



Farmácia Estádio



OWL  
PHARMA CONSULTING

João Diogo Basso da Silva Torres

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.<sup>a</sup> Ana Isabel Costa Neves Rebelo, do Dr. Ricardo Manuel Simões Andrade, e do Professor Doutor João José Martins Simões de Sousa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

setembro de 2017

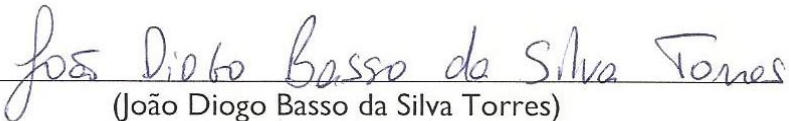


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Diogo Basso da Silva Torres, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012143320, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 01 de setembro de 2017,

  
(João Diogo Basso da Silva Torres)

## **AGRADECIMENTOS**

Decorridos os últimos dezassete anos, que compõem o meu percurso académico, tenho a consciência que faltarão muitos agradecimentos. Desde já, as minhas sinceras desculpas.

Em primeiro, expresso aqui o meu maior obrigado aos meus pais e irmãos, pois são eles a razão do meu nascimento, e a minha maior força.

À minha família adotada, avó, tias e tio, obrigado pelo apoio diário ao longo de tantos anos.

À restante família, avô, tios e primos, ainda que muitas vezes estejam longe, sei que diariamente me acompanham. Obrigado.

Aos meus rapazes, Santiago, Carlos e Bruno, obrigado pelo apoio, e principalmente pela paciência.

Às minhas amigas e agora colegas, obrigado pela companhia e suporte ao longo destes cinco anos, que ao vosso lado passaram demasiado depressa.

À Dra. Ana Rebelo, Dr. Ricardo Andrade e Dr. César Gonçalves, obrigado por me receberem e possibilitarem a concretização desta minha última etapa académica.

Aos colaboradores da Farmácia Estádio e da Owlpharma Consulting, Lda., obrigado pela amizade, sabedoria, profissionalismo e orientação ao longo destes sete meses.

Ao Luís e à Elodie, um especial obrigado pela companhia, apoio incondicional, e pelas memórias felizes que guardo convosco.

Ao Professor Doutor João José Sousa, por ser um exemplo como docente, e pela sua disponibilidade constante para com os seus alunos, um obrigado.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes, um enorme obrigado pela transmissão de valores, pela exigência e pela partilha de conhecimento.

*O presente Documento encontra-se dividido e compreende as seguintes partes:*

I.	Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	5
II.	Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância	28
III.	Monografia intitulada “ <i>Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies</i> ”	44

João Diogo Basso da Silva Torres

# Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela  
Dr.<sup>a</sup> Ana Isabel Costa Neves Rebelo e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**ÍNDICE**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>ANÁLISE SWOT</b>	<b>9</b>
<b>PONTOS FORTES</b>	<b>9</b>
Certificação ISO 9001 e Manual de Acolhimento e Integração	9
Multidisciplinariedade e Componente Teórica do MICF	9
Auxílio imediato quando necessário	10
Organização e Metodologia - Kaizen	10
Comunicação de Informação da Farmácia	11
Gabinete de Utente	11
Sifarma 2000®	11
Bata verde	12
Instituições	12
Cosmética	12
Homeopatia e Fitoterapia	13
<b>PONTOS FRACOS</b>	<b>13</b>
Saúde e objetivos individuais	13
Entrega de medicamentos ao domicílio	14
Produtos encomendados/gestão de <i>stocks</i>	14
Preparação de medicamentos manipulados	14
<b>OPORTUNIDADES</b>	<b>15</b>
Formações	15
Falta de conhecimento científico dos utentes	15
Prescrição por DCI	16
<b>AMEAÇAS</b>	<b>16</b>
Informação consolidada e Componente Prática do MICF	16
Prescrição e procura de produtos esgotados/descontinuados	17
Bata verde	18
<b>APLICAÇÃO DE CONHECIMENTOS</b>	<b>18</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>23</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>25</b>
ANEXO I – Ficha de preparação de um manipulado	25
ANEXO II – Formações externas mais relevantes	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>ANF</b>	Associação Nacional das Farmácias
<b>APCER</b>	Associação Portuguesa de Certificação
<b>CEDIME</b>	Centro de Informação do Medicamento
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DPOC</b>	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
<b>IVA</b>	Imposto sobre o Valor Acrescentado
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>NP EN ISO</b>	Norma Portuguesa/Europeia da Organização Internacional de Normalização
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>SGQ</b>	Sistema de Gestão de Qualidade
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

## INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária surge como um estabelecimento fundamental de promoção da saúde pública e prevenção da doença, uma vez que é um local de cedência de medicamentos, substâncias medicamentosas, dispositivos médicos, medicamentos e produtos veterinários e homeopáticos, suplementos alimentares, artigos de puericultura, e de produtos naturais, fitoterapêuticos, cosméticos, de higiene corporal, de alimentação especial e de conforto.<sup>1,2</sup>

O farmacêutico tem, como principal responsabilidade, privilegiar a saúde e o bem estar do doente e dos restantes cidadãos e, apesar da tendência crescente para a comercialização e banalização do setor em detrimento de uma visão orientada para a saúde, ainda se destaca pela educação dos utentes e prestação de serviços. Desta forma, é o profissional responsável por exaltar a importância do uso racional e responsável do medicamento, e pela aposta na adesão à terapêutica, contribuindo assim para um tratamento com eficácia, qualidade e segurança.<sup>3</sup>

A necessidade constante de melhoria, juntamente com o crescimento do rigor exigido ao farmacêutico, torna a farmácia um local moderno, cientificamente atualizado e com capacidade de resposta às principais deficiências da população em geral. O farmacêutico está apto a prestar todos os esclarecimentos e aconselhamentos relativos ao medicamento, selecionando o fármaco mais adequado em situações de automedicação e indicação farmacêutica, o que permite reduzir a prevalência de reações adversas, interações medicamentosas e efeitos secundários como resultado de sobredosagens, e a ineficácia da terapêutica devido à baixa adesão pelo utente.<sup>4</sup>

O Serviço Nacional de Saúde, com a imposição de taxas moderadoras avultadas e um tempo de espera largamente superior à duração da consulta médica, afastou os doentes dos centros de saúde nos casos autolimitados, e tornou o farmacêutico um profissional frequentemente solicitado a intervir ativamente na melhoria do estado de saúde do doente.<sup>5,6</sup>

Em 2015 escolhi a Farmácia Estádio para realizar um estágio de verão, promovido pela Universidade de Coimbra, tendo em conta a localização e a dimensão física das instalações, o que permitiu prever um elevado movimento de utentes e conseqüentemente um potencial de aprendizagem superior ao da generalidade das restantes farmácias de Coimbra. Por forma a concluir o meu percurso académico, regresssei em janeiro de 2017 à farmácia que me ensinou o que é ser farmacêutico comunitário. A análise SWOT do presente relatório visa avaliar o meu estágio curricular na Farmácia Estádio, iniciado dia 09 de janeiro de 2017 e terminado dia 21 de abril, do mesmo ano, com a duração de 652h, sob orientação da Dr.<sup>a</sup> Ana Isabel Costa Neves Rebelo.



## **ANÁLISE SWOT**

### **PONTOS FORTES**

#### **Certificação ISO 9001 e Manual de Acolhimento e Integração**

A Farmácia Estádio foi uma das primeiras farmácias a implementar e a manter um Sistema de Gestão de Qualidade de acordo com a norma NP EN ISO 9001:2015 e o referencial Boas Práticas de Farmácia, sendo certificada pela APCER.<sup>7</sup> A adoção do SGQ permite não só a melhoria do desempenho da farmácia para os clientes, mas também para os estagiários e para a equipa. A procura contínua pela melhoria nos serviços prestados e a adoção de procedimentos escritos tornam o trabalho diário mais seguro, organizado e com uma garantia de que é bem realizado.

No momento em que cheguei à farmácia, foi-me dada uma cópia do Manual de Acolhimento e Integração, um documento que reúne diversas informações como a apresentação da farmácia, a sua evolução histórica, o seu organograma e distribuição hierárquica dos diferentes colaboradores, o seu funcionamento, entre outros. Neste documento, realizado sob a alçada do SGQ, está também descrito o Plano de Estágio, isto é, o meu percurso previsto, enquanto estagiário, sendo destacada a importância das formações internas e externas durante o estágio.

O Plano de Estágio foi elaborado tendo em conta os requisitos exigidos pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra<sup>7</sup>, e garantiu-me um estágio curricular assente na qualidade e que, seguindo uma abordagem lógica, abrangeu todas as áreas, dentro da farmácia comunitária.

#### **Multidisciplinariedade e Componente Teórica do MICF**

O MICF surge com um plano de estudos extremamente rico e multidisciplinar, fornecendo uma elevada quantidade de informação e expondo uma visão alargada da atividade do farmacêutico. Ao longo do estágio, fui confrontado com diversas situações para as quais os estagiários não têm maturidade psicológica, e que requerem uma destreza que somente a experiência propicia. No entanto, o MICF apresenta uma forte componente teórica, particularmente, e no que diz respeito a este estágio, em Farmacologia e em Tecnologia Farmacêutica. O conhecimento em Farmacologia é essencial para compreender uma receita médica e o estado fisiopatológico do utente, pois permitiu-me identificar a doença e partilhar conhecimento em relação à substância ativa, nomeadamente, sobre a ação do medicamento e sobre o possível impacto negativo que pode ter no utente. Por outro lado, a Tecnologia

Farmacêutica permitiu-me conhecer os aspetos técnicos do medicamento, prever a sua estabilidade e alertar para um uso com segurança. O MICF foi uma ferramenta fundamental na transmissão de conhecimento sobre o medicamento, auxiliando-me de forma crítica para compreender as situações que me eram apresentadas e responder de uma forma mais correta e confiante.

### **Auxílio imediato quando necessário**

Durante o meu estágio, a postura da Farmácia Estádio foi sempre de ajuda e apoio. A inclusão, com sucesso, num grupo de trabalho só se verifica caso ambas as partes trabalhem em conjunto para os mesmos objetivos. A partir do momento em que iniciei o estágio, foi-me dada liberdade para procurar auxílio, de forma consciente, sempre que necessário. Cada colaborador tem um papel e responsabilidades bem definidos, fundindo-se numa equipa profissional e com sucesso. Ao longo do estágio, foram-me indicadas novas funções e dada cada vez mais autonomia nas já existentes, permitindo o desenvolvimento das minhas capacidades individuais e de resolução de problemas. A atividade de dispensa de medicamentos e o contacto de forma mais próxima com os utentes é um momento de grande ansiedade e insegurança, pelo que ter uma equipa de profissionais dispostos a intervir sempre que necessitei foi fundamental para ganhar confiança e destreza durante todo o período em que permaneci ao balcão. Acredito e defendo que uma farmácia não existe pelos medicamentos e produtos que apresenta para vender, mas sim pela competência, profissionalismo, e simpatia das pessoas que nela trabalham.

### **Organização e Metodologia - Kaizen**

A política *Kaizen*, 'Mudança para Melhor', surgiu nos anos 80 do séc. XX às mãos do nipónico Masaaki Imai, e é uma prática de melhoria contínua. Baseia-se em vários princípios orientadores, entre os quais, a existência de processos consistentes que conduzam a resultados desejados, a comunicação de dados entre a equipa, o trabalho em equipa, e a toma de medidas para conter e corrigir problemas. Envolve a equipa toda, incluindo os estagiários, e promove pequenas mudanças que visam alcançar grandes resultados.<sup>8</sup> Durante o período do estágio foram conduzidas, frequentemente, reuniões entre a equipa, onde se analisaram, não só, indicadores permanentes de qualidade, incluindo o valor diário de vendas de IVA a 23%, a faturação diária e a prestação da equipa no programa Saúde das Farmácias Portuguesas, como também indicadores temporários, como a existência de promoções, datas comemorativas e a indicação de produtos sem consumo para escoar. A política *Kaizen* permite uma maior organização, motivação e produtividade da equipa e conseqüentemente, do estágio.

## **Comunicação de Informação da Farmácia**

A partir do momento em que fui recebido na farmácia, tornei-me um colaborador. A partilha de informação entre todos os colaboradores é fomentada na Farmácia Estádio, e dá lugar à partilha de ideias e sugestões de melhoria, as quais permitem detetar falhas e solucionar problemas. É depositada confiança em todos os colaboradores na divulgação de informação relacionada com a farmácia, confiança essa que me acompanhou durante meses e que me fez sentir tratado com respeito e numa relação de igual para igual.

## **Gabinete de Utente**

A Farmácia Estádio dispõe de três gabinetes de utente, dois deles completamente funcionais. O gabinete de utente é um espaço requerido por lei<sup>9</sup>, no qual são fornecidos serviços farmacêuticos como a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e da pressão arterial. É naturalmente um local de grande privacidade, onde o farmacêutico pode comunicar mais atentamente e participar ativamente na qualidade de vida do utente, sem ser distraído pela movimentação e desordem inerente à zona de atendimento.

Na Farmácia Estádio, o gabinete de utente é supervisionado por um farmacêutico, mas é-nos dada prioridade e oportunidade para o usar, tendo-se tornado um local propício à melhoria da comunicação com o utente e à aplicação de conhecimentos. A privacidade oferecida pelo gabinete estimula a curiosidade do utente, e permite que este fale abertamente com o farmacêutico e exponha as suas dúvidas, fomentando a divulgação de conhecimento farmacológico e, em grande parte, de medidas não farmacológicas no controlo das principais patologias crónicas da sociedade.

## **Sifarma 2000<sup>®</sup>**

O Sifarma 2000<sup>®</sup>, desenvolvido pela Glintt, é o programa de gestão e atendimento farmacêutico mais prevalente em Portugal, sendo utilizado por nove em cada dez farmácias.<sup>10</sup>

O *software* permite gerir e controlar *stocks* mínimos e máximos, prazos de validade, vendas médias, gerar encomendas instantâneas e diárias diretamente aos armazenistas de forma rápida e em tempo útil, proporciona um atendimento fluido, e um suporte científico extremamente pertinente, de qualidade e facilmente alcançável. O CEDIME, pertencente à ANF, é o órgão responsável pela informação científica atualizada que o Sifarma 2000<sup>®</sup> divulga. Outros softwares de gestão e atendimento como, por exemplo, o Whinphar<sup>®</sup>, não disponibilizam informação científica ao operador, pelo que o Sifarma 2000<sup>®</sup> se mostrou uma grande ferramenta de ensino e de suporte, principalmente quando comecei a interagir com o utente e a dispensar medicamentos. No entanto, também apresenta limitações, das quais se

destacam a não participação de medicamentos manipulados prescritos em receita eletrónica desmaterializada, uma vez que a receita é reencaminhada para um organismo diferente do 47-SNS-M, e o impedimento da cedência de um medicamento com PVP igual ao do medicamento prescrito, mediante a ativação da “exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”.<sup>11</sup> Tais situações obrigam-nos a pedir novas receitas ao utente ou a encomendar um medicamento dispensável segundo a receita, originando, por vezes, situações de desconforto e descontentamento com as quais, devido à falta de experiência, não estamos habituados a confrontar.

### **Bata verde**

Os estagiários encontram-se visivelmente diferenciados dos restantes colaboradores da farmácia, uma vez que usam uma bata verde, e não branca. Trata-se de uma medida de defesa e proteção para a farmácia, mas principalmente, para os estagiários. Vestir uma bata verde e ser identificado como estagiário promove uma atitude mais compreensiva e paciente nos utentes, que reconhecem a pouca experiência que possuímos durante o atendimento. Esta tolerância e carinho por parte da generalidade dos utentes mostrou-se importante na construção da minha relação com os mesmos, fornecendo-me uma maior segurança e conforto durante a atividade na zona de atendimento.

### **Instituições**

A Farmácia Estádio é responsável pelo fornecimento de produtos farmacêuticos a diversas instituições sociais e geriátricas, garantindo a necessidade de muitos utentes, tendencialmente idosos e polimedicados. Um elevado fluxo de medicamentos é desviado para estes utentes, sendo a seleção dos medicamentos prescritos uma das primeiras tarefas que tive a oportunidade de realizar. A seleção dos medicamentos de acordo com as receitas médicas ou requisições tornou-se uma tarefa extremamente útil para agilizar o meu posterior atendimento ao balcão, permitindo-me um conhecimento mais pormenorizado sobre a dispensa mediante receita médica, nomes comerciais e correspondentes fármacos, formas farmacêuticas e doses mais utilizadas na terapêutica crónica da população idosa, por exemplo, anti-hipertensores, anti-diabéticos orais e insulinas, analgésicos e antipiréticos, antidepressivos, e antidiabéticos.

### **Cosmética**

A Farmácia Estádio está inserida numa zona estratégica da cidade de Coimbra, apresentando uma ampla gama de cosmética, superior à de outras farmácias, por forma a

responder às necessidades dos utentes. A aposta na cosmética requiere uma entrega de todos os colaboradores, e um elevado conhecimento sobre os produtos. A formação académica não consegue, naturalmente, transmitir aos alunos conhecimentos específicos sobre as variadas marcas e produtos cosméticos mais comuns em farmácia comunitária. Por ser uma área de destaque, e ter uma variada oferta, fui confrontado com a necessidade de aprender mais. Desta forma, a Farmácia Estádio mostrou-se disponível, ao longo de todo o estágio, para me transmitir conhecimentos nesta área, diferenciando-me em relação a outros colegas.

### **Homeopatia e Fitoterapia**

A alopatia tem vindo a perder destaque na população portuguesa, uma vez que os utentes a associam a uma terapêutica mais química, menos natural, e com maiores riscos para a saúde. Desta forma, muitos utentes tendem a escolher a medicina alternativa, a homeopatia, e a fitoterapia para resolver as suas questões de saúde. No MICEF, somos desafiados a conhecer inúmeras plantas medicinais, as suas funções no organismo, principais constituintes, efeitos secundários e contraindicações, mas raramente nos é dada informação acerca dos produtos e nomes comerciais dos produtos no mercado. A Farmácia Estádio teve em consideração o crescimento da homeopatia e da fitoterapia, e apresenta uma oferta forte e diversificada nestas áreas. Enquanto estagiário, foi-me dada a oportunidade de contactar com estes produtos, ampliando o meu conhecimento e otimizando o meu aconselhamento ao balcão.

### **PONTOS FRACOS**

#### **Saúde e objetivos individuais**

O Cartão Saúde, substituto do Cartão Farmácias Portuguesas, é um programa gratuito promovido pela ANF de forma a fidelizar os utentes às farmácias, pois oferece promoções e descontos aos seus aderentes. Ao reunir um certo número de pontos, consoante o montante das compras realizadas, o aderente troca-os por produtos do catálogo ou por um desconto monetário. Este serviço apresenta um elevado impacto económico para a farmácia, uma vez que para ter retorno monetário, existem alguns objetivos mensais que têm de ser cumpridos, nomeadamente, a taxa de utilização do cartão, e a diferença entre os pontos atribuídos e os pontos retirados aos cartões. O SGQ definiu assim alguns objetivos para a farmácia e para cada colaborador, monitorizados constantemente no quadro *Kaizen*. A necessidade de rebater o maior número de pontos possível e a vontade em não prejudicar economicamente a farmácia foram a maior causa de nervosismo e ansiedade durante os meus atendimentos. A adesão a

este programa, quando bem explorado, é uma boa aposta para uma farmácia, mas mostrou-se ser o maior ponto fraco do meu estágio.

### **Entrega de medicamentos ao domicílio**

A Farmácia Estádio, a par da dispensa de medicamentos a instituições, é responsável pela sua entrega diária ou mensal. O mesmo se verifica para alguns utentes cuja mobilidade os impede ou dificulta a sua deslocação à farmácia, bem como em certos casos em que o produto pretendido não se encontra disponível na farmácia, assumindo esta o compromisso de o entregar logo que o possua. Este serviço é assegurado exclusivamente pelo pessoal da farmácia, tal como é requerido legalmente<sup>12</sup>, possuindo a farmácia um veículo próprio para esse efeito. Um pouco ao longo de todo o estágio e particularmente numa fase mais precoce deste, isto é, quando ainda não contactava com os utentes no momento da dispensa de medicamentos, foi-me pedida frequentemente a realização deste serviço o que, apesar de necessário, não contribuiu significativamente para a minha aprendizagem durante o estágio.

### **Produtos encomendados/gestão de stocks**

A Farmácia Estádio pertence ao grupo Mais Farmácia, um grupo de mais de uma centena de farmácias, criado em 2011, e que pretende maximizar o potencial de vendas de cada farmácia associada centralizando atividades, como a compra, a negociação, e a prestação de serviços. Este grupo possui protocolos com diversos laboratórios e armazenistas, de forma a proporcionar melhores condições de compra de determinados produtos. No entanto, o pedido destes medicamentos, maioritariamente MNSRM, reflete-se num período de entrega de 2 dias úteis e, existindo uma falta de otimização de alguns stocks, foi por vezes necessário pedir ao utente para voltar mais tarde, de forma a permitir a receção da encomenda pendente ou o pedido e receção de uma nova encomenda para outro fornecedor, causando, por vezes, algum desconforto e descontentamento. Tendo em conta o SQG, tentei sempre otimizar os stocks utilizando o documento criado para este efeito, justificando a necessidade de ter alguns produtos em maior quantidade na farmácia por se escoarem mais facilmente, e terem um prazo de entrega mais demorado.

### **Preparação de medicamentos manipulados**

A Farmácia Estádio recebe frequentemente pedidos de medicamentos manipulados, sendo responsável pela produção diária de soluções e suspensões orais, e de medicamentos para uso tópico. A produção destes medicamentos, cuja qualidade e segurança é assegurada pelo farmacêutico, é rigorosamente controlada<sup>13,14</sup> e possibilita o tratamento de patologias

sempre que não existe um medicamento equivalente no mercado. Apesar de estar descrito no Plano de Estágio, a preparação de manipulados é uma atividade com a qual pouco contactei, exceção feita para o medicamento manipulado cuja folha de preparação se encontra no Anexo I. O meu contacto com o laboratório da farmácia foi, assim, reduzido e dedicado à observação da preparação de manipulados por um farmacêutico, e quase exclusivamente à reconstituição de medicamentos extemporâneos durante o atendimento.

## **OPORTUNIDADES**

### **Formações**

De acordo com um dos pressupostos da Política da Qualidade da Farmácia, é estimulado o aperfeiçoamento e desenvolvimento das nossas competências, enquanto colaboradores. A Farmácia Estádio recebe frequentemente delegados de diversos laboratórios que promovem pequenas formações, expondo e avaliando produtos existentes ou prontos a serem lançados no mercado. Estas sessões permitiram comparar e identificar as situações específicas para as quais certos produtos estão indicados, em detrimento de outros e esclarecer eventuais dúvidas relacionadas com os produtos apresentados revelando-se, ao balcão, um grande suporte para auxiliar o utente, aumentar a sua confiança no farmacêutico, e contribuir para a sua melhoria da qualidade de vida.

Particpei também em algumas formações externas, em conjunto com outros colaboradores de outras farmácias de Coimbra que se manifestaram igualmente importantes na maturação do meu conhecimento e desempenho no atendimento.

A participação frequente em diversas formações é uma oportunidade que sempre tentei agarrar e aproveitar, tendo a consciência de que são momentos altamente diferenciadores perante os meus colegas, e com um grande impacto no meu futuro. No Anexo II, podem ser consultadas as formações mais extensas às quais assisti durante o período do estágio.

### **Falta de conhecimento científico dos utentes**

Ao longo do meu contacto com os utentes, percebi que uma grande maioria, particularmente, os mais idosos, desconhece os efeitos benéficos e adversos que os medicamentos prescritos, e os efeitos adversos que os medicamentos indicados por nós ou tomados por autorrecriação causam no seu organismo. Outros têm dificuldades em utilizar dispositivos médicos, como os inaladores. A extrema diversidade de utentes e as lacunas científicas que apresentam (não estando diretamente relacionadas com o seu grau de escolaridade) foram uma oportunidade de aplicar os meus conhecimentos adquiridos ao longo

do MICF, e de mostrar a importância e relevância do farmacêutico na comunidade. Relembro-me de dois casos com duas utentes do sexo feminino, ambas idosas: uma, diabética, cujo medidor de glicémia foi alterado, apresentou extrema dificuldade em utilizar a nova caneta de punção, não sendo capaz de realizar as medidas com a frequência necessária. Recorreu à farmácia e eu, no gabinete do utente, expliquei passo a passo o modo de funcionamento da caneta, pedindo no fim à utente para efetuar uma medida da glicémia; a outra, diagnosticada com DPOC, apresentou dificuldades em utilizar o nebulizador, comprometendo a eficácia do medicamento. Também no gabinete de utente, lhe exemplifiquei a forma correta para utilizar o dispositivo e a posologia certa, uma vez que “duas nebulizações por dia” significava duas nebulizações seguidas, de 24 em 24 horas, e não uma de 12 em 12 horas.

### **Prescrição por DCI**

Após a publicação da Lei nº 11/2012, de 08 de março, e da Portaria nº 137-A/2012, de 11 de maio, na prescrição de medicamentos tornou-se obrigatória a inclusão da denominação comum internacional da substância ativa, da forma farmacêutica, da dosagem, da apresentação e da posologia, sendo reservada a prescrição por denominação comercial, marca, ou indicação do titular de AIM a situações específicas.<sup>11,15</sup> A alteração na legislação da prescrição médica promove o uso dos medicamentos genéricos, e oferece um direito de opção aos utentes, bem como uma palavra na gestão económica do seu tratamento.

Atendendo ao facto de a transmissão de conhecimento na faculdade ocorrer de acordo com o nome da substância ativa, a prescrição nestes modos teve um impacto enorme durante o meu estágio, quer durante o contacto com as instituições, quer durante o atendimento dos utentes. Ao ser confrontado, diretamente, com o nome da substância ativa, consegui identificar mais rapidamente o grupo terapêutico no qual se insere, pelo que a prescrição por DCI permitiu uma melhor e mais fácil interpretação das receitas, bem com uma agilidade nos meus atendimentos, e uma diminuição do tempo de resposta a questões colocadas pelos utentes.

### **AMEAÇAS**

#### **Informação consolidada e Componente Prática do MICF**

Ao chegar ao balcão e, apesar de ter caminhado de forma satisfatória ao longo do MICF, senti-me por vezes inseguro e incapaz de ajudar o utente e esclarecer algumas das suas dúvidas. Apesar do MICF ser um curso com uma forte componente teórica, apresenta alguma fraqueza no que diz respeito às necessidades práticas do farmacêutico comunitário. A farmácia



comunitária não é a área exclusiva de atividade do farmacêutico e, apesar de entender e concordar com a composição do plano de estudos na sua grande maioria, apercebi-me de alguma falta de informação consolidada em cosmética, medicamentos veterinários, produtos de puericultura e bucodentários que, ao longo do estágio, foi ultrapassada com o apoio da equipa da farmácia. Estas foram as áreas nas quais tive maior dificuldade e insegurança durante o aconselhamento, tendo sido necessário, numa fase mais precoce do estágio, recorrer de forma algo frequente aos restantes colaboradores presentes na área de atendimento.

Com os conhecimentos adquiridos durante o MICF, senti-me pouco preparado para aconselhar os produtos de cosmética existentes na farmácia, tendo sido inicialmente bastante dependente da equipa e necessitado de formação adicional. Parece-me, no entanto, difícil sermos confrontados em contexto de aula com as gamas e produtos de cosmética, tendo em conta a vasta e diferente oferta entre cada farmácia. A abordagem teórica dos produtos de veterinária não me parece estar relacionada, da forma mais indicada, com a atividade do farmacêutico comunitário. Em relação aos produtos de puericultura e bucodentários, estes não são abordados durante a aprendizagem comum do MICF, ficando reservados para uma disciplina opcional e mostraram-se de um interesse e pertinência diária durante o meu aconselhamento. Por fim, parece-me que faltou algum conhecimento prático em relação aos MNSRM existentes numa farmácia, atendendo às vantagens e desvantagens perante outros e às suas posologias, tendo, para isso, recorrido frequentemente à informação científica apresentada pelo Sifarma 2000®.

### **Prescrição e procura de produtos esgotados/descontinuados**

Ao longo do estágio, foi algo comum receber prescrições de medicamentos que se encontravam esgotados, ou nos fornecedores da farmácia, ou nos laboratórios, ou de medicamentos que atualmente já não são comercializados. Por vezes, os utentes mostravam a sua ansiedade e o seu desagrado perante a farmácia e perante mim, enquanto colaborador, por não lhes ser dispensado o medicamento prescrito. Em qualquer um dos casos, tentei auxiliar o utente ao fornecer alternativas ao tratamento (quando possível), referenciando-o novamente ao médico ou referindo outras farmácias de Coimbra. A situação mais frequente foi a prescrição de “Levotiroxina sódica, 0,1 mg, Comprimido, Blister – 60 unidade(s)” em utentes numa terapêutica crónica com Thyrax®, esgotado laboratorialmente durante meses e, por isso, inexistente na farmácia. Nestes casos, aconselhei os utentes a optar por um outro medicamento do mesmo grupo homogéneo, isto é, com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e via de administração<sup>16</sup>, tendo em conta o longo período de indisponibilidade do Thyrax®. Considerando tratar-se de um

medicamento de estreita margem terapêutica, alertei constantemente para o facto de, na existência de algum efeito secundário, consultarem o médico com urgência. A prescrição de produtos esgotados ou de produtos descontinuados, como consequência do *parallel trading*<sup>17</sup>, diminui a confiança na classe farmacêutica, tendo sido uma ameaça à minha atividade de dispensa. No entanto, apesar de alguns casos de desconfiança, permanece na memória a alegria e a gratidão dos utentes ao ser-lhes oferecida uma alternativa ao seu tratamento.

### **Bata verde**

Embora o uso da bata verde tenha sido uma grande vantagem para mim, verificaram-se situações pontuais nas quais os utentes demonstraram não querer ser atendidos por mim ou por outro estagiário, tendo receio da nossa pouca experiência e falta de conhecimentos cimentados. Neste sentido, a bata verde foi uma medida que ameaçou o meu desempenho ao balcão. Contudo, é uma estratégia cujas vantagens, para mim, ultrapassaram largamente esta discriminação esporádica.

## **APLICAÇÃO DE CONHECIMENTOS**

De uma forma geral, os utentes não estão preparados para compreender os medicamentos que lhe foram prescritos. Desta forma, o farmacêutico é responsável pela sua educação. Explicar o funcionamento do medicamento, referir os principais possíveis efeitos adversos e reforçar medidas não farmacológicas foi uma constante durante os meus atendimentos.

O contacto com os utentes expôs-me de forma diária a novos desafios. É impossível relembrá-los todos com o detalhe que merecem, ficando neste relatório três momentos (dois casos práticos e uma preparação individualizada da medicação) que me parecem pertinentes e que refletem um pouco da maturação da minha aprendizagem durante o estágio, bem como o impacto da atividade do farmacêutico na Comunidade.

### **Situação Clínica I**

Um utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, apresenta-se na farmácia visivelmente agitado, e com queixas de prurido e vermelhidão no corpo todo, que duram há cerca de 4 dias, causando um enorme desconforto. Indica que pensa ter sarna, tendo em conta os relatos e histórias de casos que ouviu dos amigos, e solicita Acarilbial<sup>®</sup>, um MNSRM indicado no tratamento da sarna.

### **Intervenção Farmacêutica**

Iniciei a abordagem da situação pedindo ao utente que me mostrasse uma zona do corpo afetada. O seu braço apresentava-se inflamado e vermelho, mas sem as lesões vesiculares típicas causadas pela sarna. Segundo ele, o resto do corpo refletia os mesmos sinais. Questionei-o se sentia uma intensificação do prurido durante a noite e após tomar banho, tendo respondido negativamente. Referiu, no entanto, que pouco tempo após tomar banho, os sintomas se agravavam. Questionei-o, então, se tinha mudado recentemente de algum gel de banho, pergunta à qual respondeu afirmativamente, mas que o novo produto era de qualidade, uma vez que fora comprado numa farmácia. Expliquei ao utente que, apesar do surgimento recente de diversos casos de sarna em Coimbra, as lesões que apresentava, bem como os hábitos de prurido, e o uso de um novo produto de banho indicavam um caso de dermatite de contacto, alertando ainda para o facto que mesmo os produtos adquiridos numa farmácia podem causar alergia. Por forma a diminuir o prurido e tendo em conta a vasta superfície corporal lesionada, optei por um anti-histamínico de uso sistémico, em detrimento de um de aplicação tópica. A escolha recaiu sobre o Fenistil<sup>®</sup> Gotas Orais, solução que contém 1 mg/mL de dimetindeno, com uma toma de 30 gotas, 3 vezes por dia, num período máximo de 3 dias. Este está indicado no tratamento de reações alérgicas, incluindo dermatites. Por ser um anti-histamínico de primeira geração, alertei para o facto de poder causar sonolência. Aconselhei o uso do Creme Lavante e hipoalergénico da Uriage<sup>®</sup> durante o banho, pois permite uma boa limpeza e hidratação da pele, e pedi-lhe para não utilizar o gel de banho que tinha comprado. Por fim, aconselhei também o uso de um creme hidratante, tendo escolhido a loção de corpo AtopiControl da Eucerin<sup>®</sup>, de aplicação bidiária, formulada para hidratar, acalmar e reduzir a inflamação da pele.

### **Situação Clínica 2**

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, apresenta-se na farmácia referindo queixas de diarreia, flatulência e desconforto abdominal, que surgiram no dia anterior, sem motivo aparente. Adicionalmente, apresentava um ligeiro abcesso no antebraço direito, não tratado, que teria surgido 2 dias antes. A utente tinha ponderado ir a uma consulta médica, uma vez que o abcesso se mostrava purulento, mas devido à situação gastrointestinal, deslocou-se à farmácia em primeiro lugar.

### **Intervenção Farmacêutica**

Tendo em conta a situação, é necessário avaliar a existência de uma possível infeção gastrointestinal. Questionei a utente no sentido de identificar alguma alteração que pudesse

causar a diarreia, à qual a utente me respondeu que, além de não ter ingerido alimentos fora do comum ou num mal estado de conservação, não iniciou uma nova terapêutica recentemente. Após ter obtido uma resposta negativa à presença de febre, vômitos, ou sangue nas dejeções, cedi uma embalagem de Imodium Plus<sup>®</sup>, uma vez que contém 2 mg de loperamida e 125 mg de simeticone por comprimido. A loperamida, como agente obstipante, diminui o peristaltismo e aumenta a reabsorção de água. O simeticone é um silicone tensioativo que solubiliza os gases intestinais, intervindo na diminuição do meteorismo e do desconforto abdominal. Elucidei a utente quanto à posologia recomendada, nomeadamente, de 2 comprimidos iniciais, seguidos de 1 comprimido após cada dejeção, até um máximo de 4 por dia, no máximo, durante 2 dias.

Apesar dos inúmeros casos de diarreia que surgem na farmácia, é fundamental reforçar as medidas não farmacológicas no controlo desta patologia, destacando-se a hidratação e a reposição de eletrólitos.

No que diz respeito ao abcesso que a utente apresentava, a desinfeção da lesão e da área envolvente é fundamental. De entre os antissépticos que o mercado disponibiliza, a cloro-hexidina é aquele que melhores resultados tem mostrado, uma vez que não tem um impacto negativo na cicatrização cutânea. Juntamente com a dispensa de um desinfetante tópico e de compressas esterilizadas para a utente proceder à lavagem da ferida, e tendo em conta a limitação da infeção, cedi uma embalagem de Fucidine<sup>®</sup> creme, uma vez que contém ácido fusídico. Este antibiótico, ao ser utilizado de 8 em 8 horas, durante cerca de uma semana, é uma arma eficaz e segura no tratamento de infeções cutâneas de pequena extensão, causadas por estafilococos e/ou estreptococos.

### **Preparação Individualizada da Medicação**

O Sr. J. C. é um doente idoso, polimedicado que, de acordo com a sua ficha de acompanhamento, está diagnosticado com hipertensão arterial, asma, insuficiência cardíaca, Parkinson, gota, e perturbação de ansiedade social. O Sr. J. C. não apresenta independência e capacidades cognitivas suficientes para separar e tomar toda a medicação da forma correta.

Desta forma, desloca-se à farmácia diariamente, onde lhe é cedida, em embalagens compartimentadas, a medicação para o dia. Durante o estágio, tive diversas oportunidades de auxiliar na preparação individualizada da sua medicação, de acordo com a tabela descrita de seguida, o que me permitiu contactar de forma um pouco mais íntima com os fármacos apresentados. A separação da medicação para o Sr. J. C. é uma ferramenta essencial e imprescindível na manutenção da efetividade da terapêutica, e reflete o papel fundamental do farmacêutico no controlo diário das suas patologias.

Fármaco	Dosagem (mg)	Posologia				
		Pequeno Almoço	Almoço	Lanche	Jantar	Deitar
Alopurinol	300				I	
Biperideno	4		I			
Bisoprolol	5	I			I	
Digoxina <sup>(2)</sup>	0,125	I				
Enalapril	5	I			I	
Espironolactona	25		I			
Furosemida	40	I		1/2 <sup>(1)</sup>		
Levotiroxina	0,100	I (jejum) <sup>(1)</sup>				
Lorazepam	2,5	1/2	1/2		1/2	1/2
Omeprazol	20	I (jejum) <sup>(1)</sup>				
Pimozida	4	I			I	
Quetiapina	100					I
Tansulosina	0,4				I	
Teofilina	400					I
Varfarina	5				I <sup>(3)</sup>	

<sup>(1)</sup>Ao cuidado do utente;

<sup>(2)</sup>Não toma ao fim de semana;

<sup>(3)</sup>1 comprimido por dia, exceto ao sábado (3/4).

Tabela I – Posologia da medicação do Sr. J. C., utilizada como referência para a PIM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o meu estágio percebi a importância que o farmacêutico tem na sociedade. A população confia-nos a sua saúde e recorre à farmácia, pois sabe que este é um lugar onde se encontram profissionais de confiança que prestam serviços de qualidade.

Vi, diariamente, os meus conhecimentos desafiados com as mais variadas situações, tendo-me sido requerido um grande conhecimento científico, mas também uma humildade, honestidade e sensibilidade para entender quando a situação não era autolimitada, e a indicação farmacêutica mais correta era a referência ao médico.

Senti que evolui. Inicialmente, fui um estagiário dependente e pouco confiante nas minhas capacidades. No decorrer dos dias, com o auxílio da equipa, e com o contacto com os utentes, fui ganhando experiência, desenvolvi competências e ganhei conhecimentos. Cresci enquanto ser humano e (futuro) profissional de saúde; tornei-me mais autónomo, responsável, seguro e confiante nas tarefas que desempenhei, e nos aconselhamentos que prestei; melhorei as minhas capacidades de comunicação, e o meu trabalho em equipa. No fim do estágio, tinha uma grande autonomia, destreza e agilidade no contacto com os utentes, sentindo-me confortável e sem receio de enfrentar situações novas e desafiantes.

O farmacêutico é um eterno estudante, e será sempre necessário continuar a trabalhar arduamente para manter os resultados alcançados e ajudar, com sucesso, os utentes que todos os dias acreditam no nosso trabalho, dedicação e profissionalismo.

Após a conclusão do estágio, tornou-se visível que atualmente, ser farmacêutico exige um elevado nível de excelência e rigor técnico e científico, não negligenciando as competências éticas e pessoais. Este estágio representa o primeiro contacto com a vida profissional e com o utente, e ofereceu-me uma visão sobre o que é ser farmacêutico. Foi uma ferramenta de extrema importância na consolidação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo de quatro anos e meio, bem como na maturação das relações humanas, e do espírito de equipa e interajuda. É, para mim, uma prática essencial, imprescindível e, provavelmente, a melhor ferramenta que nos é dada para crescermos enquanto (futuros) farmacêuticos comunitários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Decreto-Lei n° 307/2007 de 31 de agosto do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 168 de 31 de agosto de 2007.
2. Decreto-Lei n° 171/2012 de 01 de agosto do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 148 de 01 de agosto de 2012.
3. Lei n° 131/2015 de 04 de setembro do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 173 de 04 de setembro de 2015.
4. FARIA, E. – **Farmácia Comunitária**. Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 09 de fevereiro de 2017]. Disponível em:  
[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909).
5. **Boas Práticas de Farmácia Comunitária – Norma específica sobre indicação farmacêutica**. [Acedido a 09 de fevereiro de 2017]. Disponível em:  
[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile1916.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1916.pdf).
6. GRUPO DAS BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA, GRUPO DO GUINCHO – **Linhas de Orientação – Indicação Farmacêutica**. [Acedido a 09 de fevereiro de 2017]. Disponível em: [http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind\\_Farmacutica.pdf](http://ofporto.org/upload/documentos/354791-Ind_Farmacutica.pdf).
7. PAIVA, A. – **Manual de Acolhimento e Integração**. 4ª Ed. Coimbra: Farmácia Estádio, 2016.
8. KAIZEN INSTITUTE – **O que é Kaizen?**. [Acedido a 12 de março de 2017]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>.
9. Deliberação n° 1502/2014 de 30 de julho do Ministério da Saúde, Diário da República, 2ª Série, n° 145 de 30 de julho de 2014.
10. GLINTT – **SIFARMA – Desenvolvido por e para Farmacêuticos. 90% das Farmácias em Portugal usam o SIFARMA**. [Acedido a 07 de abril de 2017]. Disponível em:  
<http://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>.
11. Lei n° 11/2012 de 08 de agosto de 2012 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 49 de 08 de agosto de 2012.
12. Portaria n° 1427/2007 de 02 de novembro de 2007 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 211 de 02 de novembro de 2007.
13. Decreto-Lei n° 95/2004 de 22 de abril de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n° 95 de 22 de abril de 2004.

14. Portaria nº 594/2004 de 02 de junho de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série de 02 de junho de 2004.
15. Portaria nº 137-A/2012 de 11 de maio de 2012 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, 1º Suplemento de 11 de maio de 2012.
16. Decreto-Lei nº 48-A/2010 de 13 de maio de 2010 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 93 de 12 de maio de 2010.
17. SILVEIRA, J. – **A verdade sobre os medicamentos “esgotados”**. Público, 51453 (2012), 52.



**ANEXOS****ANEXO I – Ficha de preparação de um manipulado (adaptado)**

Ficha de Preparação de  
Medicamentos Manipulados



Farmácia Estádio

\_\_\_\_\_  
(Carimbo da Farmácia)

**Medicamento:** Talco, Carbonato de Cálcio, Água Bidestilada, Roc Enydrial e Elocom \_\_\_\_\_

Teor em Substância(s) activa(s): 100g (mL ou unidades) contém \_\_\_\_\_ g (mL) de \_\_\_\_\_

Forma Farmacêutica: \_\_\_\_\_ Pomada \_\_\_\_\_

Data de Preparação \_\_\_\_\_

Número do Lote: \_\_\_\_\_ 1755 \_\_\_\_\_

Quantidade a preparar \_\_\_\_\_ 200mL \_\_\_\_\_

Matérias Primas	Nº do Lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100g (ou mL, ou unid)	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Operador	Supervisor
Talco	161589	Acofarma	Ph.Eur.8	1 g	2 g	2 g		
Carbonato de Cálcio	161087	Acofarma	Ph.Eur.8	1 g	2 g	2 g		
Água Bidestilada	160620	Acofarma	Ph.Eur.8	1 mL	2 mL	2 mL		
Roc Enydrial	1895V	J&J		1/2 unid	1 unid	1 unid		
Elocom creme	6RJDA73002	MSD		1/2 unid	1 unid	1 unid		

Preparação	Rubrica do Operador
1. Pesar as matérias primas.	
2. Juntar o talco e o carbonato de cálcio. Adicionar a água. Adicionar à mistura o Enydrial e o Elocom.	
3. Misturar com Unguator a 1000 rpm durante um minuto aumentando a velocidade durante cerca de 30 segundos.	
4. Rotular.	
5.	
6.	
7.	
8.	

ATD-IMP-10-01

**ANEXO II – Formações externas mais relevantes**








<b>Data</b>	<b>Formação</b>	<b>Duração</b>	<b>Responsável</b>
25/01/2017	 Linha Completa	3 horas	Cristina Henriques
13/02/2017	 Produtos	1,5 horas	Raquel Sousa
07/03/2017	 Linha Completa	1 hora	Ana Sofia Campos
09/03/2017	 FAMA – Infeções Vaginais	3 horas	Dr. Daniel Silva
14/03/2017	 Linha Completa	1 hora	Joana Espírito Santo
14/03/2017	 TheraPearl®	1 hora	Célia Canadas
12/04/2017	 Técnicas Inalatórias	1,5 horas	Dr. Ricardo Lima

Tabela 2 – Lista de formações externas mais relevantes.



João Diogo Basso da Silva Torres

# Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Dr. Ricardo Manuel Simões Andrade e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **ÍNDICE**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>30</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>31</b>
<b>ANÁLISE SWOT</b>	<b>32</b>
<b>PONTOS FORTES</b>	<b>32</b>
Equipa jovem e fortemente especializada	32
Acompanhamento constante	32
Diferenciação	32
Diversidade nas atividades executadas	33
Desenvolvimento de competências	34
<b>PONTOS FRACOS</b>	<b>35</b>
Duração do estágio	35
Intensidade de trabalho	35
Não acompanhamento de auditorias e formações prestadas	35
<b>OPORTUNIDADES</b>	<b>36</b>
Conhecimento prático de saídas profissionais	36
Atualização científica constante	36
Aproximação facilitada à realidade profissional	36
Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF	37
<b>AMEAÇAS</b>	<b>37</b>
Ensino académico limitado em áreas profissionais secundárias	37
Acesso ao mercado farmacêutico	37
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>39</b>
ANEXO I – FI utilizado em um Teste de Legibilidade (adaptado)	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>b-on</b>	Biblioteca do Conhecimento Online
<b>BPD</b>	Boas Práticas de Distribuição
<b>CE</b>	Comissão Europeia
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>GMP</b>	<i>Good Manufacturing Practices</i>
<b>ICH</b>	Conferência Internacional para Harmonização
<b>Infarmed, I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>IPN</b>	Instituto Pedro Nunes
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>Owlpharma</b>	Owlpharma – <i>Consulting</i> , Lda.
<b>PSUR</b>	<i>Periodic Safety Update Report</i>
<b>QOS</b>	<i>Quality Overall Summary</i>
<b>QRD</b>	<i>Working Group on Quality Review of Documents</i>
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>SGQ</b>	Sistema de Gestão de Qualidade
<b>SMUH – Alter</b>	Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano
<b>SWOT</b>	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

## **INTRODUÇÃO**

O farmacêutico já não é só o profissional responsável pelo desenvolvimento, preparação e dispensa dos medicamentos. Atualmente, entre outras atividades que integram a competência do farmacêutico, é também o responsável pelo registo, fabrico, controlo, armazenamento, conservação e distribuição dos medicamentos de uso humano e veterinário, e dos dispositivos médicos, assim como pelo acompanhamento, vigilância, informação e consulta dos mesmos junto de profissionais de saúde e de doentes, de forma a promover a sua correta utilização.<sup>1</sup> O medicamento é fundamental na qualidade de vida da população, e é um produto alvo de um controlo extremamente rigoroso, desde o início da sua conceção até ao fim da sua comercialização por parte de novas áreas da Farmácia – Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia da Qualidade. Os medicamentos, dispositivos médicos e cosméticos são constantemente monitorizados e avaliados quanto ao seu benefício/risco, e vêm então a sua eficácia, qualidade e segurança asseguradas, contribuindo positivamente na saúde e na qualidade de vida dos doentes.

Enquanto (futuro) farmacêutico, e por forma a ver as minhas qualificações reconhecidas no Espaço Europeu, é-me requerida a realização de um estágio curricular de seis meses numa farmácia comunitária ou hospitalar.<sup>2</sup> No entanto, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em colaboração com diversas entidades, oferece também uma diversidade de estágios curriculares de carácter opcional, e com uma duração de três meses a quem queira conhecer um pouco mais do mundo do medicamento. É determinante, enquanto aluno, ter conhecimento prático sobre as diversas áreas possíveis para um futuro emprego. Tal só é possível através da experiência e do contacto diário com os postos de trabalho. O meu interesse pela Indústria Farmacêutica, e pela qualidade e regulamentação do medicamento levou-me a escolher a Owlpharma para a realização deste estágio.

A Owlpharma é uma empresa de consultoria para o setor farmacêutico, e que tem sede na Incubadora do IPN, em Coimbra, um local onde as empresas recebem apoio e condições que facilitam o acesso ao sistema científico e tecnológico, e ao mercado nacional e internacional.<sup>3</sup> A Owlpharma, enquanto consultora, é especializada em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade, e possui uma rede alargada de clientes nacionais e internacionais, prestando serviços que englobam todo o ciclo de vida de medicamentos e dispositivos médicos, bem como de cosméticos e suplementos alimentares.<sup>4</sup> A análise SWOT do presente relatório visa avaliar o meu estágio curricular na Owlpharma, iniciado dia 02 de maio de 2017 e terminado dia 28 de julho, do mesmo ano, com a duração de 482h, sob orientação do Dr. Ricardo Manuel Simões Andrade.

## **ANÁLISE SWOT**

### **PONTOS FORTES**

#### **Equipa jovem e fortemente especializada**

A Owlpharma conta com uma equipa marcadamente jovem, competente, e com um grande nível de especialização nas áreas de atuação da empresa. A juventude dos colaboradores foi um fator que naturalmente me auxiliou na integração na equipa que, desde o início, me acolheu, e mostrou uma enorme vontade em ensinar-me. A competência e a especialização da equipa foram responsáveis por uma orientação que considero de sucesso, e um acompanhamento pautado por um profissionalismo e responsabilidade extremos nos serviços fornecidos.

#### **Acompanhamento constante**

O trabalho produzido pela Owlpharma e o conseqüente contacto com os clientes desenvolve um sentido de responsabilidade muito forte, pelo que o esclarecimento diário de dúvidas mostrou ser fundamental para a realização de um trabalho com sucesso. De facto, este pedido para questionar sempre que necessário facilitou não só a minha adaptação, como também a minha aprendizagem. Enquanto estagiário, o meu trabalho foi constantemente revisto, de forma a avaliar a sua coerência e qualidade antes de ser enviado aos clientes da empresa. A deteção de eventuais erros foi mais frequente no início do estágio, sendo política frequente a comunicação e explicação desses erros, tendo em vista a correção e a não repetição dos mesmos. Este acompanhamento de forma constante por todos os elementos da Owlpharma melhorou a qualidade do meu trabalho, e promoveu a minha evolução enquanto estagiário, tornando-me mais preparado para trabalhar no futuro nestas áreas de Farmácia.

#### **Diferenciação**

A realização de um estágio na Owlpharma é um ponto diferenciador na minha formação, pois além de ser opcional, transmite uma elevada carga de conhecimento não explorada no MIF. A permissão dada pela Faculdade para a realização de estágios de carácter curricular em áreas além da Farmácia Comunitária e Hospitalar é uma excelente oportunidade para conhecer a atividade do farmacêutico e para diferenciar os seus estudantes. De facto, ao longo de três meses, desenvolvi e adquiri conhecimentos práticos e teóricos em Assuntos Regulamentares, em Farmacovigilância e, devido à pesquisa semanal de literatura, em



Farmacologia, que me aproximam do mercado de trabalho, e que atribuem uma vantagem comparativa ao meu trabalho e percurso académico.

### **Diversidade nas atividades executadas**

A Owlpharma fornece serviços em três grandes áreas e, talvez devido ao facto de ser uma empresa pequena, mas em crescimento, é dada aos estagiários a oportunidade de trabalharmos em mais do que uma área. Ao longo dos três meses de estágio, realizei as mais variadas tarefas em Assuntos Regulatórios e Farmacovigilância. A realização do estágio permitiu-me adquirir um conhecimento multidisciplinar, bem como conhecer detalhadamente a atividade do farmacêutico nestes dois campos, auxiliando-me na minha futura entrada no mercado de trabalho.

No que diz respeito aos Assuntos Regulatórios:

- comparei diferentes versões de RCMs e FIs em português, em inglês e português, e vice-versa, de forma a avaliar a necessidade de atualizar os documentos nacionais, segundo os documentos aprovados internacionalmente/disponibilizados pelas autoridades competentes;
- formatei e traduzi FIs e RCMs de acordo com o *template* e indicações do QRD, que disponibiliza um documento oficial que visa harmonizar e padronizar estes documentos;<sup>5,6</sup>
- revi o *Artwork* de FIs e acondicionamentos primário e secundário, de medicamentos e dispositivos médicos, com o objetivo de verificar a conformidade com os requisitos dos titulares das AIMs;
- preparei e submeti eletronicamente Notificações (alterações de um elemento da rotulagem ou do FI não relacionado com o RCM)<sup>7</sup> e Alterações aos termos da AIM de diversos medicamentos, de acordo com a legislação nacional e internacional aplicável, no portal SMUH – Alter do Infarmed, I.P., após a redação de *cover letters*, formulários, e de toda a documentação requerida;<sup>7,8</sup>
- preparei e revi *dossiers* de AIM atualizando e convertendo a informação, quando necessário, para módulos no formato CTD (em particular, o módulo 2.3 - QOS (composto pelas secções 2.3.S, 2.3.P, 2.3.A e 2.3.R) e as secções 3.2.S.4 - Controlo da Substância Ativa, e 3.2.P.5 - Controlo do Produto Acabado);<sup>9,10</sup>
- auxiliei no processo de transferência de titularidade de uma AIM<sup>7</sup> de um medicamento registado por procedimento nacional;

- conduzi entrevistas de dois Testes de Legibilidade, que têm como objetivo avaliar se os FIs dos medicamentos, um dos quais adaptado e representado no Anexo I, se encontram claramente redigidos, e se são fácil e claramente interpretados pela população, de forma a permitir uma utilização com segurança;<sup>11</sup>
- redigi um *Bridging Report*, um relatório que permite a não realização de um Teste de Legibilidade completo, uma vez que possibilita a submissão de um FI com características semelhantes, nomeadamente, em conteúdo e *layout*, já aceites para um outro FI num Teste de Legibilidade.<sup>11,12</sup>

As principais tarefas realizadas na Farmacovigilância incluíram:

- a monitorização da literatura médica através da pesquisa semanal e mensal, nacional em revistas científicas portuguesas, e internacional na PubMed<sup>®</sup>, obrigatória para todos os titulares de AIM;<sup>13</sup>
- a pesquisa da literatura na PubMed<sup>®</sup> para a elaboração do Capítulo II (“Literatura”) de vários PSURs (relatórios periódicos submetidos pelos titulares de AIMS, que avaliam a relação benefício-risco dos medicamentos);<sup>14</sup>
- a contribuição para a redação da forma final do PSUR<sup>14</sup> de acordo com as datas requeridas pela EMA.

### **Desenvolvimento de competências**

O estágio na Owlpharma contribuiu de forma preponderante para um enorme desenvolvimento e maturação das minhas competências, destacando-se as competências linguísticas, bibliográficas e informáticas. Trabalhei de forma diária em inglês, pois é esta a língua mais difundida na Europa e na América. O uso e conhecimento do inglês é fundamental para interpretar *guidelines* e recomendações da CE, EMA, ICH, e do Infarmed, para reunir conhecimento apresentado em artigos científicos, e para comunicar com as Autoridades e clientes da empresa. A procura frequente de informação bibliográfica na PubMed<sup>®</sup> e, em menor extensão, na *b-on*, forneceu-me bases e procedimentos de pesquisa avançada que permitem uma enorme agilidade, organização, e economia de tempo e esforço nas futuras utilizações destas bases de dados. O uso de sistemas informáticos é fundamental na atualidade, pelo que o contacto permanente com o computador permitiu um aprofundamento do conhecimento das funcionalidades do Microsoft Word<sup>®</sup> e do Adobe Acrobat Reader<sup>®</sup>, bem como a aquisição de capacidades de utilização da plataforma SMUH - Alter. Este desenvolvimento de competências irá, certamente, contribuir para uma melhoria do meu desempenho em

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

situações profissionais no futuro, uma vez que me forneceu bases para realizar um trabalho com mais qualidade, e com um menor gasto de tempo.

## **PONTOS FRACOS**

### **Duração do estágio**

O estágio na Owlpharma teve a duração de três meses, o que se revelou insuficiente, tendo em conta a variedade de atividades e serviços prestados pela empresa. Não foi possível, em três meses, contactar com detalhe, todos os serviços realizados na empresa, ficando, nestes casos, um conhecimento mais fragilizado em algumas atividades. No entanto, torna-se difícil alargar a duração deste estágio opcional, tendo em conta os requisitos europeus e o calendário a cumprir por parte dos estudantes e da Faculdade. Embora o meu conhecimento em determinadas atividades não se tenha desenvolvido de forma completa, houve sempre uma aprendizagem constante sobre os serviços da empresa, pelo que o estágio, ainda que curto, foi uma ferramenta extraordinária na minha aquisição e maturação dos meus conhecimentos.

### **Intensidade de trabalho**

No início do estágio, a variedade e a intensidade de trabalho que realizei não se manteve uniforme, existindo períodos ligeiros e com uma carga de tarefas reduzida, alternados com períodos de grande trabalho e com prazos de entrega apertados, A Owlpharma, enquanto consultora, depende das necessidades dos seus clientes, pelo que os serviços requeridos à empresa e, conseqüentemente, a mim sofreram flutuações ao longo do tempo. É preciso saber aproveitar estas oportunidades da forma mais construtiva e proveitosa, pelo que utilizei os períodos de maior trabalho e agitação para aperfeiçoar a minha gestão de tempo e esforço, e os períodos de maior descanso para aprofundar conhecimentos teóricos nas áreas de atuação da empresa. No entanto, com o decorrer do estágio, foram-me atribuídas novas tarefas, pelo que a existência de períodos com carga reduzida de trabalho diminuiu consideravelmente.

### **Não acompanhamento de auditorias e formações prestadas**

Os serviços prestados pela Owlpharma, no âmbito da Garantia de Qualidade, incluem a realização de auditorias, como forma de verificação do cumprimento da NP EN ISO 9001, das GMP ou das BPD, quando aplicável, e a realização de formações aos clientes. O eventual acompanhamento de algumas auditorias e formações teria sido uma excelente oportunidade para mostrar a aplicabilidade do SGQ, das GMP ou das BPD na Indústria, além de uma forma de complementar os conhecimentos teóricos destas normas adquiridos na Faculdade. Porém,

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância  
é necessário reconhecer que estes serviços, cuja frequência está dependente dos clientes, podem por vezes acarretar custos que inviabilizem a concretização desta experiência.

## **OPORTUNIDADES**

### **Conhecimento prático de saídas profissionais**

Enquanto estudantes, é-nos dada uma formação multidisciplinar, preparando-nos para as diversas áreas de atividade do farmacêutico. No entanto, o ensino torna-se algo teórico e, por vezes, não é fácil idealizar um futuro, enquanto profissionais, uma vez que não conhecemos a realidade prática dos serviços farmacêuticos, excetuando uma ou outra saída profissional.

A realização do presente estágio na Owlpharma revelou-se, assim, uma excelente oportunidade para conhecer o funcionamento de uma consultora farmacêutica, enquanto prestadora de serviços a clientes externos, bem como o funcionamento de uma pequena empresa, e de alguns laboratórios farmacêuticos. Estes três meses aproximaram-me à realidade do trabalho desempenhado pelo farmacêutico nas áreas de atuação da empresa, e esclareceram-me em relação a um possível futuro enquanto profissional.

### **Atualização científica constante**

A realização semanal da pesquisa na PubMed<sup>®</sup> de mais de três dezenas de fármacos diferentes deu-me a oportunidade de acompanhar o uso e a evolução destas substâncias de forma constante, destacando os ensaios de eficácia e segurança, as utilizações *off label*, e o uso em grupos particulares da população. A pesquisa semanal de informação criou em mim uma vontade, e despertou curiosidade em querer saber mais. Esta constante atualização científica é também uma oportunidade de adquirir e de mostrar conhecimentos no futuro, além de fomentar mecanismos de trabalho baseados na organização, método e periodicidade.

### **Aproximação facilitada à realidade profissional**

Durante o estágio desenvolvi novas competências de trabalho, pessoais e interpessoais, e adquiri conhecimentos teóricos e práticos que, a meu ver, me tornarão um farmacêutico mais competente e responsável, e com capacidade de enfrentar novos desafios. Após este contacto diário com técnicos especializados, sinto-me mais preparado para exercer a atividade farmacêutica, quer em Assuntos Regulamentares, quer em Farmacovigilância. Acredito que a realização deste estágio opcional e com um carácter diferenciador me tenha dado ferramentas que me aproximam à realidade profissional, e facilitam a obtenção do meu primeiro emprego enquanto farmacêutico, em particular, nestas áreas de atividade.

### **Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF**

Ao longo dos três meses de estágio, pude aplicar diariamente conhecimentos que obtive na Faculdade nas mais diversas áreas. O maior destaque pertence, naturalmente, às disciplinas de Assuntos Regulamentares do Medicamento, e Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia. No entanto, estagiar na Owlpharma fomentou a aplicação de conhecimento que adquiri em diversas disciplinas na Faculdade, de forma a ter um bom desempenho na execução das minhas tarefas. A realização de atividades em Assuntos Regulamentares implica um extenso conhecimento no que diz respeito a todo o circuito do medicamento, desde o momento em que este é pensado e desenhado, até ao período após a sua comercialização. Os conhecimentos adquiridos em Tecnologia Farmacêutica I, II e III mostraram-se então fundamentais para conhecer os aspetos técnicos do medicamento e saber interpretar os dados e informações com as quais fui confrontado diariamente. No que diz respeito aos serviços em Farmacovigilância, a Anatomofisiologia Humana I e II, e a Farmacologia I e II mostraram-se cruciais na interpretação de ensaios clínicos e de *case reports*, documentos que permitem a análise e deteção de reações adversas e/ou de nova informação de segurança relevante.

### **AMEAÇAS**

#### **Ensino académico limitado em áreas profissionais secundárias**

O ensino teórico é consistente e de qualidade no que diz respeito à farmácia comunitária, hospitalar, análises clínicas, e indústria farmacêutica, uma vez que o plano de estudos do MICF incide substancialmente nas principais saídas profissionais do farmacêutico. Contudo, fornece uma formação limitada, devido à enorme diversidade e complexidade dos conteúdos, em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância, sendo o nosso contacto com estas áreas reduzido. No entanto, é de louvar a existência da disciplina obrigatória de Assuntos Regulamentares do Medicamento no plano curricular do MICF na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o que não se verifica nas restantes Universidades nacionais.

A pouca experiência adquirida durante o MICF tornou-se, de início, uma ameaça ao meu desempenho no estágio, tendo sido ultrapassada ao longo do tempo e, na falta deste, seria um aspeto mais negativo, quando comparado com farmacêuticos com alguma experiência nestas áreas.

#### **Acesso ao mercado farmacêutico**

O mercado farmacêutico, e em particular a Indústria Farmacêutica é, atualmente, extremamente competitivo e de difícil acesso. A inserção no mercado de trabalho requiere,

frequentemente, uma elevada experiência em tarefas semelhantes, bem como um conjunto de competências diferenciadoras que os recém-formados não possuem. Adicionalmente, as Ciências Farmacêuticas são uma disciplina em constante crescimento e evolução. De facto, o estudo não acabará depois da conclusão do meu percurso na Faculdade, e a aquisição de competências ao longo da minha vida é fundamental. De forma a integrar-me, no futuro, na Indústria Farmacêutica, tenho de ter sempre presente a dificuldade que me espera e agarrar ferozmente cada oportunidade que surge no meu caminho.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A transição para o mercado de trabalho e a adaptação para a atividade profissional é facilitada pela realização do estágio, pois é este o nosso primeiro contacto com a atividade diária do farmacêutico. É, para mim, uma prática essencial, imprescindível e, provavelmente, a melhor ferramenta que nos é dada para consolidarmos e aprofundarmos conhecimentos práticos que refletem a realidade profissional. Ser farmacêutico requer um extremo nível de excelência e rigor técnico e científico, não descuidando as competências éticas e pessoais. Na Owlpharma, cada dia traz um novo desafio para ultrapassar, pelo que considero este estágio muito enriquecedor, gratificante, e uma ferramenta que me permitiu crescer enquanto estudante, e também enquanto pessoa. É este convívio contínuo e diário com outros profissionais que me permite conhecer e ter uma visão abrangente sobre o trabalho do farmacêutico na sociedade, ajudar na descoberta da minha verdadeira vocação, e desenhar uma possível carreira profissional.

Ao fim de três meses, levo comigo uma bagagem cheia de conhecimento. Considero este estágio como uma parte muito importante do meu percurso formativo, e com uma grande contribuição para o meu futuro. Hoje, tenho não só um maior conhecimento sobre a atividade do farmacêutico em consultoria, nos seus aspetos Regulamentares e de Farmacovigilância, mas também sobre o funcionamento geral do mercado farmacêutico. Noto também melhorias significativas no meu conhecimento da língua inglesa, na minha organização e gestão do ritmo de trabalho, e na minha confiança e motivação.

A Universidade de Coimbra, atendendo ao plano curricular e à oportunidade que nos oferece para a realização deste estágio, parece ser a Universidade nacional que oferece uma formação base mais completa para os futuros profissionais destas áreas. O MICF apresenta um plano curricular extremamente diversificado, e apesar do elevado nível de conhecimento necessário para desempenhar as tarefas com sucesso neste estágio, forneceu-me um suporte científico geral em Ciências Farmacêuticas que me permitiu realizar um trabalho com qualidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lei nº 131/2015 de 4 de setembro do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 173 de 4 de setembro de 2015.
2. Diretiva 2013/55/EU de 20 de novembro de 2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, L 354 de 28 de dezembro de 2013.
3. **Incubadora de Empresas**. [Acedido a 02 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.ipn.pt/incubadora>.
4. **Owlpharma Consulting, Lda**. [Acedido a 02 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.owlpharma.pt/?lang=pt-pt>.
5. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Working Group on Quality Review of Documents**. [Acedido a 03 de agosto de 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6).
6. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **QRD Convention to be Followed for the EMA-QRD Templates**. Londres: EMA, 2011.
7. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto de 2006 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª Série, nº 167 de 30 de agosto de 2006.
8. COMISSÃO EUROPEIA - **Guidelines of 16.05.2013 on the Details of the Various Categories of Variations, on the Operation of the Procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products and on the Documentation to be Submitted Pursuant to those Procedures**. Bruxelas: CE, 2013.
9. CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO - **Organisation of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - M4**. Washington DC: ICH, 2016.
10. CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO - **The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality – M4Q(R1) Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality**. Washington DC: ICH, 2002.
11. COMISSÃO EUROPEIA - **Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use**. Bruxelas: CE, 2009.

12. CO-ORDINATION GROUP FOR MUTUAL RECOGNITION AND DECENTRALISED PROCEDURES - HUMAN. **Consultation with Target Patient Groups - Meeting the Requirements of Article 59(3) Without the Need for a Full Test - Recommendations for Bridging.** Londres: CMDh, 2007.
13. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VI – Management and Reporting of Adverse Reactions to Medicinal Products (Rev I).** Londres: EMA, 2014.
14. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP). Module VII - Periodic Safety Update Report (Rev I).** Londres: EMA, 2013.



## ANEXO I – FI utilizado em um Teste de Legibilidade (adaptado)

### Folheto informativo: Informação para o utilizador

#### Comprimidos

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é [ ] e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar [ ]
3. Como tomar [ ]
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar [ ]
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é [ ] e para que é utilizado

O seu médico receitou-lhe [ ] porque este medicamento atua através do sistema nervoso simpático e tem a capacidade de aumentar a pressão arterial, quando esta se encontra diminuída, melhorando os sintomas da baixa da pressão arterial. A nível do sistema urológico, aumenta a pressão uretral, o que leva a uma melhoria nalguns casos de incontinência urinária.

[ ] está indicado em casos de:

- Hipotensão (pressão arterial baixa) ortostática ou sintomática
- Em certos tipos de incontinência urinária no sexo feminino (na incontinência urinária de esforço tipo III e como adjuvante nas restantes incontinências urinárias de esforço, com hiperatividade uretral ligeira ou moderada)
- Ejaculação retrógrada (quando o sêmen é ejaculado para a bexiga e não para a uretra) e perdas involuntárias de urina por hipotonia esfinteriana nomeadamente pós-operatória (perda do tônus muscular do esfíncter da bexiga), no sexo masculino.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar [ ]

##### Não tome [ ]

- Se tem alergia à [ ] ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem algum dos seguintes problemas:

Hipertensão  
 Feocromocitoma (um tipo de tumor)  
 Nefrite aguda (infecção nos rins)  
 Perturbações graves da função renal  
 Glaucoma de ângulo estreito (aumento da pressão intraocular)  
 Hipertrofia prostática com resíduo significativo  
 Obstrução mecânica ao esvaziamento da bexiga  
 Hipertiroidismo (produção excessiva de hormonas na tiroide) ou tirotoxicose (presença excessiva de hormonas da tiroide no organismo)  
 Retenção urinária  
 Hipotensão vasovagal  
 Alterações orgânicas do coração ou dos vasos coronários  
 Disritmias cardíacas  
 Insuficiência renal grave

[ ] deve ser administrado com precaução em doentes com problemas cardíacos e em insuficientes renais.

Doentes com *insuficiência renal*: De uma forma geral, [ ] não está indicado em doentes com insuficiência renal aguda grave.

Doentes com *insuficiência hepática*: Não existe experiência específica de administração de [ ] a este grupo de doentes.

Idosos: Não foram efetuados estudos específicos na população idosa que permitam justificar a necessidade de redução da dose neste grupo de doentes.

#### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar [ ].

Fale com o seu médico sobre quaisquer problemas de saúde que possa ter ou já tenha tido, especialmente se tiver algum dos seguintes problemas:

- Problemas renais
- Problemas cardíacos
- Se já sofreu ou tem risco de sofrer acidente vascular cerebral
- Glaucoma ou aumento da pressão intraocular

- Se está a fazer tratamento prolongado com [ ] aconselha-se um controlo da função renal e da pressão arterial. Informe imediatamente o seu médico se sentir sintomas de aumento da pressão arterial quando se levanta, como dor no peito, sensação de batimentos cardíacos acelerados, falta de ar, dores de cabeça, ou visão turva. Se sentir algum destes sintomas pare de tomar [ ] imediatamente e consulte o seu médico.

- Se estiver a tomar [ ] com outros medicamentos que tenham um efeito na pressão arterial ou no ritmo cardíaco (como por exemplo a guanetidina, agonistas  $\beta$ -1, bloqueadores  $\beta$  não seletivos) o seu médico deverá monitorizar frequentemente a sua pressão arterial e ritmo cardíaco (ver "Outros medicamentos e [ ]"). Se sentir sinais ou sintomas sugestivos de diminuição do ritmo cardíaco (como pulsações diminuídas, aumento de tonturas ou desmaio), pare de tomar [ ] e informe o seu médico.

#### Outros medicamentos e [ ]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Deverá também dizer a qualquer outro médico que lhe receite nova medicação, que está a tomar [ ].

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para a pressão arterial alta (bloqueadores  $\alpha$  ou  $\beta$  como a prazosina, fentolamina ou reserpina).
- digitálicos (medicamentos usados para aumentar a frequência cardíaca, nomeadamente o tratamento de arritmias ou insuficiência cardíaca)
- atropina
- simpaticomiméticos ou qualquer substância com atividade simpaticomimética, tais como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, anti-histaminicos, descongestionantes nasais, alguns inibidores do apetite
- hormonas da tiroide
- corticosteroides (mineralocorticoides/gluco-corticoides): podem aumentar o risco de glaucoma ou aumento da pressão intraocular.

#### Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A administração de [ ] durante a gravidez só deverá ser considerada quando os benefícios para a mãe superem os riscos para o feto.

Desconhece-se se a [ ] ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Desta forma, qualquer decisão quanto à amamentação deverá ser feita pelo seu médico, por forma a avaliar o benefício da amamentação para o recém-nascido relativamente ao benefício da terapêutica para a mãe.

#### Condução de veículos e utilização de máquinas

[ ] poderá ocasionalmente causar tonturas ou vertigens; se sentir algum destes sintomas não deverá conduzir ou utilizar máquinas.

#### 3. Como tomar [ ]

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A administração dos comprimidos [ ] deverá ser feita com um copo de água.

## Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

A dose recomendada é:

*Hipotensão ortostática:* 1 comprimido, 2 a 3 vezes ao dia.

O seu médico irá ajustar-lhe gradualmente a dose a intervalos semanais, até que se obtenha uma resposta terapêutica ótima. Na maioria dos doentes é conseguido um controlo com doses diárias não superiores a 30 mg.

*Indicações urológicas:* dose inicial de 1 comprimido, 2 a 3 vezes por dia (a última dose deve ser tomada pelo menos 4 horas antes de deitar).

Deve tomar [REDACTED] durante o dia, quando está em atividade. Sugere-se a administração intervalada de 3 a 4 horas, imediatamente após levantar de manhã, a meio do dia e ao final da tarde, pelo menos 4 horas antes de deitar.

*Idosos:* O seu médico poderá recomendar que inicie a toma de [REDACTED] com uma dose mais baixa e que o aumento gradual da dose seja feito com precaução.

*Crianças:* Não se recomenda o uso de [REDACTED] em doentes com menos de 12 anos de idade.

### Se tomar mais [REDACTED] do que deveria

Se tomar uma dose excessiva de [REDACTED], por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Os sintomas da sobredosagem incluem reações pilomotoras ("pele de galinha"), principalmente na face posterior do pescoço e no couro cabeludo, com sensação de frio, diminuição reflexa do ritmo cardíaco, aumento da pressão sanguínea e urgência em urinar.

*Tratamento:* Deve contactar imediatamente o médico ou o serviço de urgência mais próximo e levar a embalagem do medicamento ou este folheto informativo consigo. Os sintomas de sobredosagem podem ser tratados com bloqueadores dos recetores- $\alpha$ , antagonistas competitivos. A diminuição do ritmo cardíaco pode ser anulada pela utilização de atropina.

### Caso se tenha esquecido de tomar [REDACTED]

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários de [REDACTED] podem incluir:

- queixas anginosas, batimento cardíaco irregular (arritmias cardíacas), diminuição reflexa do ritmo cardíaco (bradicardia reflexa), aumento da frequência cardíaca (taquicardia), sensação de batimentos cardíacos acelerados (palpitações)
- aumento da pressão arterial na posição deitada (Hipertensão de decúbito)
- erupções cutâneas (exantemas)
- reações pilomotoras ("pele de galinha"), especialmente na face posterior do pescoço e no couro cabeludo, sensação de frio, prurido (principalmente no couro cabeludo), rubor
- urgência em urinar
- retenção urinária
- dor ou dificuldade ao urinar (disúria)
- ansiedade e insónias
- sensações cutâneas anormais (parestésias)
- dores de cabeça
- inquietação, excitabilidade e irritabilidade
- tonturas
- visão turva
- náuseas e vômitos
- dificuldades de digestão ou sensação de mal-estar (dispepsia)
- inflamação da boca ou gengivas (estomatite)
- dor abdominal
- função hepática alterada, aumento das enzimas hepáticas

[REDACTED] pode causar aumento da pressão arterial quando estiver deitado, especialmente se a última dose do dia for tomada muito perto da hora de deitar. Poderá causar dor de cabeça, visão turva, sensação de batimentos cardíacos fortes, dor no peito ou falta de ar.

Se sentir alguns destes sintomas quando se deitar, informe o seu médico. O seu médico poderá ajustar-lhe a dose de [REDACTED], ou recomendar-lhe que levante a cabeça da sua cama.

Se estiver a tomar [REDACTED] em combinação com outros medicamentos que aumentam a pressão arterial (ver "Outros medicamentos e [REDACTED]"), poderá sentir que os seus olhos estão a doer ou com visão turva, ou com dor de cabeça, especialmente atrás dos olhos. Se sentir algum destes sintomas informe o seu médico.

### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004  
Lisboa

Tel.: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### 5. Como conservar [REDACTED]

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister ou na embalagem exterior, após VAL... O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### Qual a composição de [REDACTED]

- A substância ativa é o [REDACTED]  
Cada comprimido contém [REDACTED]

- Os outros componentes são: estearato de magnésio, talco, sílica coloidal anidra, celulose microcristalina e amido de milho.

#### Qual o aspeto de [REDACTED] e conteúdo da embalagem

[REDACTED] apresenta-se na forma de comprimidos para administração por via oral, e encontra-se acondicionado em blister de PVC/Alumínio, em embalagens de 20, 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### Fabricante:

Este folheto foi revisto pela última vez em



João Diogo Basso da Silva Torres

# Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Professor Doutor João José Martins Simões Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TABLE OF CONTENTS**

<b>RESUMO</b>	<b>46</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>47</b>
<b>LIST OF ABBREVIATIONS</b>	<b>48</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>49</b>
<b>QUALITY BY DESIGN - BASIC CONCEPTS</b>	<b>51</b>
Quality by Design	51
Quality Target Product Profile	53
Quality Attributes and Critical Quality Attributes	54
Design of Experiments	55
Design Space	56
Control Strategy	59
Risk Management	60
Pharmaceutical Quality System	62
<b>MONOCLONAL ANTIBODIES DEVELOPMENT AS A QUALITY BY DESIGN EXAMPLE</b>	<b>63</b>
Quality by Design and Monoclonal Antibodies	64
Quality Target Product Profile	66
Quality Attributes and Critical Quality Attributes	67
Design of Experiments	68
Design Space	69
Control Strategy	70
<b>CONCLUSION</b>	<b>72</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>74</b>

## RESUMO

*Quality by Design* não é um conceito novo para a Indústria Farmacêutica. De facto, foi introduzido na ICH Q8 como uma abordagem melhorada para o Desenvolvimento Farmacêutico, substituindo o *Quality by Testing*. Esta metodologia sistemática defende que a qualidade não pode ser testada no produto; em alternativa, a qualidade deve ser construída por design. O QbD garante a qualidade através da compreensão da performance do produto, do seu processo de fabrico, e de todas as variáveis que sobre ele podem ter algum impacto. Com o QbD, testes de libertação em tempo real podem substituir os testes no produto final, uma vez que o processo de fabrico desenhado produzirá um medicamento com a qualidade desejada.

No entanto, a terminologia do QbD não é clara, e levanta mal-entendidos na Indústria e nas Autoridades. Subsequentemente, definir um Perfil de Qualidade Alvo para o Produto Acabado; identificar os Atributos Críticos de Qualidade do produto, e os Parâmetros de Processo Críticos do processo de fabrico; estabelecer um alargado *Design Space* e definir uma estratégia de controlo que inclui especificações (para a substância ativa, excipientes e produto acabado), e controlos (para cada etapa do processo de fabrico) não está a ser alcançado à velocidade desejada. Nos Estados Unidos da América, submissões por QbD já estão a ser aprovadas para produtos acabados de origem química. Quanto aos produtos biotecnológicos, esta não é uma prática comum.

Embora a Indústria esteja a progredir para a aceitação e implementação do QbD, ainda existe uma necessidade de compreender e clarificar conceitos e expectativas. Esta dissertação foi escrita para clarificar alguns termos, e aborda o Desenvolvimento Farmacêutico através do QbD. Os exemplos providenciados respeitantes aos anticorpos monoclonais têm como objetivo clarificar alguns termos do QbD que ainda são mal compreendidos, e serve de oportunidade para refletir sobre a aplicação do QbD no desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

**Palavras Chave:** Atributos Críticos de Qualidade; Conhecimento do Processo; Conhecimento do Produto; *Design Space*; *Quality by Design*; Estratégia de controlo.

## **ABSTRACT**

Quality by Design is not a new concept to Pharmaceutical Industry. In fact, it was introduced in ICH Q8 as an improved approach to Pharmaceutical Development, replacing Quality by Testing. This systematic methodology defends that quality cannot be tested into products; instead, quality should be built in by design. QbD assures quality by understanding the product performance, its manufacturing process, and all the variables that may have an impact on it. With QbD, Real-Time Release Testing can replace end-product testing, as the designed manufacturing process will produce a medicine with the desired quality.

However, QbD terminology is not clear, and arises several misunderstandings within the Industry and Authorities. Subsequently, setting a drug product Quality Target Product Profile (QTPP); identifying Critical Quality Attributes (CQAs) of the drug product, and Critical Process Parameters (CPPs) of the manufacturing process; establishing a wide Design Space; and defining a control strategy that includes specifications (for the drug substance, excipients and drug product), and controls (for each step of the manufacturing process) is not being achieved at the most desired speed. In the United States of America, QbD based submissions are already being approved for chemical drug products. As for biotechnological products, this is not a common practice.

Although the Industry is moving towards the acceptance and implementation of QbD, there is still a need to understand and clarify concepts and expectations. This dissertation was written to clarify some terms, and addresses Pharmaceutical Development through QbD. The examples provided regarding monoclonal antibodies intent to exemplify some QbD terms that are currently still misunderstood, and serves as an opportunity to reflect about the application of QbD in the development of monoclonal antibodies development.

**Keywords:** Control Strategy; Critical Quality Attributes; Design of Experiments; Process Understanding; Product Knowledge; Quality by Design.

## LIST OF ABBREVIATIONS

<b>CAPA</b>	Corrective Action / Preventive Action
<b>CPP</b>	Critical Process Parameter
<b>CQA</b>	Critical Quality Attribute
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>DoE</b>	Design of Experiments
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EoF</b>	Edge of Failure
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>ICH</b>	International Conference for Harmonisation
<b>ICH Q8</b>	Pharmaceutical Development
<b>ICH Q9</b>	Quality Risk Management
<b>ICH Q10</b>	Pharmaceutical Quality System
<b>IPC</b>	In-Process Control
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>mAb</b>	Monoclonal Antibody
<b>MAH</b>	Market Authorisation Holder
<b>PAR</b>	Proven Acceptable Range
<b>PAT</b>	Process Analytical Technology
<b>PQS</b>	Pharmaceutical Quality System
<b>QbD</b>	Quality by Design
<b>QbT</b>	Quality by Testing
<b>QTPP</b>	Quality Target Product Profile
<b>RTRT</b>	Real-Time Release Testing



## INTRODUCTION

The purpose of the Pharmaceutical Development, i.e., section 3.2.P.2 of the Common Technical Document (CTD), is to ensure applicants use a manufacturing process strong enough to constantly deliver a quality product to meet patients' needs.<sup>1</sup> However, over the past years, the concept of quality has suffered major modifications. Initially, the quality of a product was based on an empirical and minimal approach, Quality by Testing (QbT), conducted by batch processing with laboratory analysis on a representative, but small amount of collected samples, with a one variable at a time methodology.<sup>2,3</sup>

The QbT methodology ensures quality because it tests all steps during manufacture, including testing the drug substance, the excipients, and the manufacturing processes of drug substance and drug product, using In-Process Controls (IPC) and release testing. Product release onto the market is only possible after obtaining positive results on the quality tests performed. End-product testing results are used to prove quality. If the finished drug product fails to meet the previously defined specifications, it cannot be released and is usually discarded, with a possible update or modification of the process to meet its predefined limits (figure I).<sup>3,4</sup> Changes made to the manufacturing process are subject to a regulatory evaluation.

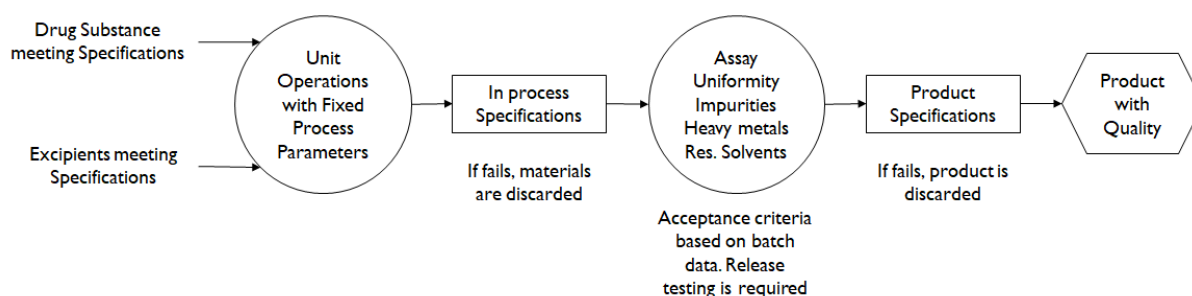


Figure I - Representation of quality assurance using the QbT methodology (adapted)<sup>3</sup>

Considering the constant evolution of Pharmaceuticals in health care, there is a need for innovation, new and updated scientific and engineering knowledge and revised principles of quality management.<sup>5</sup>

During an International Conference for Harmonisation (ICH) meeting in Brussels in July 2003, a common vision and a new approach were adopted, suggesting the drug assessment and inspection should be more science, engineering and risk based, as increasing testing does not assure an improvement in product quality.<sup>6</sup> Following this meeting, ICH group members revolutionized the regulatory requirements, creating three new harmonised tripartite guidelines, ICH Q8 - Pharmaceutical Development, ICH Q9 - Quality Risk Management and ICH Q10 - Pharmaceutical Quality System. These guidelines introduce a new systematic

approach to Pharmaceutical Development, Quality by Design (QbD), where quality must be designed, incorporating a higher level of knowledge, and improved throughout the product lifecycle.<sup>1,7</sup> Thus, quality will not be met merely at the end-product testing stage (figure 2).

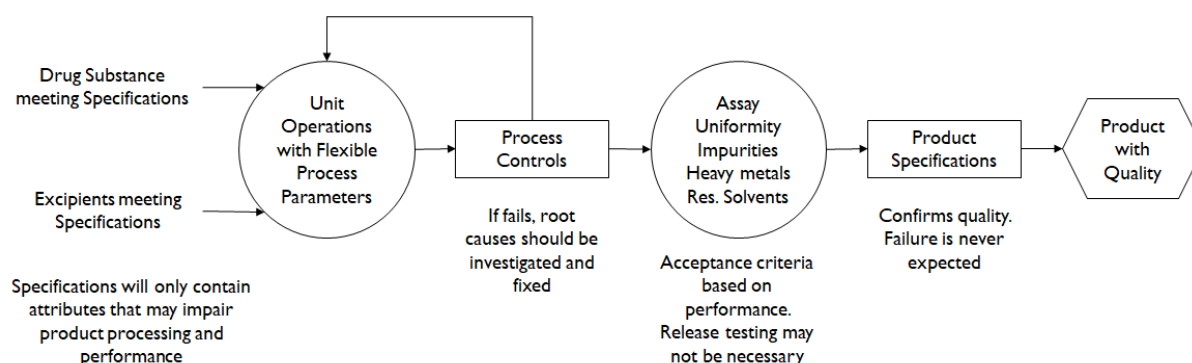


Figure 2 - Representation of quality assurance using the QbD methodology (adapted)<sup>3</sup>

In February 2008, the Food and Drug Administration (FDA) requested volunteers to participate in a pilot program concerning the application of QbD and Risk Management principles in pharmaceutical manufacturing of biotechnological products.<sup>8</sup> Later in August, representatives from Abbott, Amgen, Eli Lilly & Company, Genentech, GlaxoSmithKline, MedImmune, and Pfizer created a single document focusing on the application of QbD to biotechnology products, creating an opportunity to discuss with the FDA the applicability and relevance of QbD in the development and manufacture of biotechnological products.<sup>9</sup>

The FDA and the European Medicines Agency (EMA) launched, in March 2011, a combined parallel assessment for QbD applications (exclusively to chemical substances) to exchange points of view on the implementation of Q8, Q9 and Q10 guidelines and harmonise the regulatory requirements in future marketing authorisation applications.<sup>10</sup> Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) also supported this program, which clearly indicates the ICH and the Agencies' intentions to implement and require QbD approaches in future chemical and biological drug products applications. Since January 2013, the implementation of QbD in section 3.2.P.2 of the CTD became mandatory for new generic chemical drug products applications in the United States of America<sup>11</sup> and is thought to be trailed by the remaining members of ICH in their countries.

The development of biopharmaceutical products is evident, as the scientific community expands the understanding of the biological basis of health and disease, and provides safer and more effective healthcare options. In the 1980s, the expansion of hybridoma technology, and later, the subsequent application of recombinant DNA technology, allowed the production of monoclonal antibodies, reducing the structural variability characteristic of polyclonal antibody

products.<sup>12</sup> Manufacturers began to produce proteins with specific structural and functional characteristics, with the desired beneficial therapeutic properties, and with lower potential adverse reactions. However, manufacturers have also faced several challenges concerning the production of proteins from living systems with the desired specifications, the economical purification processes from complex mixtures, and formulation to stable and useful medical products. These quality challenges derive from the variability in raw material quality, equipment components, environment of the manufacturing facility, and capabilities of operators, which indicate a large dependence on the design and control of the development and manufacturing process of such molecules.<sup>12</sup>

Following the evolution of the concept of quality, QbD in biopharmaceutical product development is a natural expectation and is soon to be required in a near future by the Regulatory Authorities. However, due to the complexity of biological products, the implementation of QbD in these products' development is more difficult.<sup>14</sup>

## **QUALITY BY DESIGN - BASIC CONCEPTS**

### **Quality by Design**

The main Regulatory Authorities, represented by ICH, have shown a clear interest in the application of QbD in development of drug products, after the publication of ICH Q8, recognizing that quality cannot be tested into products; instead, quality should be built in by design.<sup>1</sup> Although QbD does not change regional regulatory requirements, making it currently optional for most countries worldwide (except for new generic applications in the US), Regulatory Authorities have stated they are more flexible to QbD approaches and to any future possible variations, as long as applicants provide sufficient and relevant scientific knowledge.<sup>1</sup> Therefore, applicants should collect new and prior information and knowledge from Pharmaceutical Development studies, using Design of Experiments, manufacturing experience and data, and build a Quality Risk Management system, which can provide a scientific background to support the establishment of specifications and manufacturing controls of the finished drug product.<sup>1,14</sup> A comparison between the traditional QbT approach and QbD is presented in table I.

QbD is a general concept and it is not exclusive to Pharmaceutical Development. In fact, QbD was first introduced in 1992 by Dr. Joseph M. Juran, who applied the concept to a wide range of sectors and describes it intensively in one of his publications.<sup>15</sup> As the term suggests, Juran defends that quality should be designed into a product and that most of the current quality problems and crises result from a bad and misconceived development.<sup>15,16</sup> ICH used

<b>Aspect</b>	<b>Quality by Testing</b>	<b>Quality by Design</b>
<b>Pharmaceutical development</b>	Empirical; typically univariate experiments	Systematic; multivariate experiments
<b>Manufacturing process</b>	Inflexible; validation on three batches; focus on reproducibility	Adjustable and continuously verified within Design Space; focus on control strategy
<b>Process control</b>	In-process testing for go/no go decisions; offline analysis	PAT utilized for feedback and feed forward in real time
<b>Product specification</b>	Primary means of quality control; based on batch data	Part of overall quality control strategy; based on product performance
<b>Control strategy</b>	Mainly by intermediate and end-product testing	Risk based; controls shifted up stream; real-time release
<b>Lifecycle management</b>	Reactive to problems and OOS; post-approval changes needed	Continual improvement enabled within Design Space

Table I - Comparison between QbT and QbD approaches (adapted)<sup>1,17</sup>

Juran's perception and, in ICH Q8, defines QbD as a systematic approach to development that begins with predefined objectives, and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and Quality Risk Management.<sup>1</sup> Therefore, QbD pursues high quality standards by looking at the entire development system and product lifecycle, and allows a continual improvement and innovation.<sup>1,2</sup>

QbD's major goal is process understanding.<sup>17</sup> The FDA considers a process as well understood when it controls variability, with all critical variability sources being identified and explained, and when the defined Design Space for all conditions (including raw materials, process parameters, manufacturing and environment) accurately and successfully predicts product Quality Attributes.<sup>5</sup> Thus, the relationship between Critical Quality Attributes and all sources of variability in the manufacturing process must be understood.<sup>17</sup>

Using the perspective of patients on the finished drug product, QbD identifies the critical quality characteristics, translating them into the desired attributes the drug product should include, and identifying how the critical process parameters can be modified to consistently produce a drug product with the same previously defined characteristics.<sup>3</sup>

ICH Q8 states that the simplest Pharmaceutical Development using QbD should include some elements, namely, a Quality Target Product Profile, an identification of potential Critical Quality Attributes of the drug substance, drug product, excipients and other relevant materials, an appropriate manufacturing process, and a control strategy complying with ICH

Q10.<sup>1</sup> However, an enhanced QbD approach will also include a systematic evaluation, understanding and refining of the formulation and manufacturing process (including the identification of the material attributes and process parameters, and their relations affecting the drug product Critical Quality Attributes), and an appropriate control strategy including a Design Space and/or real-time release testing (figure 3).<sup>1</sup>

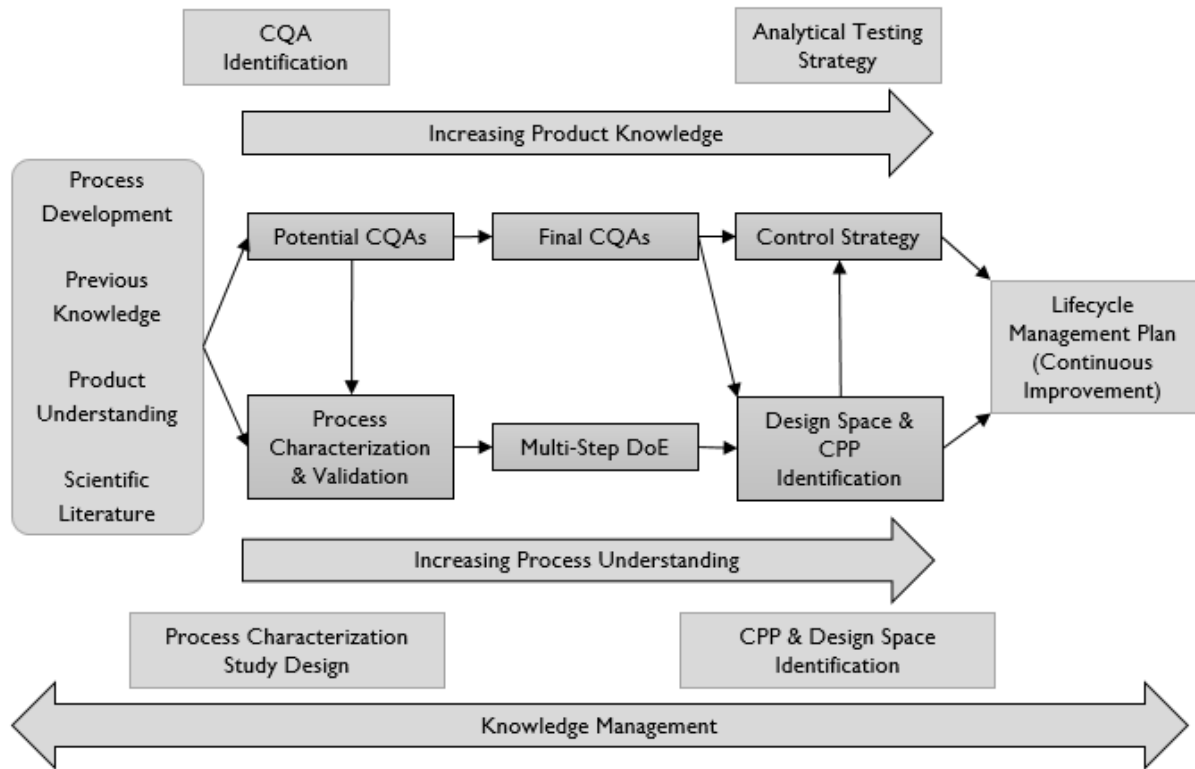


Figure 3 - Overview of QbD in Pharmaceutical Development (adapted)<sup>18</sup>

As a result, and supported by all the relevant knowledge, QbD has the ability to create a robust but flexible manufacturing process to repeatedly produce a quality product over time, where release testing of batches may not be necessary.<sup>3</sup>

Process understanding and control may provide sufficient proof that the manufactured batches, if tested, would comply with the specification, allowing a real-time release of the drug product. Consequently, under QbD, specification is used to confirm product quality, but not to justify the consistency and success of manufacturing and quality control.<sup>3</sup>

### Quality Target Product Profile

To design quality into a product, manufacturers must understand the requirements for product design and performance, which can be set in a Quality Target Product Profile (QTPP).<sup>17</sup> According to ICH Q8, the QTPP is defined as a prospective summary of the quality

characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, considering safety and efficacy of the drug product.<sup>1</sup>

QTPP represents itself as a determinant tool to define the drug product before its development, establishing focused and efficient formulation strategies, resulting in a product that will meet the needs of the patients.<sup>3</sup> Therefore, QTPP is considered the basis of design of the development of the drug product, as it is related with the predefined objective criteria, and defines the expectation in the final product.<sup>1,7</sup>

A poor and misconceived defined QTTP results in waste of time and other resources. Yet, QTPP is not a static tool and it may suffer changes following product and process understanding, during development and manufacturing.<sup>16</sup> Since QTPP helps identifying Critical Quality Attributes (CQAs), it is necessary to evaluate its impact on potential and defined CQAs, as they may also suffer changes.<sup>17,18</sup>

To define a strong and successful QTTP, it should be considered the clinical intended use of the drug product, as well its route of administration, dosage form and strength, delivery systems, container closure system, and the criteria that affect quality (including sterility, purity, stability and drug release, if applicable) and pharmacokinetics (including the characteristics that affect, for example dissolution or aerodynamic performance, if applicable).<sup>1</sup> Considering the knowledge and understanding required to set the QTPP, a bigger effort is expected from new drug applicants.<sup>13</sup>

### **Quality Attributes and Critical Quality Attributes**

Pharmaceutical drug products are produced by a manufacturing process, which comprises a series of unit operations to achieve the predefined product. Each unit operation is a discrete activity, meaning that manufacturing drug products is a step by step process, and an opportunity to be controlled by IPC. Manufacturing process, and therefore, unit operations, depends on the properties and characteristics (attributes) of the components of formulation and process parameters, including the type of equipment and its settings, batch size, and operating conditions (such as time, temperature, pH, pressure, and speed).<sup>3,19</sup> During process development, Quality Attributes (QA), raw materials, and process parameters are investigated using appropriate statistical methods, risk analysis, and management tools.<sup>3</sup>

A strong and extensive understanding of a product and its manufacturing process makes it possible to identify the attributes that have a critical impact in quality and to establish any possible relationships between them, thus creating a flexible response from the Agencies.<sup>1</sup> ICH Q8 defines Critical Quality Attribute (CQA) as a physical, chemical, biological, or microbiological property or characteristic that should be controlled within an appropriate

limit, range, or distribution to ensure the product will be adequate for its intended use in terms of quality.<sup>1</sup> Subsequently, CQAs are not analytical tests, but properties or characteristics associated with the components of the drug product (drug substance, excipients, intermediates, in-process materials, and the drug product itself), mostly deriving from the previously defined QTPP.<sup>1,18</sup> For process parameters, they are called Critical Process Parameters (CPPs), and are those that can have an impact on CQAs, meaning they must be subject to evaluation and control to ensure a successful manufacturing process.<sup>3,16</sup>

QA, and therefore CQAs, can either be defined to materials, such as drug substances, excipients, intermediates, and in-process materials, as well to the drug product.<sup>1</sup>

Applicants should identify CQAs, as well as their acceptance limits, and discuss the relationship of material CQAs and the ones related to the finished product.<sup>20</sup> The identification of CQAs differs according to the drug substance and formulation, dosage form, and type of method development, and it is commonly conducted by prior knowledge, risk assessment, and risk ranking. Other factors, such as equipment maintenance, operator capabilities, and specific standard operation procedures (SOP) should be considered, as they may have an impact on drug product quality.<sup>3,19</sup>

Quality attribute lists are usually extensive, hence the importance of assessing criticality and risk ranking to rationally select potential CQAs.<sup>9</sup> Not all QA are subject to an intense evaluation.

It is possible and expected that the potential CQAs list suffers modifications with the increase in drug substance/product knowledge and process understanding.<sup>1,21</sup> A change in a CQA initiates an investigation of the impact on the Design Space and control strategy, and may require their consequent update, as CQAs may form basis to propose specifications.<sup>18</sup> A control strategy should be implemented to ensure CQAs are continuously within the approved limits.<sup>1,21</sup>

At the time of submission to the relevant Regulatory Authority, the potential CQAs become fully identified CQAs, and they must be described, justified and documented.<sup>18</sup>

### **Design of Experiments**

QbD methodology highlights product and process understanding and process control. ICH Q8 clearly indicates that in QbD, is not important the amount of information gathered or the number of studies conducted, but its relevance and level of knowledge gained is.<sup>1</sup> As such, QbD differs from Design of Experiments (DoE), though DoE plays as an important role in QbD.

The concept of experimental design or DoE was first introduced in the 1920s by Fisher, who defended the need to implement statistical methods during the early stages of development.<sup>22</sup> However, only after the publication of ICH Q8, the concept has started to be commonly used by the scientific community.<sup>22</sup>

DoE is an effective strategy to maximize process as it systematically manipulates factors and determines how known variables impact a process, and their relationships.<sup>16,22</sup> In other terms, DoE is a small-scale characterisation tool used during Pharmaceutical Development that studies the interaction between factors that affect a process (input factors) and the consequent result (output responses).<sup>1,22</sup> According to the Pareto Principle (also known as the 20:80 rule), 20% of the input factors are responsible for 80% of the output responses, meaning a relatively small number of factors plays a substantial effect on the process.<sup>22</sup> Factors to be studied by DoE may be chosen by prior knowledge and Risk Management, since it is not possible to experimentally test all of them.<sup>3</sup>

Applicants commonly combine risk assessment and DoE to identify the effects of CPPs on CQAs, and to establish a solid cause effect relationship between them. Subsequently, it is possible to define manufacturing process optimal conditions, to increase product and process knowledge, and ultimately, the Design Space.<sup>1,16</sup>

Implementing DoE on a company is yet to be an easy task. To use this strategy in Pharmaceutical Development, applicants need to understand DoE techniques, and may need to hire qualified employees and invest on statistical software and instrumentation to successfully design and perform the experiments.

### **Design Space**

According to its definition, QbD requires an extensive and thorough product and process understanding and control, meaning the effects of raw materials (drug substance and excipients) and process parameters on the product quality must be well understood.<sup>13</sup> During development, applicants should identify and understand Proven Acceptable Ranges (PARs) of critical raw material attributes and process parameters, since they provide useful information on the manufacturing processes of drug substance and drug product.<sup>1</sup>

Introduced by Chapman in 1984, the concept of PAR is defined as the range of a process parameter that allows, while keeping the other parameters unchanged, the production of a material with the predefined and desired quality. Working within approved PARs assures the drug product quality, but they're not enough to build the Design Space. While the PAR Approach tends to be two-dimensional, relating individual CPPs and their effect on quality,



Design Space is multidimensional, as it examines all combinations of factors for which the CQAs meet acceptable range.<sup>23,24</sup>

Design Space is a concept introduced in ICH Q8 and is defined as the multidimensional combination and interaction of input variables (such as material attributes, environmental factors and processing conditions) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality.<sup>1,24</sup> Setting a Design Space is not mandatory, but Regulatory Authorities encourage its establishment since it presents several advantages, namely, a better knowledge and process understanding, an enhanced process robustness, a higher post-approval regulatory and production flexibilities, and an increased confidence by the Authorities. It can be presented using mathematical equations, or in a tabular format.<sup>1</sup>

Applicants should use previous and new knowledge to define and justify the material attributes and process parameters included in Design Space, as well as their relation on product quality. Other material attributes and non-critical process parameters affecting quality but not described in Design Space are subject to control by their specifications or operating ranges, respectively.<sup>1,23</sup> Determining the edges of failure (EoF, boundaries from which drug product will fail acceptance criteria) for material attributes or process parameters may be helpful in establishing a Design Space, but it is not required.<sup>1,25</sup> If EoF are identified, tolerance intervals may be implemented to reduce risk, since risks change whenever the process approaches an EoF, due to normal process variation.<sup>26</sup> In this case, manufacturers may work in Control Space, which, along with the tolerance intervals, comprises the Design Space (figure 4). If EoF are not identified, tolerance intervals are not implemented.<sup>17</sup> However, since Design Space is set based on experimentation, which may be limited, it is still appropriate to work within Control Space, considering moving to unexplored areas carries risk.<sup>27</sup> Regardless the development of the Design Space, it must always be conducted by Quality Risk Management approaches, which also contribute to its robustness.<sup>28</sup>

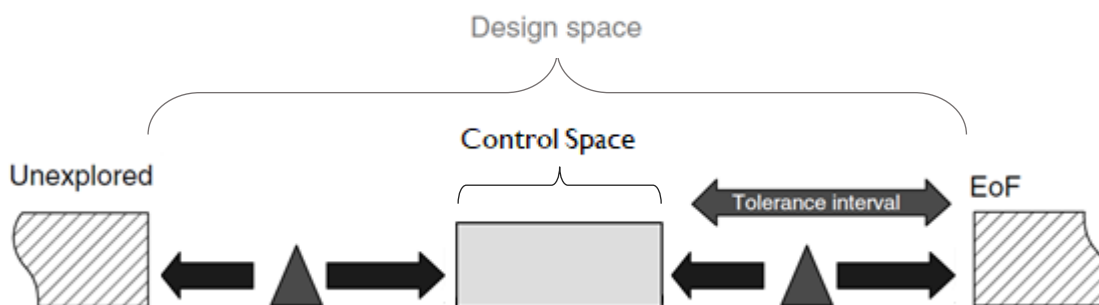


Figure 4 - Representation of Design Space (adapted)<sup>7,17</sup>

Design Space may be described using range of material attributes and process parameters, combinations of these, or through complex mathematical relationships (later converted into the Design Space), and should be presented in sections 3.2.S.2.6. (for drug substance) and/or 3.2.P.3.3 (for drug product) of the CTD.<sup>1,23,29</sup> The ability to predict product QA by Design Space indicates a high degree of process understanding, and it provides more options to justify and qualify monitoring and controlling systems for material attributes and operations, reducing the burden of their validation.<sup>5</sup>

To set a Design Space, applicants must select variables (considering the QTTP, prior knowledge, CQAs and CPPs), study their relationships by experimentation (being DoE the most common method), and set limits that ensure a consistent accomplishment of quality.

After evaluating data (characterising and extrapolating the responses obtained), the Design Space may be established.<sup>1,27</sup>

Although operational flexibility differs according to the batch size used in its development, Design Space may be established at any scale. Using smaller size batches requires a justification of the implication in manufacturing process of production scale batches, and the discussion of the potential risks in scale-up.<sup>1</sup> A recent review of QbD applications indicates Design Space may depend on scale size, since not all small batches have predicted successful outcomes in commercial-size batches. To avoid such possible complications, applicants are being advised to use commercial-size batches in the development of Space Design.<sup>25,30</sup>

Applicants may also choose to establish one single, more flexible and broader Design Space, that covers several process steps, or multiple, simple, and independent Design Spaces covering isolated operations.<sup>1</sup> In all cases, operating within the Design Space will produce a product with the desired quality.<sup>1,23</sup>

Despite the amount of knowledge required in a QbD approach, process changes may occur, caused by, for example, changes in raw materials or in manufacturing equipment. In QbT, these variations require formal communication and consequent approvals from Regulatory Authorities, with Market Authorisation Holders (MAH) spending time and other resources with the process. However, in QbD, Regulatory Authorities do not recognize as changes/variations when MAH operate within the Design Space limits. Yet, all changes should be evaluated by the company. The MAH may introduce a new Design Space, extend, or restrict limits of an approved one (for the active substance or finished product). Yet these changes are subject to regulatory assessment and approval, and are considered by EMA as type II variations.<sup>1,21,31</sup> Nonetheless, if the change is predicted and is described in an approved Post-Approval Change Management Protocol (PACMP), the variation is at least one category lower.<sup>23,32</sup>

Ultimately, the Design Space is the result of the combination of several factors, including the selection and concentration of all materials, manufacturing and control equipment, process parameters, and defined tolerance range. It represents the level of science and knowledge previously acquired and it must consider the expected natural variability of those factors during manufacturing that may influence quality.<sup>33</sup>

### **Control Strategy**

The Pharmaceutical Development goal is to guarantee the future manufacturers of drug product use a strong and robust manufacturing process, allowing the constant delivery of the product, with the intended quality<sup>1</sup>.

During manufacture, it is crucial that the implemented method performs as required. However, material attributes and process operating ranges are subject to normal variations. After achieving a sufficient process understanding using development studies, CQAs, CPPs and their relationship, a control strategy should be implemented assuring the process and risk factors, CQAs and CPPs, will continuously be under control.<sup>16,17</sup> Despite the ability to control and reduce the risk of a CQA, the control strategy has no effect on the criticality of the attributes.<sup>26</sup>

ICH Q10 defines control strategy as a strategic set of controls, built through product and process knowledge that guarantees process performance and product quality. Usually, control points are set where factors have a higher impact on quality (when variability is higher, or when a CPP assumes a bigger importance in product quality).<sup>7,17</sup> Controls may include an extensive range of parameters and attributes before, during, and after drug product manufacture, such as those related to raw materials, drug product and other components, facility and equipment conditions, IPC, specifications of the drug product, used methods and monitoring, and control frequency.<sup>21</sup>

Establishing a control strategy assures that materials and processes are within the expected boundaries, and it can be used as a tool to transfer product and process knowledge between development and manufacturing, as well as within and between manufacturing facilities, when applicable.<sup>21</sup>

While requiring a bigger effort from applicants, control strategies may also be established to regulate process parameters, compensating raw material attributes variations. In this case, is required a measurement of critical materials attributes and an adjustment of critical process parameters, while maintaining process control.<sup>17</sup>

In QbD, MAHs do not evaluate the success and consistency of manufacturing process during manufacture, as real-time measurement tests are used only to confirm product quality.<sup>3</sup>

Instead, they establish a control strategy that monitors and controls the process during manufacture, which creates an opportunity to make preventive and corrective actions in case of, for example, deviations and non-conformances.<sup>21</sup>

Having a competent control strategy limits the variability of materials and parameters, allows the conception of an adjustable process step supported by IPC, and provides a quality product that satisfies the QTPP.<sup>1,26</sup> Adding this fact to the high product and process understanding, Process Analytical Technology (PAT) and Real-Time Release Testing (RTRT) systems may be implemented to confirm quality, replacing end-product testing and its economic and resource disadvantages.<sup>1</sup>

PAT is a system developed to design, analyse and control the manufacturing process using timely measurements (i.e., during processing) of CQAs and performance attributes of both materials and processes.<sup>5</sup> Therefore, it enhances knowledge and control of the manufacturing process. RTRT is a system of release that, based on product knowledge and process understanding and control, allows the elimination of one or all tests for specification of the drug substance or product, eliminating tests in the finished product after manufacture.<sup>34</sup>

### **Risk Management**

Quality Risk Management (ICH Q9) plays an important role in Pharmaceutical Development and should be used, for example, to select the optimal product and manufacturing process design, to enhance product performance knowledge over attributes, processing options and process parameters, to identify and define CQAs, CPPs and manufacturing controls, to establish specifications, and to set a Design Space.<sup>28</sup>

By definition, QbD aims for science and risk-based activities to fully understand product and process control, hence requiring Risk Management strategies, as part of the company's quality system.<sup>1</sup> Risk Management is a critical tool to enhance product and process understanding and should be set as part of the Pharmaceutical Quality System.<sup>1</sup>

Quality Risk Management is an approach to assess, control, communicate, and review risks (defined as the combination of the probability of a harmful occurrence and its severity) that present an impact on product quality. Identifying and understanding risks provides helpful information in decision making and assures manufactures' capabilities in risk control. Therefore, a Quality Risk Management approach provides proactive means to control potential issues during development and product manufacturing, ensuring the drug product quality.<sup>28</sup>

A general Quality Risk Management process, designed by ICH, is presented in figure 5. Although each component may have a different importance and, hence, be more or less

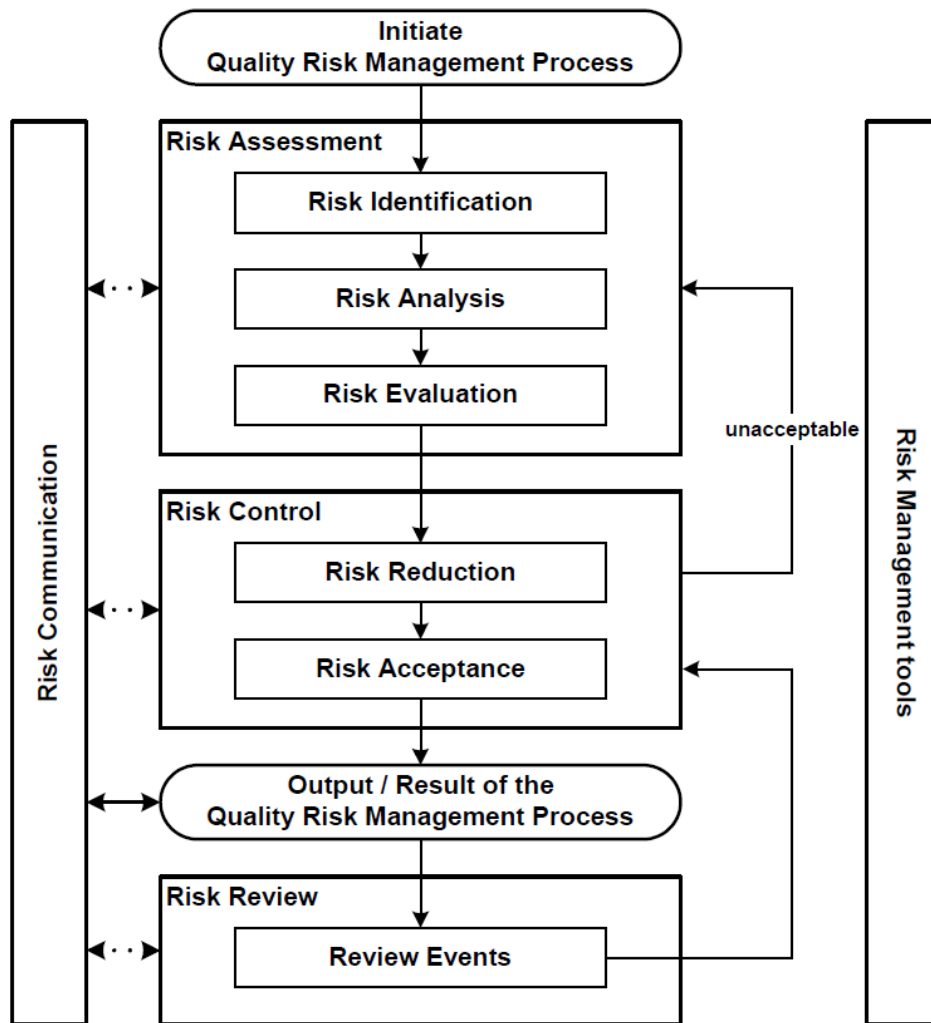


Figure 5 - Quality Risk Management model<sup>28</sup>

developed, all elements should be considered and detailed as the specific risk requires. Also, decisions can be made anytime during the process, and may require a move to a preceding step, an adjustment of the model, or the ending of the Risk Management process.<sup>28</sup>

Since knowing all details of the product and sources of variability during its development and later manufacture is not possible, Quality Risk Management categorizes and prioritises risks according to their impact on quality.<sup>17,28</sup>

Traditionally, manufacturers use compilations of observations and knowledge to assess, manage, and categorize quality risks through empirical or internal procedures. They have been effective, but also proven to be limited. QbD, using Risk Management activities, suggests different methodologies and tools to systematically assess all the possible process inputs, identifying those with higher potential to impact the process.<sup>28</sup>

ICH Q9 provides principles and tools (figure 6) that can be applied for Risk Management to drug products and its components (drug substance, raw materials, solvents, excipients, and packaging, and labelling materials).<sup>28</sup>

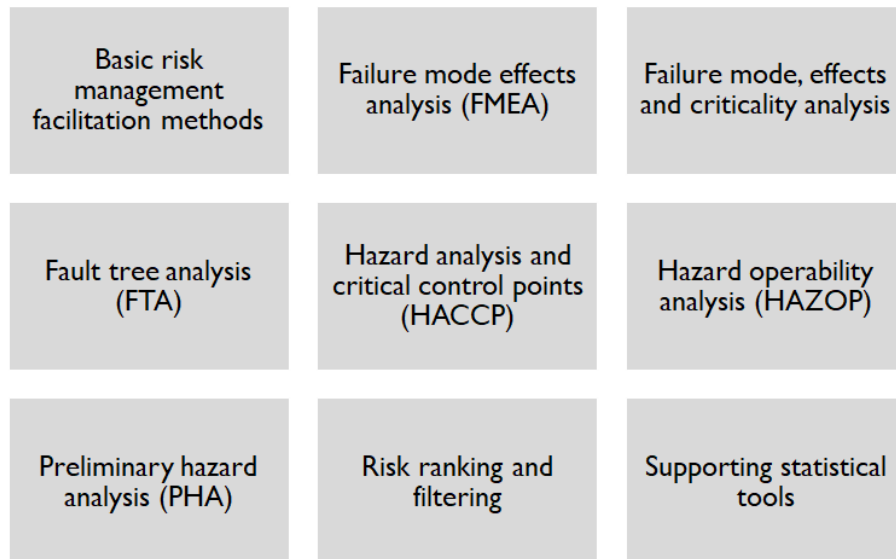


Figure 6 - Quality Risk Management tools<sup>28</sup>

### Pharmaceutical Quality System

QbD is an effective strategy when applied to product and process design, but should also be accomplished throughout the product lifecycle, which includes Pharmaceutical Development, technology transfer, commercial manufacturing, and product discontinuation. To support QbD and continuous improvement throughout the lifecycle of the product, ICH has provided guidance (ICH Q10) on how to set an effective Pharmaceutical Quality System (PQS) that establishes and maintains a state of control, thus assuring the desired product quality.<sup>21</sup>

ICH Q10 presents a PQS model (figure 7) built in compliance with regional GMP guides and ISO standards for Quality Management Systems. Investigational products manufacturing processes are also subject to local GMPs. To establish a PQS, objectives and responsibilities must be clearly defined to all workers and communicated inside the company, though the main responsibility belongs to the company's top management team.<sup>21</sup>

A PQS includes four major elements: monitoring of product quality and process performance, corrective and preventive actions system, change management, and management review. These elements should be applied to the different lifecycle stages and help identify opportunities for improvement.<sup>21</sup>

Product quality and process performance monitoring system helps maintain a state of control, assuring the process will continuously produce a product with the desired quality. CAPA system aims to identify the root cause of unwanted events (for example, complaints, product rejections, non-conformances, recalls, deviations, among others), and should be able

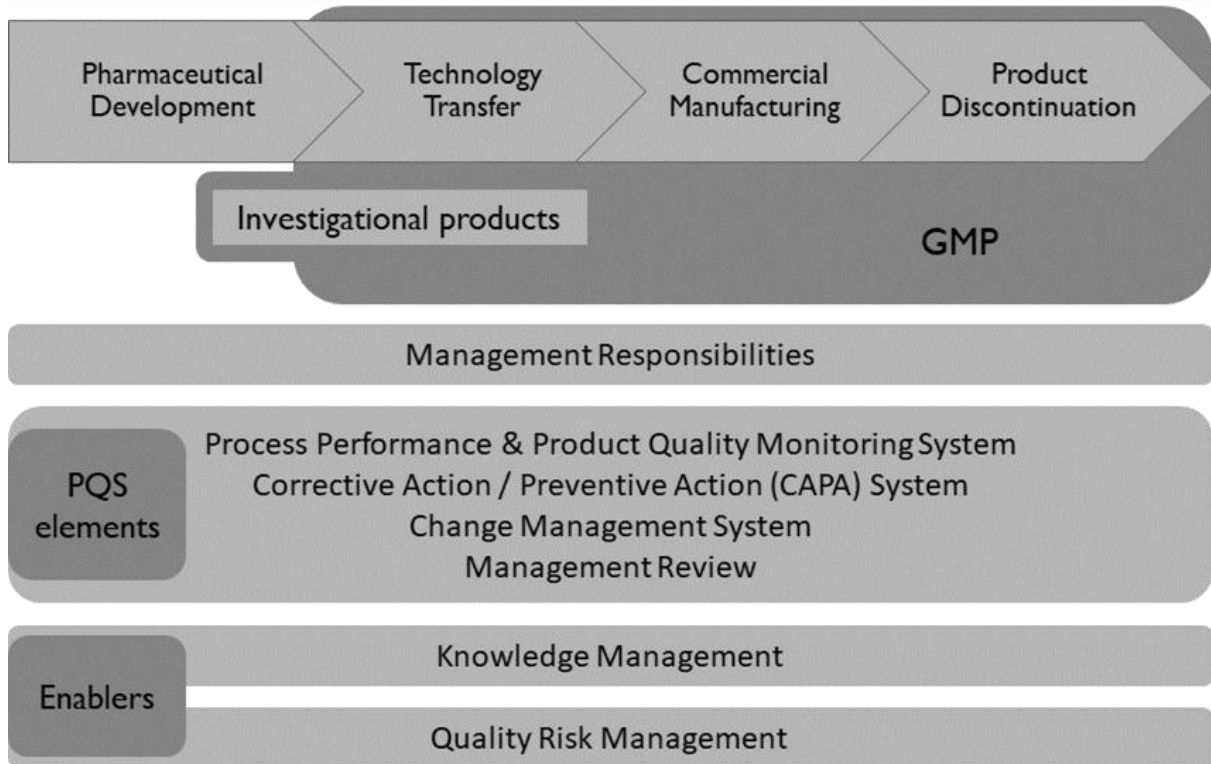


Figure 7 - Pharmaceutical Quality System model

to define corrective and preventive actions against such results. A change management system should be used to evaluate, approve, implement, and document changes, as these are naturally expected to appear with the identification of opportunities for improvement. Finally, a management review of product quality and process performance ensures they are accomplished throughout the lifecycle of the product.<sup>21</sup>

To help implement an effective and successful PQS, a company should use Knowledge Management and Quality Risk Management (ICH Q9). Knowledge Management comprises the acquisition, analysis, storage and dissemination of information regarding products, manufacturing processes, and components. This systematic approach uses various sources of knowledge, for example, prior knowledge, development and process validation studies, manufacturing experience, and continual improvement.<sup>21</sup>

## MONOCLONAL ANTIBODIES DEVELOPMENT AS A QUALITY BY DESIGN EXAMPLE

*To better understand some QbD concepts, which may be ambiguous, an approach was conducted to demonstrate and clarify some terms. The examples presented hereafter are simply for this purpose.*

## Quality by Design and Monoclonal Antibodies

According to the definition of QbD and to apply this methodology in drug development, the applicant must understand the biology, the mechanism of action, and the safety of the molecule, which allows him to design quality instead of testing it in the finished product.<sup>5</sup> Testing quality in the drug product should confirm the predefined product attributes, rather than proving the successful outcomes of the manufacturing process.<sup>3</sup>

Biological products (proteins, polypeptides, their derivatives and products partially composed by them)<sup>35</sup> are naturally more complex than small chemical molecules, not only because of their bigger size, but also since their structural conformation is critical to their activity. It is then expected that implementing QbD in biological product development is a hard task, that consumes a big amount of time and other resources.

Monoclonal antibodies (mAbs) are proteins that, within their classes, share a common structure (figure 8). Considering their structure, they present two regions, Constant (C) and Variable (V), linked by a hinge. While C regions exhibit limited variation, but play an important role in mAb structure, V regions are responsible for mAb activity.<sup>36</sup>

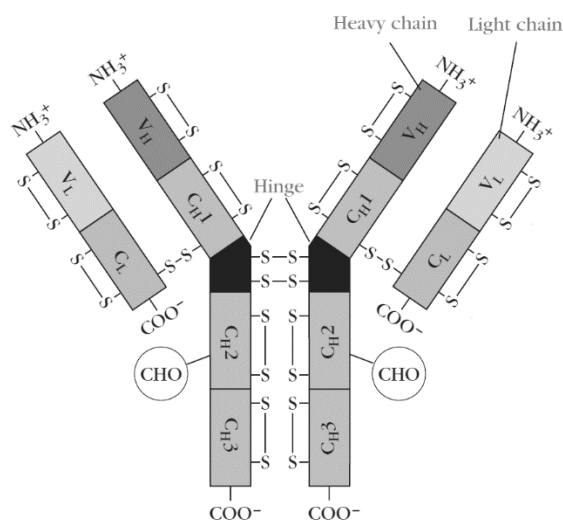


Figure 8 - General mAb structure (adapted)<sup>36</sup>

Having a common structure enables the development of a platform manufacturing process, which is defined in ICH Q11 as an approach to development based on similar manufacturing processes of drugs of the same type, and conducted by the same applicant.<sup>4,21</sup> Such similarity between mAbs allows the transfer of the product and process understanding for more than one product, namely, the predefined choice of host cells, cell cultures, and purification processes whenever there is sufficient and relevant experience.<sup>4</sup> It can be



concluded that to implement platform manufacturing, technology transfer, and product and process understanding are required, meeting the concept of QbD.

Figure 9 describes a typical manufacturing process for proteins, which can be divided into upstream and downstream processes.<sup>37</sup> The upstream process begins with the expansion of the hybrid cells (cells combining myeloma and plasma cells characteristics) that produce the mAb, after the implementation of DNA recombinant and hybridoma technologies. Cells are kept under optimised conditions in bioreactors, where they continuously produce the drug substance. The downstream process begins with the harvesting of the non-purified bulk mAb, followed by a series of chromatographic steps to purify the mixture, separating the mAb substance from other host cell proteins, DNA, media components, and other impurities. Additional processing, such as proteolysis or conjugation followed by purification is optional. The purified mAb is then concentrated and formulated into a stable drug product. Lyophilization is also optional. After preparing the remain components of the drug product, they are mixed together, filtrated to ensure sterility, and transferred to vials. As an alternative to sterile filtration, heat sterilisation techniques may be used on the definitive vials.

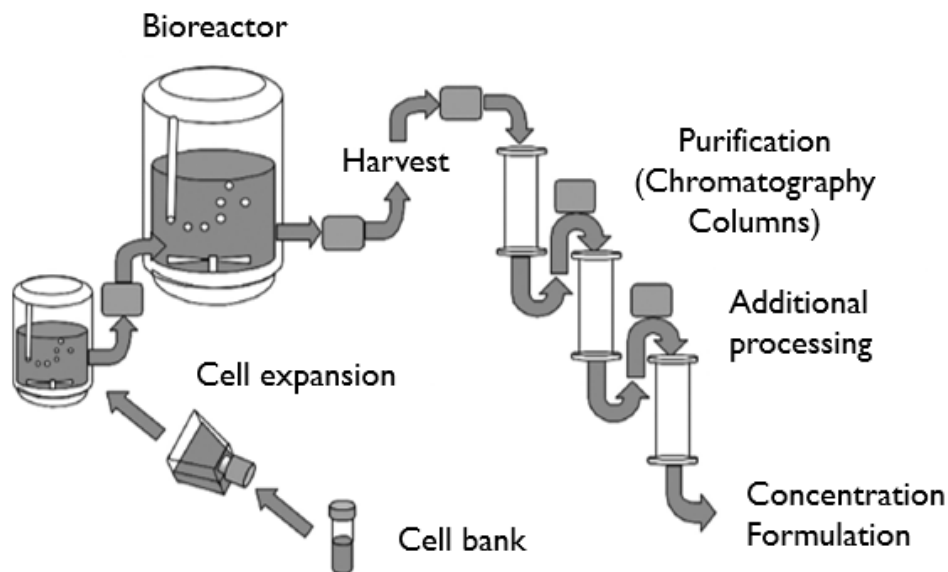


Figure 9 - Typical manufacturing process for biological products (adapted)<sup>37</sup>

The upstream process is highly sensitive to external factors, such as slight differences in media, aeration, temperature, metabolites, cell density, and shear forces. As a result, hybrid cells may not produce the desired mAb. Instead, they may produce glycosylated or oxidised

derivatives and mAb fragments, considered as impurities.<sup>37</sup> Therefore, the upstream process has a critical impact in quality and its design must be carefully planned.

### Quality Target Product Profile

Establishing a QTPP is the first step in QbD approach, since it defines the ideal safety and efficacy attributes the drug product will present. Achieving QTPP is a major goal that grants the patients' need, thus creating a successful product.

To define the QTPP for a mAb, applicants must consider the route of administration (for example, IV, intramuscular, or subcutaneous), dosage strength and form, delivery and container closure system, all the criteria affecting quality (sterility, purity, stability, impurities and toxicity), and pharmacokinetics properties (including drug absorption, if applicable, distribution, metabolism and excretion).<sup>1</sup>

Table 2 presents a simplified example of a QTPP for a hypothetical mAb-X in an aqueous solution.

<b>Indication</b>	<b>Chronic disease</b>
<b>Dosage form</b>	Liquid, single use
<b>Dose</b>	10 mg/kg
<b>Concentration</b>	30 mg/mL
<b>Volume</b>	20 mL
<b>Protein content per vial</b>	600 mg
<b>Mode of administration</b>	IV, diluted with isotonic solution (saline or dextrose)
<b>Viscosity</b>	Acceptable for manufacturing, storage and delivery without requiring special devices
<b>Container</b>	20R type I borosilicate glass vial with fluoro-resin laminated stopper
<b>Shelf life</b>	2 years at 2 - 8 °C
<b>Compatibility with manufacturing processes</b>	Minimum of 14 days at 25 °C, and subsequent 2 years at 2 - 8 °C
<b>Biocompatibility</b>	Acceptable toleration on infusion
<b>Pharmacopoeial compliance</b>	Meets pharmacopoeial requirements for parenteral dosage forms, colourless to slightly yellow, free of visible particles and meets USP criteria for sub-visible particles
<b>Degradants and impurities</b>	Below safety threshold, or qualified
<b>Aggregate formation during manufacture</b>	0 - 5 %
<b>Fucose content</b>	2 - 13 %
<b>Host cell protein</b>	0 - 100 ng/mg

Table 2 - Quality Target Product Profile exemplified for mAb-X (adapted)<sup>9,17</sup>

Applicants should consider other characteristics, according to the specific drug product. For example, for lyophilized mAbs, it should also be considered cake appearance, moisture content, reconstitution time, solution and stability during administration.<sup>17,38</sup>

### Quality Attributes and Critical Quality Attributes

After defining the QTPP, applicants must identify the QA that may impair the manufacturing process of mAbs. QA and CQAs derive from QTPP, and can be identified for the mAb (as the drug substance), but also for excipients, intermediates, in-process materials, other components, and for the drug product.<sup>1</sup> Considering the growth in mAb development, the better understanding of mAbs and their regular manufacturing process has eased the task. Animal, toxicological and early human trials, and studies conducted on similar molecules are major sources of information.<sup>39</sup> Stress studies to evaluate aggregations and modification/degradation patterns (for example, oxidation, deamidation and glycosylation) may introduce new knowledge.<sup>39</sup> Therefore, prior knowledge is a common tool to set QAs.<sup>1</sup> Applicants may also conduct new studies and should consider that new potential CQAs may arise during development. Risk assessment and risk ranking are also important to define which QAs are important and should be considered CQAs.<sup>3,19</sup> Table 3 presents common QAs for mAbs, deriving from product knowledge and process understanding. Relevance of CQAs to the specific drug product should be considered, since not all CQAs apply to the drug product's development. Other QAs may be considered.

Product Variants		Purity (including Process-related impurities)	
<b>Aggregation</b>	Fragmentation	Microbiological Purity	Selective agent
<b>Conformation</b>	Glycation	Viral Purity	Cell Culture Medium
<b>C-Terminal Lysine</b>	Glycosylation	DNA	Components
<b>Deamidated Isoforms</b>	Oxidation	Host Cell Protein	Purification Buffer Components
<b>Disulfide Bonds</b>	Thioether link	Protein A	
Drug Product Attributes			
	<b>Foreign Particles</b>		pH
	<b>Clarity</b>		Concentration
	<b>Colour</b>		Potency
	<b>Osmolality</b>		Volume

Table 3 - List of common Quality Attributes of mAb<sup>1,9</sup>

## Design of Experiments

After setting the relevant CQAs, developing a manufacturing process to achieve a mAb product respecting the QTPP is the next step. Here again, prior knowledge and platform manufacturing approaches are extremely important.

Several process parameters are routinely tested, with DoE being an effective tool to understand the manufacturing process. DoE, by systematically manipulating several factors, is an important tool to determine how identified variables influence a process.<sup>16,22</sup> Using statistical and mathematical tools, DoE studies establish a relationship between input factors and output responses, i.e., between CQAs and CPPs.<sup>1</sup> DoE is the most common tool to establish a Design Space and later, a solid manufacturing process control strategy.

During mAbs formulation development, protein solubility and stability problems are common. Defining the best formulation is a challenge, since several components may interact with the mAb. An adapted approach to solve this challenge is presented hereafter.<sup>40</sup>

Considering mAb-X as an example and its QTPP (table 2), is required a protein stability with a concentration of 30 mg/mL for at least two years at 2 - 8 °C. Identification of hot spots (such as aspartate isomerization, asparagine deamidation, and methionine oxidation) is important, as they can react with excipients and other components. Using prior knowledge, a knowledge space study is conducted with several formulations (differing in buffer (histidine), tonicifier (sucrose) and surfactant (polysorbate 20) concentrations, and pH), using a high-throughput screening (HTS) method on robotic system. Results after a 4-month storage under 40 °C from knowledge space are presented in figure 10, and show that pH and buffer concentration are the important criteria that affect the mAb stability under stressed conditions. Following these results, a new and improved formulation can now be defined and studied. After assessing the method robustness and its validation, a formulation Design Space can be established.

Other cases can be presented, as DoE has a wide range of applications within the manufacturing process. For instance, it can be applied to develop cell cultures, or to study purification processes in chromatography.<sup>39</sup> In the first case, ranges of temperature, pH, and feeding time can be determined after assessing their impact in cells. In the second case, operating parameters such as flow rate, pH, buffer concentration, and load volume can be evaluated and optimized.<sup>39</sup>

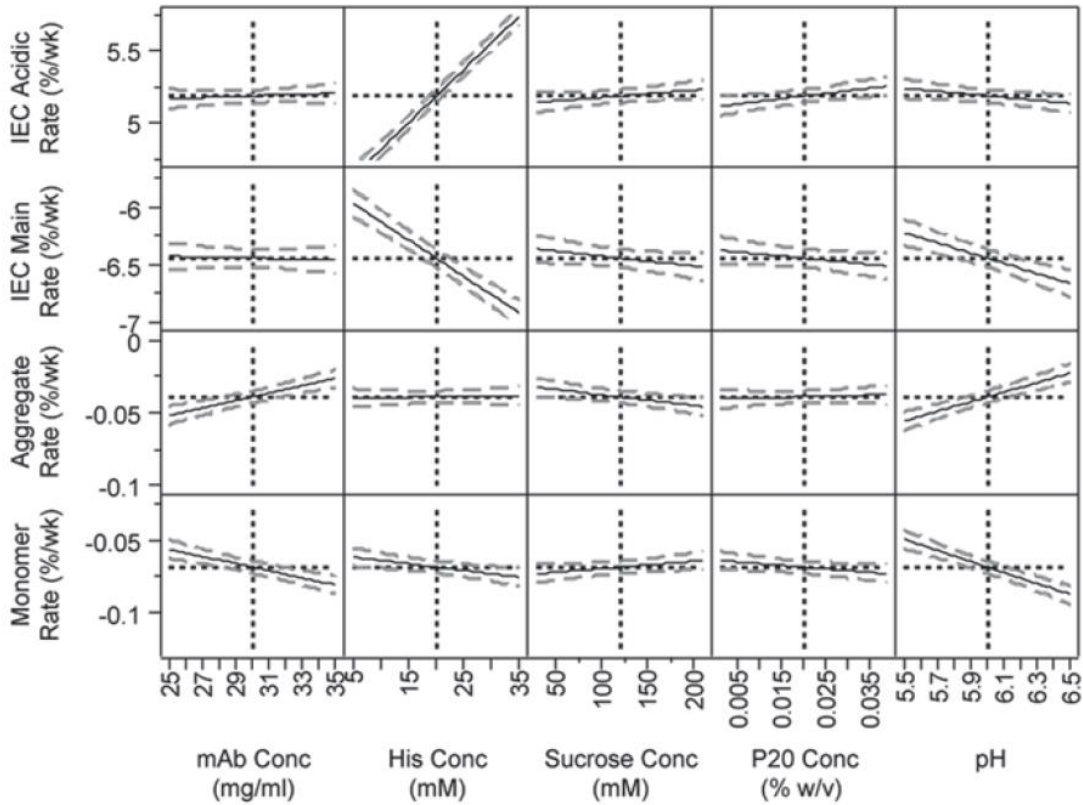


Figure 10 - Formulation Prediction Profiler as a result of a DoE based study<sup>40</sup>

### Design Space

The Design Space is a natural consequence of DoE studies. Process knowledge gained during DoE allows a definition of range and limits of CPPs, and therefore, of a Design Space. Applicants may choose to implement as many Design Spaces as they see fit.<sup>1</sup>

The following table presents a formulation Design Space for mAb-X, following the DoE study conducted above.

	Control Space	Design Space	Target Value
		Lower and Upper Limits	
<b>pH</b>	5.95 - 6.05	5.90 - 6.10	6.0
<b>Histidine buffer (mM)</b>	19.5 - 20.5	19.0 - 21.0	20
<b>Sucrose (mM)</b>	110 - 140	100 - 150	123
<b>Polysorbate 20 (% w/v)</b>	0.018 - 0.023	0.016 - 0.025	0.020
<b>mAb-X concentration (mg/mL)</b>	29 - 31	28 - 32	30

Table 4 - Design Space for mAb-X product Formulation

Following the examples given on the previous page, additional Design Spaces would be defined for cell culture and column purification.

Eventually, the entire manufacturing process will be defined, and Design Spaces established, assuring that, while operating within its limits, the QTPP will be fulfilled.<sup>1</sup>

### **Control Strategy**

After establishing the Design Space, product and process knowledge should be used to set various controls to assure CQAs and CPPs are monitored, and within their boundaries. Control strategies will assure the drug product quality complies with QTPP.

The figures presented on the following pages exemplify a summary of a control strategy of a manufacturing process for a mAb, as a drug substance, and as drug product.

Controlling the CPPs within Design Space ensures the drug product is produced with the desired quality, hence achieving the QTPP. Also, controlling key process parameters (which derive from risk assessment and do not impact the quality of the product) within their limits, and monitoring relevant process attributes allows a consistent and robust process performance, assuring successful commercial manufacturing operations.<sup>9</sup>

By proving Regulatory Agencies to have a solid control strategy that limits variability, and an extensive product and process understanding, applicants have an opportunity to set PAT and RTRT systems, eliminating end-product testing and its associated costs and time consumption.

## Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies

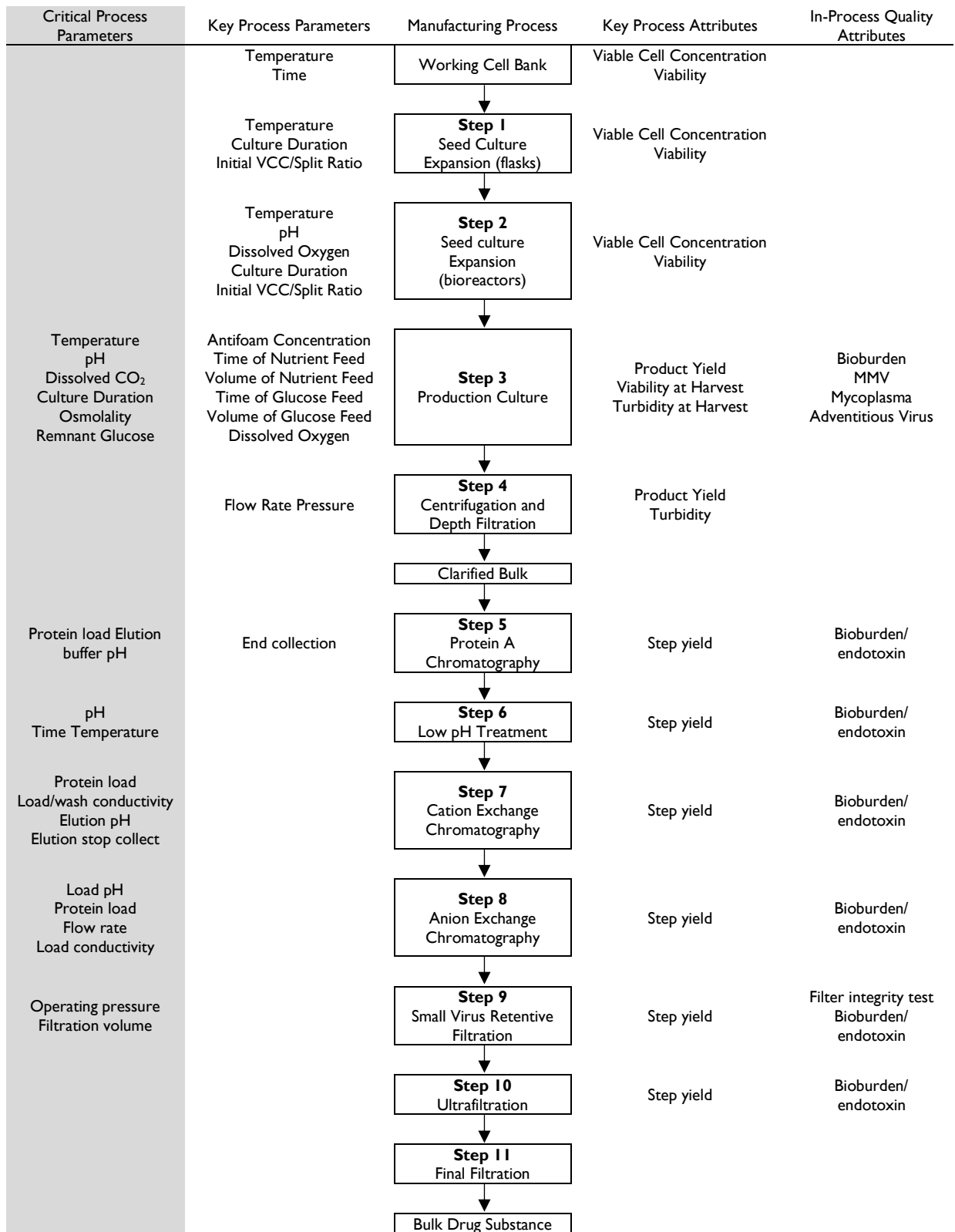


Figure 11 - Summary of a control strategy set for a mAb drug manufacturing process (adapted)<sup>9</sup>

## Understanding Quality by Design with Monoclonal Antibodies

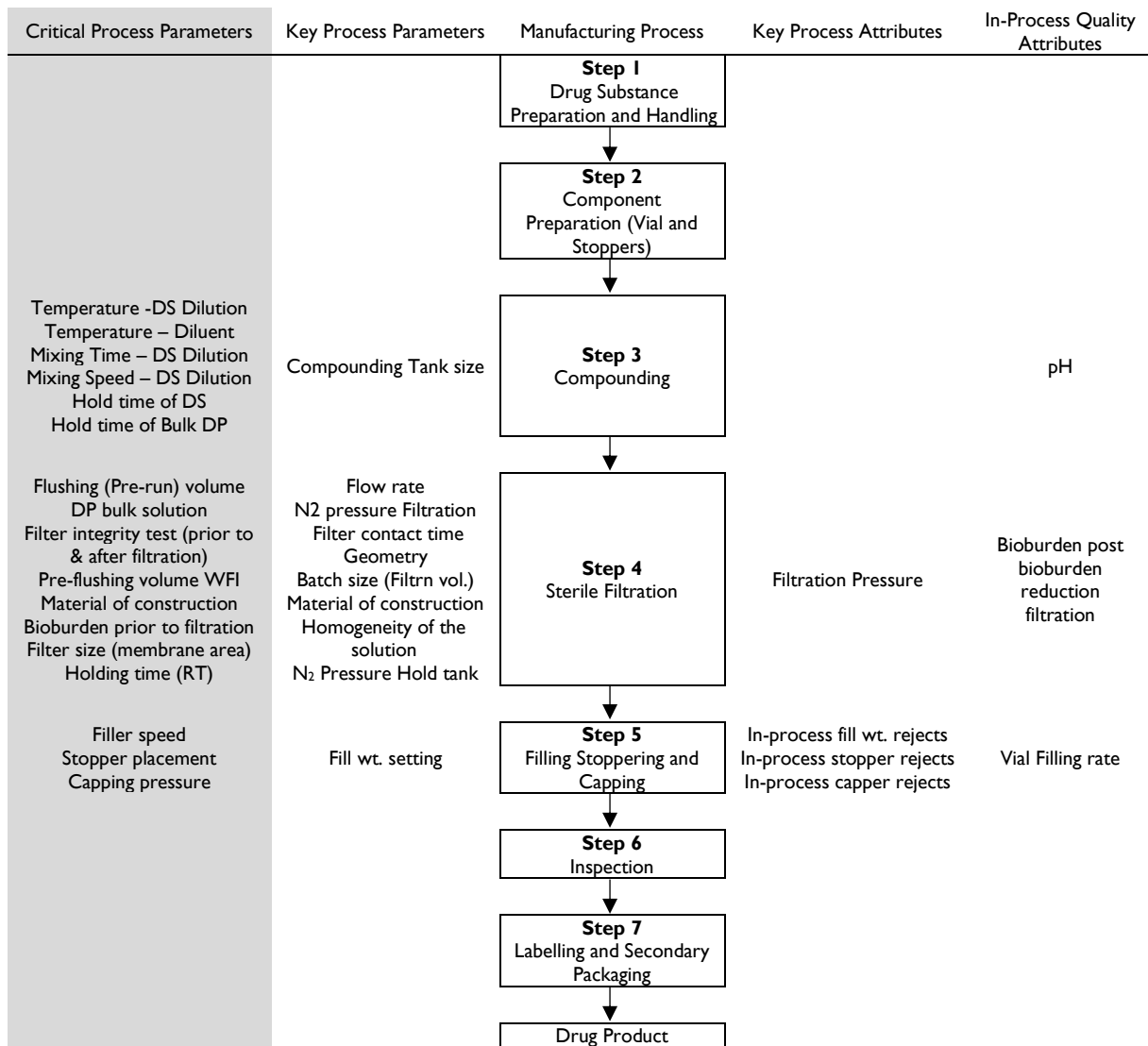


Figure 12 - Summary of a control strategy set for a mAb product manufacturing process (adapted)<sup>9</sup>

### CONCLUSION

Quality by Design is a necessity deriving from quality stagnation and lack of innovation, as a result of the strongly established Quality by Testing methodology. As the knowledge of health sciences keeps improving, more information is available on health and disease. Consequently, Regulatory Authorities are concerned about the quality of medicines, and are pressuring the Pharmaceutical Industry to improve their knowledge over their own products. QbD is an attempt to innovate and create new, and more effective and safe medicines.

The QbD approach is supported by Risk Management and a robust Quality System, and aims to achieve a product that fulfils patients' needs. By focusing on product knowledge and process understanding, it designs a controlled manufacturing process that reduces product variability, financial costs, material resources, deviations, non-conformances. The material critical attributes, process parameters that affect quality, and their relationships are used to



set a Design Space that assures the production of a quality product. With a continuous control of the manufacturing process by an effective control system (enabled by real time measurements), QbD sets a RTRT system, avoids testing specifications, and eliminates end-product testing. After approval, regulatory flexibility is achieved.

Regulatory Authorities also gain some benefits when companies establish QbD in their departments, since the manufacture of a drug product with quality is assured. Approval times, inspection frequency and costs are reduced, allowing the Agencies to allocate their attention and resources to other subjects.

However, although ICH has provided three guidelines on how to implement Pharmaceutical Development using QbD, it seems the expected results have failed to appear. QbD is not an uncertainty, though some applicants may have difficulties implementing it. Moving out of a comfort zone and conducting a whole new approach to development carries risks and costs, which makes QbT a more attractable approach. Sharing knowledge between applicants is also a barrier to QbD, considering that patenting and property rights have a powerful influence on a medicine's economic success.

QbD concepts are not easy to understand, and the Agencies have failed to fully clarify them. QbD terminology keeps creating a lot of misunderstanding between applicants and Agencies, between Agencies and even within Agencies. Consequently, pilot programs and Question and Answer documents are slowly clarifying terms, as QbD keeps evolving in the scientific community. Also, it is important to consider the Regulatory Authorities' behaviour on the submissions authorised using QbT, and how QbD will influence them.

QbD is not a revolution, and it can't be forced into a company by the Agencies. There is a need for more guidance, and a flexible response and attitude from the Agencies must be given, especially for biotechnological products.

Developing a biotechnological product is a complex and slow task, since quality is harder to achieve. The drug substance is substantially more complex and impacted by external factors, that may critically reduce its efficacy and safety. At the time, a full characterisation of biotechnological products and manufacturing process is impractical, and is pushing applicants away from QbD. Authorities are conscious about the nature and behaviour of these products, but they cannot permit or authorise QbD submissions that do not comply with its requirements.

Implementing QbD in Pharmaceutical Industry is a time-consuming mission that already lasts for more than decade. The FDA is the pioneer of QbD and, though EMA has shown less acceptance to the analysed submissions, it defends QbD and its use. Eventually, this holistic methodology will be fully established, with QbT being considered obsolete.

## REFERENCES

1. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8(R2)**. ICH, 2009.
2. BALDELLI, S., MARRUBINI, G., CATTANEO, D., CLEMENTI, E., CERIA, M. - **Application of Quality by Design Approach to Bioanalysis: Development of a Method for Elvitegravir Quantification in Human Plasma**. Therapeutic Drug Monitoring. Publish ahead of print, (2017), 1-54.
3. YU, L. - **Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control**. Pharmaceutical Research. 25, 4 (2008), 781-791.
4. RELLAHAN, B., KOZLOWSKI, S., SWANN, P. - **Lessons Learned from Monoclonal Antibody Applications to the Office of Biotechnology Products Quality by Design Pilot Program**. In: JAMEEL, F., HERSHENSON, S., KHAN, M., MARTIN-MOE, S. Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development. New York: Springer. 2015, ISBN 978-1-4939-2315-1, p. 17-29.
5. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry- PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance**. Rockville: FDA, 2004.
6. BERRIDGE, J., **Q8, Pharmaceutical Development - Draft No. 4.3**. Kent: FDA, 2004.
7. SANGSHETTI, J., DESHPANDE, M., ZAHEER, Z., SHINDE, D., AROTE, R. - **Quality by design approach: Regulatory need**. Arabian Journal of Chemistry. 10 (2017), S3412-S3425.
8. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Submission of Quality Information for Biotechnology Products in the Office of Biotechnology Products; Notice of Pilot Program**. Rockville: FDA, 2008.
9. CMC BIOTECH WORKING GROUP - **A-Mab: a Case Study in Bioprocess Development**. CMC Biotech, 2008.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications**. London: EMA, 2011.
11. SCHMITT, W. - **FDA: QbD becomes mandatory for Generics**. [Accessed on 3 August 2017]. Available in: <http://www.gmp-compliance.org/gmp-news/fda-qbd-becomes-mandatory-for-generics>.

12. WEBBER, K. - **Foreword**. In: RATHORE, A., MHATRE, R. **Quality by Design for Biopharmaceuticals - Principles and Case Studies**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2009, ISBN 978-0-470-28233-5, p. xiii-xiv.
13. RATHORE, A., WINKLE, H. - **Quality by design for biopharmaceuticals**. *Nature Biotechnology*. 27, 1 (2009), 26-34.
14. ARNUM, VAN P. - **A FDA Perspective on Quality by Design**. [Accessed on 3 August 2017]. Available in: <http://www.pharmtech.com/fda-perspective-quality-design>.
15. Juran J. - **Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services**. New York: The Free Press, 1992. ISBN 9780029166833.
16. YU, L., AMIDON, G., KHAN, M., HOAG, S., POLLI, J., RAJU, G., WOODCOCK, J. - **Understanding Pharmaceutical Quality by Design**. *The APPS Journal*. 16, 4 (2014), p. 771-783.
17. MCCURDY, V. - **Quality by Design**. In: HOUSON, I. **Process Understanding For Scale-Up and Manufacture of Active Ingredients**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag & Co. 2011, ISBN 978-3-527-32584-9, p. 1-16.
18. TATICEK, R., LIU, J. - **Definitions and Scope of Key Elements of QbD**. In: JAMEEL, F., HERSHENSON, S., KHAN, M., MARTIN-MOE, S. **Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development**. New York: Springer. 2015, ISBN 978-1-4939-2315-1, p. 31-46.
19. SOMMA, R. - **Development Knowledge Can Increase Manufacturing Capability and Facilitate Quality by Design**. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2 (2007), p. 87-92.
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality-by-Design applications: lessons learnt and Q&A resulting from the first parallel assessment**. London: EMA, 2013.
21. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Quality System Q10**. ICH, 2008.
22. POLITIS, S., COLOMBO, P., COLOMBO, G., REKKAS, D. - **Design of experiments (DoE) in Pharmaceutical Development**. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43, 6 (2017), p. 889-901.
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Questions and answers: Improving the understanding of NORs, PARs, DS<sub>p</sub> and normal variability of process parameters**. London: EMA, 2017.
24. FIELDS, T. - **From Proven Acceptable Ranges to Design Space**. *Journal of Validation Technology*. 14, 1 (2007), p. 50-53.

25. DJURIS, J., DJURIC, Z. - **Modeling in the quality by design environment: Regulatory requirements and recommendations for Design Space and control strategy appointment.** International Journal of Pharmaceutics. Publish ahead of print, (2017), 1-11.
26. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation.** ICH, 2011.
27. LITTLE, T. – **Essentials in Establishing and Using Design Space.** Biopharm International. 26, 9 (2013), p. 50-54.
28. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **Quality Risk Management Q9.** ICH, 2015.
29. HAKEMEYER, C., MCNIGHT, N., JOHN, J., MEIER, S., TREXLER-SCHMIDT, M., KELLEY, B., ZETTL, F., PUSKEILER, R., KLEINJANS, A., LIM, F., WURTH, C. - **Process characterization and Design Space definition.** Biologicals. 44, 5 (2016), p. 306-318.
30. KUNO, K., TOYOSHIMA, S., **Review Experiences and Regulatory Challenges for Pharmaceutical Development in Japan Using a Quality-by-Design Approach.** Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 50, 3 (2016), p. 368-374.
31. EUROPEAN COMMISSION - **Guidelines of 16.05.2013 on the Details of the Various Categories of Variations, on the Operation of the Procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 Concerning the Examination of Variations to the Terms of Marketing Authorisations for Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicinal Products and on the Documentation to be Submitted Pursuant to those Procedures.** Brussels: EC, 2013.
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Questions and answers on post approval change management protocols.** London: EMA, 2012.
33. REPRESENTATIVES OF FDA - **FDA's Pharmaceutical Quality Initiatives: Implementation of a Modern Risk-based Approach.** Pharmaceutical Technology. 32, 5 (2008), p. 1-12.
34. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release).** London: EMA, 2012.
35. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION - **Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.** ICH, 1999.

36. KINDT, T., GOLDSBY, R., OSBORNE, B., KUBY, J. - **Antibodies: Structure and Function**. In: KINDT, T., GOLDSBY, R., OSBORNE, B., KUBY, J. Kuby Immunology. New York: W.H. Freeman. 2007, ISBN 0716785900, p. 76-104.
37. KOZLOWSKI, S., SWANN, P. - **Considerations for Biotechnology Product Quality by Design**. In: RATHORE, A., MHATRE. R. Quality by Design for Biopharmaceuticals - Principles and Case Studies. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2009, ISBN 978-0-470-28233-5, p. 9-30.
38. AGARABY, C., KHAN, M., SHAH, R., - **Challenges and Opportunities for Biotech Quality by Design**. In: JAMEEL, F., HERSHENSON, S., KHAN, M., MARTIN-MOE, S. Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development. New York: Springer. 2015, ISBN 978-1-4939-2315-1, p. 1-15.
39. MHATRE. R., RATHORE, A. - **QUALITY BY DESIGN: AN OVERVIEW OF THE BASIC CONCEPTS**. In: RATHORE, A., MHATRE. R. Quality by Design for Biopharmaceuticals - Principles and Case Studies. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2009, ISBN 978-0-470-28233-5, p. 1-8.
40. PEREZ-RAMIREZ B., GUZIEWICZ, N., SIMLER, R., SREEDHARA, A. - **Approaches for Early Developability Assessment of Proteins to Guide Quality by Design of Liquid Formulations**. In: JAMEEL, F., HERSHENSON, S., KHAN, M., MARTIN-MOE, S. Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development. New York: Springer. 2015, ISBN 978-1-4939-2315-1, p. 87-114.