



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Isabel Lemos Freitas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Quality by Design applied to the development of Analytical Methods” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Dr. Sérgio Simões, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Isabel Lemos Freitas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Quality by Design applied to the development of Analytical Methods*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dr.^a Cláudia Silvestre, da Dr.^a Cláudia Gama e do Professor Dr. Sérgio Simões, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração de Auditoria

Eu, Isabel Lemos Freitas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017260871, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Quality by Design applied to the development of Analytical Methods*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2022.

Isabel Lemos Freitas

(Isabel Lemos Freitas)

Agradecimentos

À minha família, sem a qual esta oportunidade não teria sido possível, pelo apoio e incentivo, pela confiança nas minhas capacidades, pelo orgulho incondicional e pelos inúmeros tupperwares, como não podia deixar de ser. Obrigada.

Ao meu irmão, que me agarrou com força todas as sextas-feiras, que me pergunta as coisas porque sou “tipo farmacêutica”, que tem um coração do tamanho do mundo, mas que me tira do sério todos os dias. Obrigada.

Às minhas amigas, sem as quais esta jornada não teria sido uma loucura tão bonita, por termos criado uma verdadeira família, por fazerem de Coimbra uma casa, por contribuírem para me tornar na pessoa que sou, pelas tradições que inventamos e por tudo o que vivemos. Que nunca deixemos de fazer memórias em conjunto. Obrigada.

À Mi, por ter um coração de ouro, pela honestidade e apoio quando mais precisei, pelas risadas incontáveis, pelo empréstimo de borracha, pelas aventuras de última hora, por me fazer viver. Obrigada.

À Mafi, por me acompanhar desde o início desta etapa, pela energia contagiante, pelos conselhos, pela seriedade e galhofa, pelas memórias partilhadas dentro e fora da faculdade. Obrigada.

À Barbarita, por ter uma personalidade única, por estar sempre presente, pelos abraços apertados, pelas lágrimas, pelas sessões fotográficas e ainda pelo enorme talento a fazer PowerPoints. Obrigada.

À Lena, por ser uma verdadeira colega de casa, parceira de viagens e comparsa de apontamentos, pelas maluqueiras, pela falta de orientação geográfica, pela procrastinação conjunta. Obrigada.

À Vinagre, por ser a melhor madrinha que podia pedir, por me ensinar o significado de uma família de praxe, por ouvir os meus áudios intermináveis, pelos conselhos a todos os instantes. Obrigada.

À Penedones, por ser a melhor pseudo-madrinha que podia pedir, pelo carácter hilariante, pelas histórias mais inacreditáveis, pelo amor partilhado por super-heróis, pela ajuda inalcançável. Obrigada.

Ao Mineiro, por ser o melhor padrinho que podia pedir, por me mostrar o que é dedicação, pela nossa forma única de comunicar gestualmente, pelas melhores gargalhadas. Obrigada.

Ao Tiago, por ser o melhor pseudo-padrinho que podia pedir, ainda que no final da jornada, pela paciência e interesse em se manter a par do mais recente drama, pela aproximação tão natural. Obrigada.

À Bia, minha eterna caloira, por ter confiado em mim, por me deixar sempre invadir o espaço pessoal para um abraço, pelas coscuvilhices que dividimos, pela sabedoria nos conselhos, por tudo. Obrigada.

À Mariana, por me deixar fazer parte da família, pelas trocas incessantes de áudios com lamúrias, pelo sentimentalismo, pelo fanatismo partilhado por Harry Potter. Obrigada.

À Alexandra, por me fazer parar, olhar, ouvir, confiar e sentir. Obrigada.

Às restantes amizades, por me incluírem também no vosso meio, pela diversão e pelas vivências. Obrigada.

Ao Professor Doutor Sérgio Simões, pela oportunidade, orientação e disponibilidade neste que foi o meu grande último trabalho académico. Obrigada.

À Dra. Cláudia Silvestre e toda a equipa da Farmácia de Celas, pelos ensinamentos enriquecedores e pelo auxílio inigualável nesta etapa final tão crucial. Obrigada.

À Dra. Cláudia Gama, toda a equipa do laboratório do Controlo de Qualidade e à Bluepharma, pelo acolhimento e competência, pela possibilidade de conhecer numa perspetiva única o ambiente de uma indústria farmacêutica. Obrigada.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e todos os docentes e não docentes que aqui se incluem, pelas aprendizagens destes 5 anos que farão de mim uma profissional completa. Obrigada.

A Coimbra, por ser uma segunda casa, por me ver crescer, por estar sempre presente, pelas memórias que aqui criei, pelos melhores anos da minha vida, recheados de felicidade, lágrimas, aventura e dissabores. Obrigada.

A todos os que fizeram parte deste meu percurso.

O meu muito obrigada.

Índice

Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
1. Introdução	9
2. Análise SWOT.....	10
2.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	10
2.1.1 Plano de Estágio	10
2.1.2 Metodologia Kaizen.....	11
2.1.3 Preparação de medicamentos manipulados	12
2.1.4 Cartão Saúde	12
2.1.5 Serviços Farmacêuticos.....	13
2.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	13
2.2.1 Contacto com nomes comerciais de medicamentos.....	13
2.2.2 <i>Stocks</i> incorretos.....	14
2.2.3 Duração do Estágio.....	14
2.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	15
2.3.1 Diversidade de utentes	15
2.3.2 Produtos de Infertilidade e Colírios.....	15
2.3.3 Formação complementar.....	16
2.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	16
2.4.1. Medicamentos esgotados.....	16
2.4.2. Locais de venda de MNSRM	16
3. Casos Práticos	17
3.1 Pé de atleta.....	17
3.2 Tosse seca	18
3.3 Diarreia	18
3.4 Olho seco	19
3.5 Congestão nasal	19
4. Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas.....	21

Capítulo II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	23
1. Introdução	24
2. A Bluepharma.....	25
2.1 Departamento CQ.....	25
3. Análise SWOT.....	26
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	26
3.1.1 Acolhimento e Integração	26
3.1.2 Plano de Estágio e Conhecimentos adquiridos.....	27
3.1.3 Metodologia <i>Kaizen</i>	30
3.1.4 Rastreabilidade dos dados	30
3.1.5 Equipa do CQ.....	31
3.1.6 Formações Iniciais e Contínuas.....	31

3.1.7 Medidas de Segurança e Responsabilidade Ambiental	32
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	32
3.2.1 Contas de analista	32
3.2.2 Limitações nas instalações e equipamentos.....	33
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	33
3.3.1 Estágio na IF	33
3.3.2 Auditorias	34
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>)	34
3.4.1 Representatividade de farmacêuticos na área.....	34
4. Considerações Finais.....	34
Referências Bibliográficas.....	36

Capítulo III – Monografia " Quality by Design applied to the development of analytical methods "

List of Abbreviations and Acronyms.....	38
Resumo	39
Abstract	40
1. Introduction	41
2. Quality by Design.....	42
3. Analytical Quality by Design (AQbD)	44
3.1 Method Lifecycle	45
3.2 AQbD Workflow.....	46
3.3 Benefits of the AQbD strategy	50
3.4 Practical example of application of AQbD to the development of HPLC.....	50
4. Concluding Remarks and Future Prospects.....	52
5. Glossary	54
Bibliographic References.....	56

Capítulo I



Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é um curso abrangente e multidisciplinar do ensino superior, que nos habilita a exercer a profissão farmacêutica em inúmeras áreas da saúde. Por esse mesmo motivo, é de salientar a relevância de inserir no término do plano de estudos um Estágio Curricular com o intuito de aprimorar e cimentar os conhecimentos científicos adquiridos ao longo de 5 árduos anos.

É neste instante que enquanto estudantes temos um contacto mais direto com a farmácia comunitária, o que pode nem sempre coincidir com as ambições profissionais de cada um. Contudo, este é um local crucial de aprendizagem no nosso percurso, fundamental para o crescimento individual, daí a obrigatoriedade deste estágio, independentemente da realização de um estágio adicional noutra área do medicamento. Muitas vezes este é mesmo o primeiro momento em que nos deparamos com a realidade daquela que é a base do ofício que há muitos anos deu origem aos conhecidos como boticários, a faceta mais exposta da profissão farmacêutica.¹ A farmácia de oficina é um espaço de saúde que a população reconhece como um ponto de apoio ao qual recorre no que concerne a cuidados de saúde, uma vez que aqui deposita uma elevada confiança dada a disponibilidade e proximidade deste estabelecimento e das suas equipas altamente qualificadas.¹

O farmacêutico é um profissional multifacetado, um agente de saúde pública, mas enquanto especialista do medicamento está incontestavelmente vinculado à farmácia comunitária. É neste local que exerce funções inerentes à dispensa de medicamentos e pratica os diversos serviços farmacêuticos, como não podia deixar de ser, mas detém responsabilidades igualmente valiosas no que diz respeito ao seu papel na promoção do uso racional do medicamento e na literacia em saúde, para além de ter tarefas a nível de gestão, que por vezes são menosprezadas.

Este relatório diz respeito ao estágio realizado na Farmácia de Celas, entre os dias 10 de janeiro e 29 de abril de 2022, sendo que durante este período estive sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre e contei ainda com o apoio indispensável da restante equipa, o que contribuiu para um ambiente repleto de exigência e dedicação, que se demonstrou vital para a minha evolução e aquisição de novas valências determinantes para o meu futuro profissional.

2. Análise SWOT

De acordo com as normas orientadoras, o presente relatório está estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), uma ferramenta objetiva e crítica que articula estas 4 vertentes com as experiências vividas ao longo do estágio, sendo que os pontos fortes e pontos fracos são analisados numa perspetiva interna, enquanto as oportunidades e ameaças são fatores externos. O propósito desta averiguação é conseguirmos mais tarde utilizar o que considereei como pontos fortes, minimizar os pontos fracos, aproveitar as oportunidades e proteger-nos das ameaças.

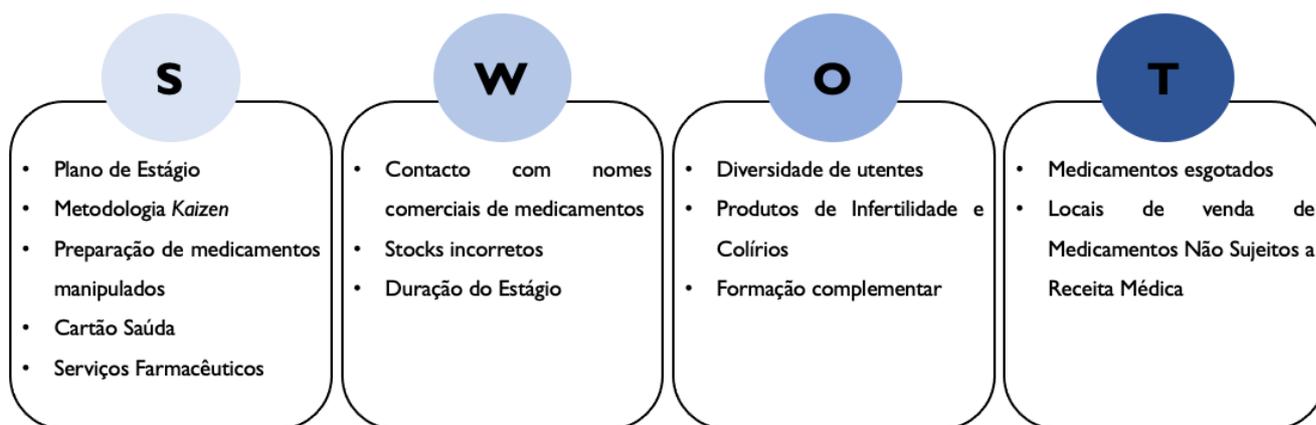


Figura 1 - Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao Estágio na Farmácia de Celas.

2.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1 Plano de Estágio

Apesar de ter realizado um estágio de verão anteriormente, o plano de estágio proposto na Farmácia de Celas foi essencial para uma boa adaptação à mesma, dada a diferente logística e organização inerentes a cada farmácia.

Numa primeira fase, as tarefas que me foram delegadas estavam relacionadas essencialmente com a zona de *backoffice*, onde tive a oportunidade de fazer receção de encomendas diárias e instantâneas através do SIFARMA 2000® e do novo módulo de receção de encomendas do SIFARMA. É de realçar a importância de verificar os prazos de validade, o *stock* dos medicamentos, as reservas de produtos, os preços de venda ao público (PVP) e as margens de comercialização, porque caso seja necessário devem ser feitas algumas alterações no sistema informático. Seguiu-se a arrumação das encomendas, o que me deu a hipótese de me familiarizar com os espaços da farmácia em que se encontrava cada produto. Todos estes pequenos passos permitiram-me ganhar uma maior autonomia no momento de passagem para o atendimento. Com o avançar do tempo, existiram ocasiões propícias para aprender a fazer

uma devolução a um fornecedor e como fazer uma encomenda diária, nomeadamente alguns fatores a ter em conta no que concerne quantidades a encomendar e escolha de fornecedores.

Numa etapa seguinte comecei a acompanhar vários atendimentos realizados pela equipa com o intuito de entender a logística do módulo de atendimento e os passos pelos quais nos devemos reger aquando desta interação com os utentes. Para além disso, realizaram-se algumas formações, tanto *online* como presenciais, que tive a possibilidade de assistir e nos momentos mais calmos era sempre incentivada a folhear os fluxogramas de aconselhamento farmacêutico, o que me preparou para algumas situações com que fui confrontada no atendimento.

De um modo gradual, houve efetivamente um ganho de independência nas diferentes tarefas que me foram propostas ao longo do estágio, mas existiu sempre um acompanhamento próximo de algum membro da equipa para me auxiliar quando necessário.

2.1.2 Metodologia Kaizen

O termo *Kaizen* provém do japonês e a sua tradução significa “mudança para melhor”, sendo que esta é uma filosofia implementada nas mais diversas empresas, visto que tem como foco uma melhoria contínua.² Esta metodologia incentiva a integração de todos os elementos que constituem uma equipa com o objetivo de solucionar problemas e aumentar a sua produtividade.

A Farmácia de Celas segue esta metodologia, sendo um dos exemplos da sua aplicação a organização do espaço da farmácia, que se encontra dividido em locais devidamente sinalizados. Por exemplo, existem secções dedicadas a diferentes patologias na zona do atendimento, mas também no *backoffice* existem zonas específicas para a receção e arrumação de encomendas. A farmácia tem a particularidade de ter uma zona por detrás dos balcões de atendimento denominada *cockpit*, que na sua essência são 4 gavetas onde estão acessíveis à equipa vários dos medicamentos com maior rotação na farmácia estruturados por patologias, de modo a minimizar o tempo gasto nos atendimentos. Ocorrem também reuniões curtas diariamente onde se discutem possíveis resoluções para problemas e algumas tarefas que são necessárias de executar, havendo uma divisão das mesmas pela equipa. Para um determinado período de tempo existem ainda objetivos definidos que a equipa deve alcançar, sendo que também são discutidas a adoção de diferentes estratégias para que isso seja possível.

Considero, portanto, que a aplicação desta filosofia ao dia-a-dia da farmácia é uma mais-valia, uma vez que desta forma somos capazes de aumentar a eficiência do trabalho que realizamos e melhorar significativamente o desempenho da equipa como um todo.

2.1.3 Preparação de medicamentos manipulados

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.³ Embora a preparação de medicamentos manipulados seja cada vez menos frequente na farmácia comunitária, a Farmácia de Celas tem a capacidade de preparar diferentes medicamentos manipulados, quer de uso veterinário como de uso humano. Estes medicamentos são muito importantes, uma vez que permitem fazer ajustes de doses ou a alteração da forma farmacêutica em que se encontram e até mesmo contornar algumas intolerâncias a determinados excipientes, sendo especialmente valiosos para os casos em que a indústria farmacêutica não consegue dar resposta às necessidades de cada indivíduo.

Os medicamentos manipulados são preparados de acordo com uma ficha de preparação, onde constam informações desde as matérias-primas utilizadas, a identificação do utente e do médico prescritor, o procedimento, o cálculo do PVP conforme a Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho, a rotulagem e ainda o prazo de utilização. Sucintamente, o PVP do medicamento manipulado tem por base os honorários e o cálculo do valor das matérias-primas e do material de embalagem.⁴ No decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar a preparação de alguns medicamentos manipulados, percebendo efetivamente que nesta área o farmacêutico tem um papel de intervenção direto, devendo sempre cumprir com as Boas Práticas exigidas.

2.1.4 Cartão Saúde

O cartão Saúde é um cartão da rede nacional das Farmácias Portuguesas em conjunto com a Associação Nacional das Farmácias (ANF), por isso pode ser utilizado na maior parte das farmácias a nível nacional, desde que a farmácia seja aderente. Este cartão permite aos utentes a acumulação de pontos através da compra de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de bem-estar e cosmética, sem qualquer encargo financeiro adicional. Esses pontos podem posteriormente ser trocados, por exemplo, por produtos que constam no catálogo da Revista Saúde.

A Farmácia de Celas possui uma equipa que desde o meu primeiro dia se mostrou assertivamente empenhada na dinamização deste cartão, que deve ser visto como um complemento de ofertas que podemos dar aos utentes a cada atendimento. Para além disso, o cartão funciona também como uma fonte de identificação do utente no primeiro momento do atendimento. Em vários momentos do estágio pude constatar que efetivamente esta persistência fez a diferença no passado, sendo o motivo pelo qual alguns utentes menos habituais se fidelizaram com a farmácia, mas continua a fazê-lo atualmente, visto que muitos

utentes desconhecem ainda as vantagens deste cartão. Deste modo, encaro este aspeto como um ponto positivo forte porque nos dá a capacidade de distinção no atendimento, sempre com o objetivo de melhorar o dia-a-dia dos utentes que nos procuram.

2.1.5 Serviços Farmacêuticos

A Farmácia de Celas é bastante dinâmica e no que concerne à prioridade que é a saúde dos seus utentes dispõe de gabinetes de atendimento para proporcionar diversos serviços para além da dispensa e aconselhamento farmacêutico, entre os quais se destacam a determinação de parâmetros bioquímicos, preparação de medicamentos manipulados, preparação individualizada da medicação (PIM), administração de injetáveis, realização de testes rápidos de antigénio, entrega ao domicílio, consultas de nutrição e podologia, rastreios auditivos, entre outros.

Perante o contexto pandémico que atravessamos, a farmácia adaptou-se num curto espaço de tempo de uma forma admirável, por exemplo, através da dispensa de medicamentos ao domicílio, para que seja possível manter os utentes protegidos e ter a garantia de que mantêm os tratamentos e cuidados necessários. Durante o estágio tive também a oportunidade de acompanhar um caso de PIM e entendi verdadeiramente o impacto que este serviço farmacêutico pode ter no dia-a-dia dos utentes. Este serviço consiste numa preparação semanal de blisters específicos para o efeito, organizados com a medicação que o utente necessita de tomar em diferentes alturas do dia. Torna-se assim evidente a importância que este serviço pode ter na vida dos utentes, especialmente os polimedicados, porque estamos a ajudá-los a gerir melhor a sua medicação, podendo melhorar a adesão à terapêutica.

2.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1 Contacto com nomes comerciais de medicamentos

Ao longo do plano de estudos do MICF são abordados diversos fármacos e grupos farmacológicos, maioritariamente pela Denominação Comum Internacional (DCI), apesar de haver um esforço para retermos igualmente o nome comercial do medicamento sempre que possível. Dado o vasto número de medicamentos existentes, muitas vezes desconhecemos os nomes comerciais da molécula, por isso no momento de estágio torna-se difícil de conseguir fazer uma associação entre o nome comercial e o princípio ativo. Isto dificultou ligeiramente o começo do atendimento ao público, uma vez que a maior parte dos utentes se refere à medicação pelo nome comercial e se eventualmente o desconhecesse tinha de recorrer a alguém da equipa que me pudesse auxiliar. Esta situação tornou-se ainda mais complicada com

o uso das máscaras, que muitas vezes impediam uma dicção clara, prejudicando a comunicação com o utente.

Apesar de este ter sido um ponto fraco notório, considero que com as bases que fui adquirindo se tornou cada vez mais fácil de conseguir fazer esta associação e aumentar o conhecimento do largo espectro de nomes comerciais dos medicamentos que circulam no mercado.

2.2.2 Stocks incorretos

Em várias ocasiões deparei-me com uma discrepância entre o *stock* registado no SIFARMA e o *stock* real de alguns medicamentos na farmácia, ou seja, o número de embalagens de um determinado medicamento não correspondia ao número que era indicado no sistema informático. Por vezes estas situações ocorriam no momento do atendimento de um utente, o que causava uma certa insatisfação para ambas as partes porque nos víamos impedidos de dar resposta às necessidades dos utentes. Quando se fazem as encomendas diárias verificamos quais são os medicamentos que é necessário adquirir do fornecedor e estas situações tornam mais difícil de conseguir fazer uma gestão de *stock* de forma correta.

Para tentar colmatar estes erros de *stock* a equipa tem um quadro onde aponta os mesmos quando deteta estas falhas, contudo uma forma de tentar evitar que isso acontecesse antecipadamente poderia ser quando damos entrada da encomenda e fazemos a respetiva arrumação, verificar se o *stock* do SIFARMA coincide o *stock* real. Esta tarefa nem sempre é exequível devido ao volume das encomendas, mas deste modo, caso existisse um erro, poderia ser resolvido rapidamente e aumentávamos assim a probabilidade de efetivamente termos os medicamentos disponíveis na farmácia para satisfazer a demanda dos nossos utentes.

2.2.3 Duração do Estágio

Apesar de ter realizado 670 horas no Estágio Curricular e 140 horas no Estágio de Verão, considero que ainda assim existem algumas lacunas mais específicas do aconselhamento farmacêutico que poderiam ser elucidadas se porventura o estágio fosse mais longo.

Um exemplo disso são os produtos de veterinária, sendo que não houve nenhuma formação complementar acerca do assunto e foram raramente requisitados pelos utentes, contudo sempre que isso acontecia tinha de pedir auxílio a uma colega da equipa. Para além disso, como é do conhecimento geral, estações do ano diferente estão associadas a doenças diferentes, por isso teria sido também proveitoso poder ter contacto com situações particulares que são específicas de certas estações do ano.

2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1 Diversidade de utentes

Nos dias atuais a Farmácia de Celas localiza-se na Estrada de Coselhas, rodeada pela Circular Externa e Interna que são as principais vias de acesso às várias unidades hospitalares da zona, tais como o Hospital da Luz, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e ainda o Hospital CUF. Dada esta posição geográfica, a Farmácia de Celas pode ser considerada como uma farmácia de passagem preparada para servir as incontáveis pessoas que saem destes estabelecimentos, mas, apesar disso, conta ainda com inúmeros utentes habituais de várias zonas de Coimbra que diariamente a procuram.

Este leque heterogéneo de pessoas possibilitou que tivesse ao longo do estágio um contacto com diversas faixas etárias e possibilidades financeiras, situações clínicas mais simples e particularidades complexas e ainda diferentes tipos de prescrições, havendo uma ocasião para aprendizagem em cada dia. Isto contribuiu para que desenvolvesse formas de atuar adaptadas a cada utente. Para além disso, havia uma hipótese para tentar fidelizar o utente à farmácia, mesmo aqueles que a visitavam a cada mês. Considero este aspeto uma oportunidade desafiante, que tornou cada atendimento personalizado devido a esta variedade de pessoas, sendo que o meu estágio foi então enriquecido, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

2.3.2 Produtos de Infertilidade e Colírios

De certo modo relacionado com o ponto anterior, ao longo do estágio pude denotar que vários utentes procuram a Farmácia de Celas em dias específicos da semana, nomeadamente após consultas de infertilidade e cirurgias oftálmicas. De forma a tentar dar resposta a essa necessidade da população, a farmácia criou um *stock* considerável de alguns dos produtos mais particulares que os utentes precisam nessas situações.

Neste aspeto, surge aqui uma oportunidade de fidelização com o utente, que apesar de não visitar a farmácia com muita regularidade, sempre que se desloca a Coimbra para as consultas retorna novamente à farmácia para levar a medicação que precisa. Para além disso, estes são fármacos que não se vendem com tanta regularidade numa farmácia, por isso foi também para mim uma oportunidade de aprendizagem tanto a nível de preparação que alguns produtos de infertilidade requerem, como no aconselhamento que o farmacêutico pode prestar aquando da cedência de colírios.

2.3.3 Formação complementar

O farmacêutico é um profissional de saúde da linha da frente, o que exige que de forma contínua renove e consolide os seus conhecimentos, de modo a providenciar o melhor aconselhamento aos utentes de uma farmácia. Existem então formações complementares que são ministradas por várias entidades cujos produtos circulam no mercado para tentar conferir uma maior segurança às equipas nos momentos de atendimento. Em muitas ocasiões temos delegados de saúde que se deslocam à farmácia quer para apresentar novos produtos, quer para providenciar informações mais concretas acerca dos produtos que já se encontram no mercado e esclarecer possíveis dúvidas que possam surgir aquando de um atendimento.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de participar em várias formações complementares de produtos de diferentes laboratórios, entre os quais Bayer, Boiron, Tilman, um *webinar* promovido pela Dieta EasySlim acerca da eficácia e segurança na perda de peso e ainda formações de diversos produtos cosméticos.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Medicamentos esgotados

Interligado com a etapa do atendimento dos utentes, neste estágio deparei-me pela primeira vez com a realidade do grande número de medicamentos indisponíveis na farmácia, uma vez que se encontravam esgotados nos diferentes fornecedores. O facto de alguns medicamentos estarem esgotados tem implicações diretas nos utentes, visto que caso não exista uma alternativa estão impedidos de fazer a sua terapêutica de forma correta, o que coloca em risco a sua saúde. Por vezes eram situações em que facilmente se conseguia resolver porque existia a opção de medicamento genérico, o que nem sempre era facilmente aceite pelo utente, mas houve inclusive circunstâncias em que não existiam medicamentos genéricos de determinados medicamentos que se encontravam esgotados.

Apesar disto, sempre que possível a equipa procurou alternativas viáveis, contactando inclusive outras farmácias para confirmar se eventualmente ainda teriam esse medicamento disponível, visto que isto causa também uma certa frustração no utente porque não existe na maior parte das vezes uma data prevista de quando irá poder ter acesso ao medicamento.

2.4.2. Locais de venda de MNSRM

Os pontos de venda de MNSRM têm vindo a aumentar, especialmente nas grandes superfícies, desde que se verificou a alteração regulamentar com o Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto em 2005 onde foi legalizada a comercialização destes produtos fora das

farmácias. Estes locais constituem uma ameaça iminente às farmácias comunitárias, no sentido que vendem alguns dos mesmos produtos e se apresentam em maior número, estando muitas vezes em locais mais acessíveis e frequentados pela população. Por vezes conseguem praticar preços mais vantajosos para o consumidor, mas mesmo assim, as farmácias apresentam preços competitivos, por vezes mais baixos ainda do que nos locais de venda de MNSRM.

Por outro lado, não devemos negligenciar as vantagens inegáveis das farmácias de oficina, sendo a maior delas o farmacêutico. Este é um profissional de eleição, altamente qualificado, visto que tem um conhecimento vasto do medicamento, estando preparado para fazer cumprir os pilares fundamentais de qualidade, eficácia e segurança no uso dos medicamentos. Desta forma, a farmácia consegue distinguir-se dos seus concorrentes dentro do mesmo segmento do mercado, aliando-se ao aconselhamento nos momentos de cedência de medicamentos, o que faz com que muitos utentes continuem a optar estes locais.

3. Casos Práticos

3.1 Pé de atleta

S.R., um senhor de 37 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir Canesten®. Desse modo perguntei ao senhor para que situação se tratava para tentar perceber se os seus sintomas se adequavam ao medicamento que estava a pedir, bem como a zona do corpo afetada, pelo que me explicou que tinha há uns dias a pele esbranquiçada a descamar na zona entre os dedos dos pés e por baixo dos mesmos e ainda uma sensação de comichão ao longo do dia. Questionei se existia odor ao qual me respondeu afirmativamente, mas não muito intenso.

Posto isto sugeri Hadazin®, um antifúngico tópico com o mesmo princípio ativo na mesma concentração que o Canesten® (clotrimazol a 10mg/g) e que ficaria um pouco mais em conta. O tratamento deveria ser feito duas vezes ao dia durante cerca de 2 semanas, com a aplicação de uma camada fina do creme na zona a tratar depois de efetuar a higiene dos pés, tendo sempre o cuidado de secar bem os espaços entre os dedos para remover a humidade.⁵ Para além disso informei ainda o senhor acerca das medidas não farmacológicas a serem aplicadas, desde a utilização de toalha específica para os pés que deveria ser lavada todos os dias ou mesmo optar por uma compressa descartável, arejar os pés sempre que possível de modo a evitar a transpiração, usar meias de algodão e trocar as mesmas todos os dias e pode ainda utilizar Betadine® nas zonas afetadas para atuar como adjuvante no tratamento.⁵

3.2 Tosse seca

A.R., uma senhora de 22 anos, deslocou-se à farmácia devido a uma tosse persistente há alguns dias e referiu ainda um ligeiro desconforto na garganta. A primeira questão que coloquei foi se existia mais alguma sintomatologia que fosse indicativa de uma infeção SARS-CoV-2 e se já tinha realizado um teste rápido de antigénio, visto que perante a situação pandémica em que nos encontramos existiam milhares de novos casos reportados diariamente. Para eliminar essa possibilidade efetuamos um teste rápido, o qual obteve um resultado negativo. Posteriormente tentei perceber se já tinha tomado alguma medicação desde que surgiram os sintomas e qual era o tipo de tosse que se tratava, pelo que me explicou que por vezes parecia que havia alguma expetoração que se tentava libertar, mas sem qualquer certeza.

A tosse é um mecanismo de defesa para remover partículas estranhas ou secreções que estejam alojadas nas vias aéreas, por isso existe uma possibilidade que com este reflexo a qualquer momento se libertem secreções e a tosse que inicialmente é seca se torne produtiva. Se optarmos por um medicamento que seja adequado para os dois tipos de tosse, garantimos que a utente está a fazer uma terapêutica correta. Assim sendo, aconselhei a senhora com Grintuss[®] Adult, um dispositivo médico indicado tanto para a tosse seca como para a tosse produtiva. Este vai ter um efeito protetor na mucosa, diminuindo o contacto com agentes irritantes, sendo que ao mesmo tempo promove a libertação do muco e tem uma ação lubrificante.⁶ Para além disso, sugeri ainda medidas não farmacológicas que devam ser adotadas, tais como a ingestão de água para manter o organismo hidratado e facilitar a libertação de uma possível expetoração, fazer uma ingestão de bebidas quentes caso a irritação na garganta se mantivesse e dissolver rebuçados sem açúcar na boca.⁷ Caso os sintomas persistissem deveria procurar ajuda médica.⁷

3.3 Diarreia

J.G., um senhor de 31 anos, dirigiu-se à farmácia devido a um desconforto abdominal persistente e diarreia que durava há alguns dias. Posto isto, tentei entender se o senhor apresentava algum sinal ou sintoma que fosse indicativo de uma situação mais grave, questionando se durante esse tempo tinha tido febre superior a 38,5°C, sangue, muco e/ou pus nas fezes, obtendo uma resposta negativa.⁸

Com o auxílio de um membro da equipa aconselhei o utente com Imodium Rapid[®], um MNSRM que contém 2mg de loperamida na forma de comprimidos orodispersíveis. Quanto à administração do fármaco, indiquei que deveria inicialmente tomar 2 comprimidos e 1 adicional após cada dejeção diarreica, sendo que não deveria tomar mais do que 8

comprimidos em menos de 24 horas.⁹ Alertei o utente para a necessidade de ingerir soluções de reidratação para fazer uma reposição de eletrólitos e evitar a desidratação, sendo que para facilitar esta toma poderia colocar no frigorífico e fazer várias ingestões ao longo do dia.⁸ Além disso, informei que poderia ser vantajoso introduzir um agente probiótico para regularizar a flora intestinal, recuperando mais rapidamente o funcionamento normal do intestino, como é o caso do UL-250[®] que contém *Saccharomyces boulardii*.⁸ Caso os sintomas persistissem deveria procurar ajuda médica.

3.4 Olho seco

A.C., uma senhora de 45 anos, deslocou-se à farmácia para questionar se existia algum produto farmacêutico que pudesse aplicar nos olhos, uma vez que sentia que estavam bastante secos e isso lhe causava desconforto. Após tentar perceber a origem e duração dessa secura ocular, especificou que estava prestes a terminar um ciclo de tratamento de quimioterapia e tinha sido alertada para a possibilidade de as suas mucosas ficarem mais secas, por isso, caso fosse necessário, poderia ir à farmácia requisitar um produto para esse efeito.

Nesse sentido aconselhei o Visiocalm[®], uma lágrima artificial (forma farmacêutica de colírio/solução oftálmica) constituída por hialuronato de sódio a 0,2%, indicando que deve ser aplicada uma gota em cada olho, o que irá promover uma hidratação ocular sem interferir com o tratamento que está a realizar. Este produto pode ser utilizado várias vezes ao dia, consoante a necessidade de cada pessoa, sendo que existem algumas precauções que devem ser tomadas aquando da sua utilização, tais como uma boa higiene das mãos, a distância entre a ponta do aplicador do recipiente e a mucosa ocular para evitar a contaminação do produto e ainda ter em atenção o prazo de validade após abertura do mesmo.¹⁰

3.5 Congestão nasal

M.D., uma senhora de 23 anos, dirigiu-se à farmácia para realizar um teste rápido de antigénio, uma vez que tinha tido um contacto de risco há 4 dias e se encontrava com o nariz congestionado, para além de ter também uma ligeira dor de cabeça desde o dia anterior. Após a realização do teste que obteve um resultado negativo, questionei se apresentava mais alguma sintomatologia ou alguma patologia como rinite ou asma, sendo que a resposta foi negativa.

Consequentemente, comecei por aconselhar a utente a fazer uma lavagem da mucosa nasal com uma solução de água do mar isotónica várias vezes ao dia, especialmente antes de realizar alguma terapêutica de aplicação nasal.¹¹ Recomendei também o uso de um descongestionante nasal, neste caso Neo-Sinefrina[®] 5mg/ml, que contém cloridrato de fenilefrina e a aplicação

recomendada são 2 a 3 gotas a cada 3-4 horas. Fiz questão de alertar a utente para evitar o uso frequente deste descongestionante, limitando o seu uso ao máximo de 5 dias, caso contrário poderia ter um efeito indesejado de *rebound*.¹¹ Adicionalmente mencionei a importância nos próximos dias de aumentar a ingestão de água, evitar assoar o nariz com muita força e caso não houvesse melhoria da sintomatologia ou surgissem novos sintomas deveria procurar aconselhamento médico.¹¹

4. Considerações Finais

O Estágio Curricular em farmácia comunitária marcou fortemente o culminar de um período de 5 anos de aprendizagem, sendo uma peça fundamental para consolidar a minha formação enquanto Mestre de Ciências Farmacêuticas. Esta é efetivamente a principal saída profissional do setor farmacêutico, a qual nos proporciona um contacto próximo com os utentes, por isso temos uma posição privilegiada e ao mesmo tempo acarretamos uma enorme responsabilidade no que diz respeito à prestação de cuidados de saúde diferenciados e dirigidos à comunidade. Reconheço que este período de 4 meses me transformou, não só pelas novas competências que adquiri que serão imprescindíveis para a profissão farmacêutica, mas também a nível pessoal, uma vez que este desafio me obrigou a sair da zona de conforto e ao mesmo tempo despertar uma faceta mais humana e sensibilizada.

Posto isto, com o término de mais uma etapa no percurso académico, sinto-me mais capacitada e consciente da exigência do ato farmacêutico. Compreendi verdadeiramente o significado das palavras “farmacêutico comunitário”, um profissional que não se limita à dispensa de medicamentos, mas que se rege pela empatia e preocupação pela saúde do outro. Existe sempre uma margem para aprendizagem inerente a esta profissão, mas é de salientar que este estágio me proporcionou um ambiente de exponencial crescimento, atingindo um novo nível de confiança para encarar novos desafios. Resta-me agradecer a todas as profissionais que constituem a equipa de excelência da Farmácia de Celas pelo apoio e conhecimentos transmitidos, pelo acolhimento e profissionalismo demonstrado e pelas vivências em conjunto. O meu muito obrigada.

Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos – **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 24 de maio de 2022] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. Kaizen Institute – **What is Kaizen?** [Acedido a 19 de junho de 2022] Disponível na Internet: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen>
3. Diário da República Eletrónico – **Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril**. [Acedido a 21 de junho de 2022] Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
4. INFARMED – **Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho** [Acedido a 27 de junho de 2022] Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d
5. Instituto Pharmcare – **Protocolo de Indicação Farmacêutica na Tinha do pé**. Farmácia Distribuição. 2018 (310).
6. ABOCA – **Grintuss® Adult Xarope** [Acedido a 29 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/grintuss-adult-xarope/>
7. Simón A. – **A tosse. Ficha Técnica do Centro de Informação do Medicamento**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos (2013). [Acedido a 29 de julho de 2022] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft106_a_tossepdf_5266326445b042ec1499be.pdf
8. Instituto Pharmcare – **Protocolo de Indicação Farmacêutica na Diarreia**. Farmácia Distribuição. 2021 (342).
9. INFARMED – **Resumo das características do medicamento – IMODIUM RAPID 2 mg comprimidos orodispersíveis**. (2019) [Acedido a 30 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. Instituto Pharmcare – **Protocolo de Indicação Farmacêutica nos Problemas nos Olhos**. Farmácia Distribuição. 2017 (295).
11. Instituto Pharmcare – **Protocolo de Indicação Farmacêutica na Congestão Nasal**. Farmácia Distribuição. 2020 (336).

Capítulo II



Relatório de Estágio na Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.

Lista de Abreviaturas e Siglas

CQ – Controlo de Qualidade

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

EP – Farmacopeia Europeia (do inglês, *European Pharmacopoeia*)

EPIs – Equipamentos de Proteção Individual

FDA – *Food and Drug Administration*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FTIR – Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (do inglês, *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*)

IF – Indústria Farmacêutica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED, I.P

LOD – Perda por secagem (do inglês, *Loss on Drying*)

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MP – Matéria-Prima

PA – Produto Acabado

PSA – Produto Semi-Acabado

PSD – *Particle Size Distribution*

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

USP – *United States Pharmacopeia*

VL – Validação de Limpeza

I. Introdução

Ao longo de 5 anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) temos acesso a uma formação pluridisciplinar delineada de forma a abranger as várias atividades que um farmacêutico pode exercer. Tendo em mente esta ampla diversidade de saídas profissionais, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita-nos a realização do estágio curricular numa área do setor farmacêutico à nossa escolha, de maneira a complementar o estágio em Farmácia Comunitária. Esta é a ocasião ideal para nos tornarmos futuros profissionais de saúde mais versáteis, adquirindo ainda mais experiência precisamente antes de concluirmos a nossa formação académica e ingressarmos no mercado de trabalho. Ao longo do meu percurso académico denotei um certo fascínio e curiosidade pela vertente da Indústria Farmacêutica (IF), despertado inicialmente pelas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, por isso, surgindo esta oportunidade, optei por realizar o estágio curricular também na área da IF.

O farmacêutico, enquanto especialista habilitado do medicamento, tem responsabilidades inerentes a qualquer fase do circuito do medicamento, desde o momento do seu fabrico até à dispensa ao utente. Existem diferentes intermediários neste circuito, entre os quais devemos destacar a relevância da IF. A IF é um setor altamente regulado por diferentes entidades e que se encontra em constante evolução, uma vez que prima pela melhoria contínua. Esta área é um local de excelência para o farmacêutico, visto que aqui tem a oportunidade de colocar em prática os seus conhecimentos técnicos e científicos em diversos departamentos, desde os assuntos regulamentares, garantia da qualidade, investigação e desenvolvimento, produção, controlo de qualidade, entre outros. Por todos estes motivos, decidi candidatar-me ao estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. de forma a alargar os meus conhecimentos e ter um contacto mais próximo com esta área do medicamento. Após a realização de uma entrevista e posterior processo de seleção, fiquei alocada ao departamento do Controlo de Qualidade (CQ), nomeadamente no laboratório de Rotina.

Este relatório diz respeito ao estágio realizado na Bluepharma com duração de 3 meses, entre os dias 2 de maio e 29 de julho de 2022. Durante este período estive sob a orientação da Dra. Cláudia Gama e na tutela da Eng. Isabel Duarte, contando ainda com o apoio indispensável de toda a equipa que integra o CQ, o que contribuiu para a minha evolução, não só enquanto profissional, mas também a nível pessoal.

2. A Bluepharma

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica portuguesa sediada em São Martinho do Bispo, em Coimbra, que foca a sua atividade na investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos, bem como no fabrico de medicamentos próprios e para terceiros.¹ Esta empresa foi fundada em 2001 por um grupo de farmacêuticos após a aquisição das instalações industriais pertencentes à empresa alemã Bayer.¹

Atualmente este é um dos grupos mais dinâmicos e inovadores do setor farmacêutico em Portugal, tendo já alcançado um notório nível de prestígio, não só a nível nacional, mas também a nível internacional.¹ A Bluepharma encontra-se neste momento em mais de 40 países, contando com certificações de várias entidades reguladoras do medicamento, tais como a *Food and Drug Administration* (FDA), a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), entre outras.² Posto isto, como não podia deixar de ser, um dos principais focos da empresa são os rigorosos padrões de qualidade e exigência, pelos quais se rege em toda a cadeia do medicamento.¹

2.1 Departamento CQ

O departamento de CQ é constituído por inúmeros colaboradores dispersos por diferentes laboratórios devidamente equipados para efetuar todos os ensaios necessários para a averiguação da qualidade do produto. No que concerne à organização interna, este departamento ramifica-se em grupos de trabalho distintos: Amostragem, Documentação, Microbiologia, Rotina e Transferência de Tecnologia. A Amostragem é responsável pela colheita da quantidade necessária dos materiais que se destinam a ser analisados no laboratório, quer seja matéria-prima (MP), onde se incluem as substâncias ativas e excipientes, produto semi-acabado (PSA), produto acabado (PA) ou material de embalagem. A Documentação detém tarefas essencialmente relacionadas com o processamento informático de dados, onde se procede à revisão da documentação técnica. A Microbiologia tem o encargo de realizar as análises microbiológicas aos produtos. A Rotina executa os ensaios necessários à MP antes de ser utilizada na produção, ao PSA e aos materiais de acondicionamento primário antes do embalamento primário, ao PA e aos materiais de acondicionamento secundário antes de ser libertado para o mercado e ainda possui funções no que diz respeito à validação de limpeza (VL). A Transferência de Tecnologias tem como dever a implementação e validação de procedimentos e métodos analíticos, desde atualização ou inserção de métodos farmacopeicos ou métodos internos.

Na prática o grupo de Rotina também se encontra dividido em análises dos produtos pelos colaboradores, ou seja, quando um lote de um determinado produto chega ao laboratório de Rotina vai passar por várias equipas, cada uma responsável por um conjunto de ensaios específicos.

3. Análise SWOT

De acordo com as normas orientadoras, o presente relatório consiste numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), cujo objetivo passa por relacionar estas 4 vertentes com as experiências vividas ao longo do estágio e abordá-las de um ponto de vista crítico. Deste modo, serão analisados os pontos fortes e pontos fracos numa perspetiva interna, enquanto as oportunidades e ameaças são fatores externos com os quais me deparei ao longo dos 3 meses do estágio.

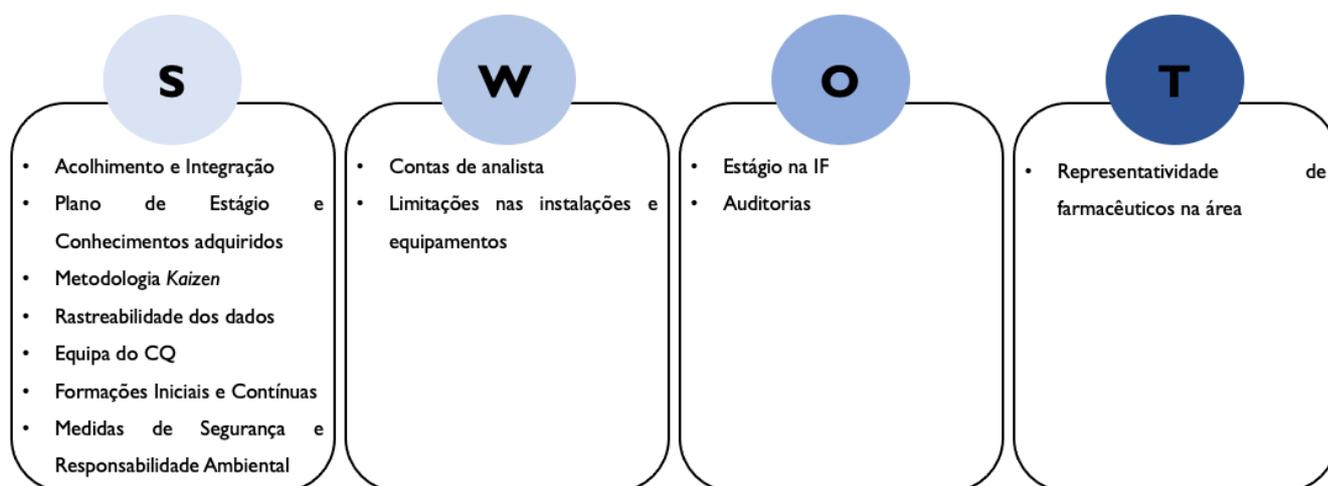


Figura 1 - Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao Estágio na Bluepharma.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Acolhimento e Integração

Aquando da chegada de um novo colaborador à Bluepharma, o departamento dos Recursos Humanos organiza uma receção de boas-vindas para uma breve apresentação dos colaboradores, na qual se realiza uma sessão de apresentação da empresa, onde se transmitem informações gerais da história, organização e das funções desempenhadas nos vários departamentos da Bluepharma.

No âmbito de proporcionar um melhor e mais fácil acolhimento aos novos membros, a Bluepharma dispõe de um Programa de Tutores, que consiste na atribuição de um tutor a cada estagiário. Visto que nos deparamos com uma nova realidade, este programa é sem

dúvida um auxílio para o estagiário na integração à empresa, obtendo toda a ajuda necessária nos passos iniciais, tais como a aquisição dos equipamentos de proteção individual (EPIs), bem como algumas tarefas que temos de realizar, como é o caso das formações iniciais do Plano de Integração.

3.1.2 Plano de Estágio e Conhecimentos adquiridos

Dos vários pontos positivos a enumerar este é efetivamente o mais relevante, uma vez que no decorrer do estágio tive a oportunidade de acompanhar diferentes equipas com funções distintas, tornando o mesmo muito dinâmico.

Durante a maior parte do tempo em que estagiei na Bluepharma pude acompanhar de perto a equipa de MP, nomeadamente os responsáveis pelos ensaios físico-químicos, contando com o apoio de 3 excelentes formadores que não posso deixar de mencionar: a Ana Filipa Ribeiro, o Daniel Malva e a Tânia Micaelo. Consoante o plano de trabalho de cada semana foram feitas análises de vários lotes de produtos diferentes, tanto de substâncias ativas como de excipientes. No início de cada nova análise é necessário fazer uma leitura cuidada do diário do lote, do procedimento analítico e da especificação que segue. No diário do lote temos as informações relativas ao número do lote, código do produto e indicação da Farmacopeia pela qual nos vamos reger, para além de uma tabela a preencher com as análises que temos de realizar e dos resultados obtidos para aquele produto. No procedimento analítico temos uma descrição detalhada dos testes a efetuar ou a indicação do capítulo farmacopeico que devemos utilizar, sendo que este segundo era o mais usual no caso dos ensaios físico-químicos, apesar de por vezes existirem informações adicionais de alguns ensaios no procedimento. Por fim, a especificação contém os critérios de aceitação aos quais o produto em análise deve corresponder, ou seja, vamos ter os resultados que são expectáveis de obter para um determinado ensaio, seja o aparecimento de uma cor, um intervalo de valores ou mesmo um valor limite, por exemplo. Outro aspeto relevante de mencionar, no que diz respeito à análise de excipientes, é que no início de cada análise devemos confirmar se vamos realizar uma análise completa ou se fazemos *reduced testing* daquele produto. É necessário fazer uma análise completa de um produto no primeiro lote do ano e a cada 10 lotes analisados, por isso este processo otimiza e facilita a análise de alguns produtos que chegam ao laboratório. Para isso apenas fazemos uma pesquisa rápida do código do produto numa lista Excel e averiguamos quais são os testes que serão necessários de executar para aquele lote específico. Uma vez reunidos os resultados de todos os ensaios, a equipa da Documentação verifica e corrige eventuais falhas que possam existir na documentação gerada, com o objetivo de garantir que

as análises foram feitas de forma correta e que o produto efetivamente cumpre com a sua especificação. No final é emitido um certificado de análise que comprova a qualidade daquele produto e neste momento ele está apto para ser utilizado nas etapas seguintes.

Numa fase inicial foram-me transmitidas essencialmente as informações gerais sobre cada equipamento que utilizamos e sobre os ensaios que realizamos, sendo que tive um contacto com diferentes equipamentos, desde potenciometria, espetofotometria, espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), Karl-Fischer e *Particle Size Distribution* (PSD), mas também realizei diversos ensaios como colorimétricos, perda por secagem (LOD), cinzas sulfatadas, conteúdos, viscosidade, metais pesados, pH, entre muitos outros. De um modo gradual houve um ganho de independência em algumas tarefas que me foram propostas, o que foi recompensador pela sensação de confiança que foi depositada nas minhas capacidades. Visto que não é relevante discriminar por extenso todos os pormenores das atividades que executei, irei explanar 2 exemplos com os quais me deparei quase diariamente nesta equipa.

→ FTIR

Esta técnica baseia-se na absorção da luz pela molécula na região do infravermelho, sendo que no final o resultado que obtemos se encontra na forma de um espetro que é específico do nosso produto. Na grande maioria das vezes a monografia encaminha-nos para os capítulos gerais da Farmacopeia para realizar esta identificação, sendo que o procedimento é idêntico quer seja segundo a Farmacopeia Europeia (EP) ou a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP), à exceção do comprimento de onda em que vai ser feita a leitura.

Neste ensaio vamos ter uma comparação da nossa amostra (produto que estamos a analisar) com um padrão existente para verificar qual a correlação que existe entre elas. Para isso pesamos entre 1-2mg da amostra e 1-2mg do padrão para cadinhos separados, aos quais adicionamos entre 300-400mg de brometo de potássio (KBr) previamente preparado. De seguida procedemos à homogeneização de cada mistura e compactação na forma de uma pastilha. A análise espetofotométrica propriamente dita tem os seguintes passos: leitura de um *background* no comprimento de onda que vamos fazer a leitura; leitura da pastilha correspondente ao padrão; leitura da pastilha correspondente à nossa amostra; comparação entre os espetros e obtenção de um fator de correlação. Idealmente este fator deve ser o mais próximo possível dos 100%, contudo são aceitáveis fatores de correlação até 90% desde que os espetros correspondam em tamanho e posição relativa.

→ Cinzas Sulfatadas

Um ensaio mais simples e igualmente usual na equipa dos ensaios físico-químicos são as cinzas sulfatadas. Da mesma forma, a monografia do produto pode encaminhar-nos para os

capítulos gerais da Farmacopeia, contudo temos também a menção da quantidade de amostra a pesar e os critérios de aceitação para este ensaio. O procedimento geral passa por colocar um cadinho de platina na mufla a $600^{\circ}\text{C} \pm 50^{\circ}\text{C}$ de modo a remover qualquer resíduo que possa conter. Posteriormente colocamos no exsiccador a arrefecer e registamos o peso do cadinho e a quantidade de amostra indicada na monografia. Vamos ainda adicionar cerca de 1ml de ácido sulfúrico à amostra e levamos a aquecer até que não se libertem fumos brancos e só depois colocamos o cadinho na mufla durante 30 minutos para incinerar a amostra e obter o resíduo. Por fim arrefecemos o cadinho novamente no exsiccador e pesamos a massa do cadinho com o resíduo, de modo a retirar a % de resíduo que se formou. Este valor deve estar conforme a especificação do produto, sendo que normalmente é dado um limite para o mesmo.

Para além disso, tive ainda a hipótese de acompanhar durante uma semana a equipa de VL, obtendo uma formação abrangente deste trabalho com a ajuda da Andreia Vieira e da Maria João Silva. Como o próprio nome indica, esta equipa tem como função validar a limpeza dos equipamentos usados pela produção, sendo que só depois desta verificação é que podem ser utilizados para dar continuidade ao plano de fabrico. Esta validação é extremamente importante para garantir que os níveis de substâncias ativas, detergentes ou microrganismos estão dentro dos limites aceitáveis, de modo a não existirem contaminações cruzadas. Neste curto período tive a possibilidade de acompanhar a equipa numa colheita feita a uma sala de produção. Sucintamente, existem pontos críticos a analisar dos equipamentos e da sala onde os equipamentos se inserem, sendo nestes locais que é necessário fazer uma colheita de amostras utilizando a técnica *swab sampling*. Nesta técnica temos zaragatoas humedecidas com o solvente de extração e fazemos a colheita aplicando movimentos horizontais, verticais e diagonais ao longo de uma área de 25cm^2 . Estas amostras são posteriormente tratadas e analisadas através do método de HPLC.

Apesar de ter sido uma experiência educativa mais curta, considero estas aprendizagens igualmente importantes, sendo uma oportunidade de alargar a visão que tinha acerca da indústria farmacêutica e das tarefas que são necessárias realizar para garantir que no final de todos estes processos obtemos um produto com qualidade.

3.1.3 Metodologia Kaizen

O termo *Kaizen* provém do japonês e a sua tradução significa “mudança para melhor”, sendo esta uma filosofia implementada nas mais diversas empresas, visto que tem como foco uma melhoria contínua.³ Existem 5 pilares fundamentais desta metodologia: criar valor para o cliente; melhorias no *gemba*, o local onde a ação ocorre com o objetivo de diminuir erros e desperdícios; gestão visual para que os processos sejam transparentes para todos de modo a evitar erros; eliminar atividades que não acrescentam valor; envolver os colaboradores.

Durante o estágio pude verificar que esta metodologia está presente no dia-a-dia de todos os departamentos da Bluepharma, onde ocorrem reuniões geralmente curtas que incentivam a integração dos elementos da equipa para acompanhar as tarefas desempenhadas do plano de trabalho. O objetivo é procurar formas de aumentar a produtividade do grupo, bem como explicar e tentar solucionar possíveis problemas que tenham surgido. Habitualmente estas reuniões são feitas na plataforma Microsoft Teams®, com a exceção de um dia da semana em que toda a equipa esteja presente ao mesmo tempo para haver um contacto mais próximo entre os colaboradores. Para além disso, a filosofia *Kaizen* também pode ser verificada na organização do espaço dos laboratórios por exemplo, sendo que cada material tem reservado a si um local específico de arrumação.

Posto isto, considero que a aplicação desta metodologia a uma indústria farmacêutica é realmente uma mais-valia, uma vez que desta forma somos capazes de aumentar a eficiência do trabalho que realizamos e melhorar o desempenho da equipa como um todo.

3.1.4 Rastreabilidade dos dados

Durante um dia de trabalho na indústria farmacêutica executam-se inúmeras tarefas que requerem o nosso cuidado para garantir que foram realizadas da forma correta e de acordo com o procedimento. Posto isto, na Bluepharma existem registos que são essenciais para garantir a rastreabilidade dos dados, tais como livro de preparação de soluções, *logbooks* de equipamentos, entre outros. Um ponto fundamental a reter é que estes devem ser preenchidos conforme executamos as tarefas do laboratório.

Nos *logbooks* dos equipamentos devemos anotar detalhadamente o ensaio para o qual aquela análise foi feita, o lote e o nome do produto. Por exemplo, se estivermos a fazer uma LOD devemos registar o nome do ensaio e as condições a que a amostra foi sujeita, nomeadamente o tempo necessário e a temperatura da estufa. Em diversas ocasiões a equipa da Documentação dirige-se a nós com o intuito de esclarecer alguma dúvida que surja, por

isso é que devemos registar os passos que seguimos para confirmar se foi realmente um erro na execução ou possivelmente no registo dos resultados.

O mesmo se aplica quando fazemos a preparação de uma solução, devemos proceder à abertura da solução e preencher o livro de preparação de soluções de forma explícita. Aqui temos descrito o nome, número sequencial, o procedimento segundo o qual foi preparada, reagentes utilizados (bem como as respetivas quantidades, fornecedores, lotes e prazos de validade) e o prazo de validade da solução. Em anexo podemos adicionar talões de pesagem ou acertos de pH caso seja necessário. O preenchimento desta folha de preparação é um passo importante para a eventualidade de ser necessário consultar a sua constituição.

3.1.5 Equipa do CQ

As equipas que constituem o departamento do CQ são altamente qualificadas e dinâmicas, havendo um espírito de entreajuda que cria um bom ambiente de trabalho, o que contribuiu para que me sentisse integrada desde o início. Apesar de a minha tutora (Diana Luzio) e os meus formadores terem sido os principais intervenientes na minha formação, todos os colaboradores se mostraram sempre disponíveis a tirar-me qualquer dúvida e solucionar algum problema que surgisse.

De um modo geral, a integração na equipa de MP permitiu-me aplicar num contexto mais prático os conhecimentos fornecidos ao longo do curso, ganhar novas competências na pesquisa e leitura de uma farmacopeia e prestar uma atenção mais cuidada a certos detalhes. Esta equipa tem como requisito a necessidade de profissionais multifacetados, visto que as tarefas que nos são incumbidas exigem uma capacidade de rápida adaptação e gestão de tempo, o que nos dá competências para confrontar e solucionar possíveis adversidades.

3.1.6 Formações Iniciais e Contínuas

A formação assume um papel fundamental no desempenho de qualquer profissional, sendo essencial renovar e consolidar os conhecimentos. Deste modo, para além dos ensinamentos que nos são transmitidos diariamente pelos formadores, a Bluepharma prima pela sua forte aposta numa formação inicial e contínua dos seus colaboradores e estagiários, de modo que obtenham os conhecimentos essenciais para realizar as suas funções.

O Plano de Integração inclui um conjunto de sessões de informação obrigatórias e exames divididos por módulos que os colaboradores devem completar no momento de chegada à empresa. Aqui incluem-se formações de vários temas, tais como sistema documental, sistema informático, qualidade, assuntos regulamentares, melhoria contínua, noções de

farmacovigilância, ambiente, segurança e saúde no trabalho, Boas Práticas de Fabrico, entre outras. Adicionalmente, existem formações internas que são providenciadas por colaboradores de diversos departamentos, de modo a complementar as formações iniciais e aprofundar conhecimentos necessários para realizar algumas tarefas ao longo do estágio, como foi o caso da formação de Boas Práticas de Pesagem ou da Investigação de Falhas Laboratoriais, por exemplo.

3.1.7 Medidas de Segurança e Responsabilidade Ambiental

Num laboratório físico-químico existe uma propensão para ocorrerem acidentes de trabalho devido ao manuseamento de reagentes ou dos produtos em análise. É imprescindível que cada colaborador tome os devidos cuidados e utilize os seus EPIs em qualquer atividade que execute no laboratório. Deste modo, é obrigatório a utilização de uma bata, óculos e calçado de segurança, bem como luvas para tentar evitar qualquer incidente. Todos os recipientes devem estar devidamente identificados e os reagentes devem ser manipulados no interior da *hotte*. Para além disso, existem produtos que devido à possibilidade de causarem danos ao humano são considerados como potentes, por isso vão requerer um manuseamento cuidado e precauções particulares, como é o caso da câmara de contenção.

No seguimento do trabalho laboratorial surge também a preocupação ambiental, uma temática muito presente na Bluepharma. Existem distribuídos pelo laboratório locais específicos para os diferentes resíduos que são gerados, desde ecopontos para o papel, plástico e vidro, mas também resíduos domésticos e resíduos farmacêuticos. Os resíduos líquidos recebem um tratamento e separação diferentes tendo em conta as suas características, sendo divididos por resíduos não incineráveis, resíduos incineráveis com halogéneos, resíduos incineráveis sem halogéneos e resíduos de elevada toxicidade (provenientes de análises a produtos potentes mencionados anteriormente). Posteriormente, estes resíduos são tratados para minimizar o impacto ambiental.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Contas de analista

Tal como acontece nos computadores, a utilização dos equipamentos e dos programas analíticos requer um login efetuado através de uma conta e senha pessoal de cada analista. Para além disso, o programa pede várias vezes para introduzirmos as credenciais, por exemplo quando queremos assinar a autoria dos documentos criados ou para imprimir esses documentos. Quando um estagiário chega à Bluepharma tem uma conta no seu computador

peçoal, contudo não lhe é atribuída uma conta de analista. A equipa de MP não necessita de utilizar muitos equipamentos para realizar os seus ensaios, ainda assim, quando era necessário, este aspeto era um inconveniente porque tinha de pedir constantemente aos meus formadores que colocassem as suas credenciais enquanto me acompanhavam nesta tarefa. Apesar de esta situação ter sido muitas vezes um incómodo uma vez que os colaboradores tinham de muitas vezes suspender as suas tarefas para que eu pudesse concluir as minhas, não considero que tenha sido um obstáculo à minha aprendizagem porque tive a possibilidade de utilizar os programas com o devido acompanhamento. Deste modo, apenas considero este ponto como uma fraqueza uma vez que me impediu de atingir um nível mais elevado de autonomia.

3.2.2 Limitações nas instalações e equipamentos

Apesar de as equipas do CQ estarem divididas por turnos de trabalho, ainda assim existe um grande número de colaboradores a utilizar o laboratório em simultâneo devido à elevada carga de trabalho, o que torna o espaço e o número de equipamentos escasso. Em diversas ocasiões é frequente que existam compassos de espera para utilizar alguns equipamentos que precisamos, uma vez que há outros colaboradores a utilizá-los, como é o caso do Karl-Fischer, FTIR e potenciómetro, contudo este aspeto foi mais notório nas balanças porque estão constantemente a ser utilizadas. É inevitável que este seja um ponto fraco porque com estes constrangimentos perdemos tempo que poderia ser utilizado de forma mais produtiva, todavia a comunicação foi nestes casos essencial para fazer uma reorganização do plano de trabalho conforme a disponibilidade dos equipamentos e otimizar tempo que seria desperdiçado.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Estágio na IF

A possibilidade de realizar um estágio curricular na IF é uma das vantagens proporcionada pela relação próxima entre a FFUC e as indústrias da zona de Coimbra, onde se inclui a Bluepharma. Tal como mencionado anteriormente, o farmacêutico é um profissional de saúde que se insere num setor de diversas vertentes como podemos entender ao longo do plano de estudos do MICEF, contudo apenas experienciando este trabalho na prática é que podemos delinear uma opinião real acerca desta área do medicamento. Por isso, faz todo o sentido realizar um estágio adicional nesta etapa do curso, sendo uma grande oportunidade conhecer esta realidade antes de ingressar no mercado de trabalho.

3.3.2 Auditorias

As auditorias são processos sistemáticos que nos ajudam a detetar o que pode estar errado num determinado processo. Estas inspeções podem ser internas ou externas, sendo que são feitas de forma rotineira para avaliar a conformidade com os critérios avaliados. A Bluepharma, enquanto uma empresa certificada, recebe auditorias regularmente de clientes e das várias autoridades reguladoras do medicamento, sendo que estes momentos são uma oportunidade de implementar melhoria através de ações corretivas caso seja necessário. O facto de ter presenciado estas auditorias em diferentes situações permitiu-me entender realmente o nível de exigência que é imposto em toda a IF.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Representatividade de farmacêuticos na área

É indiscutível que o farmacêutico é um profissional completo devido às suas valências em todo o circuito do medicamento. Somos sensibilizados para a importância do farmacêutico e a diferença que pode fazer na sociedade, todavia testemunhei em primeira mão que esta profissão não é de todo a maioria que integra uma indústria. Em toda a equipa do laboratório de CQ apenas uma pequena parte tinha formação em Ciências Farmacêuticas, o que não é de todo uma crítica a apontar porque todos os colaboradores são excelentes profissionais competentes no seu trabalho, contudo considero que poderia ser benéfico incluir mais farmacêuticos neste ambiente. O papel do farmacêutico sempre foi desvalorizado na comunidade e neste momento aparenta existir uma ameaça ao seu papel numa IF.

4. Considerações Finais

Em retrospectiva, o findar do estágio na Bluepharma marcou mais uma etapa concluída do meu percurso académico e tornou mais clara a exigência que é ser um farmacêutico numa área que idolatro. Considero que esta foi sem dúvida uma peça fundamental para refinar a minha formação enquanto Mestre de Ciências Farmacêuticas, pelo que deveria ser possível a todos os estudantes do MICEF noutras instituições terem a oportunidade de o fazer.

O departamento do CQ é responsável por garantir que todos os produtos cumprem com os requisitos de qualidade exigidos através da realização dos mais variados ensaios, culminando na aprovação e libertação de um produto de excelência. Terminei este estágio com satisfação e orgulho do meu crescimento ao longo destes 3 meses. Além do impacto notório na minha formação, destaco a transformação a nível pessoal, uma vez que pude contemplar de perto as

minhas capacidades em situações até agora desconhecidas, o que me deu confiança para encarar novos desafios. Embora curta, esta experiência enriquecedora auxiliou-me a decifrar quais são as minhas ambições enquanto futura farmacêutica, por isso daqui retiro um balanço muito positivo que ultrapassou qualquer expectativa que tinha idealizada anteriormente.

Resta-me agradecer a todos os profissionais que constituem a equipa incansável do laboratório do CQ, foi um privilégio poder acompanhá-los. Estou grata pelo apoio e conhecimentos transmitidos, pela disponibilidade e profissionalismo demonstrado, mas acima de tudo pela integração desde o início e pelas vivências em conjunto. O meu muito obrigada.

Referências Bibliográficas

1. Bluepharma – **A Bluepharma. Quem somos.** [Acedido a 20 de agosto de 2022] Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>
2. Bluepharma – **Desenvolvimento do Negócio.** [Acedido a 20 de agosto de 2022] Disponível na Internet: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/desenvolvimento-do-negocio/cdmo>
3. Kaizen Institute – **What is Kaizen?** [Acedido a 23 de agosto de 2022] Disponível na Internet: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen>

Capítulo III

Monografia

**“Quality by Design applied to the development
of Analytical Methods”**

Sob orientação do Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões

List of abbreviations and acronyms

API – Active Pharmaceutical Ingredient

AQbD – Analytical Quality by Design

ATP – Analytical Target Profile

CMaAs – Critical Material Attributes

CMeAs – Critical Method Attributes

CMPs – Critical Method Parameters

CPPs – Critical Process Parameters

CQAs – Critical Quality Attributes

DoE – Design of Experiments

DS – Design Space

FDA – Food and Drug Administration

FMEA – Failure Mode Effects Analysis

HPLC – High-Performance Liquid Chromatography

ICH – International Conference on Harmonisation

LOD – Limit Of Detection

LOQ – Limit Of Quantitation

MAA – Marketing Authorization Application

MODR – Method Operable Design Region

OFAT – One-Factor-At-Time

OOS – Out-Of-Specification

OOT – Out-Of-Trend

R&D – Research and Development

SSTs – System Suitability Tests

QbT – Quality by Testing

QbD – Quality by Design

QTPP – Quality Target Product Profile

Resumo

Um medicamento é uma substância complexa, como é evidente pela sua extensa definição, por isso requer processos de fabrico sofisticados para garantir que cumpre com os critérios de qualidade, eficácia e segurança. Devido aos critérios cada vez mais rigorosos estabelecidos pelas entidades reguladoras, as indústrias farmacêuticas enfrentam uma pressão infindável para investir e melhorar o seu sistema de desenvolvimento dos medicamentos. O conceito *Quality by Design* foi introduzido em 2004 pela *Food and Drug Administration* como uma ferramenta sistemática para integrar a qualidade no produto farmacêutico desde o início, uma vez que enfatiza uma melhor compreensão dos produtos e dos processos de fabrico.

Os departamentos de Controlo de Qualidade dependem de métodos analíticos para analisar um produto e verificar a sua qualidade, por isso esta abordagem proativa tem sido utilizada ao longo dos anos no contexto do desenvolvimento de métodos analíticos, uma vez que assegura que o método é robusto e adequado ao seu objetivo ao longo de todo o seu ciclo de vida. É referido como *Analytical Quality by Design* e o aumento do número de publicações sobre esta temática ao longo dos anos ilustra a tendência que as indústrias farmacêuticas deveriam tentar adotar. Esta monografia fornece uma análise detalhada deste conceito apelativo, abrangendo pormenores desde o fluxo de trabalho até às inúmeras vantagens que oferece à indústria farmacêutica, bem como um exemplo prático de aplicação.

Palavras-Chave: Abordagem baseada no risco, *Analytical Quality by Design*, Ciclo de vida do método analítico, Compreensão de processos, Controlo de Qualidade, Desenho da Região Operável do Método, Estratégia de Controlo, *Quality by Design*, Robustez do método analítico.

Abstract

A drug product is a complex substance, as is evident from its long definition, therefore it requires sophisticated manufacturing processes to ensure that it meets the criteria for quality, efficacy and safety. Due to the increasingly rigorous criteria set by the regulatory authorities, pharmaceutical companies face an endless pressure to invest and improve the product development system. The concept of Quality by Design was introduced in 2004 by the Food and Drug Administration as a systematic tool to integrate quality on the pharmaceutical product from the start, since it emphasizes a better understanding of the products as well as the manufacturing processes.

Quality control departments rely on analytical methods to analyze a drug product and verify its quality, so this proactive approach has been employed over the years in the context of developing analytical methods, because it ensures that a method is robust and fit for its purpose throughout its entire lifecycle. It is being referred to as Analytical Quality by Design and the increasing number of publications on this matter over the years illustrates the tendency that pharmaceutical industries ought to try to adopt. This monograph provides a detailed analysis of this appealing concept, covering everything from the workflow to the countless advantages it offers the pharmaceutical industry, as well as a practical example of application.

Keywords: Analytical Quality by Design, Analytical Method Lifecycle, Analytical Method Robustness, Control Strategy, Method Operable Design Region, Process Understanding, Quality by Design, Quality Control, Risk-based approach.

I. Introduction

The whole pharmaceutical sector faces an endless pressure to keep up with the latest guidelines and strict requirements of different regulatory authorities to obtain approval of the marketing authorization application (MAA) that will allow them to distribute the pharmaceutical product in multiple countries.

Since this is a market with fierce competition and there are constantly new ways to innovate, pharmaceutical industries endure numerous challenges, never losing perspective of the main goal: achieve quality. Nowadays they are confronted with an enormous demand to lower the amount of time and money of the research and development (R&D) stages, decrease the time to market to take advantage of the patent exclusivity period, reduce the manufacturing costs while increasing productivity, among other concerns.^{1,2} Pharmaceutical companies must acknowledge the risk of making the wrong decision when it comes to repercussions on public health of any drug product, so it's only natural that they strive to enhance operational performance to ensure that all products manufactured are compliant with the quality, efficacy and safety standards.^{2,3}

For far too many years now, quality control departments have meticulously tested raw materials, in-process materials and end-products to guarantee that they satisfy the manufacturer's and regulatory bodies' tight specifications.^{4,5,6} This approach is also known as Quality by Testing (QbT) and if the product fails to meet the specifications at any moment, it is rejected. As a result, industries risk significant losses since they must follow fixed production steps that have already been approved, which means they cannot modify the operational parameters without first filling supplements with regulatory bodies.^{4,6} Considering that this framework is so inflexible, there is currently a growing interest in better understanding processes and products in order to identify and eradicate the root causes for manufacturing failures beforehand.^{5,6}

On that premise, the Food and Drug Administration (FDA) introduced in 2004 the concept of Quality by Design (QbD), a proactive tool developed with the intention of introducing quality in the pharmaceutical product from the start, thereby facilitating the processes of development, manufacturing and regulation.^{7,8} Following this landmark, the International Conference on Harmonisation (ICH) formally defined QbD as “a systematic approach for product development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management”.^{2,9} There was a change in paradigm across the globe after acknowledging that

additional testing does not always improve product quality.^{2,9} From this moment forward, quality should be built into the drug product from the onset, rather than just being tested at the end of product manufacturing processes.^{2,10,11,12}

QbD was initially developed for manufacturing processes but considering that quality control methods are so indispensable in quality assurance, it is critical to make sure the analytical method we are choosing is suitable to fulfill its purpose.¹³ So, how can we apply the QbD tools to the development of analytical methods that are susceptible to persistent improvements mandated by legislation and laboratory necessities?¹¹

2. Quality By Design

Even though QbD is not a new approach, it has only recently begun to be considered in the pharmaceutical industry. To acquire a clearer understanding on how a certain process or material might impact the quality profile of a drug product, we must first define some basic QbD elements.

Briefly, the quality target product profile (QTPP) is a set of quality requirements established as our final objectives.^{9,10,14} To fulfill those requisites, it's crucial to distinguish which of the quality attributes can potentially be critical to the formulation, commonly known as critical quality attributes (CQAs).^{9,14,15} In case an attribute falls outside the CQA acceptable range it can affect the efficacy and safety of the drug product, putting the patient in harm.¹⁵ Therefore, we must investigate possible sources of variability to understand how the process parameters and material attributes might interfere with the CQA, ultimately influencing the drug product's quality.^{9,10,14,15} Thus, the CQAs are established for output materials, such as product intermediates and finished drug product while critical material attributes (CMaAs) are identified for input materials like drug substance and excipients.¹⁰ At this point, it is beneficial to use a risk assessment tool to prioritize the material attributes that need to be further investigated experimentally because it is unrealistic to investigate all the CMaAs for a specific drug substance.¹⁰ The critical process parameters (CPPs) that could potentially affect a CQA should be identified and subjected to the same risk assessment.¹⁰ The next step is to incorporate these CPPs and CMaAs in the design of experiments (DoE), a structured technique to ascertain the interactions between input factors that influence outputs of a process and pinpoint the optimal conditions.⁶ A direct result from these experiments is the design space (DS), a "multidimensional combination and interaction of input variables and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality".⁹ As long as we continue to operate within the DS, there is no need to notify the regulatory agencies if

any changes are made to the process parameters.^{10,16} The final stage is the creation of a control strategy to guarantee that a product of required quality will be produced consistently.⁹

Having in mind these elements of QbD, it is simple to understand the benefits this approach has to offer and why it is so appealing to this constantly evolving industry. Ideally, this methodology results in better understood products and manufacturing processes, allowing patients to access more consistent and robust products.^{2,17} There is a higher operational flexibility and regulatory compliance requires fewer resources, making it easier for manufacturers to implement continuous process and product enhancements.^{1,2,10} We can spend less time and money on R&D since we have a better comprehension of formulation attributes and process parameters, as well as a prediction of their impact on critical quality attributes.^{2,10} There is also a real-time quality control strategy in place, allowing us to monitor product quality throughout the manufacturing stages and enabling us to redirect resources that would otherwise be spent correcting defects and use them in a proactive manner, leading to fewer rejected batches, rework, and end-process testing.^{2,10} These advantages cannot be provided from QbT because there is insufficient process and product understanding to ensure the product quality.⁷

Figure 1 presents a simplified diagram of the steps taken in quality control using the QbT approach, whilst Figure 2 is a simplified diagram of quality assurance using the QbD strategy. These images illustrate the major differences between these approaches.

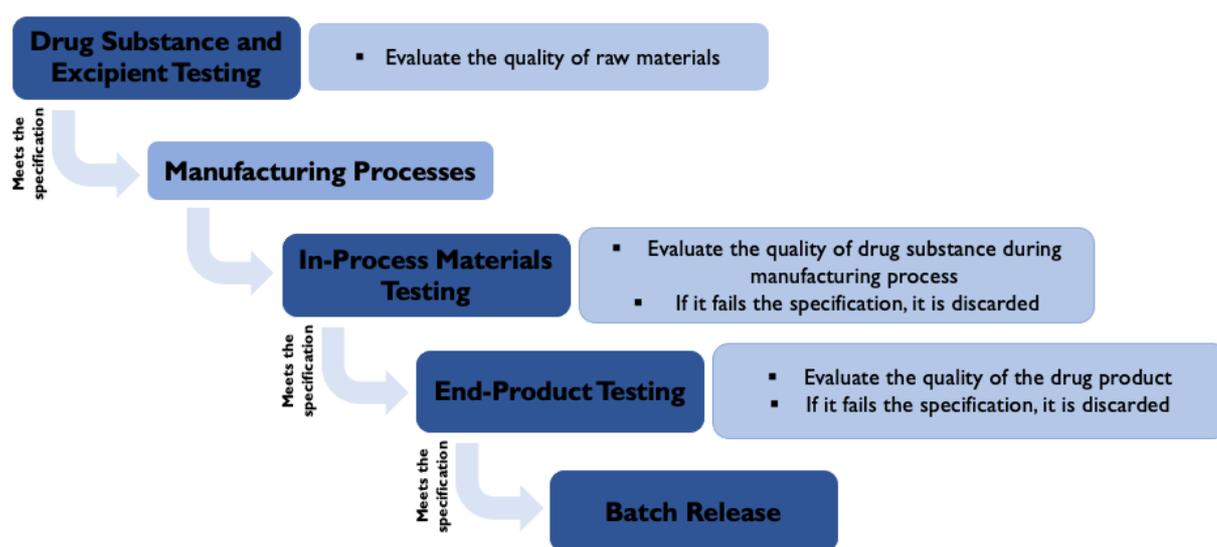


Figure 1 - Simplified Diagram of Quality Control using QbT. Adapted from Yu.⁶

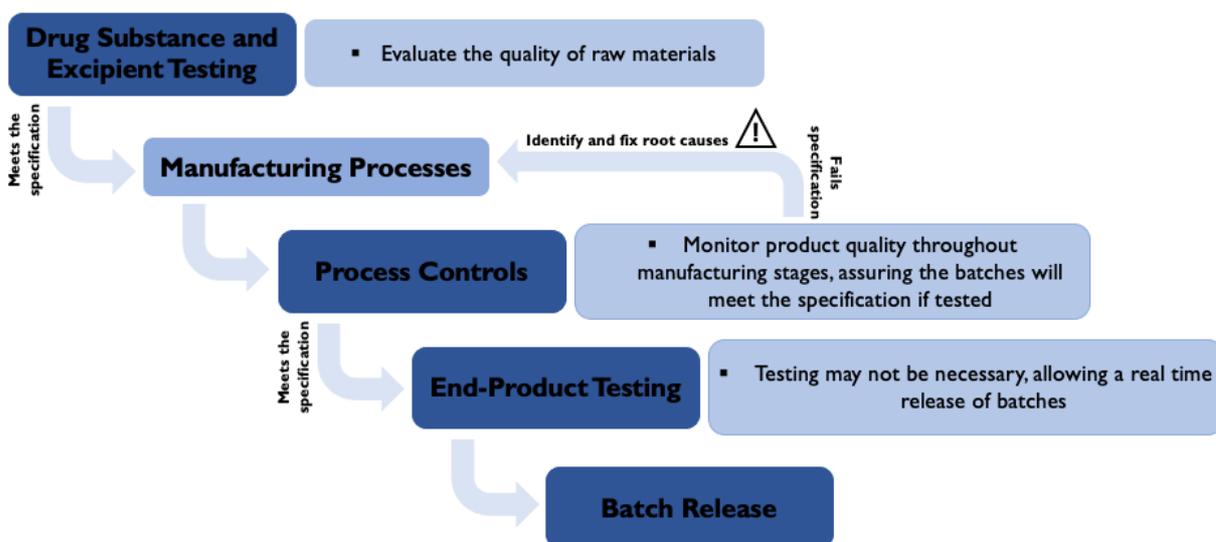


Figure 2 - Simplified Diagram Quality Assurance using QbD. Adapted from Yu.⁶

3. Analytical Quality by Design (AQbD)

Analytical methods are essential allies to the ongoing efforts of pharmaceutical companies because they support most of the processes over the various phases of a drug product's life cycle.⁸ Some of these technologies are indispensable for analytical testing, making them particularly relevant in quality control departments, where they must verify the quality of a drug product in accordance with a specification previously approved by the regulatory authorities.¹⁸ The specification is a critical element of the control strategy to guarantee the safety and efficacy of a drug product, as it includes a list of tests that the drug product must conform in order to be considered as acceptable for use.¹⁸

Pharmaceutical industries must prove that the analytical methods developed are appropriate for their intended purposes and correctly verified because they are a component of the registration application file submitted to regulatory agencies.¹¹ The analytical methods purpose is to measure an attribute of the material, whether it is an active pharmaceutical ingredient (API), a drug product, a degradation product or even an impurity, with the appropriate level of specificity, accuracy and precision throughout the reportable range.^{8,19} As such, certain characteristics are considered as desirable and efforts must be made to try and combine them when we are developing a suitable analytical method, but a feature we shouldn't compromise above all is robustness.¹⁹ The robustness of an analytical method is a "measure of its capacity to remain unaffected by small, but deliberate variations in method parameters and provides an indication of its reliability during normal usage" as stated in ICH Q2.²⁰ Therefore, the assessment of robustness of an analytical method can't be avoided since we

need to be certain that it provides credible results of consistent quality and that we can rely on it to make decisions.^{8,11}

3.1 Method Lifecycle

As soon as an analytical method is developed it begins what is known as the method lifecycle, which entails several stages from design and development to method retirement.^{11,21} In between those stages the method lifecycle typically consists in validation, transfer, control strategy and continuous improvements, because there is always opportunity for change even after a method has been approved, ensuring the maintenance of quality assurance.²¹ It is also important to underline that because this is a cyclic model, it has a beginning but not an endpoint.¹¹

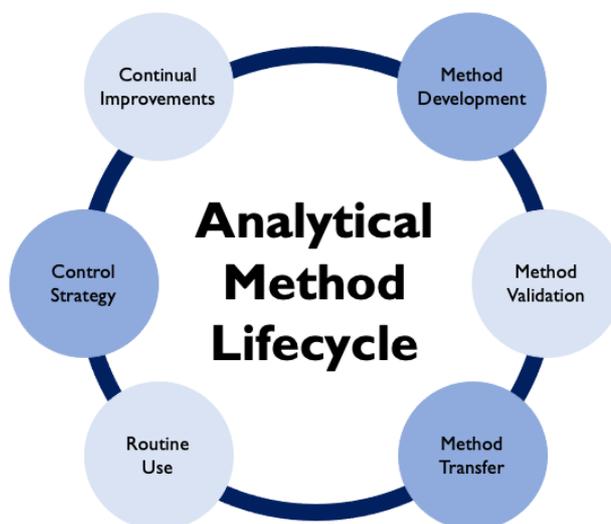


Figure 3 - Simplified Diagram of the Analytical Method Lifecycle. Adapted from Deidda et al.¹¹

Traditionally, analytical methods are developed by a trial-and-error approach, similar to QbT, in which we evaluate a certain operating condition/parameter while the others remain constant, which means that we are changing one factor at a time (OFAT).^{8,21} This strategy is time-consuming because it usually requires countless experiments, especially if we are unable to identify the method critical parameters.^{11,21} Besides, the information we gather from those is often limited, as there are several interactions between variables that are not investigated.^{11,21} Given that we lack the knowledge necessary to predict the method's performance accurately and that we are also unaware of how these variables could potentially impact it, this is likely to result in a working point that may not be optimal and restrict any further modifications in the future.¹¹ During the method lifecycle, the method development and validation are frequently carried out in one laboratory while routine analyses are done in another, requiring the method transfer, which can be critical if our method performance is inconsistent due to numerous factors, including possible analyst variability.⁸ When the method is used routinely, these variables may have a significant influence on how it works, leading to outcomes that are either out-of-trend (OOT) or out-of-specification (OOS).²² In light of this, developing a method through trial-and-error carries a high probability

of failure during the routine use and creates non-robust methods, that will certainly require adjustments in method parameters and a revalidation protocol after the method transfer, which will have a negative impact on cost, time, and resources.^{8,21}

On that basis and considering that the most recent ambition in the field is to ensure quality through a better understanding of products and processes during pharmaceutical development, QbD is being embraced to achieve a higher quality of analytical methods.⁷ The fundamental aim of quality implementation in pharmaceutical companies is to lower process variability, and this ambition is brought one step closer by applying the QbD principles to the analytical method development, also known as AQbD.¹¹ Unlike the obsolete guidelines for the traditional approach, which the pharmaceutical industry interpreted until recently as necessary expectations rather than a scientific advice, the AQbD approach ensures that the analytical method's quality and robustness are conceived and established early in the development process.^{11,23} Since separation techniques are the main focus of the majority of the procedures in analytical laboratories and the AQbD concept has been extensively applied to those techniques, some examples demonstrated will be mostly centered on chromatographic techniques.

3.2 AQbD Workflow



Figure 4 - Diagram with the AQbD workflow. Adapted from Deidda et al.¹¹

So how does one develop an analytical method following the AQbD principals? Similar to how it was described for QbD, this strategy begins with the predefinition of the analytical target profile (ATP).^{8,11,24} Thus, we must first establish the analytical method objectives that define what will be measured according to material, process and product attributes, as well as the performance criteria to be achieved by the measurement, as they represent the foundation for the development process.²⁵ This way the ATP explains the methods purpose without addressing a specific analytical technique or

operative mode.^{8,11} This approach is so desirable because the ATP will facilitate post-approval

changes since there is higher regulatory flexibility once it is approved by the regulatory bodies.^{8,24}

The next step is the method scouting phase and evaluation, where we can compare and decide on an analytical method capable of meeting our ATP requirements with the aid of decision trees or flowcharts.^{23,24} Given the large number of operational variables in separation techniques as high-performance liquid chromatography (HPLC) this can be challenging, but if executed properly it can provide precise and accurate results.⁸ At this point, every action taken is focused on improving method comprehension and identifying and controlling major sources of variability, so we gather prior knowledge and carry out preliminary experiments.^{8,11,23} For instance, we can use a simulator software to analyze chromatographic conditions based on literature searches (such as stationary phases and solvents) to achieve method comprehension with the intention of approaching the ATP.^{8,24}

In accordance with the subsequent stage of risk assessment, we must also identify the critical method attributes (CMeAs) and the critical method parameters (CMPs) that may have impact on those attributes.²³ CMeAs frequently relate to the method's selectivity, precision, sensitivity or accuracy, since these are general requirements for any method in quality control that must be within appropriate limits/ranges to maintain the intended quality.¹¹ We can represent them by method responses deeply linked to a mathematical model of the quality of the method performance and, consequently, the quality of the analytical data.¹¹

The risk assessment is indispensable for the development of a risk-based approach.¹¹ Therefore, the risk must be recognized and assessed in a proactive manner so we can reduce, control or mitigate it.^{11,23} This exercise will ultimately result in the creation of controls that need to be in place to make sure the method operates robustly each time it is used in any circumstance throughout the method lifecycle.²³ To accomplish that, the analytical method parameters are screened and evaluated to discover the CMPs, particularly those that may have an impact on one or more CMeAs, and ultimately impact the quality of the reportable results.^{8,11,23} Herein lies the benefit of a risk-based approach to method development: we have a better grasp of how the CMPs influence the CMeAs, well described in the MAA.¹¹ Numerous different parameters may be connected to the method's performance depending on the analytical method.⁸ For example, in the context of HPLC this can be incredibly difficult given the involvement of parameters like buffer pH, buffer concentration, organic solvent type, column temperature, and gradient slope.⁸

Among the main tools used to carry out the risk assessment there is the Ishikawa diagram, also referred as fish-bone diagram or cause and effect diagram.¹² It categorizes risks according

to factors such as instruments, materials, methods, measurements, human factors, and laboratory environment.^{8,11} The failure mode effects analysis (FMEA) may rate and prioritize these factors further, based on the severity of the implications on the analytical results, the likelihood of failure occurring, and the complexity of failure detection.^{8,11} In other words, this tool assesses the level of risk that each factor poses for the method's performance and determines if additional investigation is necessary.^{8,11}

Because HPLC is a versatile method, there are a lot of factors to consider, so the performance of the chromatographic apparatus may become problematic if the critical factors impacting the separation are not properly adjusted.⁸ In that circumstance, method optimization can be accomplished by using the DoE strategy.¹¹ This allows us to identify and optimize significant variables and control sources of variability with a minimum number of tests while obtaining high quality data, making it an efficient tactic for planning, executing, evaluating, and interpreting data from experiments.^{8,15,23} In this manner, the use of DoE tools helps saving a significant amount of time, money, and efforts.^{8,11}

In summary, the DoE could have two distinct goals: screening and optimization (also called response surface designs).^{8,11} The screening DoE is carried out to identify which CMPs may influence method performance, whereas the optimization DoE is intended to investigate the most significant method parameters discovered during the screening and comprehend how they interact and impact the CMeAs.²³ This is conducted by applying a regression model to correlate the answers to controllable factors, and as a result, we obtain a table with rows indicating the experiments and columns representing the parameter values.¹¹ The experiments are carried out in accordance with the experimental plan, the responses are measured by altering a certain number of factors simultaneously and the regression model is calculated by means of multivariate linear or partial least square regressions.¹¹

The knowledge gained leads to the computation of a multidimensional region where the method fulfills its intended goal: the Method Operable Design Region (MODR).¹¹ This region is analogous to the DS for manufacturing processes.²⁶ It may be viewed as a zone where the robustness of the method is directly evaluated in light of multivariate interactions, hence ensuring the quality of the method's performance at each point with a certain probability level.^{11,23} This implies that the method is now operable anywhere in the MODR, no longer being restricted to one specific point of method parameters.⁸ However, it is still limited by what is called the edges of failure, which are the areas where the method performance is unacceptable.¹¹ When constructing the MODR, we can use the Monte-Carlo simulation tool

to take into consideration variables like the uncertainty of the model parameters and the likelihood that the MODR will meet the CMeA's requirements.^{8,11}

Since a MODR can only be defined with a detailed understanding of the method, it is described in the regulatory documentation as an area including a set of operating conditions where method performance requirements are satisfied.^{8,22} As a result, the MODR will offer a high-level description of the method that will be provided to the regulatory bodies, giving us more flexibility for the analytical method from a regulatory perspective.^{8,11} If any adjustments are necessary, notifying the regulatory authorities of a post-approval modification in the analytical method within the MODR will be sufficient.^{8,11}

The method validation phase comes next, but before we can do that, we must first select a working point within the MODR based on operational convenience factors, such as shorter analysis times, as well as statistical convenience criteria, like higher chances of meeting the requirements.¹¹ The validation process is mandatory since its objective is to determine whether the quantitative performances of the method are suitable for the purpose for which it was designed.¹¹ To accomplish this step, we can use a statistical strategy based on a predictive tool, the accuracy profile, that using the total error approach enables the assessment of the risk associated to the method measurements.^{11,23} According to the goals of the analytical method, several parameters are often checked at this point to see if the method satisfies the requirements imposed by the regulatory authorities.¹¹ Some of the parameters assessed are specificity/selectivity, precision, accuracy, linearity, limit of quantitation (LOQ) and limit of detection (LOD), as well as robustness.¹¹ It is pertinent to note that after each new working point, the validation step should be revised.¹¹

Lastly, we reach the control strategy, defined as “a planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality”.²⁷ In other words, this enables the user to adopt a proactive attitude when deciding if actions need to be taken to address, foresee, and prevent issues to keep the method under control.²³ At this stage, regulators assess whether the method's control strategy appropriately monitors any outcome variability.¹¹ System suitability tests (SSTs) are frequently used to evaluate and guarantee the ongoing effectiveness of analytical methods.¹¹ When the risk is evaluated and understood, it is easier to forecast how the method will perform and to pinpoint the cause of any potential variations.¹¹ The CMeAs chosen can be utilized in SSTs as criteria to monitor method's performance when it is being used in routine.¹¹ If the SSTs show findings outside of specification, the analysis must be stopped and changes must be made.¹¹

3.3 Benefits of the AQbD strategy

We may sum up this in-depth discussion by affirming that the AQbD approach offers several benefits for the development of analytical methods.

This methodology lays a heavy emphasis on systematic method development through a careful evaluation of potential risks of failure and greater comprehension of the analytical method performance, which substantially helps with later successful method validation and transfer.^{8,19} It may lead to the development of analytical methods with high levels of robustness and performance, which will lower variability while also enhancing the understanding of the impact analytical method parameters have on method performance.^{8,19} Since there is more control of the analytical method, processes are more dependable, which means that there are fewer unanticipated errors and OOS results occurring during long-term routine use of the method.^{8,19,21} This results in fewer post-approval adjustments and increases the reliability of the analytical findings, making the method more cost-effective.^{8,13} Because post-approval adjustments to method parameters within its region of robustness (MODR) are not regarded as changes by the regulatory bodies, AQbD also provides a chance for regulatory flexibility change.^{19,22} So briefly the AQbD strategy yields advantages by minimizing the time, resources, and efforts required to create robust analytical methods.¹³ For all these reasons, the AQbD paradigm is now regarded as a preferred and advised course of action since it is essential for analytical testing and the development of reliable analytical methods.¹¹

We must always keep in mind that the analytical method should be re-optimized and revalidated if new or amended specifications are required, for instance when there is a process modification in the API's synthetic route and there is a necessity to quantify a new impurity.¹¹ In this case, the ATP is actually altered and no knowledge of the behavior of new hypothetical CMeAs has previously been gathered.¹¹

3.4 Practical example of application of AQbD to the development of HPLC

As mentioned previously, pharmaceutical industries depend on several analytical methods to perform routine analysis of drug substances, degradation products, impurities and metabolites.²⁶ Impurities often provide no benefit to patients and can pose risks to patient safety or drug efficacy, so there is a major concern to be able to detect and manage them in raw materials during the manufacturing process as well as in the final product prior to batch release.^{7,26} In this case separation methods are typically applied but they must be selective, specific and sensitive.²⁶

There are numerous challenges when developing an analytical method with this purpose, so pharmaceutical companies are adopting the AQbD approach to the development of several analytical methods, from which we should highlight without a doubt the HPLC. HPLC is an analytical technique used to analyze the components in a mixture and separate mixtures of extremely similar compounds, based on the affinity of the various compounds to the mobile phase and the stationary phase.²⁸ We must assume that drug substance samples may contain impurities when we are using them in routine analysis, which results in the presence of different molecules at different concentrations that may be challenging to separate due to their close related properties.^{7,26} It is exceedingly difficult to remove contaminants from the API since they often display comparable chromatographic performance due to their similar chemical structures.²⁶ Additionally, it may be challenging to find some contaminants in sufficient quantities to carry out a DoE and the material may degrade over the course of numerous runs.²⁶ It is crucial to utilize all available information to select a column that would eventually permit a complete separation when choosing the stationary phase.²⁶ Therefore, the ATP is primarily focused on method selectivity when it comes to impurity detection to provide a thorough separation between API, related and unknown contaminants and eventually excipients.²⁶

The development of a reversed-phase liquid chromatographic method assisted by QbD for the detection of dabigatran etexilate mesilate and its ten impurities is one of several examples found in the literature. Dabigatran is a reversible inhibitor of thrombin, for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation as well as the prevention of venous thromboembolic events in patients who have had hip or knee replacement surgery.²⁹ Reversed phase HPLC is when we have a non-polar hydrophobic stationary phase used with a polar mobile phase, such as water or a polar organic solvent.²⁸ So far, no suitable method for the simultaneous analysis of dabigatran, its degradation products and process-related impurities has been presented in literature, so these authors have researched a way to efficiently develop such method.²⁹

Table I summarizes some of the methods characteristics that the authors obtained when developing the method following the AQbD approach.

Table I - Summary of the methods characteristics. Adapted from Deidda et al.¹¹

ATP	Efficient baseline separation; Accurate determination of the investigated analytes.
CQAs	Separation criterions between the critical peak pairs
CMPs	Acetonitrile content at the beginning and the end of gradient program; Gradient time.
DoE	Box–Behnken design
Statistical approach to define the DS	Monte Carlo simulations

Additionally, tests of selectivity, sensitivity, linearity, precision and accuracy were conducted to verify the method's reliability.²⁹ It is important to emphasize from this example that the authors' use of AQbD allowed them to create a reliable method that couldn't have been created in any other way, making this strategy an approach that should be adopted as much as possible by the pharmaceutical sector.

4. Concluding Remarks and Future Prospects

It is vital to understand that the pharmaceutical industry experienced a shift in paradigm when it realized that quality could no longer be tested into a product, but rather should be conceived by design.² QbD appeared to pharmaceutical industries as an essential tool since it was necessary to gain product and process understanding in order to assure the quality of a drug product from the beginning. A significant part of the development and manufacturing of a drug product is played by analytical methods. However, the complexity of the method is increasing along with the complexity of the drug product and the demands of the regulatory bodies, which makes method development increasingly challenging.⁸ In response to this growing demand, an approach known as AQbD was developed, with the aim of obtaining a method where robustness and process and product variability are considered with a comprehensive point of view.²³ Only this way can one ensure the safety and quality of the pharmaceutical drug product, as well as the acquisition of a reliable, accurate and consistent performance method over the course of its lifecycle.²³

The traditional OFAT method development process often results in non-optimized methods with poor knowledge of its robustness, which is frequently unsuccessful and leads to method failure during routine use.^{8,30,31} Contrarily, AQbD is a systematic approach for method development based on sound scientific knowledge and risk management, so there is a greater degree of certainty regarding compliance with regulatory standards without a lot of scrutiny.^{3,23}

By applying AQbD, all method-related operations, such as development, validation, transfer and routine, are viewed as a continuous and interconnected process, where knowledge and risk management are the essential enablers.²³ The first steps in this strategy workflow are setting the ATP, determining the CMeAs and identifying the CMPs.⁸ After that comes the DoE, which investigates how various factors and their interactions affect specific responses.⁸ The result is the creation of a MODR, which is a region generated by a multivariate range of factor values in which all the prescribed CMeA criteria are satisfied.⁸ A few of the inherent benefits of lifecycle management include increasing method robustness, cutting costs and decreasing the likelihood of failure.²³

The abundance of published scientific publications in this field illustrates this tendency, nevertheless, pharmaceutical companies haven't yet fully embraced this approach. They are hesitant to switch to this modern technology since it is still unclear whether this strategy will provide them with the increased flexibility and validation promised.³ Given the relevance of its content, it is difficult to disregard the upcoming ICH Q14 guideline for analytical procedure development, as well as the revision of the ICH Q2(R1) guideline for validation of Analytical Procedures. The draft of these recent guidelines was just made available for public consultation and may offer some guidance around these concerns. It is important to note that an enhanced approach such as AQbD won't be the only or "better" approach to method development, instead, it will be a "systematic way of developing and refining knowledge".³ Up until this point, pharmaceutical industries have freely adopted QbD concepts, however the use of AQbD will soon become inevitable for the future of analytical methods' development.^{8,23} It is also expected that regulatory agencies will soon start looking for these principles while reviewing new submissions.²³

As a brief final note, it would be beneficial to facilitate the adoption of this approach if specific terms and their definitions were standardized across articles and if there were more specific implementation strategies for AQbD in the future.³

5. Glossary^{9,19,20,27}

Accuracy: It expresses the closeness of agreement between the value which is accepted either as a conventional true value or as an accepted reference value and the value measured. (ICH Q2)

ATP: A prospective summary of the performance characteristics describing the intended purpose and the anticipated performance criteria of an analytical measurement. (ICH Q14)

CMA: An input material attribute whose variability has an impact on a CQA and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

CONTROL STRATEGY: A planned set of controls, derived from current product and process understanding, that assures process performance and product quality. The controls can include parameters and attributes related to drug substance and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control. (ICH Q10)

CPP: A process parameter whose variability has an impact on a CQA and therefore should be monitored or controlled to ensure the process produces the desired quality. (ICH Q8)

CQA: A physical, chemical, biological or microbiological property or characteristic that should be within an appropriate limit, range, or distribution to ensure the desired product quality. (ICH Q8)

Design Space: The multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process. Design space is proposed by the applicant and is subject to regulatory assessment and approval. (ICH Q8)

MODR: A combination of analytical procedure parameter ranges within which the analytical procedure performance criteria are fulfilled and the quality of the measured result is assured. (ICH Q14)

Precision: It expresses the closeness of agreement (degree of scatter) between a series of measurements obtained from multiple samplings of the same homogeneous sample under the prescribed conditions. Precision can be considered at three levels: repeatability, intermediate precision and reproducibility. (ICH Q2)

QTPP: A prospective summary of the quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality, taking into account safety and efficacy of the drug product. (ICH Q8)

Reportable Range: The reportable range of an analytical procedure includes all values from the lowest to the highest reportable result for which there is a suitable level of precision and accuracy. Typically, the reportable range is given in the same unit as the specification. (ICH Q2)

Robustness: It is a measure of the method's capacity to meet the expected performance requirements during normal use. Robustness is tested by deliberate variations of analytical procedure parameters. (ICH Q14)

Specificity/Selectivity: Specificity and selectivity are both terms to describe the extent to which other substances interfere with the determination of a substance according to a given analytical procedure. Such other substances might include impurities, degradation products, related substances, matrix or other components present in the operating environment. Specificity is typically used to describe the ultimate state, measuring unequivocally a desired analyte. Selectivity is a relative term to describe to which extent particular analytes in mixtures or matrices can be measured without interferences from other components with similar behavior. (ICH Q2)

SYSTEM SUITABILITY TEST (SST): These tests are developed and used to verify that the measurement system and the analytical operations associated with the analytical procedure are adequate for the intended analysis and increase the detectability of potential failures. (ICH Q14)

Bibliographic References

1. REKLAITIS, G. V.; KHINAST, J.; MUZZIO, F. - Pharmaceutical engineering science—New approaches to pharmaceutical development and manufacturing. **Chemical Engineering Science**. ISSN 00092509. 65:21 (2010) iv–vii. doi: 10.1016/j.ces.2010.08.041.
2. GRANGEIA, Helena Bigares *et al.* - Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 147 (2020) 19–37. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.12.007.
3. VERCH, Thorsten *et al.* - Analytical Quality by Design, Life Cycle Management, and Method Control. **The AAPS Journal**. ISSN 1550-7416. 24:1 (2022) 34. doi: 10.1208/s12248-022-00685-2.
4. JAIN, Shashank - Quality By Design (QbD): A Comprehensive Understanding of Implementation and Challenges in Pharmaceuticals Development. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 6:1 (2014) 19–35.
5. RANTANEN, Jukka; KHINAST, Johannes - The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 00223549. 104:11 (2015) 3612–3638. doi: 10.1002/jps.24594.
6. YU, Lawrence X. - Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. **Pharmaceutical Research**. ISSN 0724-8741. 25:4 (2008) 781–791. doi: 10.1007/s11095-007-9511-1.
7. GAUDIN, K., FERREY, L. - Quality by Design: A Tool for Separation Method Development in Pharmaceutical Laboratories. **LC-GC**. 29:10 (2016) 16–25.
8. TOME, Tim *et al.* - Development and Optimization of Liquid Chromatography Analytical Methods by Using AQbD Principles: Overview and Recent Advances. **Organic Process Research & Development**. ISSN 1083-6160. 23:9 (2019) 1784–1802. doi: 10.1021/acs.oprd.9b00238.
9. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - **ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development**
10. YU, Lawrence X. *et al.* - Understanding Pharmaceutical Quality by Design. **The AAPS Journal**. ISSN 1550-7416. 16:4 (2014) 771–783. doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
11. DEIDDA, Riccardo *et al.* - Risk-based approach for method development in pharmaceutical

- quality control context: A critical review. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 161 (2018) 110–121. doi: 10.1016/j.jpba.2018.07.050.
12. ORLANDINI, Serena; PINZAUTI, Sergio; FURLANETTO, Sandra - Application of quality by design to the development of analytical separation methods. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. ISSN 1618-2642. 405:2–3 (2013) 443–450. doi: 10.1007/s00216-012-6302-2.
13. BORMAN, P. *et al.* - The Application of Quality by Design to Analytical Methods. **Pharmaceutical Technology**. 31:10 (2007) 142–152.
14. NAMJOSHI, Sarika *et al.* - Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. **Pharmaceutics**. ISSN 1999-4923. 12:3 (2020) 287. doi: 10.3390/pharmaceutics12030287.
15. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Quality by Design for ANDAs : An Example for Immediate-Release Dosage Forms**
16. HUBERT, C. *et al.* - Improvement of a stability-indicating method by Quality-by-Design versus Quality-by-Testing: A case of a learning process. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 88 (2014) 401–409. doi: 10.1016/j.jpba.2013.09.026.
17. KOEBERLE, Martin; SCHIEMENZ, Wolfgang - QbD: Improving pharmaceutical development and manufacturing workflows to deliver better patient outcomes. **Pharmaceutical Technology**. ISSN 01646826. (2017) 20–23.
18. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - **Q6a Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria**
19. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - **ICH 14: Analytical Procedure Development (draft version)**
20. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - **Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures**
21. PARR, Maria Kristina; SCHMIDT, Alexander H. - Life cycle management of analytical methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 147 (2018) 506–517. doi: 10.1016/j.jpba.2017.06.020.
22. PERAMAN, Ramalingam; BHADRAYA, Kalva; PADMANABHA REDDY, Yiragamreddy - Analytical Quality by Design: A Tool for Regulatory Flexibility and Robust Analytics. **International Journal of Analytical Chemistry**. ISSN 1687-8760. 2015 (2015) 1–9. doi: 10.1155/2015/868727.

23. VOLTA E SOUSA, Lúcia *et al.* - Analytical Method Lifecycle Management in Pharmaceutical Industry: a Review. **AAPS PharmSciTech**. ISSN 1530-9932. 22:3 (2021) 128. doi: 10.1208/s12249-021-01960-9.
24. VOGT, Frederick G.; KORD, Alireza S. - Development of Quality-By-Design Analytical Methods. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 00223549. 100:3 (2011) 797–812. doi: 10.1002/jps.22325.
25. MG, Schweitzer *et al.* - Implications and Opportunities of Applying QbD Principles to Analytical Measurements. **Pharmaceutical Technology**. 34:2 (2010) 52–59.
26. DISPAS, Amandine *et al.* - ‘Quality by Design’ approach for the analysis of impurities in pharmaceutical drug products and drug substances. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**. ISSN 18793142. 101 (2018) 24–33. doi: 10.1016/j.trac.2017.10.028.
27. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION - **ICH Q10: Pharmaceutical quality systems**
28. ELGA LABWATER - **High Performance Liquid Chromatography (HPLC)**
Disponível em: <https://www.elgalabwater.com/high-performance-liquid-chromatography>
29. PANTOVIĆ, Jasmina *et al.* - Development of liquid chromatographic method for the analysis of dabigatran etexilate mesilate and its ten impurities supported by quality-by-design methodology. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 111 (2015) 7–13. doi: 10.1016/j.jpba.2015.03.009.
30. MCDOWALL, R. D. - Life Cycle and Quality by Design for Chromatographic Methods. **LC-GC**. 27:2 (2014) 91–97.
31. KOCHLING, Jianmei *et al.* - A platform analytical quality by design (AQbD) approach for multiple UHPLC-UV and UHPLC-MS methods development for protein analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 1873264X. 125 (2016) 130–139. doi: 10.1016/j.jpba.2016.03.031.