Quality by design approach: regulatory need, current, and future perspective. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2021.v14i6.33733>

Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 10). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>

Matsunami K, Miyano T, Arai H, Nakagawa H, Hirao M, Sugiyama H. Decision Support Method for the Choice between Batch and Continuous Technologies in Solid Drug Product Manufacturing. 2018.

Anexos

A1. Exemplo de Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (retirada do Formulário Galénico Português) – Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V)



Medicamentos anti-infecciosos		
A.	III.	2.

Ficha de Preparação

Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (m/V) (FGP A.III.2.)

Forma farmacéutica: suspensão

Data de preparação: _____

Número do lote: _____

Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farma-copela	Quantidade para 100 ml	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Trimetoprim				1,0 g				
Solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V)				1,0 ml				
Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.)				q.b.p. 100 ml				

Preparação

Técnica A (manual)

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):	
2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.	
2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo. Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.	
2.3. Completar o volume com água purificada.	
2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.	

Rubrica do Director Técnico

Data

3. Pesar o trimetoprim e transferir para almofariz de porcelana.	
4. Adicionar, aos poucos, cerca de 70 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar. Nota: Os 70 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.	
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.	
6. Lavar o almofariz com xarope e juntar à proveta.	
7. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 4. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente.	
8. Completar o volume com xarope.	
9. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.	

10. Lavar o material utilizado.	
11. Secar o material.	

Técnica B (mecânica)

Rubrica do operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Preparação de 10 ml de solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V):	
2.1. Pesar a essência hidrossolúvel de banana e transferir para proveta rolhada, lavando o recipiente de pesagem com água purificada.	

Rubrica do Director Técnico

Data

<p>2.2. Adicionar cerca de 5 ml de água purificada e agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.</p> <p>Nota: Os 5 ml de água purificada referem-se à preparação de 10 ml de solução. A preparação de quantidades diferentes de solução implica o ajustamento proporcional da quantidade de água purificada a utilizar nesta fase do processo.</p>	
2.3. Completar o volume com água purificada.	
2.4. Agitar até à obtenção de uma solução coloidal com aspecto homogéneo.	
3. Limpar a hélice do agitador mecânico I com água destilada, secando-a, em seguida, com papel absorvente.	
4. Verificar o estado de limpeza do recipiente de mistura do agitador mecânico I.	
5. Pesar o trimetoprim directamente no recipiente do agitador mecânico I.	
<p>6. Adicionar cerca de 20 ml de Xarope Simples, BP2000 (FGP B.7.) e misturar.</p> <p>Nota: Os 20 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.</p> <p>Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____</p>	
<p>7. Adicionar cerca de 50 ml de xarope e misturar.</p> <p>Nota: Os 50 ml de xarope referem-se à preparação de 100 ml de suspensão. A preparação de quantidades diferentes de suspensão implica o ajustamento proporcional da quantidade de xarope a utilizar nesta fase do processo.</p> <p>Tempo de mistura: _____ Velocidade: _____</p>	
8. Abrir ligeiramente a tampa do recipiente e elevá-lo, de modo a que a hélice empurre o seu fundo móvel totalmente para baixo.	
9. Fechar a tampa do recipiente e baixá-lo totalmente, de modo a que hélice fique localizada na sua parte superior.	

Rubrica do Director Técnico

Data

10. Accionar o agitador durante alguns segundos, de modo a provocar o destacamento da suspensão aderida à hélice.	
11. Retirar o recipiente do agitador e transferir a suspensão para proveta rolhada.	
12. Lavar o recipiente do agitador mecânico I com xarope e juntar à proveta.	
13. Adicionar a solução aquosa de essência de banana a 10% (m/V) preparada em 2. à suspensão preparada em 7. e, entretanto, transferida para proveta rolhada, agitando vigorosamente.	
14. Completar o volume com xarope.	
15. Agitar manualmente até à obtenção de uma suspensão com aspecto homogéneo.	
16. Limpar a hélice com papel absorvente.	
17. Lavar a hélice com água corrente quente e, em seguida, com água destilada.	
18. Secar a hélice com papel absorvente.	

Embalagem

1. Embalar a suspensão em frasco de vidro âmbar, tipo III (FPVI)..

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Capacidade do recipiente: _____

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico

Data

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia
Identificação do Director-Técnico
Endereço e telefone da Farmácia

Identificação do Médico prescriptor
Identificação do Doente

SUSPENSÃO ORAL DE TRIMETOPRIM A 1% (m/V)
(FGP A.III.2.)

100 ml de suspensão contém 1 g de trimetoprim
Contém sacarose
(Quantidade dispensada)
Medicamento para administração oral
Agitar bem antes de usar

(Data da preparação)
(Prazo de utilização)
Conservar no frigorífico no frasco
bem fechado
(Nº do lote)
Manter fora do alcance das crianças

Operador: _____

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
1. CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS				
1.1. Cor				
Verificar conformidade com a especificação	Suspensão incolor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.2. Odor				
Verificar conformidade com a especificação	Suspensão com cheiro característico a banana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.3. Aspecto				
Agitar a suspensão e verificar conformidade com a especificação	Suspensão com aspecto homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. pH				
Imergir uma tira de papel indicador universal na suspensão até que não se verifique qualquer alteração da cor do papel. Comparar a coloração obtida com o padrão. Caso disponha de um aparelho de medição de pH, imergir o eléctrodo na suspensão e registar a leitura. Leitura: _____	Entre 7 e 8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. CONFORMIDADE COM A DEFINIÇÃO DA MONOGRAFIA "PREPARAÇÕES LÍQUIDAS PARA USO ORAL" DA FPVI	Texto "Preparações Líquidas para Uso Oral" (FGP, Parte 1, Cap. 1, 1.3 Formas Farmacêuticas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		Rubrica do Director Técnico		Data

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
		Conforme	Não Conforme	
4. QUANTIDADE Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação	_____ ml (± 5%) (quantidade a preparar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aprovado <input type="checkbox"/> Rejeitado <input type="checkbox"/>				
Supervisor _____ ____/____/____				

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director Técnico

Data

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:							
matérias-primas	embalagem existente em armazém		preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		quantidade a usar	factor multiplicativo	preço da matéria-prima utilizada na preparação
	quantidade adquirida	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço			
Trimetoprim					x	x	=
Essência hidrossolúvel de banana					x	x	=
Xarope simples, BP2000 (FGP B.7.)					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
subtotal A							
HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:							
	forma farmacéutica	quantidade	F(€)	factor multiplicativo	valor		
valor referente à quantidade base	Suspensão			x	=		
valor adicional			x	x	=		
subtotal B							
MATERIAL DE EMBALAGEM:							
materials de embalagem	preço de aquisição (s/IVA)	quantidade	Factor multiplicativo	valor			
		x	x1,2	=			
		x	x1,2	=			
		x	x1,2	=			
		x	x1,2	=			
subtotal C							
PREÇO DO MEDICAMENTO MANIPULADO: 1,3 x (A + B + C)							
+ IVA							
D							
dispositivos auxiliares de administração	preço unitário	quantidade	valor				
subtotal E							
PREÇO FINAL: D + E							
Operador _____				Supervisor _____			
Rubrica do Director Técnico					Data		