



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO COM FÁRMACOS MUITO
POTENTES**

Trabalho submetido por
Bernardo José de Jesus Guerra Felício
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO COM FÁRMACOS MUITO
POTENTES**

Trabalho submetido por
Bernardo José de Jesus Guerra Felício
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

Outubro de 2015

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui os meus agradecimentos a todas as pessoas que fizeram parte direta ou indiretamente nesta grande jornada, das quais aprendi muito e me tornaram na pessoa que sou hoje.

À minha orientadora, a Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes que acompanhou toda esta dissertação, pelo seu apoio, pelas suas e críticas e por todo o conhecimento, que acompanhou todo este percurso e que contribuiu para a elaboração desta monografia.

À minha coordenadora de ERASMUS Prof. Doutora Carla Ascenso que me apoiou durante uma das maiores experiências da minha vida.

Aos meus pais, António e Anabela, por todo o amor, carinho e afeto que me deram, que sempre me apoiaram e sempre acreditaram em mim. Ao meu irmão Gonçalo com que cresci, que sempre esteve presente e sempre me ajudou nos bons e maus momentos. À minha avó Esperança que andou comigo ao colo e que me ensinou muito. Aos meus tios que me viram crescer e aos meus primos que me viram crescer e aos primos com os quais cresci, que tornaram possível um grande espírito de família.

Ao Hospital São Francisco Xavier, em particular à Dra. Patrícia Cavaco, Dra. Carla Lopes e Dra. Marina Lobo, por todo o conhecimento e aprendizagem que adquiri. À Raquel Ferreira e à Inês Jorge por me acompanharem no decurso do estágio curricular.

À Farmácia Internacional e seus colaboradores, em particular à Dra. Telma Mangerico por todo o apoio, disponibilidade e ensino.

À Atlantic Pharma – Grupo Tecnimede, um agradecimento especial pela integração e em particular, um especial agradecimento à Dra. Magda Russo e ao Dr. Constantino Domingos no decurso deste percurso por todo o conhecimento transmitido.

Aos meus amigos Gonçalo Soares, Gabriel Maia, Constança Moreira, André Maia, Tiago Gomes, Hugo Dias, David Lima, com os quais partilhamos grandes experiências e que fazem parte desta grande família. A minha amiga de infância Leonor Baptista que sempre esteve presente. Aos meus colegas e amigos, Joana Rosado, Vitória Baleia, Henrique Agostinho, Túlia Oliveira, Raquel Martins, Leonor Maciel, Miguel Faria e todos os restantes que me acompanharam durante esta vida académica, dentro e fora de Portugal.

A todos, um sincero Muito Obrigado!

RESUMO

Os fármacos muito potentes são uma classe de ativos que, com dosagens iguais ou inferiores a um miligrama, exibem um elevado potencial terapêutico e cujos mecanismos de ação podem apresentar uma ligação a recetores específicos ou a inibição de determinadas enzimas. Em contrapartida, acoplado a uma elevada potência terapêutica encontra-se um poder toxicológico de igual grandeza. Os riscos associados à exposição a estes fármacos podem ser quantificados através de Limites de Exposição Ocupacional (LEO) para valores iguais ou inferiores a $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$, considerando um horário de 40 horas de trabalho semanais.

A produção de fármacos muito potentes é um processo complexo que acarreta riscos inerentes à sua manipulação, nomeadamente, a exposição ocupacional que pode pôr em causa a integridade física do operador e a contaminação cruzada que pode comprometer a qualidade do produto. Contudo, ainda não existem normas pelas quais a indústria farmacêutica se possa reger, sendo essencial, para que se executem as Boas Práticas de Fabrico, a sua autorregulação ou certificação por terceiros através de avaliações de risco.

No sentido de assegurar as condições ideais à produção destes medicamentos é necessário recorrer-se a equipamentos e instalações específicas, desde sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC), à utilização de sistemas fechados que assegurem os níveis de contenção necessários, assim como à utilização de equipamentos de proteção individual (EPI), correto treino e profissionalismo do operador.

Dada a pequena concentração de ativo numa formulação, métodos como micronização, granulação, extrusão, microencapsulação, dissolução e revestimento podem ser usados para melhorar as características físico-químicas do ativo e garantir a necessária uniformidade de teor da forma farmacêutica.

Palavras-chave: Fármacos muito potentes, limites de exposição ocupacional, boas práticas de fabrico; contenção

ABSTRACT

High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPI) are a class of drugs, whose therapeutic daily dose is equal or inferior to one milligram and have the ability to bind to specific receptors or inhibit specific enzymes with high selectivity. HPAPI's have a highly potent therapeutic effect that is inherently linked to its hazardousness, after which might lead to serious risks, if exposed negligently, without special protection. Risk exposure can be quantified by establishing Occupational Exposure Limits (OEL) equal or less than $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ during a 40 hours weekly schedule.

HPAPI manufacturing is a highly challenging process involving great risks, as a result of hazardous occupational exposure that might affect personal health and product quality due to cross contamination. However, currently, there are still no Good Manufacturing Practices that establish specific guidelines for HPAPI manufacturing from which companies might be guided. Pharmaceutical companies need to regulate themselves according to risk assessment evaluation or by a third party certification system.

In order to handle HPAPI safely and efficiently, the right premises and equipment need to be put in place. Heating, Ventilation and Air Conditioning (HVAC) systems and closed systems have a tremendous importance to achieve the right containment level in order to reduce the risk of occupational exposure. Personal protective equipment (PPE) is the last barrier between a person and a product, nonetheless, specific training is required.

Due to the small amount of drug in the formulation, methods such as micronization, granulation, extrusion, dissolution and coating can be used to improve the physicochemical properties of the drug and guarantee the required uniformity of contents of the dosage form.

Keywords: HPAPI; Occupational Exposure Limits; Good Manufacturing Practices; Containment

ÍNDICE

1. Contextualização	11
1.1. Potência	11
1.2. Toxicologia.....	12
1.2.1. Limites de Exposição Ocupacional	12
1.2.1.1. Estabelecimento de Limites de Exposição Ocupacional	13
1.2.2. Classes de Exposição Ocupacional	15
1.3. Classificação da Potência de Fármacos	16
2. Fármacos muito potentes	19
3. Um novo nicho	21
4. Regulamentação para produção.....	23
4.1. Eudralex Volume 4, Parte I, Capítulo 3.....	24
4.1.1 Instalações	24
4.1.2. Equipamento.....	26
4.2. Eudralex Volume 4, Parte I, Capítulo 5.....	26
4.3. Eudralex Volume 4, Parte II.....	29
4.4. Eudralex Volume 4, Parte III / ICH Q9 Risk Assessment.....	29
4.5. Programa de Certificação <i>Safebridge</i>	32
4.6. Outras entidades	35
5. Contenção	37
5.1. Instalações	40
5.1.1. Áreas Limpas	40
5.1.1.1. Classificação das áreas limpas.....	41
5.1.2. Sistema de Tratamento de Ar	44
5.1.3. Filtração por filtros HEPA ou ULPA	44
5.1.4. Escalonamento de Pressões	46
5.1.4.1. Antecâmara em Bolha	46

5.1.4.2. Antecâmara em Ralo	47
5.1.5. Descontaminação.....	48
5.2. Sistemas Fechados.....	49
5.2.1. Isoladores Barreira.....	50
5.2.2. Câmaras de Transferência Ativas	50
5.2.3. Porta de Transferência Rápida.....	51
5.2.4. Sistema de Transferência por Saco Descartável.....	51
5.2.5. Válvula Borboleta.....	52
5.2.6. Recipiente de Carga Flexível.....	53
5.2.7. Contentores de Transferência em Inox	53
5.2.8. Sistema Modular de Compressão	54
5.2.9. Sistema Contínuo de Compressão Direta	55
5.2.10. Sistema de Produção Contínua	55
5.3. Equipamento de proteção individual	56
5.3.1. Vestiário	57
5.3.2. Vias Respiratórias.....	58
6. Fator Humano	61
7. Limpeza	63
7.1. Agentes de limpeza.....	63
7.2. Validação de Limpeza	64
7.3. Validação de Limpeza de Equipamento Dedicado.....	67
7.4. Tecnologia de limpeza industrial.....	69
7.4.1. Métodos automáticos.....	69
8. Formas Farmacêuticas	71
8.1. Dimensão das Partículas.....	71
8.2. Métodos para Melhorar as Características do Ativo	73
8.2.1. Micronização	73

8.2.2. Granulação.....	74
8.2.3. Extrusão	76
8.2.4. Esferonização.....	76
8.2.5. Líquidos	77
8.2.6. Microencapsulação	78
9. Conclusão	81
Bibliografia.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Regulamentação GMP	23
Figura 2 - Questões a responder numa avaliação de risco.....	30
Figura 3 - Etapas de uma avaliação de risco	31
Figura 4 - Abordagem sistemática do programa <i>Safebridge</i>	34
Figura 5 - Áreas de avaliação do programa <i>Safebridge</i>	35
Figura 6 - Contenção adequada resultante da interação com o operador, com o ativo e com o ambiente.....	38
Figura 7 - Três vias para alcançar o nível de contenção adequado	39
Figura 8 - Antecâmara em bolha esquematizada com direção do fluxo de ar consoante o gradiente de pressão.....	47
Figura 9 - Antecâmara em ralo esquematizada com direção do fluxo de ar consoante o gradiente de pressão.....	48
Figura 10 - Exemplo de disposição de divisões de acesso a uma sala de produção, sobre gradiente de pressão, com respetivos sentidos de abertura de portas	49
Figura 11 - Porta de transferência rápida e esquema de abertura.....	51
Figura 12 - <i>DPTE Beta-Bag</i> com vista aproximada da porção beta, e à direita <i>DPTE Beta-Bag</i> acoplado ao isolador barreira	52
Figura 13 - Etapas para abertura de uma <i>Buck® Valve</i>	53
Figura 14 - IBC (<i>Intermediate Bulk Container</i>).....	54
Figura 15 - Módulo de Compressão incorporado com sistema WOL, desacoplado da máquina de compressão.....	55
Figura 16 - Sistema <i>ConsiGma™</i> de produção contínua	56
Figura 19 - Árvore de decisões para avaliar o critério de aceitação referente à dimensão das partículas e sua distribuição homogénea.....	72
Figura 20 - Árvore de decisões para formas farmacêuticas sólidas com baixa dosagem	73
Figura 21 - Esquema de extrusor.....	76
Figura 22 - Etapas até à formação de pellets.....	77

ÍNDICE DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Determinação da quantidade de resíduo máximo do agente de limpeza usado para remover o produto.....	63
Equação 2 – Determinação do limite residual máximo de um produto após limpeza. .	65
Equação 3 – Determinação da quantidade de resíduos no equipamento através da análise da água de enxaguamento.....	67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classes de Exposição Ocupacional <i>Safebridge</i>	15
Tabela 2 - Classes de Exposição Ocupacional <i>Alkermes</i>	16
Tabela 3 - Prevenção da contaminação cruzada na produção - medidas técnicas e organizacionais.	28
Tabela 4 - Classificação de áreas limpas	42
Tabela 5 - Parâmetros de fluxo de entrada de ar, nº de renovações por hora e área ocupacional, com correspondência com a classificação ISO	43
Tabela 6 - Valores máximos de partículas transportadas pelo ar com classe ISO correspondente.....	43
Tabela 7 - Comparação entre as características de respiradores motorizados de ar purificado e respiradores com ar assistido.....	58
Tabela 8 - Procedimentos técnicos gerais para o correto comportamento dos operadores na presença de fármacos muito potentes	62
Tabela 9 - Desvio padrão relativo obtido de acordo, através da relação entre o tamanho de partículas (μm) e a dose total.....	72
Tabela 10 - Características dos diversos processos de granulação.....	75
Tabela 11 - Métodos de microencapsulação.....	79

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. POTÊNCIA

“Sola dosis facit venenum.” (Paracelso 1493 – 1541)

A potência refere-se à quantidade de fármaco (geralmente expressa em miligramas) de que se necessita para produzir um efeito. Por seu turno, a eficácia refere-se à resposta terapêutica potencial máxima que um fármaco pode induzir (Merck Sharp & Dohme, 2015b).

Rozman, K. e Doull, J. (2001) afirmam que não existem compostos químicos que sejam inteiramente seguros, uma vez que todos se podem tornar tóxicos sob determinadas circunstâncias de exposição. A avaliação que permite distinguir se uma dose é considerada terapêutica ou tóxica, reside na capacidade de identificar o limiar de todos os efeitos adversos que possam advir do composto químico.

Paracelso foi o primeiro a reconhecer claramente que existia uma relação entre o efeito tóxico e a dosagem que o indivíduo ingere, ao afirmar que “Tudo é veneno e nada é veneno, somente a dose o define” (Crone, 2004). Todas as substâncias são tóxicas, mesmo a mais inócua como, por exemplo, a água. Esta, quando ingerida, pode-se tornar tóxica, conduzindo a hiponatremia, edema cerebral e, conseqüentemente, tornar-se letal (Gardner, 2002). Esta relação dose-dependente revela que a substância mais inofensiva em doses elevadas pode tornar-se nociva e que, por outro lado, uma substância tóxica, isto é, de elevada potência, quando administrada em doses baixas, pode tornar-se terapêutica (Struck, S. *et al.*, 2008). Tudo depende da dose terapêutica adequada, pois só esta separa o tratamento correto do incorreto. Este conceito denomina-se de janela terapêutica e define-se como a concentração/dose de fármaco necessária para que seja causado um efeito terapêutico num indivíduo, sendo delimitada abaixo por uma área que corresponde a uma dose subterapêutica e acima por uma área que visa uma dose que apresenta toxicidade para o indivíduo; esta margem pode ser mais lata ou estreita, dependendo da potência do fármaco. Desta forma, quanto maior for a razão entre a dose tóxica/letal e a dose efetiva, maior o índice terapêutico e, conseqüentemente, mais seguro será o fármaco (Coleman, 2010).

No entanto, compostos que exercem efeito terapêutico com uma baixa dosagem, como os fármacos muito potentes, representam desafios complexos. Um composto farmacologicamente ativo que apresenta características de elevada potência com doses

reduzidas gera uma janela terapêutica estreita, estrangulando a sua margem de segurança (Merck Sharp & Dohme, 2015a). Esta característica representa um risco de sobredosagem se houver uma terapêutica incorreta e, conseqüentemente, efeitos adversos graves.

A potência é assim um dos parâmetros mais importantes de um fármaco, permitindo classificá-lo quanto ao seu risco de perigo. Este risco é baseado na dose necessária para causar um efeito adverso específico, tendo em conta a severidade do referido efeito. A potência é, de um modo geral, classificada de acordo com a toxicidade aguda, irritabilidade e corrosividade que poderá causar (Hennes, C.; *et al.*, 2014).

1.2. TOXICOLOGIA

A manipulação, produção e uso de compostos químicos e/ou farmacologicamente ativos trouxe inúmeros benefícios para a sociedade a nível terapêutico, permitindo o combate às mais diversas patologias que assombram o Homem. Nem todos os compostos químicos e/ou farmacologicamente ativos apresentam segurança durante a sua manipulação e utilização, alguns manifestam riscos para a saúde e bem-estar, podendo ter o potencial de causar dano ambiental ou mesmo dano humano. Uns têm o potencial de ser inflamáveis ou explosivos, outros podem simplesmente tornar-se irritativos para as vias respiratórias quando há exposição a elevadas quantidades e ainda existem aqueles que, com pequenas doses, podem ameaçar a vida humana sendo, por exemplo, carcinogénicos. O desafio tem como base a utilização de compostos que apresentem a melhor relação custo/benefício, mantendo os níveis de segurança adequados durante a sua manipulação. Deste modo, uma ferramenta crucial para prevenir a saúde ocupacional, quando em contacto com estes compostos, é estabelecer Limites de Exposição Ocupacional (LEO) (Topping, 2001).

1.2.1. LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Os Limites de Exposição Ocupacional (LEO) definem-se pela concentração máxima de um composto químico, expresso em $\mu\text{g}/\text{m}^3$, no ar do local de trabalho, à qual um indivíduo pode estar exposto em relação a um período de referência de oito horas. Estes limites são estabelecidos para determinar quais os limites durante os quais um indivíduo pode contactar sem protecção com um composto químico ao longo da vida, considerando um horário de 40 horas de trabalho semanais, sem que ocorram efeitos

adversos na saúde (A. Ader, n.d.; Alkermes Contract Pharma, 2014; American Industrial Hygiene Association, 2015). Os LEO também podem estar associados a limites de exposição de curto termo, onde um indivíduo pode apenas estar exposto a estes compostos em intervalos de 15 minutos (American Industrial Hygiene Association, 2015; Butler, M.; *et al.*, 2014).

Os LEO são valores estabelecidos para prevenir e proteger os operadores em ambiente de trabalho, não sendo adequados para a população em geral que pode apresentar grupos sensibilizados, isto é, crianças e idosos (American Industrial Hygiene Association, 2015).

A exposição ocupacional e ambiental a certos compostos químicos pode causar efeitos negativos na saúde. Assim, considera-se que os valores do limite de exposição ocupacional no local de trabalho desempenham uma função importante como ferramenta de controlo de risco. Deste modo, estabelecer normas padrão é crucial para que seja desempenhada a função de prevenir e minimizar os riscos para a saúde no trabalho, restringindo assim o limite máximo de compostos potencialmente tóxicos no ar. Está definido assim que, um composto que apresente um limite de exposição ocupacional suficientemente baixo não apresenta qualquer tipo de perigo para a saúde (Ding, Q., *et al.*, 2011).

Os LEO são, portanto, um instrumento importante para reduzir e prevenir riscos de exposição ocupacional a fim de proteger os operadores. Este parâmetro de avaliação surgiu através de um projeto da Organização Mundial de Saúde para que haja uma harmonização a nível mundial na metodologia na manipulação de compostos químicos/farmacologicamente ativos (Mikheev, 1995).

1.2.1.1. ESTABELECIMENTO DE LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Os valores de LEO são criados para definir quais as condições adequadas para que durante a manipulação de compostos químicos não haja qualquer tipo de perigo para a saúde do operador. Para isto, é necessário que sejam estabelecidos programas de avaliação, monitorização e controlo, para se determinar qual o limite de exposição ocupacional do composto em questão para que posteriormente se consiga manipulá-lo sem risco acrescido (A. Ader, n.d.). Existem inúmeras metodologias para a avaliação de

risco, dependendo da informação disponível que existe sobre o composto químico. Porém, esta metodologia procura a informação mais relevante a nível toxicológico, morfológico, fisiológico, farmacocinético e farmacodinâmico a fim de se estabelecer um fator de segurança adequado (Schwartz, C., 1995).

Segundo Ader (s.d.), os parâmetros de avaliação de um novo composto a fim de se estabelecer um Limite de Exposição Ocupacional são:

- Extrapolação do fator de segurança através dos dados de toxicologia animal;
- Determinação da dose de referência com base nos dados de toxicidade animal;
- Determinações da dose de ingestão diária com base na extrapolação de ensaios clínicos em humanos;
- Extrapolação usando modelos de carcinogenicidade para determinar um risco significativamente baixo de carcinogenicidade (1 em 1000 a 1 em um milhão) numa população de trabalhadores;
- Relação estrutura-atividade.

A determinação de um Limite de Exposição Ocupacional compreende três etapas (A. Ader, n.d.):

- Etapa 1: Revisão da informação disponível.
Revisão de toda a informação disponível sobre o composto, informação não só facultada pela firma, mas também por pesquisa independente em bases de dados, contendo informação de atividade farmacológica testada em laboratório envolvendo humanos e animais, informação toxicológica em animais, ensaios clínicos humanos e reações adversas em humanos.
- Etapa 2: Avaliação da informação para determinar a relevância de se estabelecer um LEO.
Avaliação da informação que irá permitir identificar quais os estudos mais importantes que iram permitir determinar o LEO.
- Etapa 3: Preparar a documentação referente ao LEO, incluindo uma revisão interna e externa.

Elaborar a documentação referente ao LEO com parâmetros farmacológicos e toxicológicos, assim como informação relevante de ensaios clínicos humanos que permitem preparar uma análise racional para determinar o LEO.

1.2.2. CLASSES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Através da determinação destes valores de exposição ocupacional conseguimos diferenciar, quantificando, a potência dos fármacos. Todos os compostos farmacologicamente ativos devem ter o seu LEO determinado, no entanto, compostos com LEO ainda não determinado podem ser categorizados em classes de acordo com a sua potência. Não existe, todavia, uma organização universal que especifique os valores das Classes de Exposição Ocupacional. Atualmente cada laboratório/fábrica de indústria farmacêutica cria os seus próprios critérios de acordo com os compostos farmacologicamente ativos que manipulam, assim como o ambiente e o equipamento que os envolve (Faber, M., *et al.*, 2014). Cada uma destas classes não é definida apenas com um fator, mas sim através de um perfil toxicológico que engloba efeitos adversos. As Classes de Exposição Ocupacional têm o intuito de agrupar compostos que apresentem toxicidade e riscos semelhantes, para que seja possível elaborar critérios de contenção aquando da exposição a estes compostos (Maier, 2011).

Este sistema de caracterização por classes encontra-se dividido, normalmente pelas indústrias farmacêuticas, entre 4 a 5 grupos (Ader, A. *et al.*, 2005; Alkermes Contract Pharma, 2014). Nas Tabelas 1 e 2 apresentam-se exemplos destes dois conjuntos de classes, uma vez que cada entidade cria as suas próprias Classes de Exposição Ocupacional consoante os seus requisitos.

Tabela 1 - Classes de Exposição Ocupacional *Safebridge* (adaptado de Ader, A. *et al.*, 2005)

CEO 1	CEO 2	CEO 3	CEO 4
$\geq 500 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$500 - 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$10 - 0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$\leq 0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Tabela 2 - Classes de Exposição Ocupacional *Alkermes* (adaptado de *Alkermes Contract Pharma*, 2014)

CEO 1	CEO 2	CEO 3A	CEO 3B	CEO 4
$\geq 500 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$500 - 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$10 - 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$1 - 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

1.3. CLASSIFICAÇÃO DA POTÊNCIA DE FÁRMACOS

Um fármaco, também conhecido como composto farmacologicamente ativo, substância ativa, ou um intermediário biologicamente ativo, pode ser geralmente classificado (A. W. Ader, Mason, & Farris, 2007; Ader, A.; Farris, J.; Ku, 2005) quanto à sua potência de acordo com as quatro categorias seguintes:

CATEGORIA 1 - POTÊNCIA BAIXA

- Irritante para a pele e/ou olhos;
- Baixo efeito sistémico (agudo/crónico);
- Dose terapêutica 10 - 100mg/kg;
- Efeito reversível;
- Tempo de ação rápido;
- Não é mutagénico, carcinogénico, teratogénico, nem causa alterações no desenvolvimento;
- LEO igual ou superior a $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$, limite de concentração média ponderada pelo tempo (oito horas).

CATEGORIA 2 - POTÊNCIA MODERADA

- Toxicidade sistémica aguda moderada a elevada (toxicidade cardíaca, hepática, pulmonar, etc.);
- Toxicidade sistémica reversível;
- Toxicidade crónica moderada;
- Corrosivo;

CONTEXTUALIZAÇÃO

- Tempo de ação rápido a lento;
- Absorção moderada por via inalatória ou dérmica;
- Não mutagénico, teratogénico, carcinogénico, nem causa alterações no desenvolvimento (nalguns casos pode produzir efeitos adversos crónicos ou genéticos a doses elevadas: mais que 20 mg/kg/dia);
- LEO 0,5 – 0,01 mg/m³, limite de concentração média ponderada pelo tempo (oito horas).

CATEGORIA 3 - POTÊNCIA ELEVADA

- Mutagénico;
- Carcinogénico;
- Alterações no desenvolvimento e teratogenicidade;
- Dose terapêutica 0,01 – 1 mg/kg;
- Sensibilizante;
- Bem absorvido por exposição ocupacional;
- Efeitos irreversíveis;
- Efeitos agudos e crónicos severos;
- Elevada seletividade (capacidade de se ligar a recetores específicos ou inibir enzimas específicas);
- LEO 10 – 0,03 µg/m³, limite de concentração média ponderada pelo tempo (oito horas).

CATEGORIA 4 – POTÊNCIA MUITO ELEVADA

- Atividade farmacológica muito potente (dose terapêutica igual ou inferior a 10 µg/kg);
- Efeitos irreversíveis;
- Mutagénico;
- Carcinogénico;
- Alterações no desenvolvimento e teratogenicidade;

- Bem absorvido por exposição ocupacional;
- Efeitos irreversíveis;
- Efeitos agudos e crônicos severos;
- Elevada seletividade (capacidade de se ligar a recetores específicos ou inibir enzimas específicas);
- LEO igual ou inferior a $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$, limite de concentração média ponderada pelo tempo (oito horas).

Um composto que se encontre na Categoria 3 ou Categoria 4, classificado como potente ou muito potente, está geralmente associado a doses terapêuticas baixas ($\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) apresentando efeitos genéticos quando existe exposição ocupacional (e.g. efeitos cancerígenos, mutagénicos, teratogénicos). Muitos dos novos compostos em desenvolvimento não apresentam potência nem toxicidade conhecida, pelo que se deve assumir que exibem as características de um fármaco potente (categoria 3). A categoria 3 é assim classificada como a categoria padrão (A. W. Ader *et al.*, 2007) para prevenção de risco ocupacional que possa surgir entre os operadores e o novo fármaco de categoria desconhecida, enquanto os novos compostos não são devidamente classificados. Caso um fármaco apresente teratogenicidade a uma dose de $0,5\text{mg}/\text{kg}/\text{dia}$, é considerado como categoria 3 e não categoria 2, necessitando assim de métodos de manipulação mais rigorosos do que os compostos que integram a categoria 2 (Ader, A.; Farris, J.; Ku, 2005).

2. FÁRMACOS MUITO POTENTES

Fármacos muito potentes são substâncias farmacologicamente ativas que apresentam uma alta eficácia, com a capacidade de identificar células alvo com maior seletividade do que os fármacos comuns. A sua elevada eficácia é alcançada com doses terapêuticas baixas e apresentam mecanismos de ação de alta seletividade capazes de se ligarem a recetores específicos ou de inibirem enzimas específicas (Shruthi, 2012).

As novas formulações com fármacos muito potentes representam um grande avanço científico no desenvolvimento de novos fármacos e no tratamento de novas doenças através da sua capacidade de detetar células alvo específicas. Dadas as características destes novos fármacos, pequenas doses com elevada potência podem estar associadas a formulações de libertação controlada, sendo assim possível conseguir uma terapêutica de ação prolongada com apenas uma dose (Baker, G., Farris, J., Roosa, 2015). Atualmente grande parte dos fármacos muito potentes encontram-se sob patentes, no entanto, o mercado dos genéricos encontra-se em grande expansão (Mehrotra, 2010; Shruthi, 2012).

Estes ativos de potência muito elevada são classificados com base no seu potencial toxicológico inerente, isto é, como já foi referido anteriormente, apresentam um limite de exposição ocupacional igual ou inferior a $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$, incorporando-se na categoria 4 de acordo com a avaliação por parte da *Safebridge Inc.* (A. W. Ader *et al.*, 2007; Ader, A.; Farris, J.; Ku, 2005). Tipicamente, a elevada potência destes ativos apresenta efeitos adversos severos como alterações genéticas, carcinogénicas e teratogénicas, se existir contacto indevido com os mesmos (Miglierini, 2015).

Estas substâncias muito potentes são moléculas que podem ter origem sintética ou biológica, ou podem mesmo ser a combinação destas duas através da formação de um imunocombinado, onde uma pequena molécula citotóxica é ligada a um anticorpo monoclonal (Arnum, 2009). Fármacos muito potentes podem compreender opióides, citotóxicos, prostaglandinas, hormonas, assim como novas entidades farmacológicas em desenvolvimento (Arnum, 2008; EVONIK, 2015; Thayer, 2008). Exemplos destes fármacos muito potentes são Nafarelina, Enprostil, Rolcatrol, Leuprolida e Pirrolobenzodiazepinas.

3. UM NOVO NICHU

O desenvolvimento e produção de fármacos muito potentes tem-se tornado num mercado emergente, que se encontra avaliado entre 8 a 9 biliões de dólares, o que constitui cerca de 10% de todos os fármacos (Shruthi, 2012). Esta grande expansão parte das diversas vantagens e inúmeras aplicações no tratamento de diversas patologias oncológicas, respiratórias, hormonais, entre outras (Roots Analysis, 2014).

Na atualidade, aproximadamente 25% de todos os fármacos desenvolvidos a nível mundial estão classificados como potentes e muito potentes, estimando-se que o crescimento anual seja de 9,9% entre os anos 2012 a 2018 (Transparency Market Research, 2012) e que em 2022 se possa alcançar o valor de 25,86 biliões de dólares (MarketWatch, 2015).

Dado o grande crescimento do mercado de fármacos muito potentes, várias empresas estão a investir em larga escala neste novo nicho, investindo milhões de dólares em equipamentos e instalações topo de gama, para alcançarem as condições ideais que permitam a produção destas substâncias muito potentes. Empresas como Sigma-Aldrich Fine Chemicals, Lonza, Helsinn Advanced Synthesis, Almac, Carbogen Amcis, Alkermes, entre outras, expandiram as suas instalações com a finalidade de satisfazer as necessidades do mercado com a produção de fármacos muito potentes (Arnum, 2012).

4. REGULAMENTAÇÃO PARA PRODUÇÃO

Atualmente existem organizações a nível mundial que são responsáveis pela avaliação científica e pela regulação e monitorização da produção de medicamentos, assim como pelo desenvolvimento e controlo de qualidade dos mesmos (EMA, 2015; FDA, 2014).

CrITÉrios rigorosos foram estabelecidos com a função de garantir um sistema de qualidade que assegura as exigências de excelência ao nível de segurança, qualidade e eficácia referentes às Boas Práticas de Fabrico. Assim, qualquer organização farmacêutica necessita de uma autorização de fabrico que garante que todos os critérios de excelência na sua manipulação, produção, controlo e embalagem sejam assegurados (European Commission, 2010).

A produção de fármacos muito potentes apresenta exigências adicionais, sendo pertinente manter os corretos níveis de segurança com a utilização de boas práticas de manipulação específicas no contacto com estes fármacos. No entanto, presentemente ainda não foram definidas boas práticas farmacêuticas específicas para fármacos muito potentes (Calkins, 2010) mas existem determinadas secções da regulamentação existente que podem ser adaptadas a estes fármacos, conforme ilustrado na Figura 1.

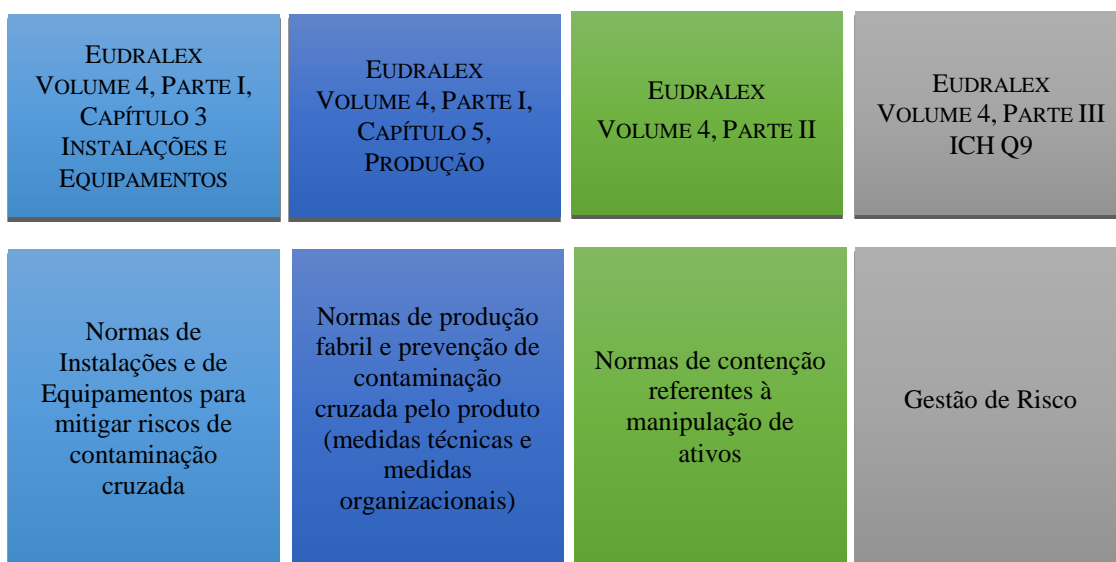


Figura 1 - Regulamentação GMP (CHMP, EMA, & ICH, 2015; European Commission, 2014a, 2014b, 2014c).

4.1. EUDRALEX VOLUME 4, PARTE I, CAPÍTULO 3

O Capítulo 3 do Eudralex volume 4, “Instalações e Equipamentos”, refere como princípio básico a conceção e exposição de instalações, equipamentos e materiais, devendo estes seguir o conceito da minimização do risco de possíveis erros que poderão advir dos mesmos. A limpeza e manutenção devem ser eficientes para evitar contaminações cruzadas, isto é, qualquer tipo de partículas que possam ser transportadas pelo ar, e qualquer risco adverso que possa surgir do contacto com os produtos a serem manipulados. Abaixo enunciam-se os princípios referentes ao capítulo 3 do Eudralex volume 4 (European Commission, 2014b).

CONCEITOS GERAIS

- Garantir proteção ambiental durante a produção para que o risco de contaminação do produto seja mitigado;
- Garantir que as operações de reparação e manutenção não apresentem riscos para a qualidade do produto e que esta não é colocada em causa;
- Sistemas de iluminação, temperatura, humidade e ventilação apropriados para garantir que, durante a produção e armazenagem, os medicamentos não são alvo de efeitos adversos criados direta ou indiretamente por estes;
- Garantir que com as estruturas e instalações implementadas haja máxima proteção contra a entrada de insetos e/ou outros animais;
- Impedir a entrada de pessoal não autorizado nas instalações (ex. zonas limpas de produção, laboratórios de controlo de qualidade).

(European Commission, 2014b)

4.1.1 INSTALAÇÕES

De acordo com as boas práticas de fabrico, todas as instalações dentro da área de produção devem permitir a prevenção de contaminação cruzada entre todos os produtos, sendo importante salientar a produção de determinados produtos, como por exemplo os produtos biológicos, hormonas, citotóxicos, entre outros produtos de elevada potência. A sua produção deve ser realizada em instalações diferentes das usadas para as substâncias ativas comuns, isto é, deve ser efetuada em instalações dedicadas, com a finalidade do

controlo do risco associado ao processo de produção, uma vez que apresentam características específicas e necessitam de uma abordagem mais exigente.

As instalações dedicadas devem-se utilizar quando:

- O risco associado a fármacos muito potentes não pode ser controlado através de medidas técnicas e/ou operacionais (Tabela 3);
- Dados científicos de uma avaliação toxicológica de fármacos muito potentes, não suportam um risco controlável (ex. características altamente sensibilizantes);
- A avaliação toxicológica de resíduos provenientes de fármacos muito potentes, não possa ser determinada, de forma satisfatória, através de métodos analíticos previamente validados.

As instalações devem ter uma disposição organizacional eficiente que permita que haja interligação entre zonas por uma ordem lógica, que siga a sequência de operações que garantam os níveis de limpeza exigidos e assim minimizar o risco de possível contaminação que possa advir da transferência do produto a manipular.

As infraestruturas, nomeadamente paredes, pisos e tetos, tubagens, iluminação e ventilação devem apresentar-se íntegros, sem qualquer fenda, reentrância ou uniões abertas, com a finalidade limpeza fácil e eficaz, impedindo assim acumulação de qualquer resíduo ou vestígio de um ativo muito potente. Para fins de manutenção, devem existir locais de acesso externo à área de produção para que não haja qualquer contacto com as áreas de manuseamento do produto. Em complementaridade, a área de produção deve dispor de sistemas de ventilação eficazes e controlo dos parâmetros de ar (temperatura, humidade e qualidade do ar) para que se estabeleçam as condições adequadas durante o manuseamento dos produtos e para o ambiente envolvente (European Commission, 2014b).

Ao manusear sólidos que envolvam a formação de muitas partículas durante as operações de cada etapa do processo de fabrico, devem-se tomar medidas para evitar a contaminação cruzada. A manipulação de fármacos muito potentes sólidos tem de apresentar metodologias que permitam a contenção da contaminação adequada para diminuir o risco ocupacional de contacto direto e os consequentes efeitos adversos graves potenciais.

4.1.2. EQUIPAMENTO

As boas práticas afirmam que todo o equipamento utilizado na produção deve ser concebido, localizado e mantido de acordo com a finalidade a que se destina. Deste modo, dada a muito elevada potência de alguns fármacos, equipamentos mais específicos às suas necessidades têm de ser utilizados para diminuir potenciais efeitos que possam advir do seu manuseamento, sendo necessário recorrer-se a sistemas fechados.

Todo o equipamento utilizado no fabrico deve apresentar características ergonómicas, permitindo uma limpeza fácil e exaustiva, de modo a eliminar todos os resíduos, alcançando o nível de conformidade estabelecida e não ser uma possível fonte de contaminação.

Todas as peças de equipamento que entrem em contacto com o produto têm de ser inócuas, para não existir qualquer tipo de perigo de adulteração do produto a manipular. A mínima alteração de um ativo muito potente põe em causa a sua qualidade devido à sua quantidade reduzida.

4.2. EUDRALEX VOLUME 4, PARTE I, CAPÍTULO 5

O Capítulo 5 do Eudralex volume 4, “Produção”, refere que as operações de produção devem obedecer a procedimentos claramente definidos, devendo cumprir os princípios das Boas Práticas de Fabrico, de modo a obter produtos da qualidade exigida e estar em conformidade com as autorizações de fabrico e introdução no mercado relevantes. Em seguida enunciam-se os princípios referidos no capítulo 5 do Eudralex volume 4 (European Commission, 2014c).

Todas as operações que envolvam produtos diferentes não devem ser realizadas em simultâneo, ou consecutivamente, na mesma divisão, isto porque pode ocorrer a contaminação cruzada. Operações que envolvam fármacos muito potentes, devido às suas características, têm de ser realizadas em salas/instalações dedicadas, no entanto, para a produção de vários fármacos muito potentes nas mesmas instalações e equipamentos, tem de se assegurar a correta remoção de todos os vestígios entre lotes do mesmo produto e lotes de produtos diferentes.

No manuseamento de substâncias ativas muito potentes, sempre que são envolvidas substâncias sólidas geradoras de muitas partículas que possam ser transportadas pelo ar, têm de ser usadas medidas adequadas às exigências requeridas pelo

produto. Na transferência de fármacos muito potentes deve-se assegurar que os equipamentos utilizados nos sistemas de transporte não permitam a fuga de resíduos, e assim se possibilite a sua deslocação de forma segura.

Durante o processo de fabrico, todos os desvios que ocorram têm de ser reportados e posteriormente aprovados pelo controlo de qualidade, devendo ser evitados sempre que possível. Na produção de fármacos muito potentes, o mais pequeno desvio durante as várias etapas de fabrico pode culminar num produto final não conforme com as especificações.

Todo o risco de contaminação accidental deve ser evitado, pois este risco pode ter origem na libertação descontrolada de partículas, gases, vapores, aerossóis, microrganismos e/ou outros produtos que estejam a ser processados ao mesmo tempo. No entanto, o risco de contaminação varia com o tipo de contaminante e com o produto a ser contaminado, isto porque, quando falamos de fármacos muito potentes, maior será a probabilidade de contaminação, pois o mais pequeno vestígio ou resíduo libertados por estes poderão ser fonte de contaminação cruzada.

A prevenção da contaminação cruzada quando tratamos de fármacos muito potentes pode ser obtida através de medidas técnicas e organizacionais, tais como:

- Uso de antecâmaras, entradas pressurizadas e sistemas de extração de ar;
- Evitar recirculação ou reentrada de ar não tratado ou deficientemente tratado;
- Manutenção de vestuário protetor em áreas onde são processados produtos com especial risco de contaminação cruzada;
- Uso de procedimentos de limpeza e descontaminação com eficácia reconhecida;
- Utilização de sistemas de produção fechados;
- Testes a resíduos e utilização de rótulos de estado limpo no equipamento;
- Acesso restrito ao pessoal autorizado às instalações de produção.

Tabela 3 - Prevenção da contaminação cruzada na produção - medidas técnicas e organizacionais (adaptado de European Commission, 2014b).

MEDIDAS TÉCNICAS	MEDIDAS ORGANIZACIONAIS
Instalações e equipamento dedicado	Área de produção dedicada por campanha de fabrico seguido de verificação de limpeza, previamente validada
Áreas de produção autónomas com equipamento e sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC) separados, com o intuito de isolar determinadas áreas	Equipamento de proteção pessoal não deve sair de áreas onde produtos com grande risco de contaminação cruzada são produzidos
Estabelecer processos de fabrico, procedimentos técnicos e equipamento para minimizar o risco de contaminação cruzada durante a produção, manutenção e limpeza	Verificação de limpeza após cada campanha deve ser considerada como ferramenta de suporte da eficácia da gestão de risco
Utilização de sistemas fechados durante a produção, assim como durante a transferência de matérias-primas ou misturas entre equipamentos	Dependendo do risco de contaminação, a verificação de limpeza de superfícies que não contactam diretamente com o produto e monitorização do ar na área de produção, assim como nas áreas adjacentes para demonstrar eficiência das medidas mitigação por contaminação do ar e por transferência mecânica
Sistemas de exaustão locais para remoção controlada de partículas aéreas	Medidas específicas de tratamento de resíduos de produção e de águas contaminadas
Equipamento, partes de equipamento em contacto direto com o produto e superfícies específicas difíceis de limpar dedicadas	Registo de desvios ou alterações ao processo de fabrico
Utilização de tecnologias descartáveis Utilização de equipamento ergonómico de fácil limpeza	Estabelecer processos de limpeza validados para impedir contaminação cruzada durante processos de fabrico
Uso apropriado de antecâmaras com diferenciais de pressão de modo a conter potenciais partículas aéreas contaminantes confinadas a uma determinada área	Utilização de áreas comuns de lavagem em processos de campanha
Renovação da entrada de ar para minimizar o risco de contaminação através da presença de ar não tratado	Supervisão laboral garantindo treino eficiente, assim como monitorização da realização dos diversos processos de fabrico
Separação de equipamento de lavagem, secagem e armazenamento em áreas comuns de limpeza	

4.3. EUDRALEX VOLUME 4, PARTE II

Esta norma foi inicialmente criada pela FDA, com a designação Q7A, com o intuito de se estabelecerem boas práticas de fabrico relativamente à manipulação de ativos, de modo a manter a integridade dos parâmetros de pureza e qualidade (FDA, CDER, & CBER, 2001). Atualmente, após aprovação ICH (*International Conference on Harmonisation*) que visou harmonizar a informação da informação das diversas entidades reguladoras mundiais (ICH, 2015), esta norma passou a integrar as normas europeias, servindo como base para a formação detalhada da Parte II do Eudralex Volume 4 (European Commission, 2014a).

Neste documento encontram-se descritas normas que visam a contenção de ativos, referindo-se novamente que, para garantir a contenção do produto se devem dedicar instalações, equipamento e sistemas de tratamento de ar, durante a produção de substâncias com atividade farmacológica muito elevada, a não ser que outros procedimentos e métodos técnicos que assegurem a completa eliminação do produto manuseado anteriormente tenham sido estabelecidos, validados e mantidos. A manipulação e armazenamento de fármacos muito potentes deve ser segregada dos restantes fármacos. Devem também ser implementados procedimentos técnicos para prevenir contaminação cruzada entre salas por parte de operadores e/ou materiais (European Commission, 2014a).

4.4. EUDRALEX VOLUME 4, PARTE III / ICH Q9 RISK ASSESSMENT

Como já foi referido, não existe documentação que regule a manipulação e produção de fármacos muito potentes, tornando-se essencial avaliar esta situação através da identificação do ponto crucial desta questão, isto é, o risco que estes novos ativos poderão representar numa situação prática (CHMP *et al.*, 2015). Assim, enquanto não existe regulamentação têm de ser asseguradas as condições necessárias à produção de fármacos muito potentes, de forma a evitar a ocorrência de efeitos colaterais (Calkins, 2010).

A avaliação de risco é uma estratégia que procura identificar, quantificando, riscos através de medidas aplicadas no ambiente de trabalho (HSE, 2015). Deste modo, em complementaridade às normas que visam as Boas Práticas de Fabrico, existem medidas

de controlo e gestão do risco, que visam criar um ambiente seguro através da sua avaliação. Este processo aplica-se também à produção de fármacos muito potentes.

A norma ICH Q9 é o documento de regulamentação que visa a Gestão da Qualidade de Risco, sendo estruturado a partir da adaptação tripartidária das entidades reguladoras que se encontram na União Europeia, nos Estados Unidos da América e no Japão (CHMP *et al.*, 2015). Esta norma, inicialmente desenvolvida para gerir a qualidade do risco referente a fármacos, passou a integrar a Parte III do Eudralex volume 4 referente às Boas Práticas de Fabrico, apresentando uma abordagem formal sistemática, contendo diretrizes a serem utilizadas, opções de processos, métodos e ferramentas para gestão dos riscos de qualidade, que são igualmente disponibilizados para o sector veterinário (CHMP *et al.*, 2015).

A avaliação de risco passa por determinar qual a probabilidade de ocorrência de um evento, assim como o grau de severidade que este acarreta. Deste modo, existem dois princípios base que se devem cumprir para se determinar corretamente o risco associado e assim proceder-se a uma correta avaliação: conhecimento científico com base num suporte teórico e escolha de uma metodologia criteriosa com o objetivo de se cumprirem todos os critérios de segurança necessários. Na avaliação do risco, há que responder a três questões (Figura 2) importantes para que se consiga definir claramente quais os riscos a ter em conta (CHMP *et al.*, 2015).

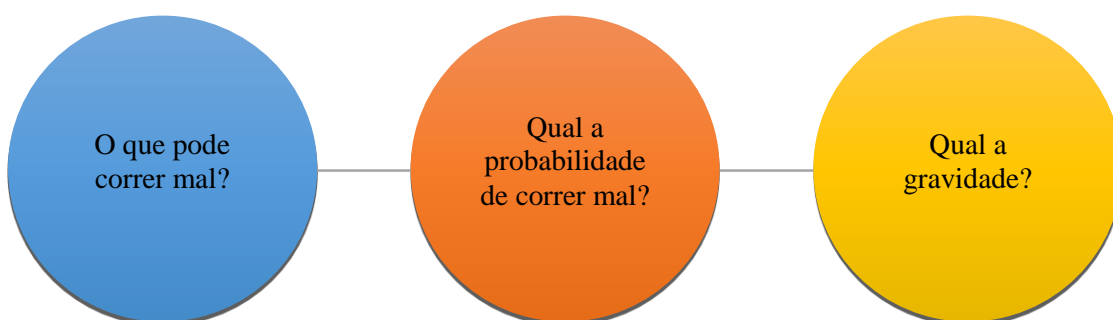


Figura 2 - Questões a responder numa avaliação de risco (adaptado de CHMP *et al.*, 2015)

A avaliação dos riscos segue um conjunto de processos, começando pela quantificação do risco, conseguindo-se assim ter dados específicos que o permitam categorizá-lo. Uma vez recolhida informação sobre o risco, os passos seguintes passam por determinar como controlá-lo e, posteriormente, em como reduzi-lo, o que irá permitir determinar, com os dados recolhidos até então, se o nível do risco se encontra abaixo do considerado aceitável. Após controlo e avaliação do risco, devem ser comunicados resultados internamente a todos os elementos da equipa de análise e externamente às entidades reguladoras, clientes e fornecedores (Figura 3). O processo de avaliação de risco não termina aqui; este deve ser revisto continuamente, podendo surgir novos dados, de modo a que se verifique uma melhoria contínua ao longo do tempo (CHMP *et al.*, 2015).

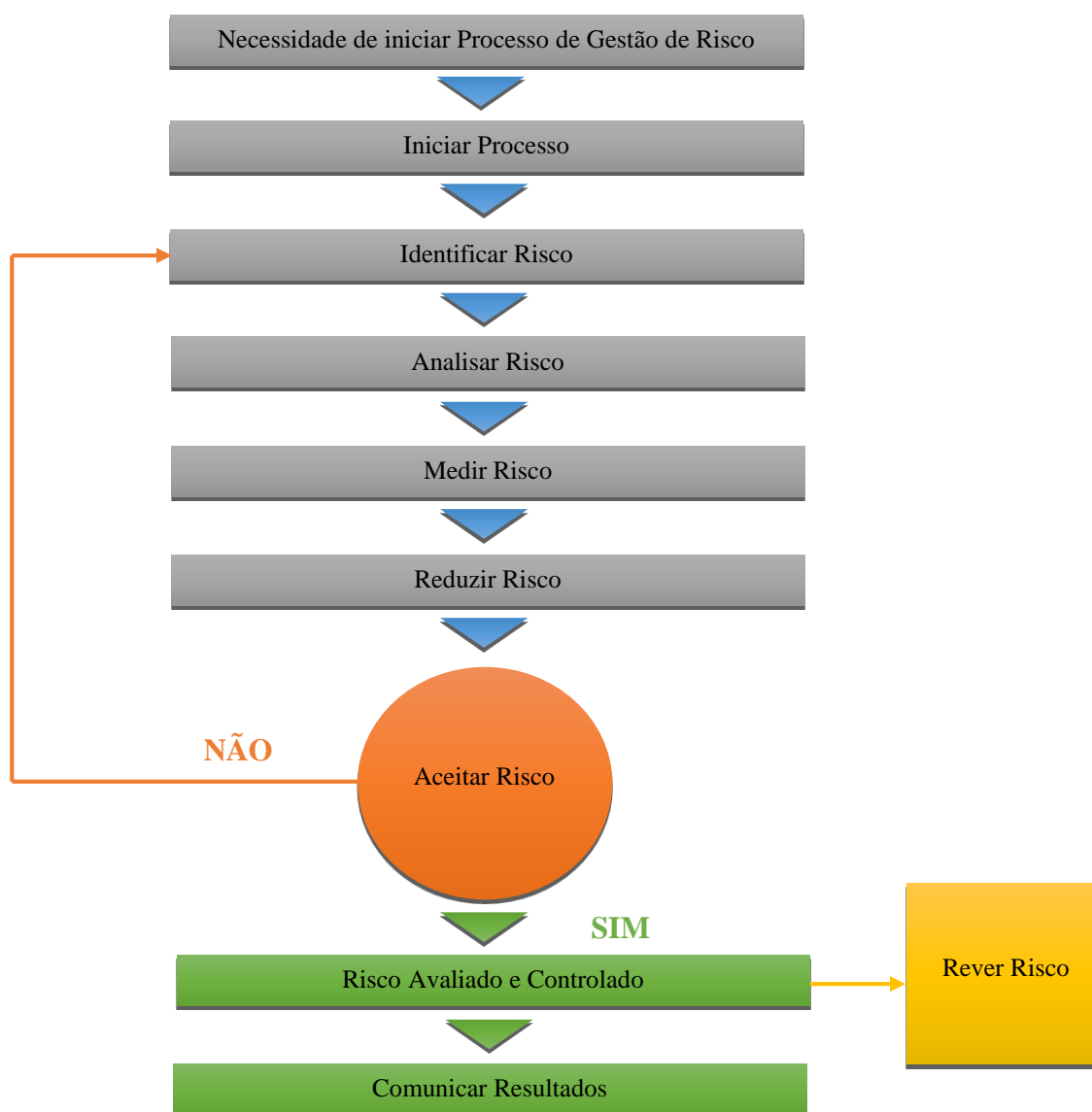


Figura 3 - Etapas de uma avaliação de risco (CHMP *et al.*, 2015)

A gestão de risco confere às organizações a capacidade de saber lidar com riscos potenciais e aumentar a confiança no seu desempenho. Após a avaliação de risco, métodos de controlo de risco passam por pôr em prática medidas referentes à contenção, que envolvem equipamento e instalações (CHMP *et al.*, 2015), tais como:

- Monitorizar fluxo de pessoal e materiais;
- Utilização de sistemas fechados;
- Validações de limpeza específicas;
- Instalações/equipamentos dedicados ou separados;
- Determinar quais os materiais de contacto com o produto adequados para equipamentos e recipientes (ex. escolha de aço inoxidável, juntas, lubrificantes);
- Determinar quais os sistemas de suporte adequados (ex. vapor, gases, fontes de energia, ar comprimido, aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC), água);
- Determinar qual a manutenção preventiva adequada para equipamentos associados (por exemplo, inventário de peças de reposição necessárias);

Em complementaridade ao equipamento deve-se identificar a natureza das atividades, como procedimentos operacionais, processos de fabrico, manipulação de produtos para se proceder à sua verificação, qualificação e validação, assim como determinar planeamentos de produção, mitigando-se assim potenciais riscos (CHMP *et al.*, 2015).

Sem uma avaliação da qualidade de risco estabelecida, é impensável alcançar os critérios essenciais ao correto controlo do potencial toxicológico dos fármacos muito potentes durante a sua produção, aumentando a suscetibilidade e a severidade dos danos humanos (Ader, A.; Kimmel, T.; Sussman, 2009).

4.5. PROGRAMA DE CERTIFICAÇÃO *SAFEBRIDGE*

A falta de normas específicas relativas à produção e manipulação de fármacos muito potentes, criou a necessidade de se criarem programas que garantam a segurança durante as diversas etapas dos processos de fabrico, com o propósito de se mitigarem quaisquer riscos de exposição ocupacional (CHMP *et al.*, 2015). Deste modo, o controlo destas substâncias tornou-se responsabilidade de cada empresa farmacêutica, tendo como base a avaliação do risco, conduzindo à autorregulação.

A *Safebridge Consultants Inc.* é uma organização de consultadoria que criou e estabeleceu um sistema métrico que determina quais as características que uma substância ativa apresenta em termos de segurança e perigo para a saúde durante a sua manipulação, desenvolvimento e produção. Este sistema tem como objetivo avaliar quais os pontos fortes e pontos fracos de cada etapa que envolve o contacto com ativos, assim como o nível de adequação das instalações e sistemas utilizados, designando-se por Programa de Certificação *Safebridge* (Farris, J.; Ader, 2004).

Este é, assim, um programa competente e profissional que visa o estabelecimento de boas práticas de manipulação e produção de fármacos muito potentes (Farris, 2014). É um objeto importante na determinação dos critérios de excelência que permitem o correto manuseamento de ativos muito potentes, permitindo avaliar se uma farmacêutica apresenta a capacidade de garantir um ambiente seguro durante a manipulação e produção desses ativos.

O programa *Safebridge* é indicado quando um novo fármaco de potência muito elevada se encontra em desenvolvimento, isto porque nas etapas primordiais do desenvolvimento de um fármaco muito potente não existe muita informação e conhecimento disponível, o que implica um cuidado e controlo acrescido. O programa procura alcançar as condições de segurança essenciais, encorajando processos de melhoria contínua para que não haja nenhuma majoração do risco durante processos de desenvolvimento (Farris, J.; Ader, 2004).

Atualmente, todas as farmacêuticas que integraram o referido programa continuam a apresentar bons resultados de desempenho durante a manipulação e produção de fármacos muito potentes. A certificação *Safebridge* envolve uma abordagem sistemática (Figura 4) com dois focos principais, as instalações físicas, isto é, infraestruturas, equipamento, sistemas de aquecimento, ventilação e ar condicionado (AVAC), e os procedimentos e metodologias corretas (Farris, 2015).



Figura 4 - Abordagem sistemática do programa *Safebridge* (Farris, 2015)

Este programa consiste numa avaliação de sessenta critérios, sendo estes quantificados através de um sistema de pontos (*scoring*), podendo ser utilizados como ferramenta de autoavaliação ou para certificar uma companhia como competente no que se refere à produção de fármacos muito potentes, através de uma avaliação independente e imparcial, para determinar que os critérios de segurança são alcançados durante os processos de fabrico (Farris, J.; Ader, 2004).

Uma avaliação no local é realizada com o intuito de verificar todas as componentes físicas que contactem com o ativo durante o processo de fabrico, englobando sistemas fechados e de ventilação, assim como a verificação de programas e metodologias para avaliar exposição ocupacional, higiene industrial, segurança, treino e monitorização médica. O certificado só é obtido após a avaliação local de dois peritos de saúde certificados no programa *Safebridge*, e é atribuída uma avaliação de total, de pelo menos 65%, onde as seguintes quatro áreas de avaliação (Figura 5) não podem ter um resultado inferior a 55% (Farris, J.; Ader, 2004).



Figura 5 - Áreas de avaliação do programa *Safebridge* (Farris, J.; Ader, 2004)

4.6. OUTRAS ENTIDADES

Atualmente, nas várias empresas farmacêuticas, a situação passa pelo desenvolvimento interno de procedimentos que visam regulamentos éticos para garantir as corretas metodologias de trabalho. Deste modo, não podemos dizer que o Programa de Certificação *Safebridge* seja um requisito obrigatório quando nos referimos à produção de fármacos muito potentes, mas sim um método de avaliação que permite determinar, através de uma avaliação imparcial, o desempenho de uma organização no contacto com fármacos muito potentes (Farris, J.; Ader, 2004).

Várias organizações, ao invés de pedirem auxílio a terceiros para os certificarem como entidades cujas práticas fabris garantam a segurança tanto do produto, como do operador e do meio ambiente, estabeleceram os seus próprios critérios e procedimentos técnicos (Ader, A.; Kimmel, T.; Sussman, 2009). A base das boas práticas fabris passa

como já foi referido pela exposição ocupacional, o que levou várias multinacionais, tais como Lonza e Alkermes (Alkermes Contract Pharma, 2014; Roten, Merz, & Jossen, 2011), a elaborarem sistemas de 4-5 classes de exposição ocupacional, estabelecendo os seus próprios limites, e assim definindo as medidas de mitigação de risco adequadas, para alcançar a contenção ideal.

5. CONTENÇÃO

O fascínio pela produção de novos fármacos, pela busca desenfreada de novas terapêuticas e pelo contributo para o desenvolvimento tecnológico na sociedade pode por vezes levar a que as corretas medidas de manuseamento sejam menosprezadas. Existe uma incerteza que reside no potencial de um fármaco muito potente que está relacionado com as suas características toxicológicas, apresentando o contacto com este um risco elevado, mesmo quando submetidos sistemas de contenção por mais eficazes que estes sejam (Challener, 2015; Miglierini, 2015).

Desenvolver novos compostos significa ter menos informação disponível sobre estes e, conseqüentemente, menos conhecimento sobre o seu comportamento, com base nas suas características e potenciais efeitos adversos que poderão advir do contacto direto com os mesmos. Desta forma, é importante precaver a exposição direta desnecessária para quem contacta com estes compostos, sendo fundamental estabelecer-se condições específicas e estruturadas com detalhe para mitigar riscos associados (Calkins, 2010).

A contenção é um parâmetro que deve ser validado antes da produção efetiva de um determinado composto de elevada toxicidade, sendo importante garantir que cada etapa do processo de fabrico é corretamente avaliada de acordo com o seu risco relativo, isto é, de acordo com o risco que poderá surgir em cada etapa do processo (Miglierini, 2015). Este fator é crucial uma vez que o correto planeamento destas medidas evita a implementação de medidas radicais durante o processo de fabrico.

O grande desafio surge em determinar o nível de contenção correto, como quantificá-lo, assim como mantê-lo; estes aspetos são pontos-chave para estabelecer a linha de segurança que estabelece a barreira que permite alcançar o nível de contenção desejado (Alkermes Contract Pharma, 2014). Em produção fabril existem três componentes cruciais, as substâncias ativas, o pessoal operacional e o ambiente que os envolve, deste modo a “contenção” é definida como o isolamento de um destes três componentes em relação aos outros dois (Figura 6) (ISPE, 2012). A contenção é um princípio que visa assim uma metodologia preventiva, com a finalidade de assegurar a eliminação de potenciais riscos que possam surgir por situações que podem ser prevenidas para que se mantenha o correto nível de segurança.

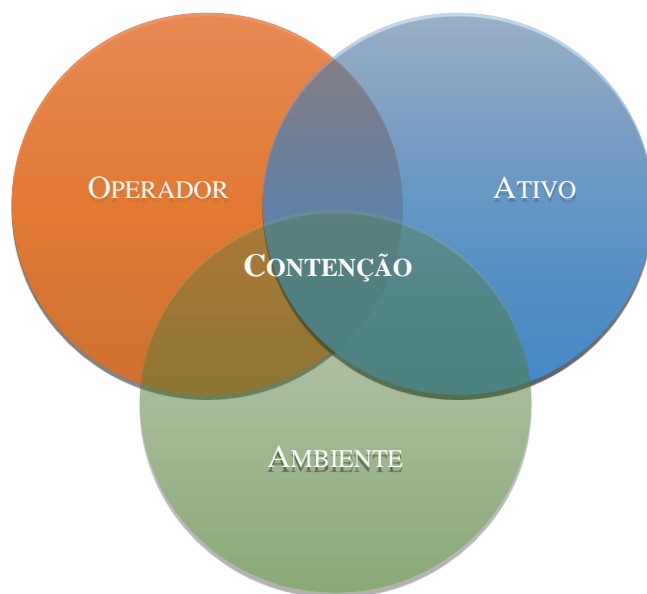


Figura 6 - Contenção adequada resultante da interação com o operador, com o ativo e com o ambiente (adaptado de ISPE, 2012)

Estes novos fármacos são portadores de características específicas, tendo-se de ter em conta que duas novas entidades químicas não apresentam as mesmas características, necessitando assim ser tomadas determinadas precauções para que todos os desafios e obstáculos sejam ultrapassados (Challener, 2015).

Identificar as características físico-químicas destes ativos é um parâmetro essencial, que através da determinação do LEO de cada composto permite determinar quais as condições ideais para se minimizarem os riscos associados à sua manipulação. Do mesmo modo, deve-se determinar qual a escala de produção desejada, uma vez que esta influencia o risco de exposição devido ao nível de contacto que o operador tem com o ativo (Alkermes Contract Pharma, 2014; Butler, M.; Cebular, V.; *et al.*, 2014). Estes aspetos são fatores-chave para determinar qual a melhor metodologia de contenção.

Com base nas características de potência e toxicidade de cada ativo, são criadas recomendações com base na experiência e monitorização de compostos de elevada toxicidade, uma vez que ainda não existem normas de boas práticas de fabrico legisladas pelas autoridades competentes (EMA, 2015; FDA, 2014). Quando lidamos com fármacos muito potentes tem então que existir um determinado nível de excelência para garantir

proteção do produto, do operador e do ambiente, ou seja, que a manipulação destes produtos não apresenta nenhum risco de exposição ocupacional na sua envolvimento (Ader, A.; Farris, J.; Ku, 2005).

A contenção tem que estar presente nas três frentes que permitem obter o isolamento desejado, isto é, no ambiente, no produto e no operador (Figura 7). A contenção do ambiente circundante passa pela utilização de sistemas de ventilação, aquecimento e ar condicionado (AVAC), sistemas de exaustão, diferenciais de pressão, assim como a utilização de divisões segregadas e dedicadas; a contenção do produto passa pela utilização de equipamento específico – sistema fechado – e a contenção do operador – equipamento de proteção pessoal (Bormett, 2008; Calkins, 2012; Novasep, 2015; Patnaik, 2015).

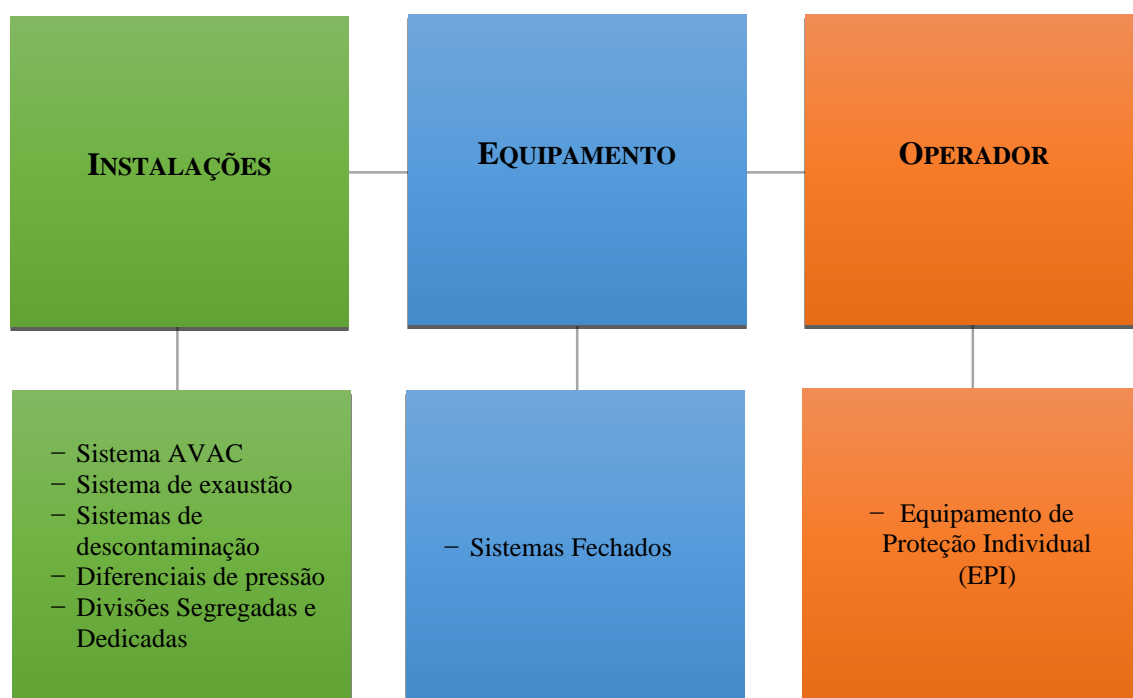


Figura 7 - Três vias para alcançar o nível de contenção adequado (adaptado de Bormett, 2015; Calkins, 2012; Novasep, 2015; Patnaik, 2015)

5.1. INSTALAÇÕES

5.1.1. ÁREAS LIMPAS

As áreas limpas são um conceito com mais de 100 anos que, com o avançar dos anos, levou ao seu desenvolvimento até às instalações que temos hoje em dia. As áreas limpas, nos seus primórdios, eram dotadas de uma única função, eliminar qualquer tipo de partícula que pudesse ser gerada por pessoas, máquinas ou infraestruturas, através do controlo do ambiente presente na sala limpa, de forma que o produto fabricado permanecesse com a qualidade desejada (Whyte, 2011). A contenção não parte única e exclusivamente da utilização de medidas que atuam diretamente no foco do problema. Antes de mais, deve ser criado um ambiente adequado às características do produto a manipular, ou seja, estabelecerem-se as condições ideais que ajudem na prevenção e controlo da área envolvente, criando-se uma área limpa.

O conceito de área limpa encontra-se definido na norma da *International Organization for Standardization* (ISO) 14644-1 (2015), que refere que uma sala ou zona limpa é uma área dedicada onde a concentração de partículas transportadas pelo ar é controlada e minimizada, através da redução da tendência para a introdução, geração e retenção de possíveis partículas dentro da sala limpa. Uma sala limpa engloba vários parâmetros de controlo obrigatório, tais como, temperatura, humidade e diferencial de pressão, que vão permitir uma monitorização completa do ambiente presente na sala limpa (ISO 14644-1, 2015).

Uma sala limpa estabelece um ambiente controlado livre de contaminantes, tais como partículas que poderão ter origem na própria sala, no equipamento utilizado durante o processo e nas pessoas. O objetivo primário das salas limpas é o controlo das partículas que possam ser transportadas pelo ar, sejam estas viáveis ou não viáveis, estabelecendo-se assim limites máximos de acordo com os critérios que são utilizados e tendo em consideração o fim a que se destinam as salas limpas. Para controlo total do ambiente alguns parâmetros, como sejam o número de renovações de ar por hora, fluxo de ar, direção de entrada de ar, temperatura, humidade e diferencial de pressão entre áreas, têm de estar sob monitorização contínua, regendo-se por regras e procedimentos restritos a fim de prevenir a contaminação do produto (Mcfadden, 2014).

A conceção de uma sala limpa pode oferecer obstáculos, isto porque instalar um sistema de monitorização com vários parâmetros a controlar apresenta dificuldades para que todos os requisitos sejam cumpridos. Deste modo, manter todos os parâmetros dentro das especificações e com valores particulares torna-se uma tarefa árdua quando os critérios impostos se tornam estreitos (PG&E, 2011), isto é em compostos cuja manipulação se torna mais delicada devido às características inerentes.

Atualmente, as áreas limpas, sejam estas salas, áreas dentro de salas ou módulos portáteis, encontram-se presentes em toda a indústria farmacêutica. Estas áreas limpas têm como princípio básico o controlo de partículas aéreas, que conseqüentemente possam contaminar o local. Assim, as salas limpas têm como função a proteção do produto, apresentando um maior impacto quando se pretende produzir medicamentos em condições assépticas (Akers, 2010).

Com o desenvolvimento farmacológico têm-se vindo a produzir cada vez mais fármacos com potência elevada e muito elevada, verificando-se que a função das salas limpas está a deixar de ser a exclusiva proteção do produto, mas também a proteção do operador, conferindo-lhes assim uma dupla função (Whyte, 2010).

Dedicar áreas torna-se essencial na prevenção de contaminação cruzada (Wesley, 2010), isto porque na produção de fármacos muito potentes lida-se com quantidades muito pequenas e qualquer contaminação leva à alteração completa da dosagem, culminando num produto não conforme de acordo com as suas especificações. No entanto, estas áreas adotam mecanismos que mitigam os riscos de contaminação cruzada e de exposição ao operador aumentando inerentemente a sua segurança.

5.1.1.1. CLASSIFICAÇÃO DAS ÁREAS LIMPAS

Ao longo do tempo já existiram várias classificações das áreas limpas, tendo-se adotado a nível mundial a classificação da norma ISO 14644. Na Tabela 4 pode-se correlacionar os níveis da classificação ISO com os antigos critérios de classificação dos Serviços Gerais de Administração dos Estados Unidos da América (FS209E) (Terra Universal, 2015) e com os critérios de classificação europeus (ABCD) (European Commission, 2008).

Tabela 4 - Classificação de áreas limpas (adaptado de Particle Sciences, 2010)

FS209E	ISO 14644	Anexo 1 - EU GMP	Limite Máximo de Partículas por m ³ (0,5µm)	
			Em Repouso	Em Operação
100	ISO 5	Classe A e B*	3.520	3.520
1.000	ISO 6	-----	35.200	-----
10.000	ISO 7	Classe C	352.000	3.520.000
100.000	ISO 8	Classe D	3.520.000	Indefinido

*Classe B requer máximo 35.200 partículas (em operação)

Geralmente os produtos estéreis são produzidos em ambiente classificado como ISO 5 (Classe A ou Classe 100). No entanto, com a classificação universal ISO, novos níveis de salas limpas foram estabelecidos, sendo a classe mais suja a ISO 8 e a mais limpa a ISO 1. Para uma área limpa, como já foi referido anteriormente, tem de haver um total controlo sobre o ambiente que a integra, sendo todos os parâmetros da qualidade do ar controlados: temperatura, humidade, diferencial de pressão, fluxo de ar, direção de entrada de ar e número de renovações por hora. De acordo com a norma, ISO, atualmente em vigor, 14644-1 (2015), quanto maior a velocidade do ar e maior o número de renovações do ar por hora, maior o nível de limpeza alcançado numa sala (Tabela 5), conseguindo-se manter o número máximo de partículas transportadas pelo ar de acordo com os critérios exigidos pela norma ISO (Tabela 6).

Tabela 5 - Parâmetros de fluxo de entrada de ar, nº de renovações por hora e área ocupacional, com correspondência com a classificação ISO (adaptado de ISO 14644-1, 2015)

Classificação ISO	Fluxo de Entrada de Ar (m/s)	Nº de Renovações por Hora	Área Ocupacional em Sala
ISO 8	0,005 - 0,041	5 - 48	5 - 15 %
ISO 7	0,051 - 0,076	60 - 90	15 - 20 %
ISO 6	0,127 - 0,203	150 - 240	25 - 40 %
ISO 5	0,203 - 0,406	240 - 480	35 - 70 %
ISO 4	0,254 - 0,457	300 - 540	50 - 90 %
ISO 3	0,305 - 0,457	360 - 540	60 - 100 %
ISO 1 - 2	0,305 - 0,508	360 - 600	80 - 100 %

Tabela 6 - Valores máximos de partículas transportadas pelo ar com classe ISO correspondente (adaptado de ISO 14644-1, 2015)

Classe ISO	Nº Partículas por m ³					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4	8	
ISO 3	1000	237	102	35	83	
ISO 4	10000	2370	1020	352	832	29
ISO 5	100000	23700	10200	3520	8320	293
ISO 6	1000000	237000	10200	35200	83200	2930
ISO 7				3520000	832000	29300
ISO 8				35200000	8320000	293000

A classificação das áreas limpas para produção de fármacos muito potentes pode variar consoante o grau de assepsia que se pretende, isto porque dependendo da forma farmacêutica a desenvolver e da via de administração a que se destina existem diferentes classes ISO que permitem a manipulação de fármacos muito potentes. A classificação de uma área limpa para a produção de fármacos muito potentes em formas sólidas deverá apresentar uma classe ISO 7. No entanto, se a produção se destina a fármacos que

necessitam de um maior nível de assepsia, isto é formas parentéricas, a classe ISO indicada deve ser menor ou igual a 5 (Carbogen Amcis, 2014; Sigma-Aldrich, 2013).

As salas com classificação ISO 6 ou superior apresentam um fluxo de ar turbulento, isto é, bidirecional, sem velocidade e direção constante. Em salas classe ISO 5 ou menor, o fluxo de ar tem que ser laminar, isto é, unidirecional, velocidade constante e normalmente vertical, formando uma cortina contínua, prevenindo a formação de bolsas de ar que contenham potenciais contaminantes (Terra Universal, 2015).

5.1.2. SISTEMA DE TRATAMENTO DE AR

O sistema de tratamento de ar utilizado em instalações farmacêuticas para a produção de fármacos muito potentes deverá de ser um sistema AVAC (Aquecimento, Ventilação e Ar Condicionado), em que o sistema de climatização instalado nas salas limpas para a produção de fármacos muito potentes seja constituído por unidades de aquecimento e unidades de arrefecimento de água, unidades de tratamento de ar, extratores e recuperadores de calor, interligados a um sistema automatizado, previamente validado, que garanta a permanente monitorização e controlo das condições de temperatura, humidade e pressão nas diferentes salas limpas (ISPE, 2008; PG&E, 2011). Cada unidade de tratamento de ar terá de bombear o ar com as condições de temperatura e de humidade pré-definidas e com uma taxa de renovação de 100% de ar novo (Xu, 2003). A monitorização das diferentes condições das áreas limpas deverá de ser feita através de sondas instaladas em todas as salas e deverá ser controlada através de um sistema automatizado, que permita o controlo e gestão da temperatura do ar, humidade relativa no ar, caudais de impulsão e extração de ar, diferenciais de pressão, comando dos potenciômetros com variador de frequência (ISPE, 2008; PG&E, 2011). O sistema de tratamento de ar deverá de ter instalado um alarme, por exemplo, um aviso sonoro, que alerte caso os valores dos parâmetros saiam fora das especificações (HSA, 2013).

5.1.3. FILTRAÇÃO POR FILTROS HEPA OU ULPA

Para se alcançar um ambiente verdadeiramente controlado não chega controlar a temperatura, humidade, diferencial de pressão, e número de renovações de ar por hora, uma vez que todos estes parâmetros, apesar de serem controlados pelo sistema AVAC, são irrelevantes se a qualidade do ar não for a ideal. Deste modo, os tipos de filtros

requeridos para manter a qualidade do ar desejada são a chave para ser possível estabelecer um microambiente.

O ar exaustado é filtrado por filtros de alta eficiência na remoção de partículas (*High Efficiency Particulate Arrestance* - HEPA) ou com ultra-filtração na separação de partículas (*Ultra Low Penetration Air* - ULPA), dependendo da classe de limpeza da sala, não podendo ser “recirculado” a não ser que o sistema AVAC seja dedicado à área em questão, de modo a manter a qualidade do ar. Sempre que possível, o ideal seria manter um fluxo de ar sempre novo, ou seja, haver uma taxa de renovação de 100%. Geralmente são usados filtros HEPA, no entanto, a eficácia do filtro depende das características do produto a manipular e conseqüente localização, uma vez que estes fatores influenciam a classe da área limpa, assim como o fluxo de ar e diferencial de pressão necessário (Govier, 2010). Os filtros HEPA comuns filtram partículas (0,3 µm) e microrganismos com uma eficácia de 99,97%, e são constituídos normalmente por uma fibra de vidro disposta de maneira aleatória com diâmetros de 0,1 µm a 10 µm (Clean Air Technology Inc., 2015; Govier, 2010).

De acordo com os Padrões Europeus EN1822, os filtros podem ser classificados de acordo com o seu nível de filtração, sendo usados na produção de substâncias de muito elevada potência filtros HEPA desde H13 (99,5%) (WHO, 2010) até ULPA U17 (99,999995%) (Pentair, 2012). Quando se refere a instalações de fabrico de produtos não estéreis, normalmente estamos a referir a áreas limpas classe ISO 6 ou superior, sendo frequentemente usados filtros H13 (99,95%) ou H14 (99,995%). Todavia, quando classificamos uma área como ISO 5 ou inferior, necessitamos de filtros com maior especificidade, isto é, filtros ULPA desde U15 (99,9995%) a U17 (99,999995%) (Clean Air Technology Inc., 2015; Pentair, 2012; WHO, 2010).

Temperatura, humidade, fluxo de ar são e renovações do mesmo são parâmetros controlados por este sistema que, permitem estabelecer as características ambientais mais favoráveis para a produção de determinado produto. Vários graus de proteção conseguem ser alcançados, tudo depende do fim a que se destina e quais as condições ambientais que são exigidas para a produção de um produto, podendo obter-se características para apenas uma zona de manutenção ou para uma zona com ambiente específico, com a finalidade de se prevenir contaminação cruzada e/ou degradação do produto devido fatores ambientais (ex. temperatura e/ou humidade elevada) (HSA, 2013).

5.1.4. ESCALONAMENTO DE PRESSÕES

O sistema de escalonamento de pressões pressupõe a manutenção de um diferencial mínimo de pressão entre as diferentes áreas classificadas, de forma a garantir que o fluxo de ar é feito das áreas de maior classificação para a de menor classificação. O diferencial de pressão é mantido graças ao sistema de climatização que alimenta as diversas áreas e ao sistema de antecâmaras com bloqueio de porta, em que uma porta só abre quando a outra fecha, o que garante que o diferencial de pressão é mantido nos locais apropriados e impede elevadas perdas de pressão e a entrada de partículas, vindas do exterior, prevenindo assim a contaminação por fluxos de ar entre divisões adjacentes (salas limpas) (HSA, 2013). Geralmente utilizam-se diferenciais de pressão positiva dentro de salas de produção, com o intuito de impedir contaminação do exterior e possibilitando a circulação do fluxo de ar mais limpo da área mais limpa para a área menos limpa. No entanto, quando se trata de substâncias altamente ativas, potenciadoras de riscos para a saúde humana, a ventilação de uma divisão destinada à manipulação destes compostos deve apresentar sempre pressão negativa relativamente ao exterior, com a finalidade de impossibilitar a transmissão de fluxo de ar entre a sala de produção e as divisões envolventes, assegurando contenção da contaminação do ar por agentes com potência muito elevada e proteção do operador e do ambiente adjacente (Britto, 2014). Caso haja diminuição da pressão, devem existir sistemas de alerta que detetem a situação e que ativem mecanismos de controlo de pressão (ex. bloqueio das portas da sala de produção até restauro da pressão pretendida) (HSA, 2013).

Existem duas abordagens relativamente aos diferenciais de pressão que podem ser utilizadas para garantir as condições necessárias ao manuseamento de fármacos muito potentes que se discutem em seguida.

5.1.4.1. ANTECÂMARA EM BOLHA

Esta antecâmara está desenhada de forma a prevenir, concomitantemente, a contaminação da sala de produção e das áreas adjacentes (Figura 8) (HSA, 2013). Este formato é utilizado em áreas limpas de produção onde há formação de muitas partículas que possam ser transportadas pelo ar e que apresentem risco ambiental devido às suas características toxicológicas (Britto, 2014). As formas farmacêuticas sólidas de fármacos

muito potentes poderão apresentar este problema, sendo a utilização deste tipo de antecâmara uma hipótese a considerar.

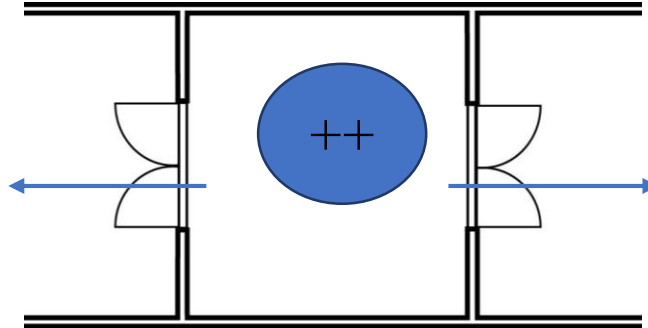


Figura 8 - Antecâmara em bolha esquematizada com direção do fluxo de ar consoante o gradiente de pressão (adaptado de HSA, 2013)

5.1.4.2. ANTECÂMARA EM RALO

Esta antecâmara, à semelhança da antecâmara em bolha, apresenta características de biocontenção, uma vez que previne simultaneamente contaminação da sala de produção e das áreas adjacentes. Este tipo de conceção visa proteger o produto de contaminantes externos, uma vez que se pretende um ambiente de maior assepsia, através de uma pressão mais positiva do que a pressão existente na antecâmara (Britto, 2014). No entanto, a pressão exterior apresenta uma pressão superior à das outras duas salas, fazendo com que a antecâmara funcione como um ralo de escoamento, tanto para o fluxo proveniente da sala de produção como para o fluxo proveniente do exterior (Figura 9) (HSA, 2013).

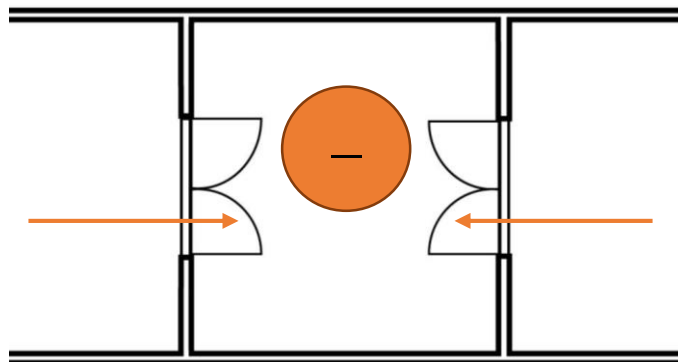


Figura 9 - Antecâmara em ralo esquematizada com direção do fluxo de ar consoante o gradiente de pressão (adaptado de HSA, 2013)

5.1.5. DESCONTAMINAÇÃO

Quando se trata de fármacos muito potentes, tem de se ter em atenção o facto de a características de potência muito elevada corresponderem pequenos resíduos que apresentam elevado risco, não só de contaminação, mas também de perigo para a saúde. Posto isto, após manuseamento destes fármacos, é requerido que seja utilizado um sistema de descontaminação de modo a prevenir a transferência de contaminantes para outras áreas.

Neste processo são usadas antecâmaras, onde chuveiros de descontaminação de ar tratado com fluxo unidirecional removem todas as partículas que estejam retidas no equipamento de proteção individual do operador. Após descontaminação o ar é filtrado por filtro HEPA através do sistema de exaustão.

Instalações destinadas à produção e manipulação de fármacos muito potentes (Figura 10) devem ter as características abaixo (Battrum, 2015):

- Quatro antecâmaras, sendo que duas são para entrada e saída de pessoal e duas para entrada e saída de materiais;
- Uma sala de preparação, com pressão negativa face às duas áreas circundantes (corredores entre a sala de preparação e as antecâmaras);
- A sala de preparação deve ter pressão negativa em relação às salas adjacentes;
- Todos os operadores devem entrar por uma antecâmara com pressão positiva em relação ao resto da fábrica, antes de entrar na sala de preparação;

- Todas as matérias-primas devem entrar por uma antecâmara com pressão positiva em relação ao resto da fábrica, diferente da antecâmara para os operadores;
- O produto terminado na sala de preparação deve estar num contentor limpo, interna e externamente, antes de ser transferido para outra sala através de uma antecâmara com pressão positiva em relação ao resto da fábrica;
- A entrada e saída, tanto de operadores como de matérias-primas/produtos, deve ser feita sempre pelas respetivas antecâmaras de entrada e saída. As portas devem ser bloqueadas no sentido inverso, para que se mantenha o correto sentido de entrada e saída de forma a prevenir contaminação cruzada;
- Acesso à área de produção apenas a pessoal autorizado.

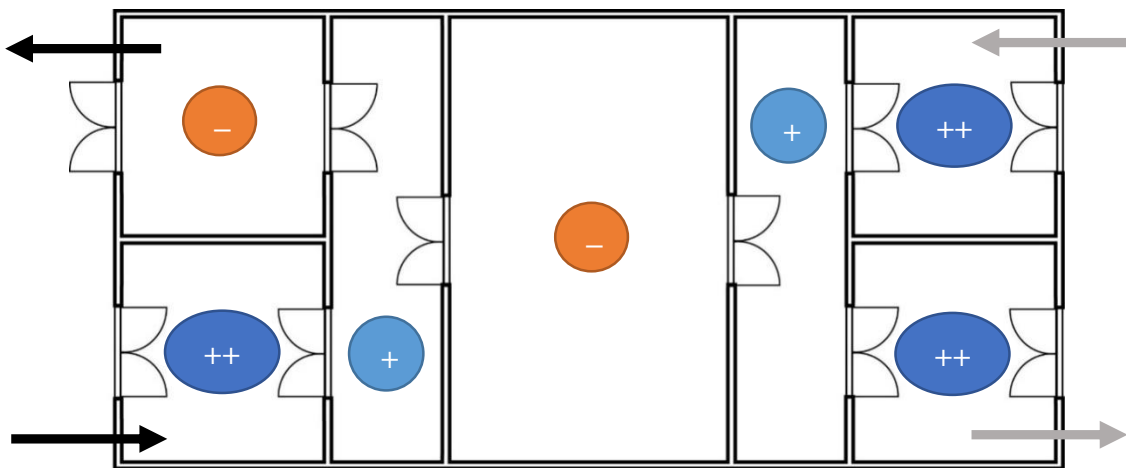


Figura 10 - Exemplo de disposição de divisões de acesso a uma sala de produção, sobre gradiente de pressão, com respetivos sentidos de abertura de portas. 1 – Antecâmara bolha para entrada de operadores; 2 – Antecâmara ralo para saída de operadores; 3 – Antecâmara intermédia para operadores; 4 – Sala de produção com pressão negativa; 5 – Antecâmara intermédia para materiais; 6 – Antecâmara bolha para entrada de materiais; 7 – Antecâmara bolha para saída de materiais (adaptado de Batturum, 2015)

5.2. SISTEMAS FECHADOS

O manuseamento e posterior produção de fármacos muito potentes tem de decorrer num ambiente controlado, isto porque, como já foi dito anteriormente, a sua elevada potência cria um risco para a saúde individual e ambiental. Existe uma variedade de dispositivos que permitem operações de transferência e produção que envolvem a utilização de sistemas fechados, cuja função passa pela contenção de produtos de muito elevada potência, criando uma barreira física que impeça ao máximo a exposição direta

destes compostos aos operadores. Vários fatores têm de ser tomados em consideração durante operações que envolvam fármacos muito potentes, porque a natureza da operação e o tamanho das partículas podem criar obstáculos durante a sua manipulação (Axon, Farris, & Mason, 2008).

5.2.1. ISOLADORES BARREIRA

Isoladores barreira são sistemas que, dadas as suas características, permitem a manipulação de fármacos muito potentes. Isto deve-se ao facto de estes isoladores apresentarem um acesso restrito à área de manipulação através de um compartimento de luvas, permitindo um contacto indireto com o produto. Estes equipamentos têm a versatilidade de serem fixos ou portáteis, dotados de sistemas de fluxo de ar laminar filtrado por filtros HEPA ou ULPA, mantendo condições de classe ISO 5, ou inferior, na área de manipulação e assegurando um nível de contenção inferior a $0,05\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Lysfjord, 2005).

Uma limitação no desempenho da contenção deste equipamento passa pelo modo como as substâncias muito potentes são transferidas para dentro e para fora do isolador (Axon *et al.*, 2008).

5.2.2. CÂMARAS DE TRANSFERÊNCIA ATIVAS

As câmaras de transferência ativas são uma solução para a transferência de fármacos muito potentes entre o interior e o exterior do isolador barreira. São câmaras que se encontram ventiladas com pressão negativa, cuja finalidade é a redução de potenciais partículas transportadas pelo ar durante este procedimento. O produto após ser acondicionado dentro do isolador é transferido para a câmara de transferência ativa onde, em total isolamento, é descontaminado e posteriormente transferido para o exterior do isolador, garantindo assim um nível de contenção inferior a $0,05\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Axon *et al.*, 2008).

5.2.3. PORTA DE TRANSFERÊNCIA RÁPIDA

O sistema de transferência rápida é outra solução para a transferência de fármacos muito potentes para o interior ou exterior de um isolador barreira. Este sistema permite uma elevada contenção durante o processo de transferência entre o interior e o exterior uma vez que o sistema de porta de transferência rápida envolve dois módulos, uma porta α e um contentor β . Este sistema tem um princípio muito simples que consiste em acoplar a porção α à porção β através de um mecanismo de fecho (Figura 11). Após a junção dos dois módulos é possível aceder ao interior do contentor β mantendo-se sempre o nível de contenção inferior a $0,05\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Agalloco & Akers, 2010; Axon *et al.*, 2008; Burgess & Allen, 2009).

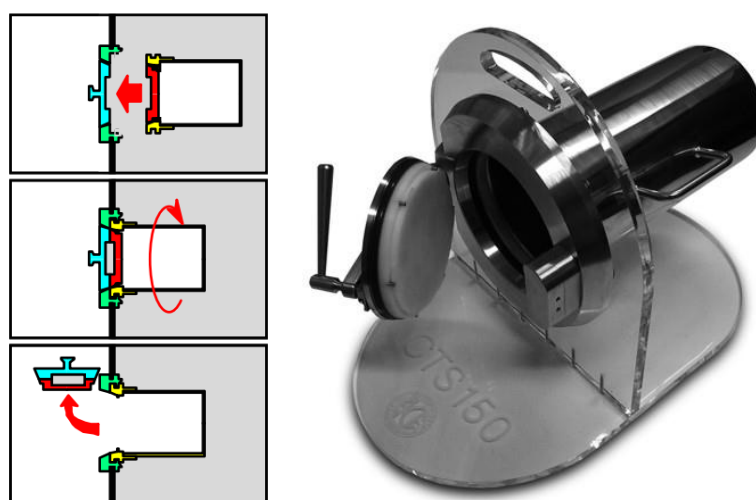


Figura 11 - Porta de transferência rápida (à direita) e esquema de abertura (à esquerda) (GETINGE, 2010a; Telstar, 2013)

5.2.4. SISTEMA DE TRANSFERÊNCIA POR SACO DESCARTÁVEL

O sistema de transferência por saco apresenta a mesma tecnologia que a porta de transferência rápida, uma vez que é uma adaptação menos robusta do contentor β . Este sistema *DPTE Beta-Bag* consiste num recipiente maleável de polietileno conectado a uma porção β , o que o permite acoplar-se a uma porta α e permitir a transferência de substâncias em ambas as direções (Figura 12). Este sistema pode funcionar simplesmente

como um recipiente de transferência do produto, mas também como um recipiente de resíduos tóxicos para descartar, assegurando um nível de contenção inferior a $0,05\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Axon *et al.*, 2008; GETINGE, 2010b).



Figura 12 - DPTE Beta-Bag com vista aproximada da porção beta, e à direita DPTE Beta-Bag acoplado ao isolador barreira (GETINGE, 2010b)

5.2.5. VÁLVULA BORBOLETA

A válvula borboleta é usada normalmente na produção de fármacos para transferência de matérias-primas ou misturas, no entanto, um novo modelo foi criado (*BUCK* ® *MC Valve*) para garantir a contenção de um sistema fechado durante a manipulação de ativos muito potentes e a recolha de amostras (Axon *et al.*, 2008; GEA, 2015c). Estas válvulas borboleta asseguram a proteção do produto e do operador enquanto se realiza a transferência, isto porque este novo sistema consiste num módulo de acoplamento que permite acoplar duas meias válvulas, presentes no contentor dador e no contentor recetor, antes da abertura (Figura 13). Após o acoplamento, permitem a abertura da válvula borboleta sem que o nível de contenção do produto seja posto em causa (GEA, 2015c). De acordo com a Pfizer nos EUA, verificou-se que a *BUCK* ® *MC Valve* apresenta uma contenção de $0,03\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Axon *et al.*, 2008).

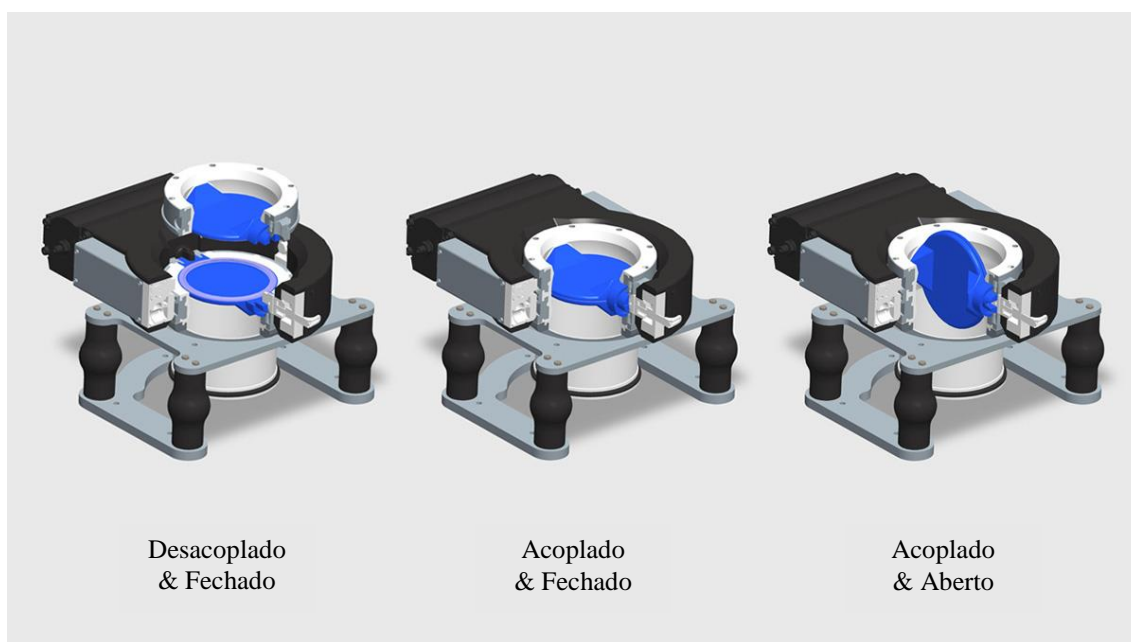


Figura 13 - Etapas para abertura de uma *Buck® Valve* (adaptado de GEA, 2015a)

5.2.6. RECIPIENTE DE CARGA FLEXÍVEL

Este é um sistema relativamente recente, o que facilita o transporte do produto em recipientes descartáveis que, por sua vez, não necessitam de apresentar validação de limpeza. *Hicoflex*® consiste numa tecnologia simples que sela termicamente o exterior de recipientes descartáveis, garantindo um nível de segurança de $1\mu\text{g}/\text{m}^3$. As aplicações do *Hicoflex*® visam o transporte de substâncias e recolha de amostras com um elevado nível de segurança (GEA, 2008).

5.2.7. CONTENTORES DE TRANSFERÊNCIA EM INOX

Os contentores de transferência em inox, também denominados por IBC's (*Intermediate Bulk Container*) (Figura 14), são utilizados normalmente no transporte de matérias-primas ou misturas durante o processo de fabrico de fármacos, permitindo a transferência do produto em ambiente fechado. Estes contentores por si só já oferecem uma grande eficácia de contenção mas, atualmente, para se garantir o nível de contenção ideal, estes contentores são portadores de válvulas BUCK, o que garante uma

transferência sem haver fuga de qualquer tipo de partículas. Estes IBC's são também compatíveis com um sistema de *Clean-in-Place* (CIP), permitindo a sua descontaminação sem que haja interação humana direta. São compatíveis com estações de mistura de IBC's, assim como com dispositivos vibratórios que permitem o escoamento do produto de forma contínua durante a sua transferência (GEA, 2015b).



Figura 14 - IBC (Intermediate Bulk Container) (GEA, 2015b)

5.2.8. SISTEMA MODULAR DE COMPRESSÃO

Esta nova tecnologia é patenteada pela GEA, com a designação de *GEA MODUL™ S press* (Figura 15), e difere não só das máquinas de compressão comuns, que necessitam de colocação manual de matrizes e punções, como também dos modernos pratos matrizes portáteis. O sistema modular de compressão é uma unidade isolada da restante máquina de compressão, que oferece uma contenção de $0,001\mu\text{g}/\text{m}^3$, permitindo assim a produção de fármacos muito potentes. Este módulo é ainda dotado de um sistema de *Wash-off-Line* (WOL), isto é, um sistema que, após a remoção do módulo de compressão da máquina, permite uma lavagem automática do módulo em 30 minutos. Este módulo apresenta também uma função de medição de massa e dureza, permitindo assim uma maior otimização do processo (GEA, 2015e).



Figura 15 - Módulo de compressão incorporado com sistema WOL, desacoplado da máquina de compressão (GEA, 2015e)

5.2.9. SISTEMA CONTÍNUO DE COMPRESSÃO DIRETA

Esta plataforma de compressão direta envolve um sistema contínuo fechado que minimiza a exposição do produto, maximizando a contenção desde a alimentação até à compressão do produto final. O sistema *ConsiGma™ CDC* da GEA é a aplicação prática deste conceito, que consiste em 4 fatores chave: exatidão durante o doseamento das matérias-primas, homogeneização do produto, compressão e monitorização, o que permite o processo de compressão direta. Este sistema fechado consiste em 6 alimentadores distintos de matérias-primas, dois misturadores e um módulo de compressão, prevenindo a segregação de produto (GEA, 2014).

5.2.10. SISTEMA DE PRODUÇÃO CONTÍNUA

Esta nova tecnologia apresenta uma plataforma contínua (Figura 16), onde a produção de misturas, grânulos, comprimidos e comprimidos revestidos consegue ser alcançada em sistema fechado. O modelo *ConsiGma™25*, criado pela GEA, permite realizar vários processos em linha, nomeadamente o doseamento de matérias-primas, a granulação seca e húmida, a secagem, a compressão e o revestimento, com menos perdas

inerentes ao processo quando comparado com métodos convencionais e com mitigação do risco de contaminação cruzada (Schoeters, 2014; Stahl, 2010).



Figura 16 - Sistema ConsiGma™ de produção contínua (GEA, 2015d)

5.3. EQUIPAMENTO DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

Dada a muito elevada potência dos fármacos muito potentes, existe uma última barreira necessária ao correto nível de contenção, isto para que, na eventualidade de ocorrência de um evento acidental ou de um desvio a um procedimento técnico, haja uma última linha de proteção (WHO, 2010). O equipamento de proteção individual (EPI) tem assim a função de criar uma barreira física entre o operador e a substância muito potente, prevenindo contacto direto e a contaminação cruzada de ambas as partes (Samson, 2015).

Quando se fala de fármacos muito potentes, como já foi referido anteriormente no capítulo ‘Fármacos Muito Potentes’, tem que se correlacionar incondicionalmente a quantidade muito reduzida de ativo com o elevado risco de contaminação associado. Sendo o operador uma fonte de potenciais contaminantes como a flora da pele, descamação cutânea, pelos e fibras da roupa (Sandle, 2014), têm de se tomadas medidas para se controlar todas as possíveis origens de contaminação provenientes do operador.

Por outro lado, a proteção do operador é outra das funções do EPI assegurando a minimização de exposição ocupacional.

O equipamento de proteção individual deve conferir proteção a todas as áreas do corpo, sendo importante ter em conta que as características deste equipamento podem variar consoante as tarefas a realizar. As condições ambientais, assim como as características do produto a fabricar, são fatores que influenciam a escolha adequada do EPI a utilizar. Todo o equipamento escolhido a utilizar deve seguir dois princípios muito simples, causar o mínimo de dispersão de partículas e não causar estática (Sandle, 2014).

5.3.1. VESTIÁRIO

Fatos de corpo inteiro fabricados com o material *Saranex*TM são utilizados durante a produção de fármacos muito potentes, isto porque são compostos por várias camadas, constituídas cada uma por dois ou mais polímeros (Calkins, 2012). A camada principal é formada por uma resina *SARAN*, que se encontra entre duas ou mais camadas de poliolefinas termoplásticas. Esta estrutura confere características que impedem a transferência de ar, vapor e aromas. Este material é ideal na manipulação de fármacos muito potentes por não apresentar efeitos adversos durante a sua utilização (Dow Chemicals, 2013).

Caso a produção de fármacos muito potentes envolva a manipulação de imunoconjugados, um segundo fato (*Hazmat*) com pressão positiva e fluxo de ar unidirecional é necessário para conferir proteção ao operador (Wooge, 2014).

Devem ser utilizadas sempre luvas descartáveis duplas adequadas, isoladas com fita adesiva nos fatos de proteção para prevenir contacto direto com o ativo (Calkins, 2012; WHO, 2010).

Sempre que são manipulados solventes e reagentes, devem ser utilizados EPI com características adequadas às características dos compostos a manusear (Bormett, 2008; Calkins, 2012).

Todo o equipamento de proteção individual utilizado em áreas de produção de fármacos muito potentes não deve ser usado em áreas menos limpas, existindo antecâmaras para se efetuar a troca de vestuário (Bormett, 2008) e tapetes adesivos que

são colocados à entrada e saída da antecâmara para reduzir o número de partículas transportadas pelo calçado (Sandle, 2014).

5.3.2. VIAS RESPIRATÓRIAS

A segurança da qualidade do ar inalado é um ponto crucial quando se fala de EPI, uma vez que as vias respiratórias são uma das portas de entrada do organismo humano. Deste modo, parte integrante do equipamento de proteção individual deve conter sistemas de suporte de ar, sendo a seleção do sistema de suporte de ar definido de acordo com o risco de exposição ocupacional e com o fator de proteção adequado à manipulação destes fármacos (WHO, 2010).

Usualmente durante a manipulação de fármacos muito potentes devem-se utilizar respiradores motorizados de ar purificado (*Powered Air-Purified Respirator – PAPR*) com filtros HEPA, ou respiradores com ar assistido (*Supplied-Air Respirator – SAR*) (Bormett, 2008) (Tabela 7). No entanto, se for fornecida informação sobre o risco da qualidade do ar durante a produção de fármacos muito potentes, um nível inferior de proteção respiratória poderá ser adequado como, máscaras completas, ou meias máscaras com filtros HEPA e óculos de proteção, poderão ser equipamentos de proteção individual alternativos (Bormett, 2008; WHO, 2010).

Tabela 7 - Comparação entre as características de respiradores motorizados de ar purificado e respiradores com ar assistido (adaptado de 3M, 2015)

RESPIRADORES MOTORIZADOS DE AR PURIFICADO	RESPIRADORES COM AR ASSISTIDO
Ar filtrado proveniente do ambiente circundante	Ar fornecido a partir de um compressor
Sistema composto por ventoinha alimentada a bateria para impulsionar ar através de um filtro	Sistema que fornece ar com qualidade através de um compressor
Mobilidade elevada	Mobilidade limitada
Não deve ser utilizado para proteger contra substâncias com odor forte e/ou vapores indutores de efeitos adversos	Pode ser utilizado para proteger contra substâncias com odor forte e/ou vapores indutores de efeitos adversos

Um aspeto importante a ter em consideração passa por determinar qual a frequência máxima com que um EPI pode ser utilizado. Tanto os fatores ambientais, como as características do produto a manipular e mesmo o número de lavagens de um EPI, podem tornar-se abrasivas para o mesmo, comprometendo a sua integridade e consequentemente aumentando o risco de exposição ocupacional (Sandle, 2014).

Assim o tempo de vida útil de um EPI tem de ser devidamente validado consoante o fim a que se destina, para que esta barreira de proteção não se rompa e comprometa tanto o processo de fabrico como a segurança do operador (Williams & Carnahan, 2013).

6. FATOR HUMANO

O fator humano é um dos principais que pode comprometer uma operação durante a produção de fármacos muito potentes, podendo levar a uma exposição descontrolada que poderá pôr em causa a sua saúde ou a de outros indivíduos através de potenciais efeitos adversos dos produtos a manipular (Calkins, 2012). Lidar com um ambiente onde se manipulem fármacos muito potentes pode não ser muito intuitivo para os operadores sem o treino correto, isto porque mesmo que os limites de exposição ocupacional sejam excedidos não se conseguem quantificar em tempo real, podendo existir valores acima dos limites definidos sem que haja perceção por parte do operador (A. W. Ader *et al.*, 2007).

Durante a produção de fármacos muito potentes devem ter-se em atenção dois aspetos, a saúde do operador e a qualidade do produto. Posto isto, a perícia e treino necessários aos operadores que lidam com fármacos muito potentes são fatores críticos para que se alcance o sucesso desejado, mantendo o correto nível de disciplina no trabalho, executando tarefas de forma eficiente e, fundamentalmente, percebendo a razão de todas as medidas de controlo e contenção aplicadas na produção de fármacos muito potentes. Todos os operadores devem ter consciência dos riscos e consequências que uma má prática durante uma operação que envolve fármacos muito potentes pode provocar (Alkermes Contract Pharma, 2014). Deste modo, estabelecer uma cultura que envolva uma correta metodologia no trabalho influenciará o desempenho do mesmo, sendo a perícia e o treino, a base para o adequado método operacional que envolva fármacos muito potentes (Hermann, Schröder, Jossen, & Roten, 2011). A chave para todo este processo reside assim no indivíduo, desempenhando o conhecimento, a perícia e a experiência um papel crucial para alcançar o sucesso (Patnaik, 2015).

Para garantir uniformidade nos procedimentos técnicos de produção, devem ser utilizados procedimentos técnicos gerais (SOP's) (Tabela 8) para que haja uniformidade durante operações. Todavia, sem a correta formação dos operadores a sua função não alcança a eficácia pretendida (Hermann *et al.*, 2011).

Tabela 8 - Procedimentos técnicos gerais para o correto comportamento dos operadores na presença de fármacos muito potentes (A. W. Ader *et al.*, 2007; Alkermes Contract Pharma, 2014; Calkins, 2012; European Commission, 2014b; Hermann *et al.*, 2011; Patnaik, 2015)

PROCEDIMENTOS TÉCNICOS GERAIS	
Períodos de quarentena dos produtos a granel	Monitorização através de Controlo em Processo
Formação do pessoal do departamento de produção	Prevenção e controlo de contaminação cruzada
Uso correto de equipamento de proteção individual adequado durante a produção	Eliminação e quantificação de desperdícios contendo matérias-primas e produtos
Correto processo de troca de roupa	Determinação de materiais e produtos não conformes detetados durante a produção
Restrição à entrada de pessoas nas áreas de produção	Verificação da documentação de lote da pesagem, fabrico e embalagem
Uso correto da câmaras de fluxo laminar	Controlo da reconciliação e de rendimento
Verificação diária das balanças em cada secção	Validação do processo produtivo
Tipos de contentores em uso em produção	Limpeza do equipamento com agentes apropriados
Identificação e correto manuseamento das máquinas e contentores usados em produção	Avaliação periódica e monitorização dos sistemas AVAC
Identificação das matérias-primas e do produto acabado	Processos de descontaminação adequados
Identificação de produto rejeitado em processo	Monitorização do desempenho de contenção dos diversos equipamentos

7. LIMPEZA

Minimizar os riscos da contaminação cruzada passa primeiramente pela prevenção e não pela resolução de um evento atípico. Deste modo, a limpeza correta de equipamentos e de instalações é um dos caminhos para garantir qualidade de um fármaco muito potente durante a sua produção (Markarian, 2015).

7.1. AGENTES DE LIMPEZA

Determinar qual o agente de limpeza mais adequado para se validar uma limpeza é um fator importante, uma vez que sem estes torna-se difícil alcançar o nível de limpeza desejado. Validar um agente de limpeza é essencial para garantir que, tanto a nível químico como microbiológico, todos os critérios são cumpridos sem que resíduos do agente de lavagem se tornem contaminantes e/ou abrasivos nas superfícies de equipamentos e/ou instalações (Dalziel, 2015).

Para se determinar o resíduo máximo de um agente de limpeza, é utilizada a equação 1.

Equação 1 – Determinação da quantidade máxima de resíduo do agente de limpeza usado para remover o produto (Gietl, 2013; Walsh, Ovais, Altmann, & Sargent, 2013).

$$RMAL = \frac{(NOEL)(GLmin)}{(FS)(DDMb)}$$

RMAL – Resíduo Máximo do Agente de Limpeza;

NOEL – Nível a que uma substância não tem nenhum efeito farmacológico ou toxicológico observável numa pessoa ou animal;

FS – Fator de Segurança: 10 – 10² (produtos tópicos); 10² – 10³ (produtos orais) ou 10³ – 10⁴ (produtos inaláveis, injetáveis ou oftalmológicos);

DDMb – dose diária máxima (incluindo excipientes) do produto B;

GL min – Grandeza de lote mínima de Produto B.

7.2. VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Validar uma limpeza é um processo essencial para garantir que os limites de exposição ocupacional são cumpridos, através da remoção do produto, previamente fabricado, de todos os pontos críticos de um equipamento e/ou instalação onde este possa ficar alojado, isto é, zonas de difícil acesso ou com maior propensão para acumular resíduos assegurando a ausência de qualquer potenciador de contaminação cruzada (Markarian, 2015; Shanley, 2015).

A validação de limpeza é um processo documentado que apresenta evidência analítica de que o método de limpeza usado tem capacidade para remover restos de produto e outras impurezas inerentes a um processo de fabrico, assim como eliminar resíduos dos agentes de limpeza e outros corpos estranhos, a fim de permitir que a qualidade do produto a ser produzido posteriormente não seja posta em causa (APIC, 1999).

Os protocolos de validação devem ter como base a validação de limpeza do pior caso (*worst-case*), a fim de ser documentado que a limpeza de um equipamento foi eficaz com o produto que apresente as piores características como baixa solubilidade, elevada toxicidade e baixa dose terapêutica. Desta forma, qualquer outro produto cuja dificuldade de limpeza seja inferior a este, pode ser utilizado no equipamento após limpeza (Satinder & Shashikant, 2012).

Os processos de validação de limpeza são necessários por três razões principais (Satinder & Shashikant, 2012):

1. Substâncias ativas e medicamentos podem ser alvo de contaminação proveniente de outros produtos farmacêuticos, agentes de limpeza e contaminação microbológica;
2. Limpeza precária põe em causa a qualidade do medicamento a produzir, assim como pode resultar em aumento de risco para a saúde devido a exposição ocupacional de resíduos do produto previamente fabricado;
3. Fator importante para que a qualidade de produção seja mantida ao longo do tempo.

O nível de limpeza e critérios de validação exigidos dependem de vários fatores como seja se um equipamento é dedicado, a etapa do processo de fabrico em questão e as características do produto (ex. toxicidade, solubilidade) (APIC, 1999).

A determinação do limite de resíduos aceitáveis de fármacos muito potentes passa pela sua avaliação toxicológica (Forsyth & Nostrand, 2005), isto é, tem de ser demonstrado que o produto se encontra degradado e/ou inativo com a finalidade de mitigação do risco de contaminação associado à manipulação destas substâncias. Para esta categoria de fármacos estes valores devem ser iguais ou inferiores a 10 partes por milhão (ppm) (Forsyth, 2010).

Através do limite de exposição ocupacional de cada substância muito ativa, é possível determinar-se o seu valor máximo de exposição diário e estabelecerem-se limites analíticos que permitam definir os valores máximos aceitáveis de resíduos após limpeza. Determinar o limiar toxicológico de um composto muito potente é um passo crucial para determinar se a informação recolhida após análise apresenta valores inferiores ao limiar toxicológico (APIC, 2014; ICH, 2006).

Desta forma os limites residuais de aceitação de produtos muito potentes podem ser determinados através da seguinte equação 2 (Mott *et al.*, 2014):

Equação 2 – Determinação do limite residual máximo de um produto após limpeza (Mott *et al.*, 2014).

$$LMR = \frac{(LTM)(GL \text{ min})}{(DDM)(AS)}$$

LMR – Limite Máximo Residual ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$);

LTM – Limiar Toxicológico da Substância ($\mu\text{g}/\text{dia}$);

GL min – Grandeza de Lote Mínima do Produto (μg);

DDM – Dose Diária Máxima do Produto ($\mu\text{g}/\text{dia}$);

AS – Área de Superfície (cm^2).

Todo o equipamento utilizado durante o procedimento de fabrico deve ser sujeito a validação de limpeza, com exceção de equipamentos que não entrem em contacto direto com a substância ativa.

Geralmente, os produtos são agrupados por equipamentos; se estes forem dedicados só uma substância ativa pode ser usada nesse equipamento, mas se o

equipamento não for dedicado, usualmente grupos de fármacos são manipulados no equipamento em questão, sendo avaliado qual o pior caso que poderá passar por esse equipamento e desta forma servir como referência para ser possível a realização de um processo de validação de limpeza (Forsyth, 2015). Conseqüentemente, o equipamento validado permite a utilização de todos os produtos pertencentes ao grupo validado sem haver risco de contaminação cruzada.

A validação de um equipamento é realizada uma vez, a não ser que haja mudança no equipamento, alteração no procedimento de limpeza, mudança do agente de limpeza e/ou alteração no processo de fabrico. Sempre que se inicie a produção de um novo produto, deve ser realizado um estudo de verificação prévio à produção efetiva com resultados documentados.

Para avaliar a limpeza deve-se fazer uma inspeção visual e química, devendo sempre utilizar-se em ambas as situações o EPI adequado para garantir a segurança durante os respectivos procedimentos. Relativamente a fármacos muito potentes, a inspeção visual passa pela verificação dos locais críticos, porém, não é o método principal, uma vez que dadas as características destes fármacos, resíduos vestigiais poderão ser suficientes para que haja contaminação do produto seguinte. Deste modo, a inspeção química permite a verificação de resíduos, existindo dois métodos, a amostragem por esfregação e a amostragem da água de enxaguamento.

Quanto menor a exposição do operador, menor o risco para a saúde. Assim, é aconselhado, para fármacos cujo LEO é mais baixo, o uso de métodos indiretos (água de enxaguamento) quando se procede à colheita da amostra, em detrimento de métodos diretos (esfregação), uma vez este último apresenta um maior risco de exposição para o operador. A amostragem por água de enxaguamento permite recolher uma amostra de todo o equipamento, incluindo zonas críticas de difícil acesso, sendo o método ideal para análise em sistemas fechados (Equação 3) (APIC, 2014). No entanto, desde que utilizados os procedimentos e EPI's adequados para garantir os níveis de segurança, qualquer um dos processos pode ser realizado.

Equação 3 – Determinação da quantidade de resíduos no equipamento através da análise da água de enxaguamento (adaptado de APIC, 2014).

$$R = V \times (C - C_b)$$

R – Resíduos na amostra proveniente do equipamento/ instalação limpa (mg);

V – Volume da água de enxaguamento (L);

C – Concentração de impurezas detetadas (mg/L);

C_b – Branco da água de enxaguamento (mg/L)

Para que o processo de validação desta limpeza seja aceite o valor máximo de resíduos após limpeza tem que ser inferior ao limiar toxicológico da substância ativa para a qual se está a elaborar esta validação (APIC, 2014).

Posteriormente, através de métodos analíticos (Cromatografia Gasosa - GC, Cromatografia Líquida de Alta Eficiência HPLC), ir-se-á determinar se os resultados obtidos estão de acordo com as especificações que estabelecem os valores mínimos de aceitação. Se o procedimento de limpeza de um determinado equipamento ou instalação for devidamente validado de acordo com o “*worst-case*”, significa que esse equipamento ou instalação não necessita de ser dedicado a um fármaco, podendo ser utilizado por todos os fármacos pertencentes ao grupo validado.

7.3. VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTO DEDICADO

Para fármacos muito potentes cada caso é um caso devido às suas características próprias. Assim, deverão estabelecer-se os limites máximos de vestígios que se possa utilizar outro produto num equipamento sem que haja contaminação cruzada. A utilização de métodos analíticos capazes de detetar resíduos muito baixos é essencial para se confirmar que uma limpeza de um equipamento por onde passou um fármaco muito potente foi eficaz e que assim este equipamento possa ser utilizado por outros fármacos (Challener, 2014a). No entanto, se os limites residuais forem mais baixos do que a capacidade de deteção dos métodos analíticos, não é possível validar-se uma limpeza para

a mudança de ativo, sendo necessário dedicar-se o equipamento e/ou instalação (Gietl, 2013).

Durante a produção de fármacos muito potentes, pode ser dedicado equipamento devido a risco de contaminação cruzada se, devido à sua baixa dose terapêutica e elevada potência, não for possível a eliminação de vestígios passíveis de permanecer no equipamento e pôr em causa a qualidade do produto seguinte. Quando falamos de equipamentos/instalações dedicadas, associamos a uma produção em campanha, onde o equipamento/instalações são usadas continuamente no seguimento da produção de vários lotes. Posto isto, há três parâmetros importantes a ter em consideração (Baccarelli *et al.*, 2015):

1. Duração da campanha;
2. Validade da limpeza;
3. Tempo de utilização consecutivo.

A validação de limpeza de equipamento e/ou instalações durante uma campanha não é realizada sempre que se muda de lote, mas sim de acordo com o tempo de utilização seguido, isto é, de acordo com o número de lotes produzidos consecutivamente. Uma vez que o produto que passa pelos equipamentos/instalações dedicados(as) é sempre o mesmo, não há acumulação de resíduos indesejados em lotes consecutivos que necessitem obrigatoriamente de limpeza (Baccarelli *et al.*, 2015).

Atualmente não existem estudos que permitam estabelecer qual a duração máxima durante uma campanha em que o equipamento e/ou instalações possam ser utilizados consecutivamente. Deste modo, cada empresa farmacêutica tem de realizar os seus próprios estudos que lhes permitam determinar, qual a duração que um equipamento e/ou instalações possam ser utilizados de forma contínua sem que ocorra limpeza. Outro ponto importante é a validade da limpeza de um equipamento sem que a sua próxima utilização requeira uma limpeza prévia, ou seja, se a validade de limpeza expirar antes de uma nova utilização, este tem de ser obrigatoriamente novamente limpo. O equipamento dedicado pode ser assim validado segundo estes parâmetros (Baccarelli *et al.*, 2015).

7.4. TECNOLOGIA DE LIMPEZA INDUSTRIAL

A limpeza a nível industrial é realizada por diversos sistemas de lavagem, existindo múltiplas apresentações desde as mais simples às mais sofisticadas, passando por métodos manuais, semiautomáticos e automáticos.

Quando se fala de fármacos muito potentes e de resíduos deixados por estes, tem de se ter em consideração como removê-los, sendo este um parâmetro importante que não pode passar despercebido. Os métodos mais adequados à limpeza de todos os equipamentos que entram em contacto com substâncias de potência muito elevada são métodos que não envolvam a intervenção humana sem existir contacto direto do operador, isto é, a utilização de sistemas que permitam a limpeza automática de equipamentos, em sistema fechado (Venet, 2010).

7.4.1. MÉTODOS AUTOMÁTICOS

A limpeza de sistemas fechados pode ser alcançada através de sistemas de *Clean-in-Place* (CIP), que permitem controlar, monitorizar e documentar parâmetros como duração de fases, tempo de ação de agentes de limpeza, assim como a sua concentração e temperatura, com a finalidade de ser elaborado o melhor programa para se alcançar o nível de limpeza desejado (Riviera, 2011). A personalização de cada ciclo permite assim uma otimização do processo através da combinação ideal das várias etapas e dos respetivos tempos de duração e ação (Shrader & Wong, 2012a).

Existem vários programas de CIP, consoante as características dos resíduos dos produtos a limpar, podendo estes ser mais ou menos agressivos através de utilização de químicos mais ácidos ou mais básicos, variações de temperatura, consoante as necessidades requeridas (Shrader & Wong, 2012b). Analisar todos estes parâmetros assim como as características dos agentes de limpeza mais adequados, permite eliminar obstáculos que possam levar a várias repetições do mesmo ciclo, impedindo a otimização do processo. Adequar cada ciclo de CIP a cada situação é um fator crucial que aumenta a eficácia do processo (Shrader & Wong, 2012b).

A qualidade da água é um fator importante para permitir a correta lavagem, pelo que o último passo num ciclo de CIP tem sempre de ser passagem com água purificada (Bennett & Cole, 2003).

Um programa referente a um ciclo de CIP usualmente compreende as seguintes etapas (Riviera, 2011):

- Lavagem com água industrial para remoção da maior porção de restos de produto;
- Lavagem com solução alcalina;
- Breve passagem de água industrial para remover a solução alcalina;
- Lavagem com solução ácida;
- Breve passagem de água industrial para remover a solução ácida;
- Lavagem final com água purificada (enxaguamento);
- Secagem com calor ou com azoto pressurizado.

Por vezes um sistema *Sterilize-in-Place* (SIP) pode ser combinado com um sistema CIP, de modo a alcançar-se um processo completamente automático que envolva uma lavagem e esterilização sem qualquer tipo de contacto humano. Uma associação CIP/SIP confere ao sistema requisitos para se estabelecer um sistema assético para a produção de lotes de elevada grandeza de produtos com elevada toxicidade. A utilização de sistemas automáticos apresenta a vantagem de minimização de erro humano, dificuldade de acessibilidade a pontos críticos de difícil acesso, assim como minimização de potenciais riscos de lesão humana que possam ocorrer durante processos de limpeza manuais. Tanto os sistemas CIP, como os SIP, necessitam de validação de limpeza para poderem ser utilizados em vários produtos (Pharmaceutical Technology Editors, 2014).

8. FORMAS FARMACÊUTICAS

Os fármacos muito potentes, apesar das suas características, não requerem formas farmacêuticas específicas para a sua formulação. Contudo, têm de se cumprir os requerimentos necessários à sua produção, de modo a garantir a segurança do produto e do operador através da utilização dos métodos de contenção corretos (Challener, 2014b).

A formulação de formas farmacêuticas sólidas muito potentes compreende dosagens de valor igual ou inferior a um miligrama (mg). Deste modo, a baixa dosagem apresenta desafios no que se refere à distribuição homogénea das partículas do ativo por toda a formulação (Hilden, Schrad, Kuehne-Willmore, & Sloan, 2012). O tamanho e forma das partículas que constituem o fármaco são um parâmetro fulcral quando se lida com quantidades pequenas, uma vez que podem surgir alterações nas características do mesmo, como a solubilidade, biodisponibilidade, estabilidade e, sobretudo, uniformidade de teor, o que pode comprometer a qualidade do produto final (Sun, Ya, Adams, & Fang, 2010).

A uniformidade de teor em fármacos muito potentes é extremamente importante, uma vez que cada partícula apresenta uma elevada toxicidade potencial. Uma distribuição irregular de um ativo de potência muito elevada resulta na alteração da eficácia e consequente segurança do fármaco, pondo em causa a sua atividade terapêutica. Assim, a uniformidade da distribuição homogénea passa por garantir primeiro que as partículas do ativo apresentem algumas características importantes no que respeita a tamanho e forma (Ghosh & Jasti, 2004), conforme se discute em seguida.

8.1. DIMENSÃO DAS PARTÍCULAS

Segundo Hilden *et al.* (2012), o tamanho da partícula do ativo pode ser relacionada com a massa total da forma farmacêutica, estabelecendo-se uma relação que permite avaliar a homogeneidade da distribuição de partículas através do desvio padrão relativo (Tabela 9). Quanto menor a dose terapêutica, menor deve ser o tamanho da partícula para garantir a uniformidade de cada dose unitária, pois a diminuição do tamanho de cada partícula origina um aumento no número de partículas para uma mesma massa, permitindo assim uma distribuição mais uniforme.

Tabela 9 - Desvio padrão relativo obtido de acordo, através da relação entre o tamanho de partículas (μm) e a dose total (adaptado de Hilden *et al.*, 2012).

DOSE (mg)	DESVIO PADRÃO RELATIVO							
	0,50%	1,00%	1,50%	2,00%	2,50%	3,00%	3,50%	4,00%
0,05	12	19	25	31	36	40	45	49
0,1	15	24	32	39	45	51	56	62
0,2	19	31	40	49	57	64	71	78
0,3	22	35	46	56	65	73	81	89
0,4	24	39	51	62	72	81	90	98
0,5	26	42	55	66	77	87	97	106
0,6	28	45	58	71	82	93	103	112
0,7	30	47	61	74	86	97	108	118
0,8	31	49	64	78	90	102	113	123
0,9	32	51	67	81	94	106	117	128
1,0	33	53	69	84	97	110	122	133

O tamanho das partículas tem de ser considerado de acordo com os parâmetros apresentados na Figura 17.

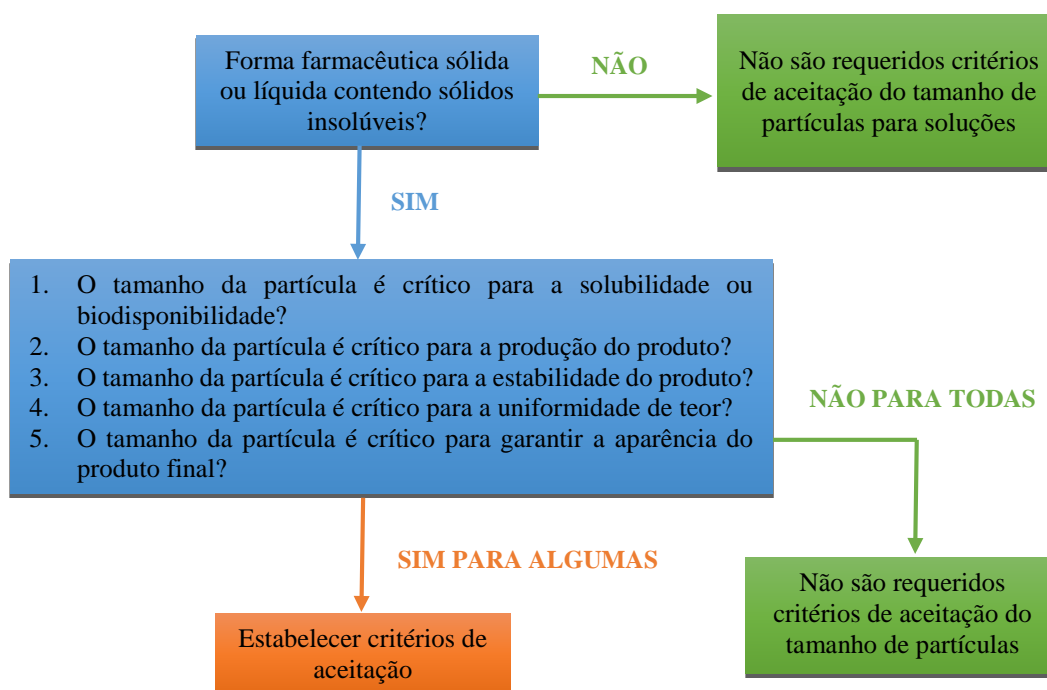


Figura 17 - Árvore de decisão para avaliar o critério de aceitação referente à dimensão das partículas e sua distribuição homogênea (adaptado de ICH, 1999)

8.2. MÉTODOS PARA MELHORAR AS CARACTERÍSTICAS DO ATIVO

Várias medidas podem ser tomadas para compensar a dificuldade inerente à baixa dosagem de um fármaco muito potente, podendo reduzir-se o tamanho da partícula através de métodos de micronização ou adotarem-se processos que atribuam melhores características ao produto que permitam alcançar o doseamento correto do ativo numa forma farmacêutica, minimizando o risco de segregação (Figura 18).

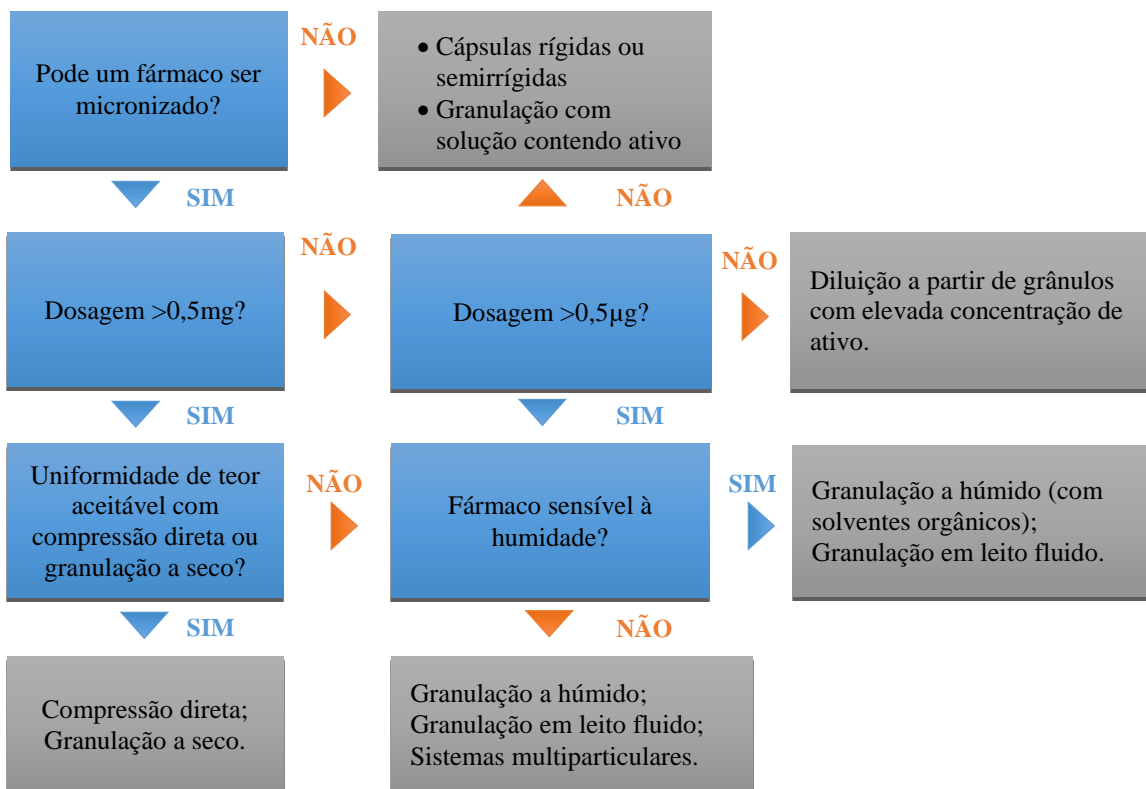


Figura 18 - Árvore de decisão para formas farmacêuticas sólidas com baixa dosagem (adaptado de Zheng, 2009)

8.2.1. MICRONIZAÇÃO

A redução do tamanho das partículas de um fármaco pode ser alcançada através de processos de micronização, que permitem alcançar tamanhos de partículas na ordem dos micrómetros ou mesmo, nalguns casos, nanómetros. Diminuir a dimensão da partícula de um ativo permite obter melhores características físicas para o ativo, isto é, melhorar homogeneidade de dispersão de partículas numa forma farmacêutica, assim

como aumentar a solubilidade e estabilidade através do aumento da área de superfície das suas partículas (Markarian, 2013; Wedel, Ohrem, & Ognibene, 2012).

O processo de micronização geralmente é compatível com diversas substâncias químicas, uma vez que este processo atua no perfil físico das substâncias, podendo ser utilizado em compostos que apresentem sensibilidade à temperatura e humidade. A micronização utiliza moinhos de leito fluido em espiral, ou com jatos opostos, que permitem a redução do tamanho das partículas através da aceleração destas com jatos de azoto pressurizado, que elevam a sua velocidade e proporcionam o impacto entre estas (Siew, 2014; Yaeger, n.d.). Estes equipamentos podem ser colocados dentro de isoladores barreira, permitindo o aumento dos níveis de contenção para que seja seguro manipularem-se fármacos muito potentes (Hargreaves, 2011; Markarian, 2013).

A micronização de partículas pode levar à segregação destas numa mistura, devido ao aumento da sua área de superfície que estimula uma agregação entre estas. Assim, a escolha de excipientes que assegurem a distribuição uniforme do ativo micronizado pela mistura é um fator crucial para manter a uniformidade de teor. Substâncias como amido pregelatinizado e celulose microcristalina são exemplos de excipientes que conferem boas características à preparação de modo a permitir uma dispersão mais homogénea do ativo, assim como atribuir-lhe melhores características de compressão e de desintegração (Mahmoudi, Farrell, Upadhye, & Rajabi-Siahboomi, 2011).

8.2.2. GRANULAÇÃO

A granulação é um processo físico que permite a formação de aglomerados, denominados por grânulos, através da junção de pequenas partículas. O seu objetivo passa pela formação de grânulos com características ideais para se formularem formas farmacêuticas sólidas (Zheng, 2009). Por vezes, a homogeneidade da dispersão das partículas que constituem um ativo não consegue ser alcançada através de uma simples mistura de pós sendo necessário recorrer a métodos de granulação para melhorar as suas características (Wedel *et al.*, 2012).. Existem várias razões que levam a que sejam exigidos processos de granulação (Aulton & Taylor, 2013), tais como:

- Prevenir a segregação dos constituintes de uma mistura devido a diferenças de densidade e/ou variações das dimensões de partículas;
- Melhorar o escoamento das partículas;

- Melhorar as características de compressão;
- Reduzir o risco de exposição ocupacional a partículas transportadas pelo ar, devido à formação de grânulos com baixa friabilidade;
- Melhorar as características físicas (solubilidade e dispersividade).

Existem vários processos de granulação adaptados às características dos compostos a granular (Tabela 10).

Tabela 10 - Características dos diversos processos de granulação (Parikh, 2010; Zheng, 2009)

GRANULAÇÃO EM LEITO FLUIDO	GRANULAÇÃO A HÚMIDO	GRANULAÇÃO A SECO
Equipamento complexo	Equipamento complexo	Equipamento simples
Necessita de solução granulante	Necessita de solução granulante	Não necessita de solução granulante
Sensível em substâncias sensíveis à temperatura	Sensível em substâncias sensíveis à temperatura	Não sensível em substâncias sensíveis à temperatura
Pouca exposição do produto à solução granulante, sendo menos limitativo em substâncias higroscópicas quando comparando com granulação a húmido	Sensível em substâncias higroscópicas	Não sensível em substâncias higroscópicas
Grânulos coesos mais homogêneos	Grânulos coesos	Grânulos coesos
Coloração homogênea	Coloração homogênea	Difícil de alcançar coloração homogênea
Sistema fechado	Sistema fechado	Produz muitas partículas que são transportadas pelo ar
Pulverização heterogênia compromete homogeneidade dos grânulos formados	Solução granulante em excesso pode levar à formação de grânulos disformes	Maior probabilidade de decapagem e laminação
Perda de produto inferior à granulação a húmido	Perda de produto inferior à granulação a seco	Perda de produto superior à granulação superior à granulação húmida
Processo moroso	Processo pouco moroso	Processo pouco moroso

8.2.3. EXTRUSÃO

O processo de extrusão a quente é uma técnica que permite distribuir de modo uniforme as partículas do ativo numa matriz polimérica. Esta é uma técnica simples, utilizada quando técnicas como a redução da dimensão de partículas e a granulação não conseguem melhorar as características de solubilidade. O método de extrusão a quente ou *Hot Melt Extrusion* (HME) é ideal para melhorar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade (Hedden, 2013; Park *et al.*, 2013).

Este processo decorre num extrusor (Figura 19), onde a mistura e a redução do tamanho de partículas ocorrem, através da passagem por um ou dois parafusos (extrusão) da matriz plastificada a elevada temperatura e pressão mecânica. O produto resultante deste método é uma dispersão homogénea cristalina do ativo numa matriz polimérica, que lhe confere melhores características de estabilidade. No entanto, apresenta uma limitação quando se envolvem substâncias termolábeis, uma vez que são alcançadas temperaturas elevadas durante o processo (Maniruzzaman, Boateng, Snowden, & Douroumis, 2012).

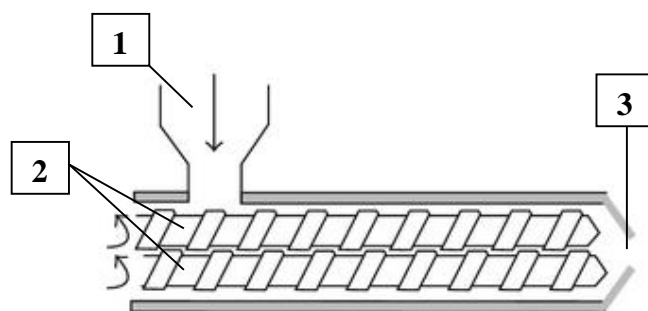


Figura 19 - Esquema de extrusor. 1 – Alimentação do extrusor; 2 – Parafusos de extrusão; 3 – Matriz de saída (adaptado de Maniruzzaman *et al.*, 2012)

8.2.4. ESFERONIZAÇÃO

A esferonização é um processo complementar ao processo de extrusão, onde o produto é seccionado em esferas uniformes, dando origem a fragmentos homogéneos que são posteriormente calibrados, formando sistemas multiparticulares para administração oral, comumente denominados por *pellets* (Figura 20) (Bhaskaran & Lakshmi, 2010; Supriya, Rajni, & Rana, 2012). Os *pellets*, para além de homogeneidade de teor, apresentam friabilidade reduzida, bom escoamento e boas características para revestimento, permitindo-lhes também ter uma libertação controlada (Patel, 2007).

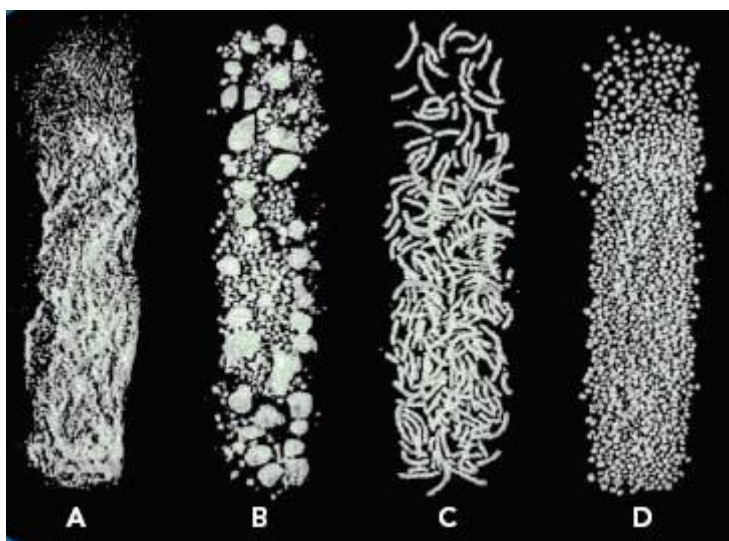


Figura 20 - Etapas até à formação de *pellets*. A – Mistura de pós; B – Grânulos após granulação; C – Extrusado após extrusão; D – *Pellets* após esferonização (Patel, 2007)

8.2.5. LÍQUIDOS

As formas farmacêuticas líquidas são uma opção para otimizar a formulação de fármacos muito potentes, mas também para reduzir o risco de exposição ocupacional a compostos altamente tóxicos. Contrariamente às formulações sólidas, quando se refere a formas farmacêuticas líquidas, o risco de partículas sólidas transportadas pelo ar é mitigado, criando-se melhores condições ambientais para o operador durante a manipulação de fármacos muito potentes (Harris, 2012; Hutchison & Macci, 2013).

Em formulações líquidas os ativos podem encontrar-se em duas formas, solubilizados ou dispersos. Ativos solubilizados num veículo líquido eliminam o principal problema de formulações com doses baixas, uma vez que a homogeneidade de teor se encontra garantida. Formulações líquidas ou semissólidas devem ser acondicionadas em cápsulas de gelatina mole ou rija, com o objetivo de se garantir uma libertação prolongada e controlada (CAPSUGEL, 2015; Harris, 2012).

Para sistemas dispersos podem utilizar-se cápsulas rijas, *vials* ou preparações extemporâneas consoante a estabilidade do medicamento e o fim a que se destina. Por vezes, para uma libertação prolongada durante largos períodos de tempo, preparações *depot* podem ser a solução, recorrendo-se a métodos de microencapsulação (Okada, Doken, Ogawa, & Toguchi, 1994; Thejaswi, Srinivas, Mamidi, & Shah, 2013).

8.2.6. MICROENCAPSULAÇÃO

Os fármacos muito potentes não apresentam as características ideais à formulação de medicamentos. Deste modo, novas formas farmacêuticas tiveram de ser desenvolvidas para satisfazer as suas necessidades de formulação. Problemas como baixa solubilidade, elevada potência, elevada toxicidade, causam um grande impacto na produção de formas farmacêuticas, sendo importante desenvolver novas formulações que garantam um tratamento mais bem tolerado (Kyekyoon & Pack, 2006).

A microencapsulação é uma tecnologia que permite a encapsulação do ativo numa matriz polimérica, originando microesferas com diâmetros entre 50 nm e 2 mm (Singh, Hemant, Ram, & Shivakumar, 2010). Esta técnica revela várias vantagens no que se refere às características que o ativo possa apresentar, desde a sua sensibilidade às características ambientais (humidade, luz, temperatura), assim como assegurar a libertação controlada e/ou prolongada no organismo, permitindo uma terapêutica de longa duração com apenas uma administração, e reduzir o risco de exposição ocupacional a substâncias com elevada toxicidade (Jyothi *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2010).

As microesferas resultantes desta tecnologia podem apresentar diversos mecanismos de libertação do ativo dependendo das suas propriedades físico-químicas, uma vez que o ativo pode integrar um sistema monolítico disperso numa matriz polimérica homogénea ou pode constituir um núcleo encapsulado por uma membrana (Prasanth, Moy, Mathew, & Mathapan, 2011; Tiwari & Verma, 2011).

Os polímeros utilizados em processos de microencapsulação devem responder a dois critérios cruciais, a degradação no organismo e a sua biocompatibilidade. A utilização destes polímeros sintéticos tem-se tornado cada vez mais uma realidade, visto que possibilitam um mecanismo de ação controlado para a libertação do ativo no organismo. Polímeros como ácido polilático (PLA) e ácido polilático co-glicólico (PLGA) são utilizados nestes processos, devido à ausência de incompatibilidades no organismo humano que possam causar reações adversas locais e/ou sistémicas, sendo degradados no organismo sem deixarem resíduos (Anderson & Shive, 1997).

O processo de microencapsulação pode ser alcançado através de vários métodos, podendo estes ser processos químicos, físicos ou uma mistura dos dois anteriores (Tabela 11) (Jyothi *et al.*, 2010).

Tabela 11 - Métodos de microencapsulação (adaptado de Jyothi *et al.*, 2010)

PROCESSO QUÍMICO	PROCESSO FÍSICO	PROCESSO FÍSICO-QUÍMICO
Polimerização interfacial	Atomização (secagem, revestimento, arrefecimento)	Coacervação simples e composta
Polimerização <i>in situ</i>	Revestimento em leito fluido	Microencapsulação assistida por CO ₂
Policondensação interfacial	Extrusão	Emulsificação com evaporação de solvente

Atualmente, o método que oferece mais vantagens é o processo de emulsificação com evaporação de solvente, uma vez que permite alcançar micropartículas com dimensões à escala micro e nano. No entanto, é um processo complexo que deve ter em atenção vários parâmetros como: tipo de solvente, volume de solvente, rácio solvente-fármaco, assim como a taxa de evaporação do solvente (Tiwari & Verma, 2011).

Recentemente têm-se vindo a desenvolver novos equipamentos para otimizar este processo, como por exemplo, a coluna FormEZE patenteada pela Evonik, que permite realizar o processo de microencapsulação por extração de solvente de forma contínua em sistema fechado e obter um elevado rendimento durante o processo (Challener, 2014b).

9. CONCLUSÃO

O desenvolvimento e produção de fármacos muito potentes envolve a correlação de múltiplos parâmetros, com o objetivo de garantir que a sua manipulação é segura e sem risco toxicológico para o operador. Estes fármacos têm uma ação terapêutica elevada com dosagens muito pequenas, apresentando características únicas, uma vez que a sua seletividade permite o tratamento de doenças através de uma ação específica em recetores ou enzimas. No entanto, para toda a ação há uma reação, ou seja, quanto mais elevada a potência de um ativo, maior o seu risco toxicológico. Os fármacos muito potentes apresentam efeitos adversos altamente severos quando há exposição a valores superiores a $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$, sendo crucial garantir a contenção do ativo durante a sua manipulação.

Até ao momento, as entidades responsáveis pelo controlo e monitorização de medicamentos ainda não estabeleceram normas específicas para a manipulação de ativos muito potentes, dando origem a uma área cinzenta autorregulamentada. Reduzir o risco de exposição de forma eficiente torna-se um processo difícil por não haver critérios universais referentes às boas práticas de fabrico, baseando-se em avaliações de risco. Deste modo, podem ser adquiridos programas de certificação para avaliar se os corretos procedimentos técnicos de operação, de controlo e de limpeza são realizados de forma segura e eficaz, mitigando-se assim riscos de contaminação cruzada entre o ambiente, o ativo e o operador.

Antes de mais, é necessário estabelecerem-se condições ambientais ideais à manipulação de fármacos muito potentes, não só por estes apresentarem um risco toxicológico extremamente elevado, mas também por serem utilizadas concentrações muito reduzidas na sua formulação. Sistemas AVAC são utilizados para garantir a qualidade do ar e respetivas condições ambientais (temperatura e humidade), assim como estabelecer diferenciais de pressão, de modo a que se previna não só as fontes de contaminação cruzada, mas também que se reduza a possibilidade de exposição ocupacional devido ao número de renovações de ar por hora.

A produção de fármacos muito potentes passa pela utilização de equipamentos que permitam assegurar a manipulação em completo sistema fechado, para que não haja contacto direto entre o ativo e o operador. Assim, a toxicidade dos compostos envolvidos consegue ser controlada, de modo a que esta não seja um parâmetro que possa comprometer a segurança do operador durante o fabrico desta classe de medicamentos. Atualmente, tecnologias como válvulas borboleta BUCK, módulos de compressão e

sistemas fechados de produção contínua, estão a abrir portas para a produção de fármacos onde o risco de contaminação cruzada e exposição ocupacional são fatores cruciais.

No entanto, todos estes sistemas, equipamentos e instalações estão dependentes do fator humano durante produção deste tipo de medicamentos, sendo importante salientar dois parâmetros: a segurança do operador e a eficiência do operador. Equipamentos de proteção pessoal têm que ser utilizados de acordo com o nível de risco associado ao processo a realizar pelo operador, tornando-se a última barreira de proteção entre o operador e o ativo. O futuro da produção destes fármacos passa pelo avanço tecnológico de equipamentos e instalações que permitam criar condições em que os operadores não necessitem de depender tanto dos EPI para garantir a sua segurança.

Uma redução significativa de EPI durante a manipulação permitiria uma maior destreza e mobilidade durante o manuseamento destes ativos, podendo ser uma mais-valia para a otimização do processo e conseqüente redução de potenciais erros humanos. No entanto, o operador é o parâmetro mais variável durante a produção de fármacos muito potentes, necessitando de formação adequada, isto porque, sem o devido treino e experiência todos os parâmetros de contenção que visam este processo podem ser postos em causa.

Todas as formas farmacêuticas podem ser utilizadas na formulação de fármacos muito potentes, desde que as condições de segurança ideais sejam estabelecidas, para que o correto nível de contenção seja obtido com o intuito de mitigar o risco de exposição ocupacional durante o seu fabrico.

Todavia, tem de se ter em consideração que na produção de fármacos muito potentes são utilizadas dosagens muito pequenas que oferecem desafios no que se refere à uniformidade de teor. Diversos processos podem ser utilizados na otimização da produção de fármacos muito potentes através da melhoria das suas características físico-químicas. Estes processos podem conferir melhores características do ativo, desde o aumento da homogeneidade da dispersão de partículas numa formulação, o aumento da biodisponibilidade, o aumento da estabilidade, entre outras.

Outro fator importante passa por se estabelecerem métodos que permitam assegurar a libertação controlada de um ativo de muito elevada potência, com o objetivo de se alcançar a ação terapêutica correta sem que hajam efeitos adversos concomitantes à sua administração. Soluções para se alcançarem estes requisitos podem passar pela

formação de *pellets* e microesferas com matrizes constituídas por PLA ou PGLA, assim como a utilização de cápsulas de gelatina (moles ou rijas) para que haja uma libertação do ativo de acordo com as suas características e com o fim a que se destina.

Os fármacos muito potentes constituem um nicho emergente que apresenta grandes perspectivas futuras no tratamento eficaz de diversas patologias. A otimização dos processos de fabrico destes fármacos é um fator muito importante que deve visar sempre o princípio da melhoria contínua, de modo a tornar esta produção mais eficiente e com menos riscos para quem os manipula. Atualmente, as estratégias de produção de fármacos muito potentes passam principalmente pela tecnologia que existe nos dias de hoje, permitindo-se mitigar riscos de exposição ocupacional e garantir a qualidade do produto. Contudo, todos os dias novos equipamentos, novos métodos e novas tecnologias estão a ser desenvolvidos com o intuito de otimizar cada vez mais estes processos.

As estratégias de produção de fármacos muito potentes são a porta que poderão levar à descoberta da mítica “Bala Mágica” de Paul Ehrlich, uma vez que esta pode residir na essência dos fármacos muito potentes.

BIBLIOGRAFIA

- 3M. (2015). Powered & Supplied Air Respirator. *PPE Safety Solutions*. [Consultado a 22 de Setembro de 2015], disponível em: http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_EU/PPE_SafetySolutions_EU/Safety/Products/RespiratoryProtection/PoweredSuppliedAirRespirators/
- Ader, A. (n.d.). Developing Occupational Exposure Limits (OELs) for Pharmaceutical Substances. *Safebridge - Technical Papers*. [Consultado a 10 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.safebridge.com/Technical-Papers/PDF/Developing-Occupational-Exposure-Limits-for-Pharmaceutical-Substances/>
- Ader, A. W., Mason, J. J., & Farris, J. P. (2007). Important elements in evaluating contract manufacturing organizations in the handling of “ potent ” active pharmaceutical ingredients and products. *Chemistry Today*, 25(2), 56–59. Disponível em <http://www.safebridge.com/Technical-Papers>
- Ader, A.; Farris, J.; Ku, R. (2005). Occupational Health Categorization and Compound Handling Practice Systems - Roots, Applications and Future. *Chemical Health & Safety*, 20–26. doi:10.1016/j.chs.2005.01.016
- Ader, A.; Kimmel, T.; Sussman, R. (2009). Applying Health-Based Risk Assessments to Worker and Product Safety for Potent Pharmaceuticals in Contract Manufacturing Operations. *Pharmaceutical Outsourcing*, 10(4), 48–53. Disponível em <http://www.safebridge.com/Technical-Papers>
- Agalloco, J., & Akers, J. (2010). Rapid transfer port system: the key element for contained enclosures in advanced aseptic processing. In *Advanced Aseptic Processing Technology* (pp. 80-89). CRC Press.
- Akers, J. (2010). A Commendable Cleanroom Compendium. *Pharmaceutical Technology*, 34(8), 1–2. Disponível em <http://www.pharmtech.com/commendable-cleanroom-compendium>
- Alkermes Contract Pharma. (2014). *High Potency Product Manufacturing* (pp. 1–11). Athlone. Disponível em http://www.alkermes.com/assets/content/files/Alkermes_high_potency_whitepaper_2014_docx.pdf

- American Industrial Hygiene Association. (2015). WEELs ®. *AIHA Guideline Foundation*. [Consultado a 01 de Setembro de 2015], disponível em <https://www.aiha.org/getinvolved/AIHAGuidelineFoundation/WEELs/Pages/default.aspx>
- Anderson, J., & Shive, M. (1997). Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 28(1), 5–24. doi:10.1016/j.addr.2012.09.004
- APIC. (1999). *Cleaning Validation in Active pharmaceutical Ingredient manufacturing plants* (p. 25). Bruxelas. Disponível em <http://apic.cefic.org/pub/4cleaningval9909.pdf>
- APIC. (2014). *Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants* (pp. 1–55). Bruxelas. Disponível em http://apic.cefic.org/pub/APIC_Cleaning_Validation_2014.pdf
- Arnum, P. (2008). CMOs Invest in High Potency Manufacturing. *Pharmaceutical Technology*, 32(8), 1–3. Disponível em <http://www.pharmtech.com/cmoss-invest-high-potency-manufacturing-0>
- Arnum, P. (2009). Examining High-Potency API Manufacturing. *Pharmaceutical Technology*, 33(7). Disponível em <http://www.pharmtech.com/examining-high-potency-api-manufacturing>
- Arnum, P. (2012). High Potency Manufacturing Remains Strong. *Pharmaceutical Technology*, 36(7). Disponível em <http://www.pharmtech.com/high-potency-manufacturing-remains-strong>
- Aulton, M., & Taylor, K. (2013). *Aulton 's Pharmaceuticals : The Design and Manufacture of Medicines* (4ª Edição). Churchill Livingstone.
- Axon, M., Farris, J., & Mason, J. (2008). Handling highly potent active pharmaceutical ingredients - Equipment Containment Performance. *Chemistry Today*, 26(2), 57–61. Disponível em <http://www.safebridge.com/Technical-Papers>
- Baccarelli, C., Bernard, P., Cortellino, T., Cruciani, O., Pacello, R., Parisi, C., ... Marta, I. (2015). Cleaning of Dedicated Equipment: Why Validation is Needed. *Pharmaceutical Technology*, 39(18), 48–51. Disponível em <http://www.pharmtech.com/cleaning-dedicated-equipment-why-validation-needed>

- Baker, G., Farris, J., Roosa, J. (2015). Gurus of HPAPI Hazards. *The Medicine Maker*, 8(0515), 26–32. Disponível em <https://themedicinemaker.com/issues/0515/>
- Battrum, M. (2015). Best Practices For Handling Potent API's. *Outsourced Pharma*. [Consultado a 10 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.outsourcedpharma.com/doc/best-practices-for-handling-potent-apis-0001>
- Bennett, B., & Cole, G. (2003). Secondary Pharmaceutical Production. In *Pharmaceutical Production: An Engineering Guide* (pp. 111–192). Warwickshire: Institute of Chemical Engineers UK.
- Bhaskaran, S., & Lakshmi, P. (2010). Extrusion Spheronization – A Review. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4), 2429–2433. Disponível em [http://sphinxesai.com/Oct_dec_2010_vol2_no.4/PharmTech_vol2_no.4_1_pdf/PT=44\(2429-2433\).pdf](http://sphinxesai.com/Oct_dec_2010_vol2_no.4/PharmTech_vol2_no.4_1_pdf/PT=44(2429-2433).pdf)
- Bornett, D. (2008). High Potency APIs: Containment and Handling Issues. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/high-potency-apis-containment-and-handling-issues>
- Britto, J. (2014). Projeto básico de salas limpas – Parte 1. *Artigo Técnico*. [Consultado a 16 de Setembro de 2015], disponível em [http://www.adrifерco.com.br/resources/Artigo SBCC - Ed 54 - Projeto B%C3%A1sico de Salas Limpas - Parte 1.pdf](http://www.adrifерco.com.br/resources/Artigo%20SBCC%20-%20Ed%2054%20-%20Projeto%20B%C3%A1sico%20de%20Salas%20Limpas%20-%20Parte%201.pdf)
- Burgess, M., & Allen, J. (2009). Container Lid Gasket Protective Strip for Double Door Transfer System. Estados Unidos da América. Disponível em <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009212054A1&KC=A1&FT=D>
- Butler, M.; Cebular, V.; Halaby, S.; Petroka, G.; Woody, T.; Integrated Project Services, I. (2014). Trends in High Tox Manufacturing. *Pharmaceutical Processing*. [Consultado a 06 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.pharmpro.com/articles/2014/08/trends-high-tox-manufacturing>
- Calkins, T. (2010). Containment of High-Potency Products in a GMP Environment. *BioProcess International*. Disponível em <http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/facility-design-engineering/containment-of-high-potency-products-in-a-gmp-environment-302814/>

- Calkins, T. (2012). Handling Protocols Key Consideration in HPAPI Market. *SAFC Contract Manufacturing Services*. [Consultado a 08 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.sigmaaldrich.com/safc/news-and-resource-center/technical-reference-library/hpapi-handling-protocols.html>
- CAPSUGEL. (2015). Formulations for Low-Dose/High-Potency Drugs. *Dosage Form Solutions*. [Consultado a 20 de Maio de 2015], disponível em <http://www.capsugel.com/dfs/liquid-fill-for-high-potency-dosing-stability-challenges>
- Carbogen Amcis. (2014). Highly potent services. *Highly Potent API Supply*. [Consultado a 10 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.carbogen-amcis.com/api/api.asp>
- Challener, C. (2014a). HPAPIs : Fast growing Segment Presents Challenges and Opportunities. *Pharmaceutical Technology*, 10(6). Disponível em <http://www.pharmtech.com/hpapis-fast-growing-segment-presents-challenges-and-opportunities>
- Challener, C. (2014b). New Technologies Enhance the Formulation of Highly Potent Drugs. *Pharmaceutical Technology*, 38(10). Disponível em <http://www.pharmtech.com/newtechnologiesenhanceformulationhighlypotentdrugs>
- Challener, C. (2015). Minimizing Risk during HPAPI Manufacture. *Pharmaceutical Technology*, 39(3), 1–3. Disponível em <http://www.pharmtech.com/minimizing-risk-during-hpapi-manufacture>
- CHMP, EMA, & ICH. (2015). ICH guideline Q9 on quality risk management ICH. In *EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 44). Londres. Disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
- Clean Air Technology Inc. (2015). What is a Cleanroom? *Designs, Builds and Installs Cleanrooms*. [Consultado a 16 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.cleanairtechnology.com/cleanroom-classifications-class.php#iso>
- Coleman, M. (2010). Introduction. In *Human Drug Metabolism: An Introduction* (2^a Edição) (pp. 1–11). Chippenham: John Wiley & Sons, Ltd.
- Crone, H. (2004). The Search for the Real Paracelsus. In *Paracelsus : The Man who Defied Medicine: His Real Contribution to Medicine and Science* (Ilustrada., pp. 1–7). Melbourne: Albarello Press.

- Dalziel, M. (2015). Selecting The Right Cleanroom Solutions. *Pharmaceutical Technology*, 22(12). Disponível em <http://www.pharmtech.com/selecting-right-cleanroom-solutions>
- Ding, Q.; Schenk, L.; Malkiewicz, K.; Hansson, S. (2011). Occupational exposure limits in Europe and Asia – Continued divergence or global harmonization? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 61(3), 296–309. doi:10.1016/j.yrtph.2011.08.011
- Dow Chemicals. (2013). SARANEX™ Films. *Product Safety Assessment*. [Consultado a 22 de Setembro de 2015], disponível em http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_08d2/0901b803808d2909.pdf?filepath=productsafety/pdfs/noreg/233-00388.pdf&fromPage=GetDoc
- EMA. (2015). What We Do. *About Us*. [Consultado a 25 de Setembro de 2015], disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
- European Commission. (2008). Manufacture of Sterile Medicinal Products. In *EudraLex - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 4). Bruxelas. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf
- European Commission. (2010). Introduction. In *EudraLex - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 4). Bruxelas. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf
- European Commission. (2014a). Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. In *EudraLex - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 4). Bruxelas. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf
- European Commission. (2014b). Premises and Equipment. In *EudraLex - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 4). Bruxelas. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter_3.pdf
- European Commission. (2014c). Production. In *EudraLex - Good manufacturing practice (GMP) Guidelines* (Vol. 4). Bruxelas. Disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf
- EVONIK. (2015). Evonik provides drug formulation services for highly potent active pharmaceutical ingredients. *Press Release*. [Consultado a 08 de Agosto de 2015],

- disponível em http://corporate.evonik.de/en/media/press_releases/pages/news_details.aspx?newsid=39742
- Faber, M.; Galati, G.; Dinyer, J. (2014). Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds Organizations. *Chemistry Today*, 32(3), 34–38. Disponível em <http://www.teknoscienze.com/articles/chimica-oggi-chemistry-today-handling-of-highly-potent-pharmaceutical-compounds-effective.aspx#.VkOH47fhDIU>
- Farris, J. (2014). *SafeBridge* Consultants , Inc . Announces “ Potent Compound Safety Certification ” Approval of Corden Pharma Colorado API Manufacturing Location. *Business Wire*. [Consultado a 25 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.businesswire.com/news/home/20140120005143/en/SafeBridge-Consultants-Announces-%E2%80%9CPotent-Compound-Safety-Certification%E2%80%9D#.VgmrXhHBzGd>
- Farris, J. (2015). Update on *SafeBridge* Potent Compound Safety Certification Program. *Business Wire*. [Consultado a 25 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.businesswire.com/news/home/20150628005036/en/Update-SafeBridge-Potent-Compound-Safety-Certification-Program#.VgmsoxHBzGe>
- Farris, J.; Ader, A. (2004). Assuring highly potent active ingredient safety: the *SafeBridge* certification program. *Chemistry Today*, (Ma14–16. Disponível em <http://www.safebridge.com/Technical-Papers>
- FDA. (2014). What We Do. *About FDA*. [Consultado a 25 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>
- FDA, CDER, & CBER. (2001). *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. Guidance for Industry* (pp. 1–49). Rockville. Disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
- Forsyth, R. (2010). Do Visible Residue Limits Make the 10 ppm Carryover Limit Obsolete? *Pharmaceutical Technology*, 34(2). Disponível em <http://www.pharmtech.com/do-visible-residue-limits-make-10-ppm-carryover-limit-obsolete>

- Forsyth, R. (2015). Rethinking Limits in Cleaning Validation. *Pharmaceutical Technology*, 38(10). Disponível em <http://www.pharmtech.com/rethinking-limits-cleaning-validation>
- Forsyth, R., & Nostrand, V. (2005). Using Visible Residue Limits for into a Pharmaceutical Research Facility. *Pharmaceutical Technology*, 134–140. Disponível em http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/9f848556-2f02-40e4-90bc-3399db41f719/article-156882.pdf
- Gardner, J. (2002). Death by water intoxication. *Military Medicine*, 167(5). PMID 12053855
- GEA. (2008). General Description Hicoflex ® Product Range. *Containment Solutions*. Bubendorf. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em [http://www.gea.com/global/en/binaries/Hicoflex General Description_tcm11-17433.pdf](http://www.gea.com/global/en/binaries/Hicoflex%20General%20Description_tcm11-17433.pdf)
- GEA. (2014). ConsiGma™ Continuous Direct Compression. *Overview*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.gea.com/global/en/products/consigma-cdc.jsp>
- GEA. (2015a). BUCK® Containment Valves. *Containment Solutions*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.gea.com/global/en/products/buck-valve.jsp>
- GEA. (2015b). Contained Materials Handling for the Pharmaceutical Industry. *Contained Pharmaceutical Powder Handling*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em [http://www.gea.com/global/en/binaries/Pharma-Materilas-Handling 2015_tcm11-24552.pdf](http://www.gea.com/global/en/binaries/Pharma-Materilas-Handling%202015_tcm11-24552.pdf)
- GEA. (2015c). Containment Technology for Solid Dosage Processing. *GEA Pharma Systems*. Wommelgem. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em [http://www.gea.com/global/en/binaries/containment technology April2015_tcm11-16283.pdf](http://www.gea.com/global/en/binaries/containment%20technology%20April2015_tcm11-16283.pdf)
- GEA. (2015d). Continuous Manufacturing. *Overview*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.gea.com/global/en/solutions/continuous-manufacturing.jsp>

- GEA. (2015e). Successful Tableting. *GEA Pharma Systems*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em http://www.gea.com/global/en/binaries/pharma_compression_brochure_062015_tcm11-25547.pdf
- GETINGE. (2010a). Rapid Transfer Port System. *DPTE®*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.getinge.com/files/us-ls/dpte/brochures/dpte-rapidtransport-flyer/dpte-rapidtransferport-flyer-en-us.pdf>
- GETINGE. (2010b). The Global Reference. *DPTE® Transfer System*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em http://www.getinge.com/files/ls-brochures/DPTE/Brochures_DPTE_EN.pdf
- Ghosh, T., & Jasti, B. (2004). Micromeritics and Rheology. In *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics* (pp. 138–161). CRC Press.
- Gietl, M. (2013). Cleaning Validation Residue Limits – How Clean is Clean? *IVT Network Institute of Validation Technology*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.ivtnetwork.com/article/cleaning-validation-residue-limits%E2%80%93how-clean-clean>
- Govier, J. (2010). Defining The Right Cleanroom Post Monitoring Programme. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/defining-right-cleanroom-post-monitoring-programme>
- Hargreaves, J. (2011). A High-Containment Isolation System for Micronizing Jet Milling. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/high-containment-isolation-system-micronizing-jet-milling>
- Harris, R. (2012, Outubro). Formulating High Potency Drugs. *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/issues/2012-10/view_features/formulating-high-potency-drugs
- Hedden, D. (2013, Setembro). Hot Melt Extrusion. *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/issues/2013-09/view_features/hot-melt-extrusion/
- Hennes, C.; Batke, M.; Bomann, W.; Duhayon, S.; Kosemund, K.; Politano, V.; Stinchcombe, S.; Doe, J. (2014). Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 70(2), 457–467. doi:10.1016/j.yrtph.2014.07.022

- Hermann, F., Schröder, T., Jossen, R., & Roten, C. (2011). Using a CMO to manufacture HPAPIs - Risks and Challenges. *Chemistry Today*, 29(4), 20–23. Disponível em http://bio.lonza.com/uploads/tx_mwaxmarketingmaterial/Lonza_WhitePapers_Using_a_CMO_to_Manufacture_HPAPIs_Risks_and_Challenges.pdf
- Hilden, J., Schrad, M., Kuehne-Willmore, J., & Sloan, J. (2012). A First-Principles Model for Prediction of Product Dose Uniformity Based on Drug Substance Particle Size Distribution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(11), 1–8. doi:10.1002/jps
- HSA. (2013). *Guidance Notes On Heating, Ventilation and Air-Conditioning (HVAC) Systems for Manufacturers of Oral Solid Dosage Forms* (pp. 1–45). Singapura. Disponível em http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Manufacturing_Importation_Distribution/Overview_Framework_Policies/GUIDE-MQA-023-004.pdf
- HSE. (2015). Controlling the risks in the workplace. *Risk Management*. [Consultado a 25 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.hse.gov.uk/risk/controlling-risks.htm>
- Hutchison, K., & Macci, A. (2013, Setembro). Advances in manufacturing liquid-filled hard capsules for delivery of difficult APIs. *Liquid-Filled Capsules*. Disponível em http://www.capsugel.com/media/uploads/DFSKNOWLEDGECENTER/Bend_Research_-_Liquid-Filled_capsules_-_Advances_in_Manufacturing_for_delivery_of_difficult_APIs.pdf
- ICH. (1999). *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances Q6A* (pp. 1–31). Disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
- ICH. (2006). *Impurities in New Drug Products Q3B(R2)* (pp. 1–12). Disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2__Guideline.pdf
- ICH. (2015). Welcome to the ICH official website. *ICH - Harmonization for Better Health*. [Consultado a 22 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.ich.org/home.html>

- ISO 14644-1:1999 - *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness*. International Standard Organization. Atualizada a 27/08/2015
- ISPE. (2008). *GAMP ® 5: A Risk Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. ISPE.
- ISPE. (2012). Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment. In *ISPE Good Practice Guide* (2ª Edição). ISPE.
- Jyothi, N., Prasanna, P., Sakarkar, S., Prabha, K., Ramaiah, P., & Srawan, G. (2010). Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of Microencapsulation*, 27(3), 187–197. doi:10.3109/02652040903131301
- Kykyoon, K., & Pack, D. (2006). Microspheres for Drug Delivery. In *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology* (pp. 19–50). Springer US.
- Lysfjord, J. (2005, Novembro/Dezembro). ISPE Definition: Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing. *Pharmaceutical Engineering*, 25(6), 1–3. Disponível em https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAAahUKEwiftIG97sfIAhWBPRQKHTRaA28&url=http%3A%2F%2Fwww.ispe.org%2Fnews%2FRABS-definition.pdf&usq=AFQjCNFL tyvH 3pLnDy-wydGb8_rXUAoKw&sig2=X4kv1Gc4e78n7Ca7o-_W-g
- Mahmoudi, Z., Farrell, T., Upadhye, S., & Rajabi-Siahboomi, A. (2011). *Effect of Drug Particle Size on Blend Segregation and Content Uniformity of Low Dose Tablets*. *Colorcon* (pp. 1–4). Disponível em https://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch 1500/aaps_2011_mahmoudi_eff_part_size_low_dose_tab.pdf
- Maier, M. (2011). Setting occupational exposure limits for unstudied pharmaceutical intermediates using an in vitro parallelogram approach. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 21(2), 76–85. doi:10.3109/15376511003638280
- Maniruzzaman, M., Boateng, J., Snowden, M., & Douroumis, D. (2012). A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharmaceutics*, 1–9. doi:10.5402/2012/436763
- Markarian, J. (2013). Using Micronization to Reduce API Particle Size. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/using-micronization-reduce-api-particle-size>

- Markarian, J. (2015). An Ounce of Prevention : Cleaning and Preventive Measures Deter Contamination Events. *Pharmaceutical Technology*, (11). Disponível em <http://www.pharmtech.com/ounce-prevention-cleaning-and-preventive-measures-deter-contamination-events>
- MarketWatch. (2015). High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPI) Market Worth \$25.86 Billion By 2022: Grand View Research, Inc. *PR Newswire Europe*. [Consultado a 15 de Outubro de 2015], disponível em <http://www.marketwatch.com/story/high-potency-active-pharmaceutical-ingredients-hpapi-market-worth-2586-billion-by-2022-grand-view-research-inc-2015-10-14>
- Mcfadden, R. (2014). A Basic Introduction to Clean Rooms. *CoastWide Laboratories*. [Consultado a 15 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.coastwide labs.com/Technical Articles/Cleaning the Cleanroom.htm>
- Mehrotra, S. (2010). High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs) - The fastest growing market segment in the pharmaceutical industry. *Chemistry Today*, 28(5), 43–45. Disponível em <http://www.carbogen-amcis.com/pdf/hpapis.pdf>
- Merck Sharp & Dohme. (2015a). Eficácia e Segurança. *Manual Merck*. [Consultado a 15 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.manualmerck.net/?id=31&cn=2113>
- Merck Sharp & Dohme. (2015b). Potência e Eficácia. *Manual Merck*. [Consultado a 15 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.manualmerck.net/?id=33&cn=564>
- Miglierini, G. (2015). Trends in Risk Containment. *PharmaWorld*, 1–5. Disponível em <http://www.pharmaworldmagazine.com/trends-in-risk-containment/>
- Mikheev, M. (1995). Toward WHO - recommended occupational exposure limits. *Toxicology Letters*, 77, 183–187. doi:10.1016/0378-4274(95)03289-4
- Mott, A., Henry, B., Wyman, E., Bellorado, K., Blümel, M., Parks, M., Hayes, R., Runkle, S., Luo, W. (2014). Methodology for Assessing Product Inactivation During Cleaning Part II: Setting Acceptance Limits of Biopharmaceutical Product Carryover for Equipment Cleaning. *Journal of Validation Technology*, 19(4), 1–8. Disponível em http://www.biophorum.com/user_uploads/multi-product.pdf
- Novasep. (2015). HPAPI Expertise : Handling , Synthesis & Purification of Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients. *Highly Effective Services for Highly Potent*

- APIs. [Consultado a 08 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.novasep.com.cn/technologies/HPAIs> - visualizado a 10/08/2015
- Okada, H., Doken, Y., Ogawa, Y., & Toguchi, H. (1994). Preparation of three month depot injectable microspheres of leuprorelin acetate using biodegradable polymers. *Pharmaceutical Research*, 11(8). PMID 7971715
- Parikh, D. (2010). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology* (3ª Edição). Nova York: CRC Press.
- Park, J., Kang, C., Kang, W., Choi, H., Han, H., & Lee, B. (2013). New investigation of distribution imaging and content uniformity of very low dose drugs using hot-melt extrusion method. *International Journal of Pharmaceutics*, 458, 245–253. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.10.027
- Particle Sciences. (2010). Cleanroom Operations. *Technical Brief Volume 9*. [Consultado a 17 de Setembro de 2015], disponível em http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2010_9.pdf
- Patel, R. (2007). Improving Control of the Extrusion Spheronization Process. *Pharmaceutical Manufacturing*. [Consultado a 25 de Outubro de 2015], disponível em <http://www.pharmamanufacturing.com/articles/2007/080/?start=0>
- Patnaik, T. (2015, Setembro). HPAPI : When Less is More. *Contract Pharma*. Disponível em http://www.contractpharma.com/issues/2011-09/view_features/hpapi-when-less-is-more
- Pentair. (2012). HEPA, ULPA, SUPER ULPA & ULTIMATE ULPA Filtration. *HEPA & ULPA Filtration*. [Consultado a 16 de Setembro de 2015], disponível em http://www.pentair.com/marketlanding/MarketPage_EOS_TechDtl_HEPAULPA.aspx
- PG&E. (2011). High Performance Cleanrooms. *High Performance Cleanrooms*. [Consultado a 15 de Setembro de 2015], disponível em http://www.pge.com/includes/docs/pdfs/mybusiness/energysavingsrebates/incentivesbyindustry/Cleanrooms_BestPractices.pdf
- Pharmaceutical Technology Editors. (2014). Choosing and Using Clean in Place and Sterilize in Place Systems. *Pharmaceutical Technology*, (12). Disponível em

<http://www.pharmtech.com/choosing-and-using-clean-place-and-sterilize-place-systems>

- Prasanth, V., Moy, A., Mathew, S., & Mathapan, R. (2011). Microspheres - An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2(2), 332–338. Disponível em <http://www.ijrpsonline.com/files/R001.pdf>
- Riviera, E. (2011). Basic Equipment Design Concepts to Enable Cleaning in Place : Part I. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/basic-equipment-design-concepts-enable-cleaning-place-part-i>
- Roots Analysis. (2014). HPAPIs and Cytotoxic Drugs Manufacturing Market , 2014 - 2024. *Pharmacoeconomics*. [Consultado a 10 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.researchandmarkets.com/reports/2904224/hpapis-and-cytotoxic-drugs-manufacturing-market>
- Roten, C., Merz, T., & Jossen, R. (2011). Success in Highly Potent API Manufacturing. *Lonza*. [Consultado a 08 de Agosto de 2015], disponível em http://bio.lonza.com/uploads/tx_mwaxmarketingmaterial/Lonza_PowerpointSlidesCollections_HPAPI_Webinar_Lonza.pdf
- Rozman, K. K., & Doull, J. (2001). Paracelsus , Haber and Arndt. *Toxicology - Elsevier Science Ireland Ltd.*, 160(1-3), 191–196. doi:10.1016/S0300-483X(00)00447-9
- Samson, I. (2015). Considerations for personal protective equipment when handling cytotoxic drugs. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/considerations-personal-protective-equipment-when-handling-cytotoxic-drugs>
- Sandle, T. (2014). People in Cleanrooms : Understanding and Monitoring the Personnel Factor. *IVT Network Institute of Validation Technology*. Disponível em <http://www.ivtnetwork.com/article/people-cleanrooms-understanding-and-monitoring-personnel-factor>
- Satinder, K., & Shashikant, P. (2012). A Review on Concept of Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(7), 17–19. Disponível em http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/1205_pdf.pdf

- Schoeters, K. (2014). Continuous Granulation : A Case Study. *Market Specific Applications*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.gea.com/global/en/stories/continuous-granulation.jsp>
- Schwartz, C. (1995). A semiquantitative method for selection of safety factors in establishing OELs for pharmaceutical compounds, *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 1(5), 527-543. doi: 10.1080/10807039509380044
- Shanley, A. (2015). Handling HPAPIs : Do Your CMOs Have the Right Stuff? *Pharmaceutical Technology*, 39(17), 18–22. Disponível em <http://www.pharmtech.com/handling-hpapis-do-your-cmos-have-right-stuff>
- Shrader, C., & Wong, A. (2012a). A Lifecycle Approach to Optimizing Cleaning Systems. *Pharmaceutical Technology*, 36(12). Disponível em <http://www.pharmtech.com/lifecycle-approach-optimizing-cleaning-systems?id=&sk=&date=&pageID=2>
- Shrader, C., & Wong, A. (2012b). Designing a Clean in Place System. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/designing-clean-place-system>
- Shruthi, P. (2012). A holistic view of the HPAPI opportunity. *Express Pharma*. [Consultado a 08 de Agosto de 2015], disponível em <http://archivepharma.financialexpress.com/sections/management/670-a-holistic-view-of-the-hpapi-opportunity>
- Siew, A. (2014). Micronization as a Bioavailability Enhancement Tool. *Pharmaceutical Technology*. Disponível em <http://www.pharmtech.com/micronization-bioavailability-enhancement-tool>
- Sigma-Aldrich. (2013). SAFC ® Invests in Commercial - Scale ADC Conjugation Manufacturing and Services ; Expands HPAPI Manufacturing and Storage Capacity. *PR Newswire*. [Consultado a 26 de Setembro de 2015], disponível em <http://www.prnewswire.com/news-releases/safc-invests-in-commercial-scale-adc-conjugation-manufacturing-and-services-expands-hpapi-manufacturing-and-storage-capacity-227644681.html>

- Singh, M., Hemant, K., Ram, M., & Shivakumar, H. (2010). Microencapsulation : A promising technique for controlled drug delivery. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 65–77. PMID: PMC3093624
- Stahl, H. (2010). *Comparing Granulation Methods. Oral Solid Dosage Processing - Granulation* (pp. 1–10). Hürth. Disponível em http://www.gea.com/global/en/binaries/GEA_Pharma_-_Granulation-Methods_-_ART_-_GBpdf_tcm11-16923.pdf
- Struck, S.; Schmidt, U.; Gruening, B.; Jaeger, I.; Hossbach, J.; Preissner, R. (2008). Toxicity vs Potency: Elucidation of Toxicity Properties Discriminating Between Toxins, Drugs, and Natural Compounds. *International Conference on Genome Informatics*, 20, 231–242. PMID 19425137
- Sun, Z., Ya, N., Adams, R., & Fang, F. (2010). Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective. *American Pharmaceutical Review*. Disponível em <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/36779-Particle-Size-Specifications-for-Solid-Oral-Dosage-Forms-A-Regulatory-Perspective/>
- Supriya, P., Rajni, B., & Rana, A. (2012). Pelletization Techniques: A Literature Review. *International Research Journal of Pharmacy*, 3(3), 43–47. Disponível em http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/900_pdf.pdf
- Telstar. (2013). Contained Transfer Systems. *Telstar Life Science Solutions*. [Consultado a 20 de Setembro de 2015], disponível em [http://www.telstar-lifesciences.com/Technologies/Containment %26amp%3B Barrier Systems/Isolators/Contained Transfer Systems.htm](http://www.telstar-lifesciences.com/Technologies/Containment%26amp%3BBarrier%20Systems/Isolators/ContainedTransferSystems.htm)
- Terra Universal. (2015). FS209E and ISO Cleanroom Standards. *Federal and ISO Cleanroom Standards*. [Consultado a 16 de Setembro de 2015], disponível em http://www.terrauniversal.com/file_library/federalcleanroomstandards_010412164241.pdf
- Thayer, A. M. (2008). Chemical & Engineering News Cover Story Synthesizing highly potent compounds is a lucrative and growing niche for custom chemical manufacturers. *Chemical & Engineering News*, 86(24), 17–27. Disponível em <https://pubs.acs.org/cen/coverstory/86/8624cover.html>

- Thejaswi, N., Srinivas, P., Mamidi, S., & Shah, S. (2013). Preparation and Characterization of Gosarelin Acetate Loaded Microspheres. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 184–189. Disponível em <http://www.ijppsjournal.com/Vol5Suppl1/6324.pdf>
- Tiwari, S., & Verma, P. (2011). Microencapsulation technique by solvent evaporation method (Study of effect of process variables). *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2(8), 998–1005. Disponível em [http://www.ijplsjournal.com/issues/PDF files/aug 2011/10.pdf](http://www.ijplsjournal.com/issues/PDF%20files/aug%202011/10.pdf)
- Topping, M. (2001). Occupational Exposure Limits For Chemicals. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 138–144. Disponível em <http://oem.bmj.com/content/58/2/138.full.pdf>
- Transparency Market Research. (2012). High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs) Market - Global Industry Analysis, Size, Growth, Share And Forecast 2012 - 2018. [Consultado a 10 de Agosto de 2015], disponível em <http://www.transparencymarketresearch.com/high-potency-active-pharmaceutical-Ingredients-market.html>
- Venet, M. (2010). Handling HPAPIs. *Pharmaceutical Technology*, 22(9). Disponível em <http://www.pharmtech.com/handling-hpapis>
- Walsh, A., Ovais, M., Altmann, T., & Sargent, E. (2013, Novembro). Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Cleaning Agents. *Pharmaceutical Engineering*, 33(6), 1–11. Disponível em http://web.stevens.edu/ses/documents/fileadmin/documents/pdf/Cleaning_Validation_for_the_21st_Century-Acceptance_Limits_for_Cleaning_Agents.pdf
- Wedel, T., Ohrem, L., & Ognibene, R. (2012). Obtaining Stable Homogenous Mixtures with Micronized API's. *Pharmaceutical Technology*, 36(10). Disponível em <http://www.pharmtech.com/obtaining-stable-homogenous-mixtures-micronized-apis?id=&pageID=1&sk=&date>
- Wesley, N. (2010). CMO cleanroom challenges. *Pharmaceutical Technology*, 1–2. Disponível em <http://www.pharmtech.com/cmo-cleanroom-challenges>
- WHO. (2010). *Annex 3 - WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances* (pp. 192–208). Disponível em

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPPharmaceuticalProductsContainingHazardousSubstancesTRS957Annex3.pdf

- Whyte, W. (2010). *Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation* (2ª Edição). Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- Williams, C., & Carnahan, H. (2013). Development and validation of tools for assessing use of personal protective equipment in health care. *American Journal of Infection Control*, 41(1), 28–32. doi:10.1016/j.ajic.2012.01.027
- Wooge, C. (2014). Process Challenges of Antibody – Drug Conjugates. *BioProcess International*. Disponível em <http://www.bioprocessintl.com/manufacturing/antibody-non-antibody/process-challenges-of-antibodydrug-conjugates/>
- Xu, T. (2003). *Efficient Airflow Design for Cleanrooms Improves Business Bottom Lines. ESTECH 2003: The 49th Annual Technical Meeting of the IEST* (pp. 1–9). California. Disponível em <http://www.osti.gov/scitech/servlets/purl/842509>
- Yaeger, S. (n.d.). Innovative Milling and Micronization Techniques for the Pharmaceutical Industry. *Hosokawa Micron Powder Systems*. [Consultado a 20 de Outubr de 2015], disponível em <http://www.hmicronpowder.com/brochures-and-videos/article/innovative-milling-and-micronization-techniques-for-the-pharmaceutical-industry>
- Zheng, J. (2009). *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products* (p. 432). New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd.