



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Silva Neves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Drug Product Bioequivalence: Scientific and Regulatory Considerations” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Luís Filipe Ferro, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino 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



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Silva Neves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Drug Product Bioequivalence: Scientific and Regulatory Considerations” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Luís Filipe Ferro, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino 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

Eu, Mariana Silva Neves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016239103, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Drug Product Bioequivalence: Scientific and Regulatory Considerations” apresentado 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, 30 de agosto de 2022.

Mariana Silva Neves

(Mariana Silva Neves)

Agradecimentos

À Professora Doutora Carla Vitorino pelo incentivo em aprofundar mais os meus conhecimentos através do desenvolvimento de um tema que não me era familiar e desafiar assim as minhas capacidades. Tenho uma gratidão enorme por toda a sua disponibilidade e orientação constantes durante a realização desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Paula de Campos, em especial ao Dr. Luís Filipe Ferro por me terem recebido tão bem logo desde início e por me terem feito sentir em casa. Um imenso obrigada por todo o apoio e toda a partilha de conhecimentos e valores.

A toda a equipa da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P., em especial à Dra. Dina Lopes e à Dra. Sandra Monteiro por todo o apoio, simpatia e ensinamentos transmitidos.

À minha família, em especial aos meus pais, à minha irmã Daniela, à minha irmã Filipa e ao Luís pela oportunidade de seguir os meus sonhos e por acreditarem sempre no meu potencial. Ficarei eternamente grata por todo o vosso apoio.

Ao Samuel por estar sempre presente nos bons e maus momentos, por nunca me deixar desistir e motivar-me para dar sempre o meu melhor em tudo. Obrigada do fundo do coração por toda a paciência, Coimbra não teria sido o mesmo sem ti.

Às minhas amigas de sempre, Carolina, Joana, Margarida e Rosalina pela preocupação e apoio constantes. Obrigada por acreditarem sempre em mim e quererem sempre o meu bem.

Às minhas amigas de Coimbra, em especial à Beatriz e à Nádia por crescerem comigo durante todo este percurso e por toda a alegria e amizade, que tanto vos caracteriza e que se refletiu em grandes momentos dos quais guardo com muito carinho.

“Coimbra és uma lição, de sonho e tradição”
A ti, Coimbra por me teres acolhido tão bem.
Levo-te para sempre comigo!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia Paula de Campos.....	10
3. Análise SWOT	10
3.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	10
3.1.1. Integração na equipa da farmácia	10
3.1.2. Planeamento e frequência do estágio.....	11
3.1.3. Foco no utente.....	12
3.1.4. Diversidade de utentes.....	12
3.1.5. Diversidade de produtos de dermocosmética.....	12
3.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	13
3.2.1. Preparação de medicamentos manipulados.....	13
3.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	13
3.3.1. Formação contínua.....	13
3.3.2. Inovação e avanço tecnológico	14
3.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	14
3.4.1. Desvalorização do medicamento e do farmacêutico.....	14
4. Casos Clínicos.....	15
5. Considerações Finais	21
6. Referências Bibliográficas.....	22
7. Anexos.....	24

Parte II - Relatório de Estágio na Direção de Avaliação de Medicamentos – INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução.....	28
2. INFARMED, I.P.	29
3. Direção de Avaliação de Medicamentos	29
4. Análise SWOT	30
4.1. <i>Strengths</i> (Pontos Fortes)	30
4.1.1. Duração do estágio	30
4.1.2. Equipa	30
4.1.3. Formações internas.....	30
4.1.4. Disponibilização de Materiais de Apoio	32
4.1.5. Autonomia.....	32
4.1.6. Integração e aquisição de conhecimentos teóricos e práticos no âmbito regulamentar do medicamento.....	33
4.2. <i>Weaknesses</i> (Pontos Fracos).....	34
4.2.1. Planificação do estágio	34
4.2.2. Sistema Informático.....	35
4.2.3. Ausência de contacto com outras subunidades da DAM.....	35
4.3. <i>Opportunities</i> (Oportunidades)	35
4.3.1. Realizar o Estágio Curricular na área de Assuntos Regulamentares do Medicamento	35
4.3.2. Inglês Técnico.....	35
4.4. <i>Threats</i> (Ameaças)	36
4.4.1. Recursos humanos	36
5. Considerações Finais	36

6. Referências Bibliográficas.....	37
7. Anexos.....	38
Parte III - Monografia “Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Drug Product Bioequivalence: Scientific and Regulatory Considerations”	
List of Abbreviations	40
Resumo	42
Abstract	43
1. Introduction.....	44
2. Assessment of bioequivalence.....	44
2.1. General considerations for bioequivalence studies.....	45
Pharmacokinetic studies.....	45
<i>In vitro-in vivo</i> correlation studies	46
Pharmacodynamic studies.....	46
Comparative clinical studies	46
<i>In vitro</i> studies	46
2.2. Regulatory requirements for bioequivalence studies.....	47
3. Overview of PBPK modeling and simulation	48
3.1. Historical perspective	48
3.2. Regulatory perspective	49
3.3. Development of PBPK models.....	50
3.4. Verification and validation process of PBPK models	51
3.5. Refinement of PBPK models.....	52
3.6. Evaluation of the PBPK platform	52
4. Applications of PBPK modeling in the development of generic products.....	53
4.1. PBPK modeling and simulation support in bioequivalence assessment	53
4.1.1. Locally applied, locally acting generic drug products.....	53
A) Dermal generic drug products - Case example of diclofenac sodium topical gel, 1%.....	54
The scientific challenge.....	55
Model development.....	55
Verification and validation.....	57
Refinement	58
Considerations in implementing a virtual bioequivalence assessment.....	58
B) Orally inhaled generic drug products	59
Complexity of orally inhaled drug products.....	59
FDA’s weight of evidence approach and scientific challenges	61
Lung PBPK modeling for assessing bioequivalence.....	62
Case example of the inhaled indacaterol formulation.....	63
4.1.2. Generic oral drug products.....	64
Scientific challenges	64
Oral PBPK modeling for assessing bioequivalence.....	65
Case example of oseltamivir capsules and suspensions	68
5. Conclusions and future perspectives.....	69
6. References	71
7. Appendix	77

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Paula de Campos, Loures

Janeiro - Abril 2022

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
FGP	Formulário Galénico Português
FPC	Farmácia Paula de Campos
LVMNSRM	Local de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
TRAG	Testes Rápidos de Antigénio
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

De acordo com a Diretiva Europeia 2013/55/CE, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é o ciclo de estudos que habilita o seu titular às inúmeras atividades do Ato Farmacêutico¹. De modo a permitir a aplicação dos conhecimentos teóricos e práticos abordados ao longo de toda a formação académica, este mestrado proporciona a oportunidade de vivenciar o dia-a-dia de um farmacêutico na farmácia comunitária.

O farmacêutico comunitário é um agente de saúde pública, uma vez que contribui para a promoção de saúde e bem-estar da população². O seu papel tem tido cada vez mais relevância no sistema de saúde, devido à proximidade que estabelece com os utentes e à sua posição privilegiada em conseguir atuar em várias áreas, como a determinação de parâmetros, gestão da terapêutica, administração de medicamentos, deteção precoce de diversas doenças, identificação de pessoas em risco e promoção de estilos de vida mais saudáveis³. O farmacêutico diferencia-se, face aos outros profissionais de saúde, nos conhecimentos que possui em farmacoterapia. Além da dispensa e aconselhamento de medicamentos, este é responsável por promover o seu uso racional, contribuindo para o maior benefício do tratamento⁴.

A farmácia comunitária do século XXI está cada vez mais centrada nas necessidades dos cidadãos, o que é evidenciado pelo aumento da diversidade dos serviços farmacêuticos, que abrangem não só a componente terapêutica como também preventiva³. No âmbito europeu, Portugal é considerado um dos países que apresenta uma oferta mais vasta de serviços farmacêuticos prestados à comunidade. Neste sentido, para garantir a excelência do exercício profissional farmacêutico nos diversos serviços, a Ordem dos Farmacêuticos (OF) incentiva através de um sistema de qualificação profissional, o acompanhamento constante do desenvolvimento da prática e ciência farmacêutica, dos avanços tecnológicos e da legislação e normativas profissionais⁵.

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária no culminar do percurso académico é crucial, pois além de permitir a consolidação de conhecimentos, desenvolvimento da capacidade de comunicação e de trabalho de equipa, introduz também uma perspetiva da realidade profissional. Neste âmbito, o presente relatório constitui a experiência vivenciada, na qualidade de estagiária, entre os meses de janeiro e abril de 2022, na Farmácia Paula de Campos (FPC) sob orientação do Dr. Luís Filipe Ferro. A estrutura deste relatório inclui uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), assim como também a apresentação crítica e fundamentada de casos práticos que considere mais relevantes no decurso do estágio curricular.

2. Farmácia Paula de Campos

A FPC está localizada no Centro Comercial da Portela, em Loures e pertence ao Grupo Freemácia, que é constituído por oito farmácias e um local de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) situados em Almada, Lisboa, Loures e Sintra. A direção técnica é assumida pela Dra. Maria da Conceição Paula de Campos, que lidera uma equipa de vinte e três elementos e assegura um serviço de excelência no aconselhamento aos clientes.

As instalações da FPC estão inseridas em três andares. Ao nível da rua está instalada a zona de atendimento ao público, com oito balcões destinados ao atendimento farmacêutico, dois balcões direcionados para o pagamento e um balcão para a venda de produtos cosméticos. Existem também dois gabinetes de consulta farmacêutica, onde são prestados também outros serviços, incluindo consultas de nutrição e podologia, rastreios, testes rápidos de antigénio (TRAG) e administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Adjacente a estas instalações, encontra-se o *backoffice* que inclui um espaço para reuniões, um escritório da direção técnica, o laboratório e as instalações sanitárias. No piso -1 estão presentes a copa e uma zona de armazenamento de medicamentos e de produtos cosméticos. Por último, no piso -2 existem duas áreas, uma direcionada para a receção de encomendas e outra para a receção e transferência de encomendas entre farmácias do grupo e domicílios e é onde também está instalado o *robot*.

3. Análise SWOT

A análise SWOT discriminará os pontos fortes e fracos (dimensão interna) do estágio assim como também, as oportunidades e ameaças do mesmo (dimensão externa).

3.1. Strengths (Pontos Fortes)

3.1.1. Integração na equipa da farmácia

A FPC possui uma vasta equipa motivada, que apresenta objetivos bem definidos e onde é reconhecido o valor de cada pessoa. O clima laboral agradável e o profissionalismo constituem dois fatores que considero cruciais para justificar o sucesso da farmácia, uma vez que se reflete na qualidade do atendimento e na fidelização dos utentes. Desde o primeiro dia, que todos demonstraram não só disponibilidade para esclarecer as minhas questões, como também proatividade na explicação de todas as tarefas decorrentes na farmácia. A confiança e a autonomia que me depositaram foram de extrema relevância para o meu crescimento profissional e pessoal. Além de que, sendo eu a única estagiária permitiu-me ter o apoio constante de toda a equipa, o que me beneficiou bastante.

3.1.2. Planeamento e frequência do estágio

Logo no início, foi estabelecido o plano de estágio que eu iria cumprir ao longo dos meses. Foi definida uma sequência lógica de tarefas, que permitiria a consolidação dos meus conhecimentos dentro do número de horas estipulado para a frequência do estágio.

Primeiramente, participei na receção e armazenamento de encomendas, onde contactei pela primeira vez com o *software* 4DigitalCare e com o *robot*. Apesar de desconhecer o *software*, este não constituiu um obstáculo, pois as suas funcionalidades demonstraram ser intuitivas. Com recurso a este, assimilei o procedimento de receção de encomendas, devoluções e gestão de stocks e reservas. Esta fase inicial revelou ter extrema relevância quando principiei o atendimento ao público, visto que adquiri a capacidade de associar o nome comercial dos medicamentos à sua denominação comum internacional (DCI), assim como também identificar a localização dos produtos existentes na farmácia.

Seguidamente, a minha tarefa consistiu em assistir aos atendimentos dos colaboradores da equipa, compreender as diferentes tarefas que cada um exercia e reconhecer os serviços prestados na farmácia, bem como o seu procedimento. Durante este período, a observação foi importante para reter o funcionamento da secção ‘Atendimento ao Público’ do *software* e familiarizar-me com a abordagem a ter no atendimento ao público. Desta forma, depreendi as tarefas existentes na farmácia, que incluíam a medição e registo da temperatura e humidade (Anexo 1 e 2), gestão das validades, encomendas para o domicílio, preparação e emissão das listas de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes, fecho do receituário e donativos. Além de que, também tomei conhecimento dos serviços farmacêuticos prestados, que incluíam a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, tais como a medição da pressão arterial, colesterol total e glicémia capilar. A fim de eu conseguir executar, foram-me dadas orientações relativas ao seu procedimento. Destacando, que após tomar conhecimento da farmacoterapia e hábitos alimentares do utente, teria de aconselhar e indicar a ida ao médico se aplicável. Outro serviço bastante solicitado era a administração de medicamentos injetáveis e vacinas. Tive possibilidade de presenciar a administração de Insulina Lanctus[®], Relmus[®], Profenid[®], JABA B12[®], Voltaren[®], Lovenox[®] e Prevenar 13[®], onde conclui que cada via, subcutânea ou intramuscular, tem associada uma técnica específica de administração apesar de alguns procedimentos serem comuns⁶.

Ainda antes de iniciar o atendimento ao público, procedi à leitura das ‘Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde’⁶, para identificar os elementos necessários e o número de embalagens limite que o prescriptor deve incluir numa receita para que esta seja válida, reconhecer as exceções a), b) e c) e os regimes especiais de comparticipação.

Adicionalmente, frequentei uma formação acerca do Modelo de Atendimento Freemácia, de forma a desenvolver as minhas capacidades comportamentais. Posteriormente, iniciei o atendimento ao balcão com supervisão e explorei ainda mais os meus conhecimentos junto do balcão da dermofarmácia e cosmética. Com o decorrer do tempo e já de forma mais autónoma, apliquei os meus conhecimentos de farmacoterapia e respeitei o protocolo referente à dispensa de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas⁷ e à dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias⁸.

Considerando tudo o que foi mencionado anteriormente, o delineamento prévio das etapas do estágio e o seu verdadeiro cumprimento no tempo disponível foi sem dúvida um ponto forte do estágio. Pois assim, consegui intervir em todas as atividades da farmácia e integrar os meus conhecimentos na sua execução. Além disso, consegui progressivamente, com o auxílio de todos, superar a etapa que considerava mais desafiante - o atendimento ao público - e tirar o melhor proveito da minha experiência como estagiária.

3.1.3. Foco no utente

Durante a formação acerca do Modelo de Atendimento Freemácia deparei que a missão da FPC é prestar um serviço de elevada qualidade, totalmente focado no utente. A adoção de estratégias que melhoram o diálogo entre o farmacêutico e o utente, permite compreender melhor as necessidades dos utentes e esclarecer eventuais dúvidas. A equipa da farmácia procurou sempre transmitir-me a importância de escutar o utente, transmitir empatia, propor soluções adequadas ao utente específico e sobretudo de certificar-me que o meu aconselhamento foi bem compreendido pelo utente.

3.1.4. Diversidade de utentes

A FPC está localizada num centro comercial numa zona onde a densidade populacional é relativamente elevada, pelo que possui um grande fluxo e diversidade de utentes. Atendi utentes com diferentes faixas etárias, nacionalidades, graus de literacia e poderes de compra, o que me desafiou bastante no que diz respeito à adaptação do meu discurso e me permitiu contactar com uma diversidade de situações clínicas. Consequentemente, consegui tirar benefício desta realidade através da aplicação de diferentes aconselhamentos, o que proporcionou ainda mais o desenvolvimento das minhas competências.

3.1.5. Diversidade de produtos de dermocosmética

Na FPC a área da dermofarmácia e cosmética, em particular, apresenta bastante procura por parte dos utentes, que cada vez mais se preocupam com a aparência física. A farmácia compreende várias marcas e gamas de produtos cosméticos e possui um atendimento

personalizado no balcão direcionado para esta área, por forma a satisfazer as necessidades dos utentes. A oportunidade de contactar com os diferentes produtos e aprender com conselheiras das diferentes marcas permitiu-me ter uma visão abrangente do que está disponível no mercado e aprofundar ainda mais os meus conhecimentos nesta área.

3.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

3.2.1. Preparação de medicamentos manipulados

Dentro do Grupo Freemácia, a Farmácia Silmar é responsável pela preparação de medicamentos manipulados para as restantes farmácias, incluindo a FPC. Por este motivo, não consegui ter um papel muito ativo nesta valência farmacêutica. Ainda assim, tive oportunidade de efetuar, por três vezes, a preparação da Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação, segundo o Formulário Galénico Português (FGP) A.II.1⁹, respeitando as boas práticas presentes na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho¹⁰.

O ácido bórico tem atividade bacteriostática e fungistática. A solução alcoólica de ácido bórico à saturação é um medicamento indicado no tratamento tópico de otites externas, podendo também usar-se, em certos casos, nas otites médias crónicas e no ouvido já operado. Durante a preparação do manipulado foi necessário o preenchimento da “Ficha de Preparação” (Anexo 3). Foram seguidos os seguintes passos: 1) Preparação do manipulado; 2) Verificação das características organolépticas; 3) Embalamento da solução em frasco de vidro âmbar, tipo III; 4) Rotulagem; 7) Cálculo do preço de venda.

3.3. Opportunities (Oportunidades)

3.3.1. Formação contínua

O farmacêutico tem a responsabilidade de desenvolver sistematicamente os seus conhecimentos, competências e aptidões e garantir a sua atualização permanente⁵. Neste contexto, durante o estágio tive oportunidade de frequentar formações no espaço da farmácia realizadas por delegados de informação, assim como também formações *online*. Para além disso, também tive a oportunidade de aprender com várias conselheiras de diferentes marcas vendidas na farmácia da área da dermofarmácia e cosmética. Algumas das marcas/empresas que promoveram as formações foram as seguintes: A-derma[®], Avène[®], Bayer[®], Boiron[®], Bausch & Lomb[®], Cantabria[®], Elancyl[®], Laboratórios Diafarm[®], Lierac[®], Filorga[®], Mölnlycke Health Care[®] e Roche[®].

A acrescentar às formações, o meu orientador teve um papel bastante ativo na minha aprendizagem através da disponibilização de temas para explorar em casa, com o objetivo de eu conseguir desenvolver e rever os meus conhecimentos.

3.3.2. Inovação e avanço tecnológico

A FPC procura alcançar a melhor qualidade de serviço prestado à comunidade através da sua constante atualização e inovação. O *robot* e a caixa de pagamento automática são duas das ferramentas inovadoras que se destacam na farmácia. O *robot* constitui um sistema de armazenamento e dispensa de medicamentos automatizado, que facilita bastante a equipa. No atendimento, este permite a otimização da dispensa de medicamentos, minimizando os erros, relativamente ao princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem e diminui o tempo de espera do utente. No que diz respeito às caixas de pagamento automáticas, não só têm a vantagem de diminuição de erros de operação pessoal, identificação de fraudes com moedas e notas falsas, como também permitem um atendimento mais rápido.

Durante o decorrer do estágio foi visível que toda esta inovação proporciona o aumento da eficiência das tarefas, culminando com o aumento da satisfação dos utentes.

3.4. Threats (Ameaças)

3.4.1. Desvalorização do medicamento e do farmacêutico

Atualmente, as farmácias têm cada vez mais clientes informados e exigentes, resultado da grande acessibilidade a fontes de informação. No entanto, muitas vezes é gerada desinformação que coloca em causa a valorização do medicamento e a própria credibilidade da profissão farmacêutica. Exemplos recorrentes que experienciei foram a automedicação com base em fontes de informação não fidedignas e a solicitação de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), como antibióticos, sem prescrição médica associada.

A existência de superfícies de venda concorrentes, particularmente LVMNSRM, e a sua grande proximidade relativamente à FPC constituíram também uma ameaça. O fornecimento em massa para os LVMNSRM possibilita uma maior flexibilidade de preços, que muitas vezes são impossíveis de praticar numa farmácia, acabando por se tornarem mais atrativos para a população. Contudo, a formação dos colaboradores destas superfícies é bastante díspar comparando à de um farmacêutico, pelo que a cedência dos medicamentos muitas vezes não é acompanhada por um correto aconselhamento. Posto isto, presenciei alguns atendimentos dos quais os elementos da equipa e eu, inclusive, prestávamos aconselhamento, mas os utentes afirmavam que iriam comparar os preços noutro estabelecimento antes de efetuar a compra.

Esta realidade é muito desafiante para a profissão farmacêutica, sendo que é da responsabilidade individual de cada farmacêutico comunitário destacar-se através da oferta de um serviço diferenciado e da sua intervenção ativa na saúde pública contribuindo com os seus conhecimentos e competências e assegurando assim a segurança e eficácia da terapêutica.

4. Casos Clínicos

Caso I

Utente do sexo masculino com cerca de 40 anos (sem história medicamentosa) dirige-se à farmácia com queixas de tosse e pede uma embalagem de Codipront[®]. Refere ainda que possui uma embalagem fora de validade em casa, pois outrora este medicamento já tinha sido prescrito para a sua esposa para o mesmo efeito.

Intervenção

Em primeiro lugar fiz várias questões para conseguir avaliar a tosse, quanto à duração, momento do dia em que surgia, se era seca ou produtiva e se existiam outros sintomas, como dificuldade respiratória, dor torácica, febre ou outras patologias¹¹. Posto isto, o utente referiu que a sua tosse já se manifestava há uma semana, geralmente pela manhã, e que apresentava dificuldade em expulsar a expetoração, pelo que sentia uma sensação de aperto no peito. Além disto, referiu que não apresentava mais nenhum sintoma e acrescentou ainda que era fumador. Desta forma, fiz perceber ao utente que a sua tosse era produtiva e que o Codipront[®] para além de ser um MSRM, o que não me permitiria cedê-lo, este é indicado para o alívio sintomático de tosse seca ou irritativa¹².

Codipront[®] é a associação de codeína e feniltoloxamina, que pertence à classe terapêutica dos antitússicos. A codeína é um alcalóide do grupo dos opióides, que tem uma ação antitússica de ação central. A feniltoloxamina é um antihistamínico H1 de primeira geração, que tem efeito benéfico nos processos alérgicos e inflamatórios das vias aéreas e uma ação broncospasmolítica, pelo que aumenta o efeito da codeína.

Recomendei Fluimucil[®] 600mg (comprimidos efervescentes) e fundamentei a minha escolha explicando que se trata de um medicamento mucolítico que ajuda a expulsar a expetoração e a melhorar a respiração em processos catarrais. Relativamente à posologia, recomendei 1 comprimido efervescente por dia, de preferência à noite, durante 5 a 10 dias¹³. Referi ainda que se os sintomas persistirem após o tratamento, deveria consultar um médico.

Fluimucil[®] é composto por acetilcisteína (derivado sulfonado). Possui uma ação mucolítica - fluidificante sobre as secreções mucosas e mucopurulentas através da despolimerização dos complexos mucoproteicos e ácidos nucleicos. Para além disso, tem propriedades de redução da hiperplasia induzida nas células da mucosa, aumento da produção de surfatante pela estimulação de pneumócitos de tipo II, estimulação da atividade mucociliar, conduzindo à melhoria da capacidade de eliminação mucociliar.

Para concluir o atendimento, reforcei as medidas não farmacológicas, tais como, hidratação (através da ingestão de água, manutenção do ambiente hidratado e inalação de vapores); dormir com a cabeça mais elevada (posição horizontal pode levar à acumulação de secreções na garganta e irritá-la); ingestão de bebidas quentes; cessação tabágica, e por último, eliminação de agentes irritantes de casa (perfumes e outras fragrâncias dos detergentes da roupa ou aromatizadores da casa que podem irritar o sistema respiratório e favorecer a produção de muco).

Caso 2

Utente com cerca de 45 anos, acompanhada pela sua filha adolescente, dirige-se à farmácia e pede Animativ[®] para o alívio das suas dores musculares e câibras. De seguida, pede um aconselhamento para a sua filha, referindo que ela tinha iniciado um tratamento para a acne com isotretinoína oral e que sentia a pele bastante seca, solicitando um creme hidratante. Acrescentou ainda que não tem aplicado nada sobre a pele, com medo de agravar a acne.

Intervenção

Primeiro questioneei à cerca da duração das câibras e das dores musculares e relativamente à existência de patologias e medicação associada. A utente respondeu que surgiram quando iniciou a terapêutica para o colesterol e que para além desta, tomava apenas medicação para o sistema nervoso. Acabou por confessar que não tomava a medicação todos os dias por causa das dores que mencionou e que já não ia ao médico de família há um ano, desde que lhe tinha sido prescrita a nova medicação. Por conseguinte, consegui confirmar pelo histórico na farmácia que o médico lhe tinha prescrito atorvastatina 20mg. Expliquei-lhe que um dos efeitos secundários das estatinas é o aparecimento de mialgias e que não existem evidências científicas que comprovem que suplementos alimentares (como é o caso do Animativ[®] Multivitamínico e Multimineral¹⁴) são uma boa opção para melhorar a adesão ao tratamento. Por fim, alertei para o risco da não adesão à terapêutica e fiz referência à consulta médica, uma vez que iria ajudar na manutenção da terapêutica, quer através da redução da dose, introdução de uma estatina de igual ou menor intensidade ou toma em dias alternados, ou recorrendo a uma terapêutica com outros fármacos hipolipemiantes (ezetimiba em monoterapia ou associação com estatina em dose tolerada). No fim, a utente mostrou-se bastante recetiva com o meu aconselhamento e comprometeu-se em ir ao médico.

Posteriormente, em resposta ao pedido solicitado para a filha, informei que o tratamento em causa provoca geralmente secura cutânea e que é importante independentemente do tipo e estado de pele ter uma rotina não só de hidratação como também de limpeza. Visto isto, recomendei dois produtos da Avène[®] indicados para

tratamentos médicos contra a acne - Cleanance HYDRA Creme Lavante Suavizante e Cleanance HYDRA Creme Suavizante. Relativamente ao modo de aplicação, sugeri que o creme lavante fosse aplicado de manhã e/ou à noite no rosto e pescoço húmidos, através de movimentos circulares, com posterior enxaguamento e secagem sem esfregar. Já o creme suavizante sugeri colocar uma quantidade de produto do tamanho de uma ervilha de manhã e/ou à noite na ponta dos dedos e massajar suavemente na pele, concentrando nas zonas secas (maçã do rosto, testa, etc.). Ambos os produtos possuem glicerina (reativa a síntese natural de lípidos da pele para combater a secura) e sulfato de dextrano (acalma a irritação e reduz a vermelhidão), componentes indicados para uma pele enfraquecida e seca^{15,16}. Por fim, ainda aconselhei como cuidados complementares o uso de creme protetor solar SPF 50+, bálsamo reparador de lábios e água termal.

Caso Clínico 3

Utente do sexo feminino com cerca de 60 anos dirige-se à farmácia com queixas de ardor e desconforto ao urinar e pede um antibiótico. Refere que nos últimos 3 anos, apresenta com recorrência episódios de infeções urinárias e que a sintomatologia é geralmente a mesma, variando a intensidade (moderada ou elevada) e a duração.

Intervenção

Primeiro abordei a utente questionando há quanto tempo tinha os sintomas mencionados e se tinha observado a presença de sangue na urina. Posto isto, ela afirmou ter os sintomas há 2 dias e que a sua urina era bastante escura, mas negou a presença de sangue. Dado o histórico da utente e a descrição dos sintomas conclui que poderia estar perante uma infeção urinária precoce. Aconselhei um tratamento de 5 dias com Cis Control®STOP, que consiste num suplemento alimentar à base de Arando Vermelho, Urze, D-Manose, fermentos lácteos (*Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus reuteri*) e sumo de limão em pó¹⁷.

Arando vermelho é constituído por proantocianidinas do tipo A, que conferem atividade anti-bacteriana, inibindo a adesão das bactérias uropatogénicas ao trato urinário.

Urze é rica em flavonóides (quercetina) com ação anti-inflamatória e calmante e arbutósido, com ação antioxidante e antissética, com especificidade para as vias urinárias.

D-Manose é um açúcar que quando consumido em grandes quantidades passa quase totalmente dos rins para a urina, sendo excretado pelo organismo. As bactérias estabelecem uma forte interação com este açúcar, o que facilita a sua eliminação (não destrói).

Fermentos lácteos são probióticos que promovem o equilíbrio da microbiota, diminuindo assim a capacidade de crescimento da *E. coli* na vagina.

Sumo de limão equilibra o pH do organismo e tem uma ação diurética.

A dose diária que recomendei foi 1 saqueta de ativos vegetais e 1 *stick* de fermentos lácteos de manhã dissolvidos num copo de água (200ml) e 1 saqueta de ativos vegetais à noite dissolvida num copo de água (200ml). De seguida, mencionei à utente que se após o tratamento os sintomas não melhorassem teria de ir ao médico, uma vez que de facto poderia ser necessário a toma de antibiótico. Adicionalmente, recomendei medidas não farmacológicas como a ingestão de grande quantidade de água ou infusões, para favorecer a diurese e consequentemente a limpeza do trato urinário; medidas higiénicas, onde incluí um gel de limpeza íntimo adequado (Lactacyd®)¹⁸, com um pH ligeiramente ácido, de modo a travar a proliferação das bactérias, assim como também a técnica de lavagem correta, no sentido vagina-ânus para evitar a entrada de bactérias na uretra; e por fim, recomendei evitar o uso de pensos diários e de roupa interior sintética, dando preferência a tecidos de algodão.

Caso Clínico 4

Utente do sexo masculino com cerca de 70 anos dirige-se à farmácia com queixas de prisão de ventre e pede Dulcolax® em comprimidos, referindo que os toma recorrentemente pois só assim é que consegue ir à casa de banho. Contudo, acrescenta que os mesmos não têm tido tanto efeito nos últimos tempos.

Intervenção

Dulcolax® é constituído por bisacodilo, um laxante de ação local derivado do grupo difenilmetano. Pertence aos laxantes de contato, pelo que apresenta efeitos hidragogo e antirreabsortivo. Estimula o peristaltismo do cólon após hidrólise na mucosa do intestino grosso e promove a acumulação de água, e consequentemente de eletrólitos no lúmen do cólon. O resultado é a estimulação da defecação, redução do tempo de trânsito intestinal e amolecimento das fezes. Como laxante que atua no cólon, o bisacodilo estimula o processo natural de evacuação na região inferior do trato gastrointestinal. O seu início da ação ocorre após 6-12 horas e é recomendada a sua administração à noite para que se obtenha evacuação na manhã seguinte. O seu uso prolongado (superior a 1 semana) é contraindicado, pois causa habituação.

Primeiro questioneei se tinha outros sintomas associados (perda de sangue ao defecar), há quanto tempo estava obstipado e quais eram os seus hábitos alimentares. Dada a descrição do utente (não defecava há 5 dias e não costumava comer frutas nem legumes) recomendei um esquema cruzado^{19,20}, incluindo o Dulcolax® e um laxante osmótico, como o DulcoSoft® em saquetas, concomitantemente, durante o tempo de latência de 2 a 3 dias do laxante osmótico. Após estes dias, recomendei retirar o Dulcolax® e continuar a tomar o DulcoSoft®

(laxante mais seguro) até sentir efeito. Indiquei que tinha de tomar 1 a 2 saquetas num copo de água, preferencialmente pela manhã. Adicionalmente, recomendei OptiFibre® que tem na constituição goma guar parcialmente hidrolisada. Sugeri iniciar com uma colher medida (5g) por dia e aumentar gradualmente a dose diária, aumentando uma colher medida por dia a cada 3 dias, não excedendo a dose máxima de 25g/dia. Desta forma, não só aumentaria o consumo de fibras como também de água²¹.

Dulcosoft® é constituído por macrogol, um laxante osmótico. Possui uma elevada capacidade de se ligar à água, pelo que a retém no cólon. Atua na hidratação das fezes, amolecendo-as e no aumento do volume fecal. Consequentemente, leva a um aumento do movimento intestinal, o que facilita a defecação. Demora normalmente entre 24 e 72h a produzir o seu efeito e o seu uso prolongado pode provocar desidratação.

Por fim, reforcei as medidas não farmacológicas, tais como: ingestão de água; limitar o consumo de álcool e cafeína; estabelecer horários e rotinas de defecação, de modo a reeducar o intestino e não ignorar o reflexo defecatório; realizar massagens na região abdominal no momento prévio à evacuação; dedicar tempo suficiente à evacuação, para conseguir uma regularização intestinal e praticar regularmente exercício físico adequado à condição física (caminhadas).

Caso Clínico 5

Utente do sexo feminino com cerca de 40 anos (sem história medicamentosa) dirige-se à farmácia com queixas de espirros, congestão nasal, rinorreia e prurido nasal. Afirma que já possui estes sintomas há 3 dias e que já está familiarizada com eles quando chega a estação da primavera.

Intervenção

Inicialmente, questionei a utente se possui rinite alérgica diagnosticada e se tomou alguma medicação para o alívio dos sintomas nos últimos dias. Esta responde-me que sim, mas que não tomou nada, uma vez que já não tinha medicação em casa. Questionei ainda se tinha mais algum tipo de sintomas e se tinha patologias associadas, ao que ela me responde que não e que não toma medicação habitual, considerando-se uma pessoa relativamente saudável.

Desta forma, recomendei a toma de um anti-histamínico oral, o Telfast 120, para o alívio dos sintomas descritos pelo utente, característicos de uma rinite alérgica sazonal. Indiquei a toma de 1 comprimido por dia, antes da refeição²². Indiquei ainda a administração de um corticosteróide intranasal, o Pulmicort® Nasal Aqua 32 microgramas/dose, pelo que sugeri duas inalações em cada narina de manhã e à noite²³.

Telfast 120 é constituído por fexofenadina, um anti-histamínico H1 não sedativo. Não atravessa a barreira hematoencefálica, por isso, causa menos sonolência que os antagonistas dos receptores H1 de 1ª geração. A sua ação deve-se ao antagonismo dos receptores H1 da histamina.

Pulmicort® Nasal Aqua é constituído por budenosida, um glucocorticosteróide com efeito anti-inflamatório local, na cavidade nasal. É um medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF).

Adicionalmente, sugeri um complemento para a lavagem nasal, Rhinomer® (solução isotónica de água do mar), de forma a aliviar os sintomas e auxiliar a utente na sua higiene nasal diária²⁴. Recomendei fazer a lavagem antes da terapêutica com o Pulmicort® Nasal Aqua, no máximo até 6 vezes por dia, enquanto estivesse com sintomas, e reduzir para 1 a 2 vezes, quando os sintomas melhorassem. Alertei ainda que no caso de persistência dos sintomas após 2-4 semanas após o início do tratamento recomendado, a utente deveria consultar um médico.

Por último, recomendei medidas não farmacológicas, onde incluí o afastamento de agentes alergénios, tabaco e ar poluído. Além disso, como tudo indicava que o pólen seria o fator desencadeante da reação, sugeri manter as portas e as janelas de casa fechadas, especialmente em dias quentes ou ventosos, usar o ar condicionado do carro em vez de abrir as janelas, usar a máquina de secar roupa em vez de estender a roupa da rua, usar óculos escuros com proteção lateral, evitar plantas floridas dentro de casa e por fim, evitar idas ao campo ou a parques, privilegiando os passeios à beira-mar.

5. Considerações Finais

Em retrospectiva, o estágio curricular na FPC foi uma experiência muito enriquecedora, da qual tenho um enorme sentimento de gratidão. O apoio de toda a equipa da farmácia, que sempre me motivou a dar o meu melhor em todas as tarefas, fez com que fosse notável a minha crescente confiança e evolução no decurso do estágio. Ao longo de quatro meses tive oportunidade de aplicar e consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo da minha formação académica e desenvolver capacidades comportamentais que considero muito úteis no mundo do trabalho. Experimentar o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário fez-me ter uma visão mais completa das oportunidades e dificuldades vivenciadas diariamente e com isto, valorizar ainda mais esta saída profissional.

Concluindo, este estágio permitiu-me constatar que o farmacêutico comunitário é de facto, na maioria das vezes, o primeiro recurso em termos de aconselhamento profissional na área da saúde. Este possui um impacto na melhoria da qualidade de vida da população sendo que, após esta experiência e enquanto futura profissional de saúde, considero estar mais apta a assumir tal responsabilidade.

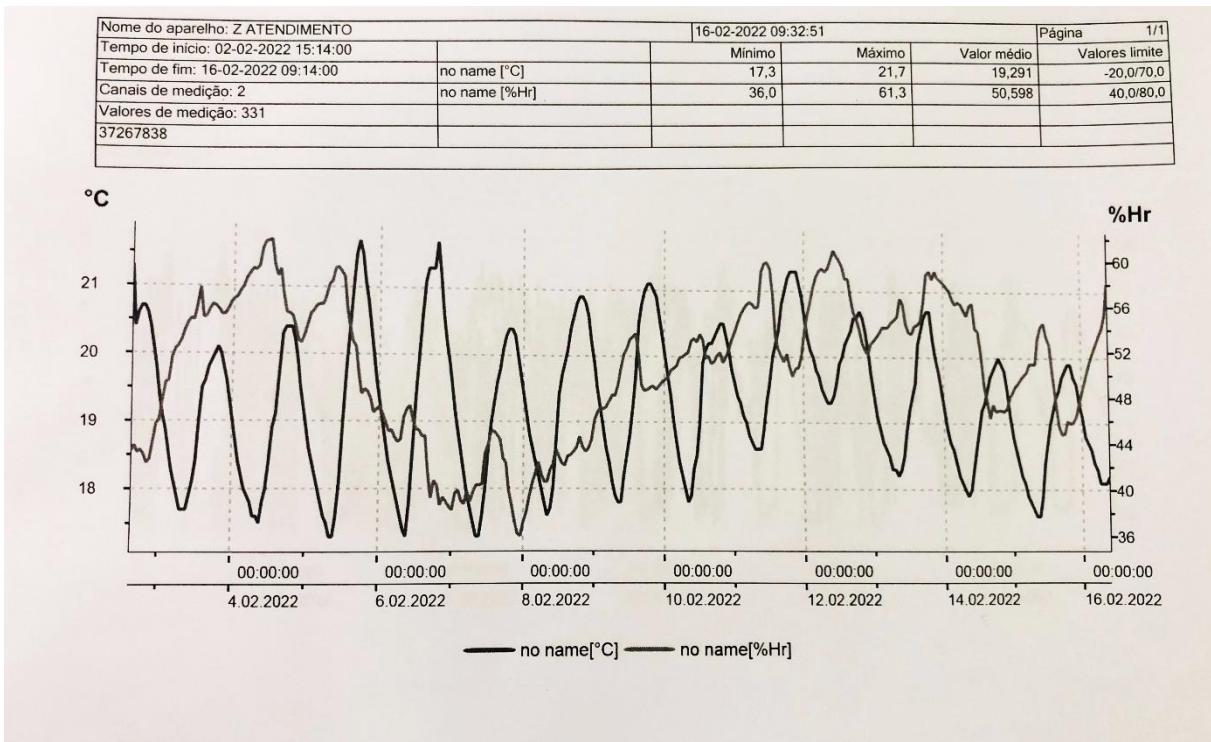
6. Referências Bibliográficas

1. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. *J Of da União Eur.* 2013;2013:132-170. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. *Ordem dos Farm.* 1998:1-9.
3. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. 2021:1-4. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
4. Ordem dos Farmacêuticos. *Recomendações Da Ordem Dos Farmacêuticos Para o Uso Responsável Do Medicamento.*; 2016. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/recomendacoes-da-ordem-dos-farmaceuticos-para-o-uso-responsavel-do-medicamento/>. Accessed July 18, 2022.
5. Gomes LF. Desenvolvimento Profissional Contínuo. *Tratado Med Família e Comunidade princípios, formação e prática.* 2012:414-420.
6. Gouveia A, Lott B, Semedo F, et al. *Administração de Vacinas e de Outros Medicamentos Injetáveis Por Farmacêuticos - UMA ABORDAGEM PRÁTICA.*; (2022).
7. Portaria C. Portaria n.º 224/2015. *Legis Farm Compil.* 2015:15.
8. Ordem dos Farmacêuticos. Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Colégio de Especialidade em Farmácia Comunitária. Orientações sobre acesso a medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório num regime de proximidade. 2020:1-9.
9. Português FG. Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação. (2001).
10. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, 2004-06-02. *Legis Farm Compil.* 2004;129:3441-3445.
11. Simón A. A Tosse. *Rev da Ordem dos Farm.* 2013;106:1-2.
12. Infomed. Resumo das Características do Medicamento - Codipront. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. Accessed March 3, 2022.
13. Fluimucil 600 mg para eliminar a expetoração | Fluimucil. <https://www.fluimucil.pt/medicamento-expectorante-fluimucil/fluimucil-600-efervescente>. Accessed March 3, 2022.

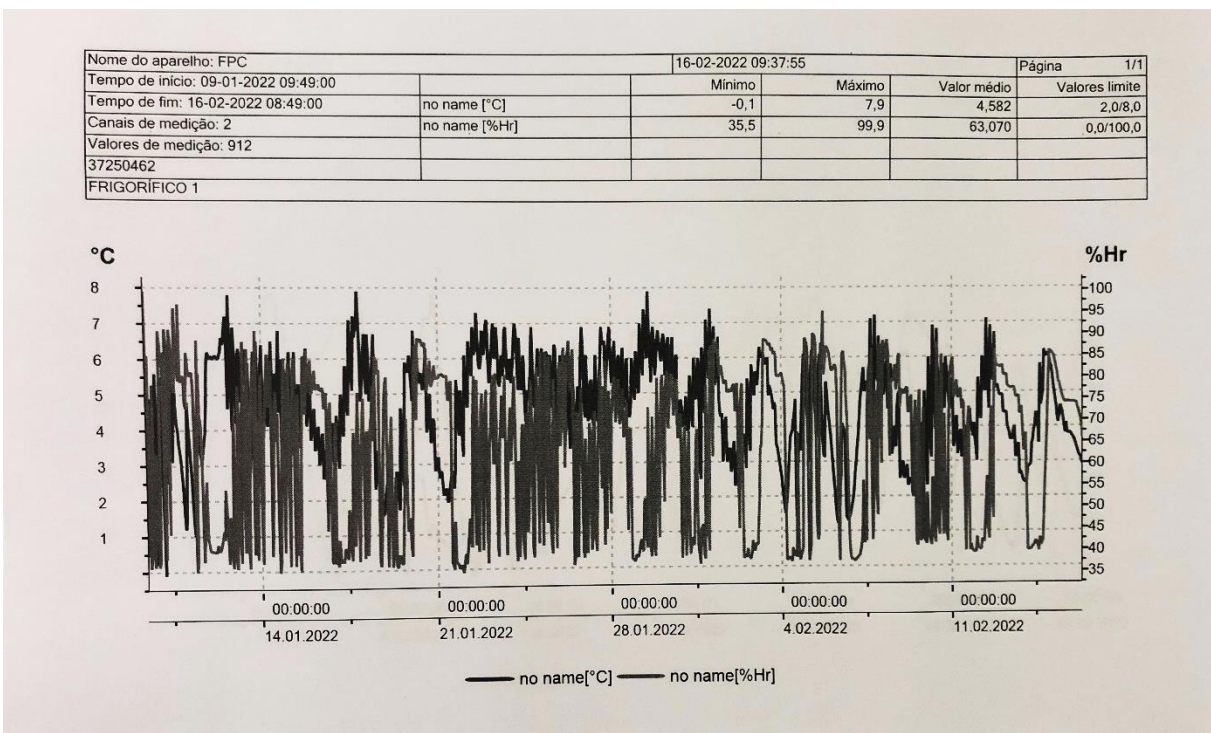
14. ANIMATIV[®] - Resumo das Características do Produto. <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/medicamentos/animativ/resumo-caracteristicas-produto>. Accessed February 2, 2022.
15. Cleanance Hydra Creme Suavizante, conforto da pele | Eau Thermale Avène. https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-hydra-creme-de-limpeza-suavizante?gclid=Cj0KCQjwlemWBhDUARIsAFpIrlLW4lgXME470UjOTpYW5oLMZIS6nkY9-ICQhQVH0Kc4NFqC70LW5GhcaApwREALw_wcB. Accessed February 9, 2022.
16. Cleanance Hydra Creme Suavizante, conforto da pele | Eau Thermale Avène. <https://www.eau-thermale-avene.pt/p/cleanance-hydra-creme-suavizante>. Accessed February 9, 2022.
17. CIS-CONTROL[®] STOP | Arkopharma. <https://www.arkopharma.com/pt-PT/cis-control-stop>. Accessed March 17, 2022.
18. Reforça as defesas naturais e protege a flora vaginal diariamente | Lactacyd - Lactacyd. <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/portfolio/lacyacyd-intimo/>. Accessed March 17, 2022.
19. Dulcolax[®] Comprimidos revestidos. <https://www.dulcolax.pt/dulcolax-comprimidos>. Accessed April 22, 2022.
20. Dulcosoft[®] para o alívio suave da prisão de ventre. <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft>. Accessed April 22, 2022.
21. Optifibre | Nestlé Health Science. https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/optifibre?gclid=Cj0KCQjwlemWBhDUARIsAFpIrlLVVgFijTO-BM0Fq4Sonuyo9ZQ-ZzmIPH3TbaRdwKfl-tw-9aaZbd58aAjEfEALw_wcB. Accessed April 22, 2022.
22. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Telfast 120. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>. Accessed April 24, 2022.
23. Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci. Accessed April 24, 2022.
24. Força 2 | Produto | Rhinomer. <https://www.rhinomer.pt/produtos/rhinomer-forca-2.html>. Accessed April 24, 2022.

7. Anexos

Anexo I. Registo da temperatura na zona de atendimento da farmácia.



Anexo 2. Registo da temperatura no frigorífico.



Anexo 3. Ficha de Preparação da Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1).

(Carimbo da Farmácia)

Medicamentos usados em Dermatologia		
A.	II.	I.

Ficha de Preparação

Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação (FGP A.II.1)

Forma farmacêutica: solução

Data de preparação: 28/01/2022

Número do lote: 0112022

Quantidade a preparar: 50 ml

Matérias-primas	Nº do lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Ácido bórico	011019	Divimidar		5,0 g	2,5g	2,50g		
Álcool a 70 % (V/V)	2100061	Agua		q.b.p. 100 ml	50 p 50	50ml		

Preparação

	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.	
2. Colocar em proveta rolhada uma quantidade de álcool a 70 % (V/V) correspondente a de cerca de 3/4 da quantidade total de solução a preparar.	
3. Pesar o ácido bórico, e adicionar, aos poucos, ao álcool a 70% (V/V), agitando fortemente durante 20 segundos, após cada adição.	
4. Após adição de todo o ácido bórico, completar o volume com álcool a 70 % (V/V) e agitar durante 20 segundos.	
5. Deixar a proveta em repouso durante 1 hora, agitando-a, durante 20 segundos, de 15 em 15 minutos. Início: <u>17h28</u> Final: <u>18h28</u>	
6. Filtrar a solução obtida em 5.	
7. Lavar o material utilizado.	
8. Secar o material.	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Parte II

Relatório de Estágio na Direção de Avaliação de Medicamentos – INFARMED, I.P.



Infarmed

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

Maio - Julho 2022

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CTD	Documento Técnico Comum
CTS	<i>Communication and Tracking System</i>
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DC	Descentralizado
DIV	Dispositivos Médicos de Diagnóstico <i>In Vitro</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
GARC	Gabinete de Aconselhamento Regulamentar e Científico
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MR	Reconhecimento Mútuo
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PSUSA	<i>Periodic Safety Update Single Assessment</i>
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RWD	<i>Real World Data</i>
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SIGQ	Sistema de Informação de Gestão da Qualidade
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UAC	Unidade de Avaliação Científica
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UMM	Unidade de Manutenção no Mercado

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) permite para além do estágio final de carácter obrigatório em Farmácia Comunitária, a realização de outro estágio numa das inúmeras saídas profissionais do farmacêutico, contribuindo assim para a consolidação dos conhecimentos teóricos e práticos previamente adquiridos durante o decorrer da formação académica e para uma maior proximidade com a realidade profissional.

A área de Assuntos Regulamentares é uma das diversas áreas de atuação do farmacêutico, que exige conhecimentos em inúmeras vertentes associadas ao medicamento. Os farmacêuticos dedicados a esta área conhecem os exigentes padrões de segurança que as autoridades impõem no domínio da saúde e particularmente no setor farmacêutico. A atividade destes profissionais é essencial nos processos de desenvolvimento, registo, acesso ao mercado, monitorização da utilização dos medicamentos e dispositivos médicos, bem como na informação e apoio aos profissionais de saúde¹.

O interesse crescente que desenvolvi pela área de Assuntos Regulamentares motivou-me para realizar o estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), na Direção de Avaliação do Medicamento (DAM), uma vez que seria uma excelente oportunidade para complementar a minha formação e possuir uma visão alargada do circuito do medicamento como parte da entidade regulamentar.

Neste âmbito, o presente relatório constitui a experiência vivenciada, na qualidade de estagiária, entre os meses de maio e julho de 2022, no INFARMED, I.P. sob orientação da Dra. Dina Lopes. A estrutura deste relatório inclui uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com o objetivo de identificar e analisar criticamente não só os pontos fortes e pontos fracos, como as oportunidades e ameaças relativos ao estágio.

2. INFARMED, I.P.

O INFARMED, I.P. é um instituto público integrado na administração indireta do Estado, com autonomia administrativa, financeira e património próprio. Foi fundado em 1933 e a sua sede está localizada no Parque da Saúde de Lisboa, sendo que possui jurisdição sobre todo o território nacional português. A sua missão compreende não só a regulação e supervisão dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, de acordo com os mais elevados padrões de proteção da Saúde Pública, como também a garantia ao acesso de medicamentos com qualidade, eficácia e segurança para toda a população.

Possui várias áreas de atuação, incluindo a regulação de medicamentos e produtos de saúde, licenciamento de entidades, monitorização e acompanhamento do mercado, inspeção, vigilância de segurança, culminando na avaliação técnico-científica e tecnologias de saúde e na comprovação de qualidade. No que diz respeito à estrutura do INFARMED, I.P., este é constituído por 5 órgãos e 12 unidades orgânicas, sendo que 8 são responsáveis por funções de negócio e 4 por funções de suporte² (Anexo 1)³.

3. Direção de Avaliação de Medicamentos

A DAM é uma unidade orgânica de negócio do INFARMED, I.P., que posteriormente está dividida em subunidades. Compreende subunidades orgânicas especializadas por áreas de intervenção - Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) e a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM) - e uma subunidade orgânica de carácter transversal - Unidade de Avaliação Científica (UAC)⁴.

O estágio decorreu na UMM, sendo que para compreender o papel fundamental que esta unidade desempenha é preciso ter em consideração que a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) não é estática. É da responsabilidade do respetivo titular proceder à alteração aos termos em que foi concedida a AIM para manter o medicamento atualizado de acordo com o progresso científico no que concerne aos conhecimentos atuais, requisitos de produção, informações de segurança, políticas de saúde e evolução do mercado. Neste sentido, a UMM é responsável por assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de AIMs⁴.

4. Análise SWOT

Com a apresentação da análise SWOT pretendo identificar os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças que considerarei mais relevantes no decurso do meu estágio na DAM. Os pontos fortes e fracos enquadram-se numa perspetiva interna da instituição, que contribuíram ou dificultaram o sucesso do estágio. Por outro lado, as oportunidades e ameaças, refletem um ponto de vista externo, realçando aspetos positivos e negativos que não estão diretamente sob a influência do INFARMED, I.P.

4.1. Strengths (Pontos Fortes)

4.1.1. Duração do estágio

Considero que a duração do estágio foi bastante satisfatória, pois durante os três meses estipulados consegui desenvolver competências e aprofundar conhecimentos, sendo que todo este processo teria sido mais dificultado se o período acordado fosse inferior. Desta forma, consegui ter oportunidade de ter formação acerca de Alterações Médicas e Renovações de AIM e aplicar todos os conhecimentos adquiridos em diversas tarefas que me foram atribuídas.

Este período permitiu-me terminar o estágio com uma visão mais alargada da UMM, ainda assim reconheço que a equipa tem ao seu encargo mais tarefas que não nos foram concedidas, enquanto estagiários, devido ao período necessário para estas serem finalizadas, uma vez que excederiam os três meses.

4.1.2. Equipa

A equipa da UMM é altamente qualificada e empenhada. É constituída por quatro elementos, a Dra. Sandra Monteiro, a Dra. Rita Ventura, a Dra. Inês Sousa e o Dr. José Afonso. Foi notório desde início o espírito de cooperação e equipa existente nesta unidade, pelo que considero que a integração na equipa foi rápida e fácil, o que foi bastante positivo. Todos demonstraram disponibilidade para me ajudar, estando sempre disponíveis para responder às minhas dúvidas e para transmitir conhecimentos, competências e experiências importantes para contribuir para o bom desempenho da minha função.

4.1.3. Formações internas

No decorrer dos três meses de estágio tive a oportunidade de frequentar formações que seriam úteis para a realização das tarefas que me foram delegadas, mas também de assistir a palestras cujas temáticas não foram tão aprofundadas ao longo do curso, complementando assim a minha formação.

Inicialmente, presenciei duas formações que serviram como contextualização do âmbito regulamentar e como revisão de conceitos. A primeira formação teve como temática o “Sistema Regulamentar Europeu de Medicamentos”, onde foi abordada a classificação dos produtos de saúde e suplementos alimentares, a função do Gabinete de Aconselhamento Regulamentar e Científico (GARC), a definição de Documento Técnico Comum (CTD) e de Alterações de AIM e a constituição do EudraLex. À parte disto tudo, foi abordada a importância e a função da UEC, pelo que foi apresentado o enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos, bem como as entidades competentes envolvidas (Comissões de Ética) e suas responsabilidades no âmbito da regulamentação e avaliação de ensaios clínicos. A segunda formação foi acerca dos “Procedimentos de AIM”, onde se incluem os procedimentos nacionais, de reconhecimento mútuo, centralizado e descentralizado. Foram abordados os seguintes tópicos: “Submissão do pedido” e “Finalização do pedido de AIM - Opinião consensual positiva ou Opinião divergente”. Adicionalmente, foi elaborada uma revisão sobre os pedidos completos e resumidos e a definição de medicamentos de uso bem estabelecido, genéricos e híbridos.

De seguida, o programa de estágio incluiu uma formação onde foi apresentada a estrutura da DAM e que se debruçou sobretudo acerca das “Alterações Médicas”. Foi apresentada a tipificação de alterações (IA, IB, II), a existência de alterações isoladas e agrupamento de alterações e o conceito *worksharing*. Numa formação posterior, já muito direcionada para as nossas primeiras tarefas, foram explicadas de uma forma mais aprofundada as alterações médicas C.I.3.a e os critérios de qualidade na tradução dos textos finais de Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem de pedidos de AIM de medicamentos submetidos por Procedimento Reconhecimento Mútuo (MR) e Descentralizado (DC). Nesta formação, foram também introduzidos conceitos tais como, *Quality Review of Documents (QRD)*, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*, *Periodic Safety Update Report (PSUR)* e *Periodic Safety Update Single Assessment (PSUSA)*.

Posteriormente, foi disponibilizada formação nas plataformas SMUH-ALTER (plataforma de submissão ao Infarmed de alterações/renovações aos termos da AIM) e *Communication and Tracking System ((CTS)* - plataforma que dá acesso a todas as alterações/renovações aos termos da AIM aos Estados-Membro), onde foram introduzidas as suas funcionalidades e a explicação passo-a-passo até finalizar uma alteração. Como complemento a esta formação, recebi formação adicional sobre o “Envio de textos para publicação no Infomed”, constituindo o último passo da finalização de uma alteração aos termos da AIM.

Mais tarde, tive oportunidade de assistir à formação sobre o Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ) do INFARMED, I.P., onde foi apresentada a sua estrutura documental, o Sistema de Informação de Gestão da Qualidade (SIGQ) e os processos referentes à DAM e por último, procedimentos de qualidade e registos respetivos. No decorrer do estágio, foi dada a oportunidade de contactar e ter formação acerca de “Renovações de AIM” com calendário reduzido, que não estava integrada no plano de estágio inicial.

A acrescentar às formações, participei nas Manhãs Informativas do INFARMED, I.P. sobre “A utilização de dados em saúde (*Real World Data* (RWD)) no apoio à decisão” e “Os desafios da transição das diretivas para os regulamentos dos dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* (DIV)”. As apresentações foram bastante elucidativas, pelo que considerei que as temáticas exploradas foram úteis para a minha formação.

4.1.4. Disponibilização de Materiais de Apoio

A equipa da UMM e os gestores que realizaram as formações disponibilizaram material de apoio, por forma a servir de suporte nas diversas tarefas a realizar no estágio e também contribuir para uma maior contextualização do que se faz na UMM e a sua envolvente.

Além das apresentações em pdf das formações, tive acesso a alguns dos seguintes documentos: “Volume 2B - Notice to Applicants” pertencente ao EudraLex⁵, Regulamento (CE) n.º 1234/2088 da Comissão, de 24 de novembro de 2008⁶, CMDh - Q&A - List for the submission of variations for human medicinal products according to Commission Regulation (EC) 1234/2008, Annex to the European Commission guideline on ‘Excipients in labelling and package leaflet of medicinal products for human use’ (SANTE- 2017211668)⁷, documentos esquemáticos contendo informação aplicável à avaliação das alterações médicas IA e IB, entre outros documentos.

Todos os documentos mencionados constituem ferramentas de trabalho indispensáveis no contexto da avaliação de alterações aos termos de AIM, permitindo uma fácil identificação dos elementos necessários para análise de determinada alteração, pelo que consequentemente a sua existência tem um impacto positivo no trabalho realizado na DAM.

4.1.5. Autonomia

A confiança e o apoio transmitidos por parte da equipa da UMM, que sempre esteve disponível para esclarecer todas as dúvidas que iam surgindo, em conjunto com a formação e a integração gradual no exercício profissional, possibilitou-me ganhar mais autonomia,

desenvolver métodos de trabalho e organização, estabelecer metas individuais, assim como também aumentar o meu sentido de responsabilidade no desempenho das minhas funções.

4.1.6. Integração e aquisição de conhecimentos teóricos e práticos no âmbito regulamentar do medicamento

Ao longo do estágio consegui integrar conhecimentos adquiridos na Unidade Curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, pertencente ao plano curricular de MICF, sendo que constituiu uma mais-valia para a minha integração na UMM. Foram vários os conhecimentos que apliquei, desde os tipos de procedimento de registo de medicamentos, o formato CTD, alterações aos termos da AIM (IA, IB e II), assim como as renovações de AIM. A introdução prévia de vários conceitos facilitou bastante a contextualização na UMM.

Para além de integrar conhecimentos, adquiri novos conhecimentos e competências através da leitura dos materiais de apoio disponibilizados e com a prática das tarefas que me foram delegadas. Toda a legislação que regula o medicamento, incluindo regulamentos, diretivas, decretos-Lei e normas orientadoras, constituem a base do trabalho numa autoridade regulamentar como o INFARMED, I.P. Devido à complexidade do trabalho realizado ao longo do estágio, tive necessidade de recorrer regularmente à legislação orientadora e aplicável às situações que me eram propostas, aprofundando os meus conhecimentos na área regulamentar.

As minhas tarefas depreenderam-se maioritariamente na avaliação de alterações médicas aos termos de AIM e mais tarde renovações de AIM. Para tal, foi necessário compreender os requisitos que o titular de AIM deve apresentar na submissão de pedidos de alterações/renovações, nomeadamente a apresentação da documentação aplicável (requerimento, formulário, documentação de suporte, declaração de autorização de uso de email, *dispatch list*, entre outros), assim como todo o procedimento que se deve seguir nas plataformas associadas a estes pedidos. Neste contexto, alguns dos pontos fortes que considerei experienciar durante o desempenho das minhas funções são:

- Conhecimentos adquiridos acerca do processo de avaliação de alterações médicas: O processo de avaliação de alterações médicas no INFARMED, I.P. encontra-se bem estruturado e delineado, apoiado por gestores farmacêuticos competentes que identificam a necessidade de, em certas alterações, pedir uma segunda opinião a avaliadores farmacêuticos que se encontram também integrados no contexto da UMM. O processo de avaliação de alterações médicas trata-se de um processo complexo, que exige uma análise atenta, sendo que os conhecimentos que adquiri permitiram-me uma maior compreensão acerca de todo o processo, dos intervenientes e do papel do farmacêutico neste âmbito. Foi necessário

recorrer frequentemente ao pedido de elementos aos titulares de AIM, que não respeitassem o que era solicitado pelo INFARMED, I.P., e também submeter a documentação nas plataformas correspondentes (SMUH-ALTER), acelerando assim o processo.

- Conhecimentos adquiridos sobre tipificação de alterações: As alterações aos termos de AIM representam grande parte do processo do ciclo de vida do medicamento. O estágio na DAM permitiu-me rever e aprofundar mais os conhecimentos acerca da tipificação de alterações e aplicá-los em contexto profissional. Compreendi por um lado a importância da submissão da tipificação correta por parte dos titulares de AIM, que possuem interesse numa maior celeridade de todo o processo, e por outro lado, o papel da entidade reguladora competente, que possui a obrigatoriedade de se certificar que as alterações se encontram bem categorizadas.

- Contacto com a plataforma eletrónica SMUH-ALTER: O INFARMED, I.P. possui uma plataforma acessível aos titulares de AIM para a submissão de alterações aos termos de AIM^{8,9}. Após submissão do pedido de alteração pelo titular de AIM, o SMUH-ALTER reúne um registo completo de todo o processo de avaliação de alterações, nomeadamente a tipificação das alterações submetidas com uma breve descrição do seu objetivo, observações, os documentos necessários de acordo com o tipo de alteração, o gestor/avaliador do processo responsável pelas alterações e os eventos de processo (Ex^o pedidos de elementos) com as datas associadas. Tendo em consideração o tipo de alteração em causa, nomeadamente no caso de alterações que têm impacto nos textos, os titulares submetem os mesmos com as alterações em destaque. Neste sentido, o contacto com esta plataforma possibilitou-me conhecer a forma como os titulares de AIM submetem as alterações e avaliar se de facto existiu a submissão de todos os elementos necessários para proceder com a avaliação de alterações aos termos de AIM.

4.2. Weaknesses (Pontos Fracos)

4.2.1. Planificação do estágio

No início do estágio foi apresentado o plano inicial com as datas das formações que iria frequentar e que seriam indicadas para as tarefas que iria desenvolver, o que demonstrou ser bastante positivo. Contudo, após a formação disponibilizada não existia ainda uma estruturação das tarefas que ia desenvolver no imediato. Ainda assim, a equipa procurou prontamente disponibilizar material de apoio e delegar tarefas o mais rápido possível, por forma a que o estágio decorresse de acordo com o estipulado inicialmente.

4.2.2. Sistema Informático

O sistema informático do INFARMED, I.P. constituiu um ponto fraco do estágio. Existiram frequentemente problemas associados à lenta capacidade de processamento e indisponibilidade de acesso ao Outlook e às plataformas eletrónicas de gestão da informação, que posteriormente impediam a execução do trabalho. Tendo em consideração o grande volume de trabalho diário e a necessidade da utilização dos sistemas informáticos para a sua realização, senti este aspeto como uma fraqueza não só no meu estágio como também para o INFARMED, I.P., pelo impacto que possui na execução das tarefas necessárias.

4.2.3. Ausência de contacto com outras subunidades da DAM

A DAM é composta pelas subunidades UMM, UEC e UAC, como mencionado anteriormente. Durante o estágio apenas tive oportunidade de contactar apenas com a UMM, o que revelou ser um ponto fraco do meu estágio. Gostaria de ter tido uma visão mais aprofundada da estrutura de toda a unidade, por forma a compreender o papel do farmacêutico tanto nos ensaios clínicos e como na avaliação científica.

4.3. Opportunities (Oportunidades)

4.3.1. Realizar o Estágio Curricular na área de Assuntos Regulamentares do Medicamento

Considero que o estágio no INFARMED, I.P. constituiu uma mais-valia no meu percurso académico. A oportunidade de poder contactar com a área de Assuntos Regulamentares, que é uma área em crescimento, enriqueceu a minha formação. Desenvolvi competências importantes para o desempenho de futuras funções no meu futuro profissional e fiquei com uma visão muito mais alargada do que é a realidade de uma agência regulamentar.

4.3.2. Inglês Técnico

Uma parte significativa dos documentos com que contactei no decurso do estágio apresentavam-se em inglês, o que me proporcionou a oportunidade de aprimorar o meu entendimento sobre este idioma. Grande parte do meu tempo era ocupado a verificar e retificar as traduções de inglês para português dos textos finais do medicamento, onde estão incluídos o RCM, o FI e a rotulagem, o que contribui sem dúvida para uma maior familiarização com a língua inglesa. Além disto, o contacto com os requerentes/titulares de AIM era realizado por *email*, na maioria das vezes em inglês, o que permitiu o desenvolvimento e aprofundamento das minhas capacidades de escrita num contexto mais formal e técnico.

4.4. Threats (Ameaças)

4.4.1. Recursos humanos

Apesar dos gestores da UMM terem-se apresentados disponíveis para esclarecer eventuais questões ao longo do estágio, foi notória a sua sobrecarga de trabalho. Por vezes, o tempo que dedicavam a esclarecer as dúvidas e a explicar o procedimento das tarefas aos estagiários, fazia com que atrasassem o seu próprio trabalho.

Perante esta realidade, considero que o aumento do número de colaboradores na unidade onde vivenciei o meu estágio seria benéfico para o INFARMED, I.P, pois contribuiria tanto para o incremento da produtividade da DAM como também beneficiaria os estagiários, na medida em que um maior acompanhamento iria refletir-se no aumento do desempenho das suas funções.

5. Considerações Finais

A realização do estágio curricular no INFARMED, I.P permitiu-me ter contacto com a área regulamentar do medicamento, em contexto nacional e internacional. Primeiramente, considero que tive uma boa receção no estágio e que a equipa da DAM mostrou-se receptiva às minhas dúvidas, o que foi bastante benéfico para o correto desempenho das minhas funções e para o desenvolvimento das minhas competências. Tal como mencionei na análise SWOT apresentada, a minha experiência na UMM proporcionou-me sobretudo a consolidação e aquisição de conhecimentos relativos à avaliação de alterações médicas e renovações, assim como o aprimoramento do inglês técnico. É de salientar que foi crucial a contextualização aprofundada e as formações disponibilizadas para sentir-me inserida no INFARMED, I.P. e, fundamentalmente conseguir compreender as minhas tarefas na UMM.

Porém, como em qualquer experiência, existiram ameaças e pontos fracos associados no decorrer do estágio. Dadas as limitações na operacionalidade dos serviços informáticos do INFARMED, I.P., o desempenho das minhas tarefas não foi tão fluido como gostaria, mas ainda assim acabei por superar estas dificuldades. Além disto, apesar da falta de planificação das tarefas dos estagiários inicialmente e a sobrecarga de trabalho dos gestores, concluo o estágio com uma apreciação bastante positiva, pois a possibilidade de contactar com o mundo profissional e reconhecer os obstáculos que poderei ter de enfrentar no meu futuro, contribuíram significativamente para fortalecer a minha capacidade de gestão de conflitos e resiliência, que posteriormente serão cruciais no meu percurso profissional. Concluo assim, que a realização do estágio curricular na DAM constituiu uma oportunidade de crescimento, tanto pessoal como profissional, bastante benéfica no meu percurso académico enquanto futura farmacêutica.

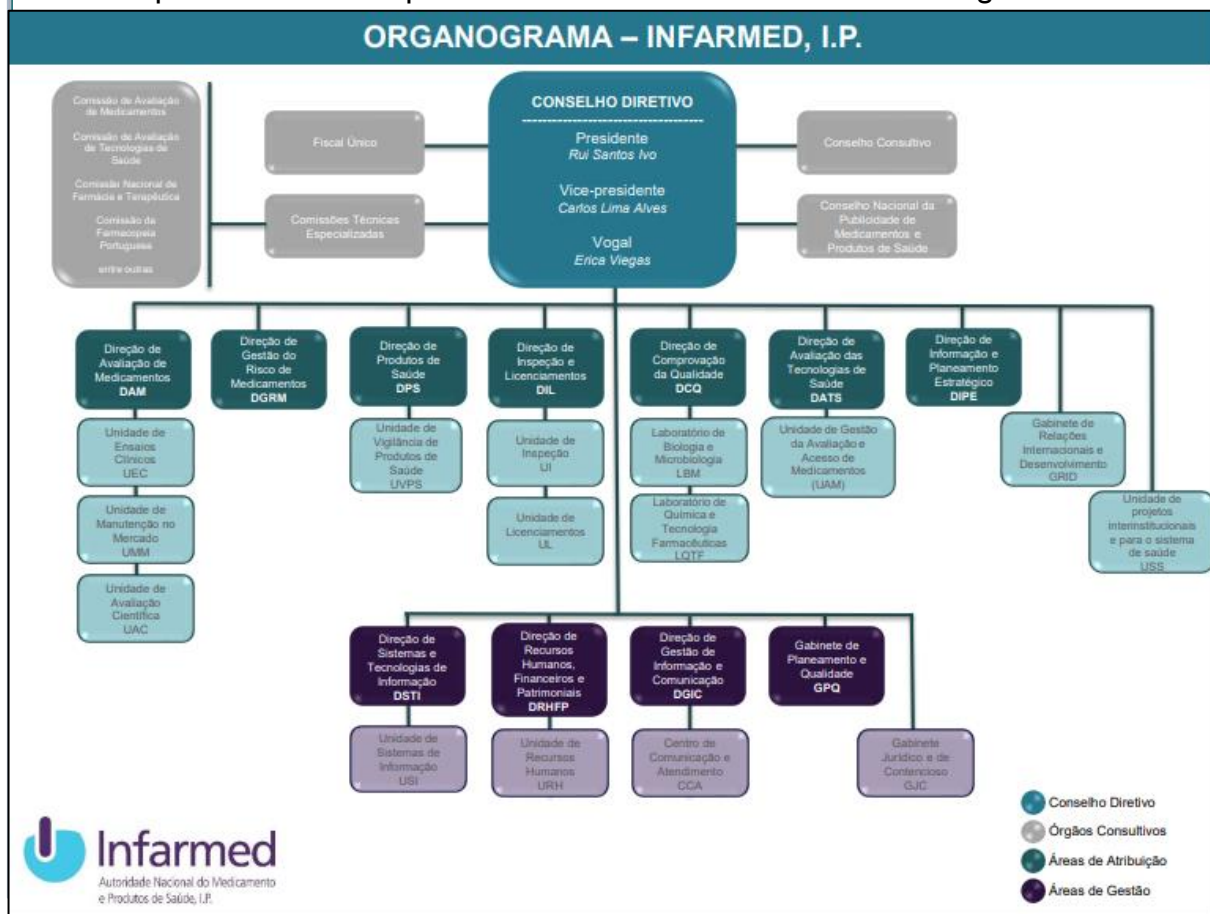
6. Referências Bibliográficas

1. Assuntos Regulamentares - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>. Accessed July 22, 2022.
2. O Infarmed - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>. Accessed July 22, 2022.
3. Estrutura e organização - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>. Accessed July 22, 2022.
4. DAM - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>. Accessed July 22, 2022.
5. EudraLex - Volume 2. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en. Accessed July 22, 2022.
6. EUR-Lex - 02008R1234-20130804 - EN - EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1234-20130804>. Accessed July 22, 2022.
7. Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use” | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human>. Accessed July 22, 2022.
8. Alterações aos termos de AIM / Transferência de Titular - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim. Accessed July 22, 2022.
9. Novas funcionalidades SMUH-AIM e SMUH-ALTER e indisponibilidade dos sistemas - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/6415203. Accessed July 22, 2022.

7. Anexos

Anexo I. Organograma - INFARMED, I.P.

Fonte: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>



Parte III

Monografia

**“Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support
Determination of Drug Product Bioequivalence:
Scientific and Regulatory Considerations”**

List of Abbreviations

AAPS	American Association of Pharmaceutical Scientists
ACAT	Advanced Compartment Absorption and Transit
ADAM	Advanced Dissolution Absorption Metabolism
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion
ANDA	Abbreviated New Drug Application
API	Active Pharmaceutical Ingredient
AUC	Area Under the Curve
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	Bioequivalence
CAT	Compartmental Absorption and Transit
CESI	Carboxyesterase I
CMAs	Critical Material Attributes
C_{max}	Maximum Concentration
CPPs	Critical Process Parameters
CRDS	Clinically Relevant Dissolution Specifications
DDI	Drug-Drug Interaction
dMD	Dermal Microdialysis
DPIs	Dry Powder Inhalers
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastrointestinal
ICH	International Council for Harmonisation
IR	Immediate Release
IVIVC	<i>In Vitro-In Vivo</i> Correlation
IVPT	<i>In Vitro</i> Permeation Test
IVRT	<i>In Vitro</i> Release Test
k_t	Rate Constant
LALA	Locally Applied, Locally Acting
M&S	Modeling and Simulation
MPML	Multi-Phase Multi-Layer
OC	Oseltamivir Carboxylate
OIDPs	Orally Inhaled Drug Products
OP	Oseltamivir Phosphate

PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic
PCAT	Pulmonary Compartment Absorption and Transit
PD	Pharmacodynamic
PEAR	Population Estimates for Age-Related Physiology
PK	Pharmacokinetic
pMDIs	Pressurised Metered Dose Inhalers
PSD	Particle Size Distribution
PSGs	Product-Specific Guidances
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
Q1, Q2, Q3	Qualitative, Quantitative, Physicochemical and Microstructural Sameness
RLD	Reference Listed Drug
SC	Stratum Corneum
V&V	Verification and Validation
VBE	Virtual Bioequivalence

Resumo

A modelação farmacocinética com base fisiológica (PBPK) é uma ferramenta *in silico* importante que faz a ponte entre as propriedades dos fármacos e os comportamentos *in vivo* farmacocinéticos (PK). Tem sido verificado um interesse crescente nesta abordagem computacional, uma vez que apresenta múltiplas aplicações tanto nas fases de descoberta de novos fármacos como de desenvolvimento de medicamentos. No contexto do desenvolvimento de medicamentos, a modelação PBPK pode apoiar abordagens alternativas de bioequivalência (BE) com testes reduzidos ou sem testes em humanos. Neste sentido, a modelação PBPK surge com o objetivo de superar as limitações dos estudos clínicos, apresentando-se como um método mais rentável e que torna o processo de desenvolvimento de medicamentos mais rápido.

Os modelos PBPK para formas farmacêuticas não orais estão ainda numa fase incipiente de desenvolvimento em comparação com os modelos de formas orais. Contudo, ambos apresentam ainda muitos desafios, nomeadamente na revisão e na avaliação dos modelos, quer devido à dificuldade no recrutamento de avaliadores com experiência e conhecimentos apropriados de modelação PBPK, quer devido à falta de confiança em modelos PBPK para os quais não existem dados das concentrações de fármacos em tecidos/plasma para avaliação dos modelos. Foram feitos esforços recentemente e já existem casos de sucesso de medicamentos genéricos complexos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) com base na modelação PBPK para a determinação da BE e posteriormente para apoiar a tomada de decisões regulamentares. Para tal, os modelos PBPK foram devidamente verificados e validados para o fim a que se destinam.

Esta monografia visa apresentar uma visão geral da modelação PBPK e discutir considerações científicas e regulamentares sobre o desenvolvimento, verificação e validação (V&V) e aplicação da modelação PBPK no contexto de uma avaliação virtual de bioequivalência (VBE) para medicamentos genéricos.

Palavras-chave: Bioequivalência; *In silico*; Medicamentos genéricos orais; Medicamentos genéricos de ação local; Modelação farmacocinética com base fisiológica; Verificação e Validação; Avaliação virtual da bioequivalência.

Abstract

Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling is an important *in silico* tool that bridges drug properties and *in vivo* pharmacokinetic (PK) behaviours. There has been an increasing interest in this computational approach, as it presents multiple applications in both drug discovery and development stages. In a drug development setting, PBPK modeling can support alternative bioequivalence (BE) approaches with reduced or no human testing. In this regard, PBPK modeling emerges with the aim of overcoming the limitations of clinical studies, presenting itself as a more cost-effective method that accelerates the drug development process.

PBPK models for non-oral dosage forms are still under development compared to oral drug models, yet both still present many challenges concerning their review and evaluation, due to the difficulty in recruiting evaluators with appropriate experience and knowledge of PBPK modeling, and the lack of confidence in PBPK models for which there are no drug concentration data in the tissue/plasma to evaluate the models. Efforts have been made recently and there are already successful cases of complex generics drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) based on PBPK modeling for BE determination and subsequently to support regulatory decision-making. To this end, PBPK models have been properly verified and validated for their intended purpose.

This monograph aims to present an overview of PBPK modeling and discuss scientific and regulatory considerations on the development, verification and validation (V&V) and application of PBPK modeling in the context of a virtual BE (VBE) assessment for generic drug products.

Keywords: Bioequivalence; *In silico*; Generic Oral Drug Products; Locally Applied, Locally Acting Generic Drug Products; Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling; Verification and Validation; Virtual Bioequivalence Assessment.

1. Introduction

The generic industry plays a significant role in controlling the cost of essential drugs by enhancing the accessibility of these drugs to patients while maintaining quality. The development time and cost of complex products are higher, which delays their market launch. Therefore, regulatory agencies worldwide have welcomed innovative alternative clinical development approaches that can reduce timelines and accelerate the early launch of generics¹. Within this framework, the emergent field of clinical trial simulation and VBE has provided many opportunities to use modeling and simulation (M&S) approaches, including PBPK modeling, to shorten the number of clinical trials performed and streamline drug development².

PBPK modeling constitutes a mechanistic framework in which both drug and system data are incorporated for prospective predictions of drug exposure in humans³. This tool has evolved slowly over the years; however, it has been increasingly applied during pre-clinical and clinical drug development^{3,1}. On the one hand, it can support candidate drug selection and decision-making and, on the other hand, it can lead to internal decisions and support regulatory submissions, respectively³. In the context of drug development, PBPK modeling has several areas of application, some of which are still under development. One example is the applicability of PBPK modeling in BE assessment between the reference listed drug (RLD) and the test product. Specifically, this mechanistic modeling can be used as an acceptable alternative method for determining BE of both complex generic drugs, such as dermal, orally and nasally inhaled, and ophthalmic products, as well as non-complex generic oral drugs.

Over the last few years, several initiatives have been set up to engage the generic drug industry and other stakeholders involved in how PBPK M&S can support product development and regulatory submissions and achieve a consensus on best practices for the use of PBPK to assess BE. The growing interest and recognition of the impact of this methodology in the pharmaceutical industry have recently prompted the establishment of guidelines by regulatory agencies, particularly the European Medicines Agency (EMA) and the FDA⁴.

2. Assessment of bioequivalence

BE assessment has become the cornerstone for generic drug approval worldwide, as it allows the introduction of generic equivalents of innovator drugs by appropriate evaluation, as demanded by the different regulatory authorities. As defined in the Code of Federal Regulations Title 21 (CFR 320.1(e)) BE is “the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at

the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study”⁵. In contrast, EMA advocates that “two medicinal products containing the same active substance are considered bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and their bioavailabilities (rate and extent) after administration in the same molar dose lie within acceptable predefined limits”⁶. The demonstration of BE guarantees that the generic drug meets the same standards of quality, safety and efficacy required by the RLD and that these should be interchangeable.

2.1. General considerations for bioequivalence studies

BE studies allow statistically demonstrating that two formulations are equivalent in terms of plasma drug concentration/time curve through two parameters, the area under the curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) that reflect the extent and rate of drug absorption, respectively. Criteria are applied for each parameter to assess BE, such as the mean bioavailability of the test product must be within $\pm 20\%$ of that of the RLD and the 90% confidence interval for the ratio of C_{max} and AUC of the test product over the RLD in log processed data is within 80%-125%, both with a certain assurance.

The most appropriate method to assess BE varies according to the nature of the drug, the purpose of the study and the analytical methods provided. Nevertheless, it must possess accuracy, sensitivity, and reproducibility. The BE studies are typically recommended in the following order of preference: PK studies, *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) studies, pharmacodynamic (PD) studies, comparative clinical studies, and other *in vitro* studies e.g., *in vitro* dissolution studies⁷.

Pharmacokinetic studies

PK studies are mainly targeted at pharmaceutical drug products, whose active pharmaceutical ingredient (API) concentrations are easily determined in an accessible biological fluid. In other words, these studies are recommended for systemically available drugs, so it involves measuring the concentration of the API in the systemic circulation, either directly in the bloodstream or indirectly through urinary excretion measures⁸. A comparison of the systemic exposure profile is made between the test product and RLD, using PK endpoints such as C_{max} and T_{max} to assess the rate of systemic absorption and AUC to assess the extent of systemic exposure⁷. These studies are based on the recognition that there is a relationship between drug concentrations in the systemic circulation and the site of action.

***In vitro-in vivo* correlation studies**

IVIVC allows the description of the relationship between an *in vitro* property of a dosage form and a relevant *in vivo* response. This means that these models represent the relationship between drug release in a dissolution apparatus and how that reflects in the amount of drug reaching the bloodstream. Regulatory authorities recommend such studies for most modified release dosage forms. Once a validated IVIVC model has been established, it can replace human BE studies, not only during the initial approval process but also upon extension and post-approval changes. For generic drugs, there are specific criteria that must be followed for this biowaiver to be applied⁹.

Pharmacodynamic studies

A PD endpoint-based approach is highly recommended when PK endpoints and *in vitro* approaches are not applicable. PD studies are not recommended for orally administered drug products with systemic absorption, whose BE assessment is achievable by PK endpoints. These studies are especially appropriate for locally applied, locally acting (LALA) drugs, such as topical products, oral inhalation drugs with local action and locally acting drugs for the human gastrointestinal (GI) tract⁸. They allow the assessment of the BE of drugs that introduce uncertainty regarding the concentration of API reaching the systemic circulation through the description of the dose-response curve¹⁰.

Comparative clinical studies

Clinical endpoints represent a surrogate for the PK and PD methods, yet they are not commonly used. Oral solutions and topical pharmaceutical forms are examples where the waiver for clinical trials is typically applied. In the first example, this waiver is valid when the API and the reference product are in the same concentration and dosage form and the non-active ingredients do not affect bioavailability⁸. In contrast, in the second example, permeation kinetics and PD studies constitute equivalence tests that substitute clinical studies¹¹.

***In vitro* studies**

In vitro studies are not usually recommended for systemically absorbed drugs. Nevertheless, under certain circumstances, BE can be assessed using *in vitro* approaches (e.g., dissolution tests)⁸. According to industry guidance M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers, *in vitro* studies can be applied to demonstrate BE of highly soluble, rapidly dissolving, orally administered immediate release drugs¹².

2.2. Regulatory requirements for bioequivalence studies

Over the past decades, the focus of pharmaceutical companies has been on accelerating the process of developing generic drugs to overcome the lack of access to medication for the entire population. However, the lack of harmonisation in generic drug definition, reference product selection, and BE studies has slowed down the process¹³.

One of the most limiting factors for the development of globally commercialized generic drugs is the acceptability of foreign comparator products as reference products¹³. RLD may not be entirely equivalent in different countries, despite being approved based on the same clinical trials and originating from the same company¹⁴. As a result, BE studies are repeated, comparing the same test product with the standard product obtained from a selected country. The 3Rs (refinement, reduction, and replacement) advocated by the International Council for Harmonisation (ICH) guideline are negated as this leads to exposure of increased number of healthy individuals and higher costs that could be prevented by standardisation¹⁵. Regulatory agencies in Brazil, Colombia, EU member states, Japan, Mexico, South Korea, and the USA, choose only products acquired from the local market¹⁴. In particular, the FDA provides a list of reference standards in the Orange Book to support this selection¹⁶. However, other regulatory authorities in the absence of RLD on the local market use the international list of comparator products from the World Health Organization (WHO), the ICH region or another country with a strict regulatory authority¹³.

Apart from the need to establish a global reference standard, the importance of harmonizing the guidance of BE studies was also acknowledged. Different agencies have distinct approaches regarding the design, conduct, and evaluation of BE studies. The differences in BE requirements for some of the major jurisdictions are presented in Appendix I. In this scope, the European Federation of Pharmaceutical Sciences, in association with the American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), has been conducting international conferences where global harmonisation of BE requirements is under discussion. This initiative has shown positive results insofar as it has led to the publication of the first ICH M9 guideline that addresses the Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver concept. Following the 4th conference in 2019, the consensus was reached that certain aspects should be reviewed to support the implementation of new guidelines, such as the dose-normalization value of BE results to support comparability between products and the potential impact of excipients on the rate and extent of absorption¹⁴. More recently, the ICH Generic Drugs Discussion developed the ICH M13 guideline. This proposal is in line with The Global Bioequivalence Harmonisation Initiative and intends to unify BE requirements to reduce costs,

enhance patient access, and prevent unnecessary exposure of healthy human volunteers to pharmaceutical drugs¹⁷.

Regardless of the similarities between BE guidelines specific to each region, country and agency, efforts have been undertaken to harmonise criteria and the benefits associated with its implementation have been debated, as it would allow international comparisons and provide economic benefits¹⁸.

3. Overview of PBPK modeling and simulation

3.1. Historical perspective

Teorell pioneered the concept of PBPK modeling in 1937. He suggested that an integrated model would be necessary to explain numerous processes that influence the disposition of xenobiotics in the body¹⁹. Initially, PBPK represented simple mathematical modeling that comprised a five-compartment scheme to reflect a drug depot, the circulatory system, fluid volume, kidney elimination, and tissue inactivation^{20,21}. The application of this tool focused on the modeling of anaesthetic drugs and risk assessment of environmental chemicals but slowly expanded.

Although the concept has been around since the 1930s, it developed later in the 1960s and 1970s¹⁹. Until the 1960s, the characterization of absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) processes was based on a first-order equation, assuming the elimination of a constant portion of drug per unit time. It constituted a conventional approach, so one, two or three compartmental models were applied. In the early 1970s, the development of whole-body PBPK models managed to overcome the impossibility of compartmental models to describe non-linear ADME processes. The emergence of these models has not only enabled a deeper understanding of the behaviour of drugs in the body, but also the simulation of clinical outcomes²². The main advantage that distinguishes PBPK models from the existing PK models is the possibility to extrapolate outside the experimental conditions and the studied population²³.

Over the course of development, various approaches have emerged that can be used to create PBPK models. 'Top-down' approaches, based primarily on observed clinical data, have been developed to understand the causes of observed variability in plasma drug concentrations. This contrasts with the so-called 'bottom-up' approaches, which reflect a more comprehensive understanding of the human body and its mechanisms²³. They can make predictions at a very early stage of drug development, even when drug plasma concentrations are not yet available¹⁹.

Until recently, the use of PBPK models was constrained because of their mathematical complexity and the high number of parameters demanded as inputs to the models. Nonetheless, the availability of methods capable of providing greater access to preclinical data, particularly *in vitro* data, on ADME and increased computational power has made PBPK modeling increasingly attractive to be applied during drug discovery and development and in regulatory submissions²⁴.

3.2. Regulatory perspective

During the past three decades, computational methods, including PBPK modeling have achieved great prominence in pharmaceutical research²⁵. There was an increase in PBPK applications submitted to the regulatory agencies, prompting agencies, industries and academia in developing workshops to share the most up-to-date information²⁶. EMA and FDA conducted workshops in 2014 and 2017 where the application of PBPK modeling to support dose selection and model predictive performances was discussed. In 2016, EMA hosted a workshop where insights were debated about the draft guideline on PBPK M&S, which was not approved until 2019²⁷. Some examples of the most recent workshops were conducted by the FDA and the Center for Research on Complex Generics where the “Regulatory Utility of Mechanical Modeling to Support Alternative Bioequivalence Approaches” was covered²⁸, and also by the AAPS that have actively discussed the application of PBPK models in non-oral routes of drug delivery, significantly contributing to the acknowledgement and dissemination of the importance of this methodology.

The FDA and EMA eventually created exclusive guidelines for PBPK modeling to encourage industry and other stakeholders to include this method in regulatory submissions, such as applications for authorisation of medicinal products, clinical trial applications and paediatric investigation plans^{19,29,30}. These guidelines present an overview of PBPK M&S and where it can be successfully implemented. They include strategies and factors to consider in model development, model V&V, platform evaluation and data requirements^{4,26}.

Besides these agencies, other collaborative initiatives have emerged between Brazil, China, Japan, where the application of PBPK guidelines in regulatory submissions is being widely debated²⁶. In particular, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan has also submitted to public consultation in 2019 a guidance document for PBPK model analysis that will be completed soon. Given the significant applicability and impact of PBPK on regulatory decisions that have been evidenced, it is expected that soon most agencies will set up their own guidelines¹⁹. However, harmonisation of the guidelines and the establishment of a global approach would be ideal²⁶.

3.3. Development of PBPK models

PBPK is a quantitative methodology that predicts the concentration of a drug over time in tissue(s) and blood by considering its ADME and the interaction between physiological, physicochemical and biochemical factors³⁰. The structure of PBPK models includes multiple compartments, which correspond to the different organs or tissues linked by the blood circulatory system, with corresponding tissue volume and blood flow rate values³¹ (Figure 1).

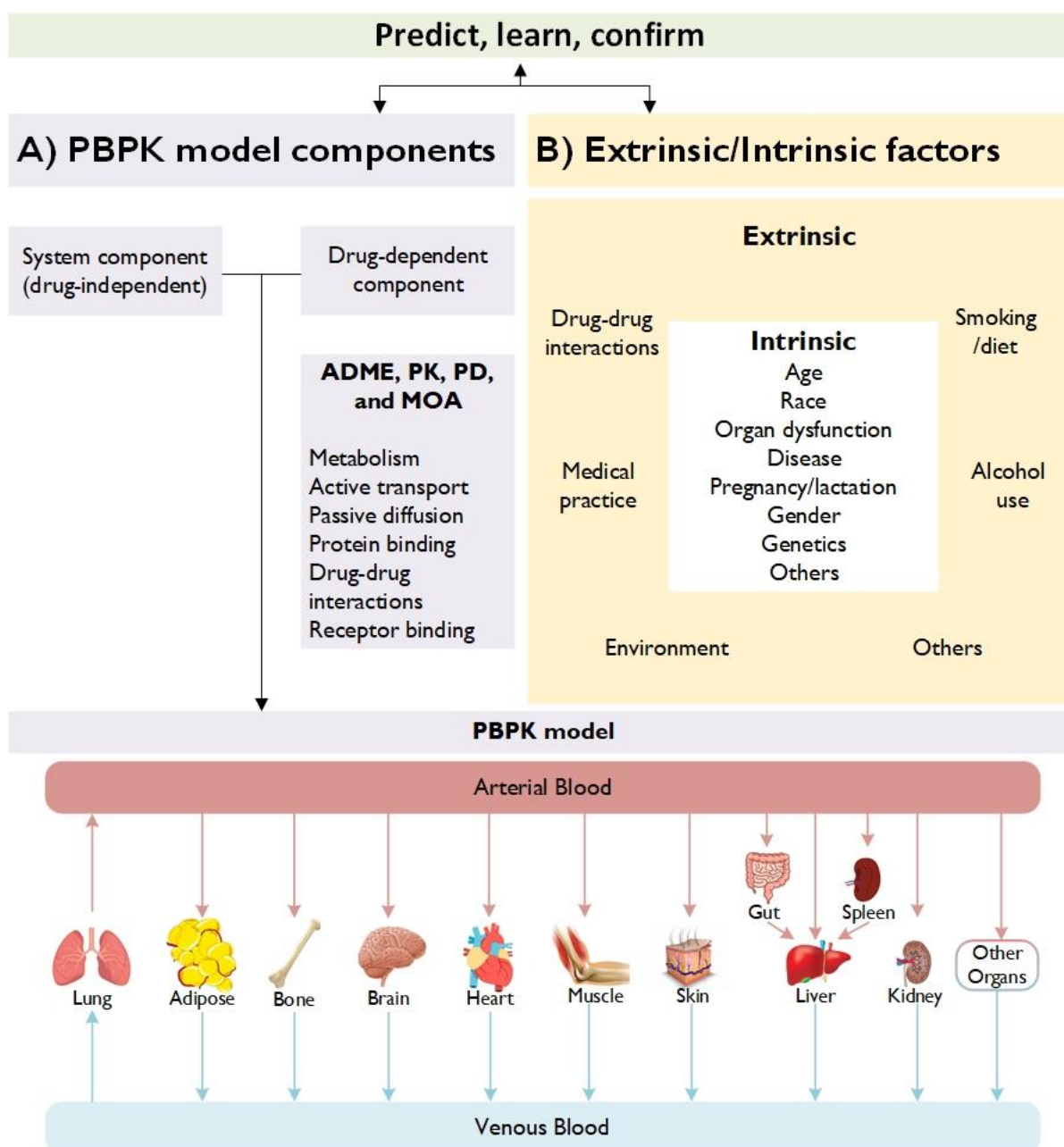


Figure 1. A PBPK model (Panel A) is a set of equations that incorporate parameters describing physiology, anatomy, and drug properties to simulate the changes of drug concentrations in organs and tissues over time. The model includes both a drug-dependent component and a drug-independent system component. The PBPK model can be assessed by considering the impact of intrinsic factors and extrinsic factors and incorporating values that represent specific populations and/or scenarios (Panel B).

Abbreviations: PBPK - Physiologically Based Pharmacokinetic; PK - Pharmacokinetic; PD - Pharmacodynamic; ADME - Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion; MOA - Mechanism of Action.

Before starting to develop the PBPK model, it is necessary to define the context of application and assess the impact and risks of its use³². The development of a PBPK model is an iterative process, whose stages - building, verifying, modifying, and evaluating the model - must be completed before its implementation³⁰. The construction of PBPK models can rely on a 'bottom-up' or a 'top-down' approach. Even though both have their advantages, it is becoming increasingly evident that a verified 'bottom-up' or integrative 'middle-out' approach can provide more flexibility to PBPK models by applying the 'predict, learn, confirm, apply' paradigm and enable *a priori* decision-making³³. Of note, a 'middle-out' approach is a combination of 'top down' and 'bottom-up' approaches used to parameterise the model³⁴.

The construction of a PBPK model requires several parameters that can be either calculated or present in the literature. These can be divided into three categories: system, drug, and study design parameters. System-dependent parameters comprise the description of physiology for a reference individual or population³². These parameters include age, height, weight, composition, blood flow rate, tissue volume, glomerular filtration rate, plasma protein, amount of microsomal protein, among others. In contrast, drug parameters reflect the physicochemical properties of a drug that have relevance for its ADME, so they include molecular weight, pKa, permeability, solubility, affinity for enzymes and carrier proteins, and metabolism rate. Finally, the dose, the route and frequency of administration, the effect of food and concomitant medications related to the parameters of the study design are also considered³⁵. The split into categories is essential to allow the development of databases of healthy and diseased populations that can be used in virtual clinical trials, as well as the development of generic drug-independent models applicable to a wide range of drugs¹⁹.

Computer simulation based on software platforms such as SimCyp[®], GastroPlus[™] and PK-Sim[®], among many others, allows the development of PBPK models by incorporating the different model parameters mentioned above. The software environment allows to obtain plasma and tissue concentration profiles, estimate PK parameters and deepen the understanding of the properties of an API³⁶. Each software has its associated features and advantages. Details on the evaluation of the software platforms are presented in section 3.6.

3.4. Verification and validation process of PBPK models

Ideally, PBPK models should be verified and validated prior to their application for prospective predictions³. Model verification intends to assess the key properties of the investigational drug model relevant to the intended use and its performance with respect to the intended purpose, using specific comparative data. In other words, the verification process confronts the validity of core assumptions and ensures the accuracy and ability of the model

to address the specific questions of interest. This stage must be complemented by sensitivity analyses on the parameters that determine the key properties of the model for the intended use or uncertain parameters (input parameters) to evaluate model variability or uncertainty in such parameters and their effect on the model output^{30,32}. Uncertain parameters entail parameters with a variety of values reported in the literature, optimised parameters during the model construction process, parameters difficult to determine experimentally, among others³⁰. In summary, model verification involves examining the structure of the mathematical model, including the model parameterisations and details of the differential equations used.

After verification, the predictive performance of a PBPK model for the drug of interest needs to be assessed and considered acceptable for its intended purpose before its application in decision making. According to the intended use and clinical risk, the amount and type of data required for model validation may differ. The evaluation of the predictive performance of the model is based on independent data sets that are not used in the development of the model³⁷.

3.5. Refinement of PBPK models

The uncertainty analysis of model structure and parameters is recommended when model refinement is required. Such analyses may be performed through parameter sensitivity analysis and/or a re-evaluation of the model assumptions. The modifications undertaken should be scientifically justified³⁷. Post refinement, it is expected that the model will be submitted to V&V process again to demonstrate an improvement in its performance³⁸.

3.6. Evaluation of the PBPK platform

PBPK platforms are built on two essential pillars. The first one comprises an execution environment and graphical interfaces, where the mathematical equations of the generic PBPK model structure and interaction of drug- and system-dependent parameters are established. While the second one involves the potential applications within a well-defined context of use. The evaluation of software platforms involves two steps - validation and qualification - to ensure quality of the first and second pillars, respectively. A validated PBPK platform presents an accurate mathematical representation of the PBPK model and its system-dependent parameters and also an adequate software engineering, which is achieved through implementation, version control and full traceability of secure source code, proper implementation of computational features and quality-controlled software installation. In contrast, the qualification of the PBPK platform implies demonstrating its predictive capacity for a given context of use. The confidence level for a specific use context is established by the

set-up of a qualification scenario involving verification sets (simulations closely related to the application case), whose output is compared with observed clinical data³².

4. Applications of PBPK modeling in the development of generic products

PBPK modeling can be applied in both drug discovery, where there is limited data, as well as late drug development, where large amounts of data are accessible³⁹. Regarding the latter, there are many applications of this methodology in the generic drugs industry. Some applications are the following: development of clinically relevant dissolution specifications (CRDS), building dissolution BE safe space, biowaver of lower strength dosage forms, dissolution profile dissimilarity, API particle size distribution (PSD) specification, clinical impact of critical process parameters (CPPs) and critical material attributes (CMAs), drug-drug interaction (DDI) prediction, food effect predictions and BE, pre-clinical to clinical BE extrapolation, and finally BE assessment between the RLD and the test product¹.

4.1. PBPK modeling and simulation support in bioequivalence assessment

4.1.1. Locally applied, locally acting generic drug products

Locally acting drug products are locally applied products whose effect occurs at the site of action. The existence of possible systemic action is assumed to be an undesirable effect. These products include dermatological, ear, nasal, ophthalmic, orally inhaled, and oral, vaginal, and rectal drugs that act locally. A change in the formulation or dosage form, for example by altering the physicochemical properties of the product or the non-active ingredients, may affect its efficacy and/or safety⁴⁰.

According to the 'Note for guidance on the clinical requirements for LALA products containing known constituents (CPMP/EWP/239/95)', the approval of a generic locally acting drug requires it to be therapeutically equivalent to the innovator product already approved, which implies equivalence regarding efficacy and safety. To this end, clinical studies are generally required; however, their replacement by validated studies, e.g., human PD studies, local availability studies, animal studies, or *in vitro* studies may be necessary if duly justified. The guideline also states that BE is often not an appropriate way to prove therapeutic equivalence, as plasma levels are irrelevant for local efficacy. Yet they may be relevant concerning safety⁴¹.

The evaluation of LALA products has evolved in recent years, leading to the publication of new guidelines acknowledging alternative methods (including PBPK M&S) capable of overcoming the sensitivity of traditional clinical and PD endpoints in identifying potential differences among pharmaceutical drugs containing the same active substances⁴⁰. Although PBPK models for LALA products are at a very preliminary stage⁴², the waiver of clinical trials

can be justified using these methods that can also demonstrate therapeutic equivalence. It should be emphasised that different approaches are used to determine BE, depending on the LALA product under consideration^{11,40,43}.

A) Dermal generic drug products - Case example of diclofenac sodium topical gel, 1%

The EMA issued the 'Draft guideline on quality and equivalence of topical products' that identifies which methods are suitable for demonstrating therapeutic equivalence with the comparator product. For this purpose, equivalence with respect to quality, efficacy and safety must be considered¹¹. To the same end, the FDA created Product-Specific Guidances (PSGs), also enhancing the timely approval of Abbreviated New Drug Application (ANDA) submissions and increasing competition among drugs. The recommended approach to evaluate the BE of LALA products applied to the skin as semi-solid dosage forms includes *in vitro* characterization, namely Qualitative (Q1) and Quantitative (Q2) sameness, physicochemical and microstructural (Q3) sameness, *In Vitro* Release Testing (IVRT) and *In Vitro* Permeation Testing (IVPT). *In vivo* studies, such as comparative clinical endpoint BE studies, BE studies with PK parameters, vasoconstrictor studies, adhesion studies, skin irritation and sensitization studies may also be required, depending on the complexity of the formulation^{11,44}.

New methods have been studied for demonstrating the BE of topical products. In this context, FDA has acknowledged the potential role of PBPK M&S in supporting BE assessment and approval of pharmaceutical drug products. A successful example is the ANDA approval for a generic topical gel of diclofenac sodium, 1%, whose RLD is Voltaren topical gel, 1%⁴⁵. The present PSG suggests conducting two studies to establish BE between the test product and RLD, which involves performing a comparative clinical endpoint BE study in men and women with osteoarthritis of the knee and a BE study with PK endpoints in healthy volunteers⁴⁶. These recommendations assume that diclofenac can deliver to the site of action after topical application directly and via redistribution from the systemic circulation⁴⁵. Instead of this procedure, the Certara company with support and grants from the FDA was able to demonstrate for the first time the applicability of PBPK models as a surrogate for *in vivo* studies and thus paved the way for other local acting products²⁶. The criteria/studies required to approve this generic drug product were as follows 1) Q1, Q2, Q3 sameness with RLD, 2) an equivalent rate of diclofenac release compared with RLD based upon an acceptable IVRT (test not included in the current PSG), 3) an *in vivo* BE study with PK endpoints, and 4) a virtual BE assessment leveraging dermal PBPK M&S in lieu of a comparative clinical endpoint study⁴⁵.

The scientific challenge

Comparative clinical endpoint studies are likely to be time-consuming, expensive, and less sensitive to identifying formulation differences between a test and an RLD owing to the lack of an established dose-response relationship. Hence, PBPK models emerge as an innovative approach that can overcome these studies, being more cost-effective and speeding up the drug development process. Furthermore, this mechanistic approach provides the ability in predicting local drug exposure and linking it to systemic exposure, when measurable. It is relevant since for dermatological preparations the quantification of active pharmaceutical ingredients at the site of action for BE evaluation is frequently not viable³⁸.

Model development

In this case example, the SimCyp[®] platform was used to implement the multi-phase multi-layer (MPML) MechDerma model. The structure of this model apart from involving the stratum corneum (SC), the outer layer of the skin, also included the viable epidermis, dermis, subcutis, and deeper tissue compartments to describe the absorption of diclofenac sodium topical gel (Figure 2)⁴⁷. The model components were embedded in two different models - the systemic disposition model and the skin permeation model⁴⁵.

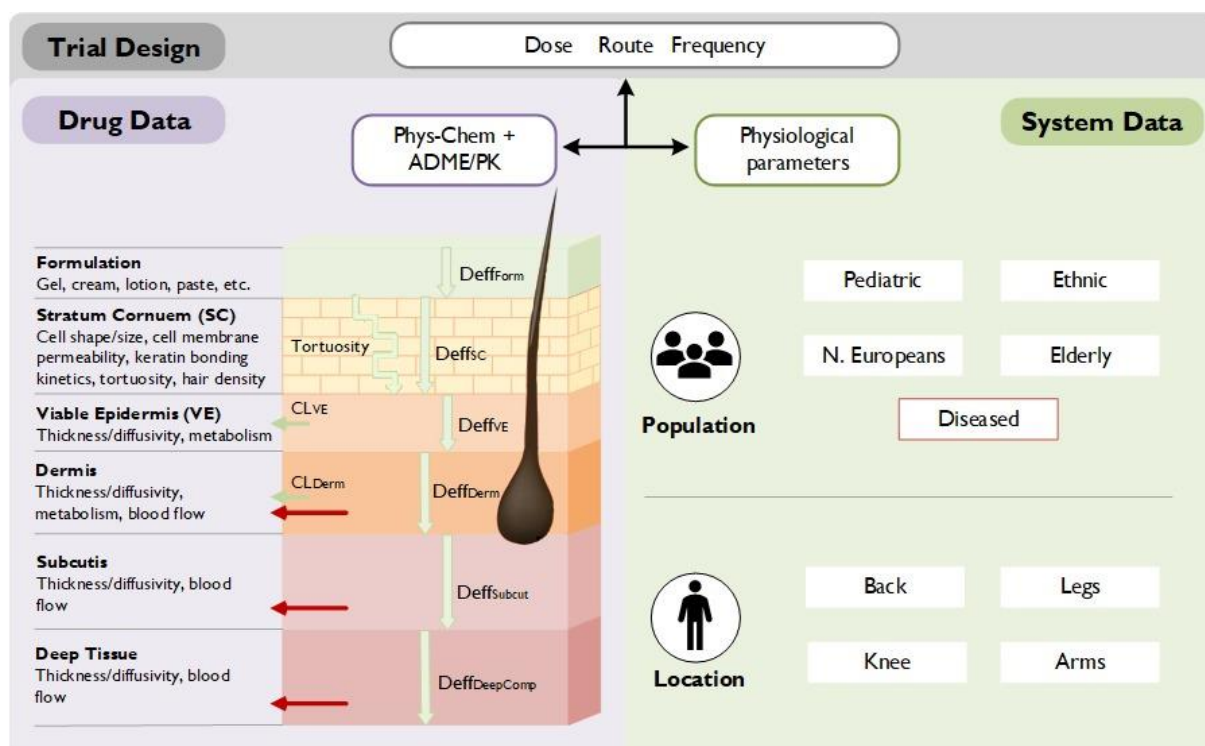


Figure 2. Dermal PBPK model development for diclofenac sodium topical gel, 1% (→ represents blood flow). Adapted from “PBPK Modeling to Support Bioequivalence & Generic Product Approvals” in Certara, n.d., from <https://www.certara.com/blog/pbpbk-modeling-to-support-bioequivalence-generic-product-approvals/>. Copyright 2022 by Nikunj Kumar Patel.

Abbreviations: ADME - Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion; CL - Clearance; Deff - Effective Diffusion; N. Europeans - North European Caucasian Population (base population within the simulator); PK - Pharmacokinetic.

- **Permeation skin model**

The framework of mechanistic dermal PBPK models mirrors the physiology of the skin and the interplay between the skin and the inactive and active ingredients of the topical product applied. The SC comprises several layers of corneocytes encircled by a lipid matrix. It serves as a 'reservoir' for lipophilic molecules and a barrier between the body and the environment for hydrophilic compounds. Following the application of the diclofenac topical gel, the API dissociates from the drug vehicle into the outer layers of the skin, prompted by the relative affinity to the skin tissue and concentration gradient. The inactive ingredients contained in the formulation may play the role of permeation enhancers, facilitating penetration through the SC. Thus, the permeation of the active ingredient can proceed to deeper and more vascularized skin layers and enter the systemic circulation. The existence of potential interactions with excipients and the relative affinity of the API for the various skin layers can influence the rate and extent of dermal absorption³⁸. In addition, the longitudinal solute diffusion into and throughout the distinct skin layers was modelled according to Fick's Law using the physicochemical properties of the API⁴⁵.

Several elements were considered in the development of this model, such as model parameters, anatomical structures, formulation attributes, and inter- and intra-subject variability. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) models that provide information on the model parameters have been incorporated into the modeling platform. The model parameters were based on API properties such as solubility, ionisation state, lipophilicity, and molecular weight. However, since it is a more sophisticated model, other anatomical structures and physiological processes, such as absorption through hair follicles, protein binding, impact of skin surface pH on absorption and SC hydration status were also included. Formulation attributes integrated into the model include API solubility, formulation pH, rheological properties (viscosity), and particle and droplet size (distribution). Lastly, intersubject variability was considered by inputting variability in physiological endpoints, for example, skin layer thickness between age groups, genders, and races. In contrast, intrasubject variability was modelled by predicting the percutaneous kinetics of the API in distinct application areas (head, arms, legs and back).

The applicant performed sensitivity analysis on all the formulation attributes, where viscosity, pH and droplet size of the formulation were identified as influential. These attributes were determined experimentally; however, if it was not possible to determine additional formulation properties experimentally and they could not be found in the literature, their calculation or default values were used⁴⁵.

- **Systemic disposition model**

Generally, the API is unavailable in measurable amounts in the systemic circulation when it concerns dermatological pharmaceutical products for which the site of action is the skin. Nevertheless, topical diclofenac sodium is among the exceptions, since for therapeutic doses measurable blood/plasma concentrations are obtained. It can lead to redistribution of the API from the systemic circulation towards the skin, which contributes to local amounts and subsequently affects BE assessment. The systemic disposition model described the systemic pharmacokinetics of the active ingredient, through ADME and physicochemical properties, and clinical PK profiles after intravenous and oral administration³⁸.

Beyond the structure of the dermal model outlined above, the applicant has altered the thickness of the muscle compartment resulting in an approximate volume of synovial fluid (presumed site of action) as described in the literature⁴⁵.

Verification and validation

The applicant established a two-tiered approach to proceed with V&V of the dermal PBPK model developed for diclofenac sodium topical gel, 1%⁴⁵. Firstly, model verification involved reviewing the mathematical code and assessing biological plausibility. Several simulations were compared with observed data, assuring the absence of errors that would result in computational inaccuracies and influence the identification of relevant processes and mechanisms³⁸. Additionally, the decisions on the structure and parameterisation of the model were biologically plausible, as the model accounted for the dosage form and quality attributes of the drug and accurately reflected the PK properties of the API.

The first level of validation relied on the evaluation of the performance of the models developed for topical products whose active ingredient is diclofenac sodium, including the test and reference product and other dermatological products (solution, gel). On the one hand, the validation of the systemic disposition model was demonstrated by comparing the clinical PK profiles following intravenous and skin administration of the test and reference product. On the other hand, the model predictions on local exposure were validated using literature data where the API was quantified through skin biopsy, synovial fluid sampling and *in vivo* percutaneous PK studies - dermal microdialysis (dMD). The second level of validation intended to evaluate the performance of the platform used, i.e., the MechDermA MPML model within SimCyp[®] Simulator using literature data. More than 10 PBPK models for transdermal delivery systems and topical drug products (e.g., creams, gels, ointments, and topical solutions), whose active ingredient is not diclofenac, have been validated. Systemic and local bioavailability data were sourced from various methods such as skin biopsy, IVPT and dMD. The diversity of PK

characteristics and physicochemical properties contributed to the validation of the local and systemic bioavailability of diclofenac. Thus, the impact of dispensing, application, and the metamorphosis of the product on skin permeation were considered. Although there were no formalised criteria, the '2-fold' criterion was employed on C_{max} and AUC and a good agreement between the predicted and observed PK profiles was obtained. The performance of the models was acceptable, which increased the platform's credibility in accurately describing skin permeation for a variety of dermatological drug products⁴⁵.

Refinement

The applicant's proposed model should establish a reliable link between local (synovial fluid and skin tissue) and systemic (plasma) diclofenac concentrations. However, in this case example as the local predictions were not satisfactory, the FDA had to refine the model to obtain a more reliable prediction.

A sensitivity analysis allowed to identify the parameters with local impact and to proceed with their modification using observed data and adopting a 'middle out' approach. The output of the original model was improved by modifying the partition coefficients to the subcutis and muscle/synovial fluid, assuming that plasma protein binding is equal to protein binding in subcutis and muscle tissue. Furthermore, the applicant has modified the muscle compartment to mimic synovial fluid, only concerning volume. This justifies the disagreement between the observed data and the model predictions about the amounts of diclofenac at the site of action, since the physiology (e.g., protein expression and the extent of vascularisation) of the muscle and synovial fluid and the interaction with diclofenac were not considered.

The Agency relied on literature data that provided measurements of drug amounts in the skin (dMD or skin biopsy) resulting from blood redistribution after intravenous (i.v.) or oral API administration. It was concluded that the platform was able to predict the local amounts resulting from the redistribution of various APIs, including diclofenac. Ultimately, all the optimisations performed were able to corroborate that the refined model was properly validated⁴⁵.

Considerations in implementing a virtual bioequivalence assessment

VBE is the demonstration of BE using M&S in lieu of clinical studies. The implemented VBE workflow of this case study is presented in Figure 3⁴⁵. In this regard, the VBE assessment essentially included a comparison of simulated PK profiles between reference and test drug products. This comparison took place at the application site in different skin layers, the target site (in the case of diclofenac it was the dermis and synovial fluid) and the systemic circulation (plasma). Accounting for all sources of intra- and inter-subject variability was extremely

important in the context of a VBE assessment. These sources of variability included physiological skin parameters, application sites, virtual population characteristics, as well as drug product characteristics and their impact on local bioavailability. PK matrices (C_{max} and AUC) were used for BE statistical analysis. The general shape of the PK curve (T_{max} , uptake and elimination phases) was considered during model validation.

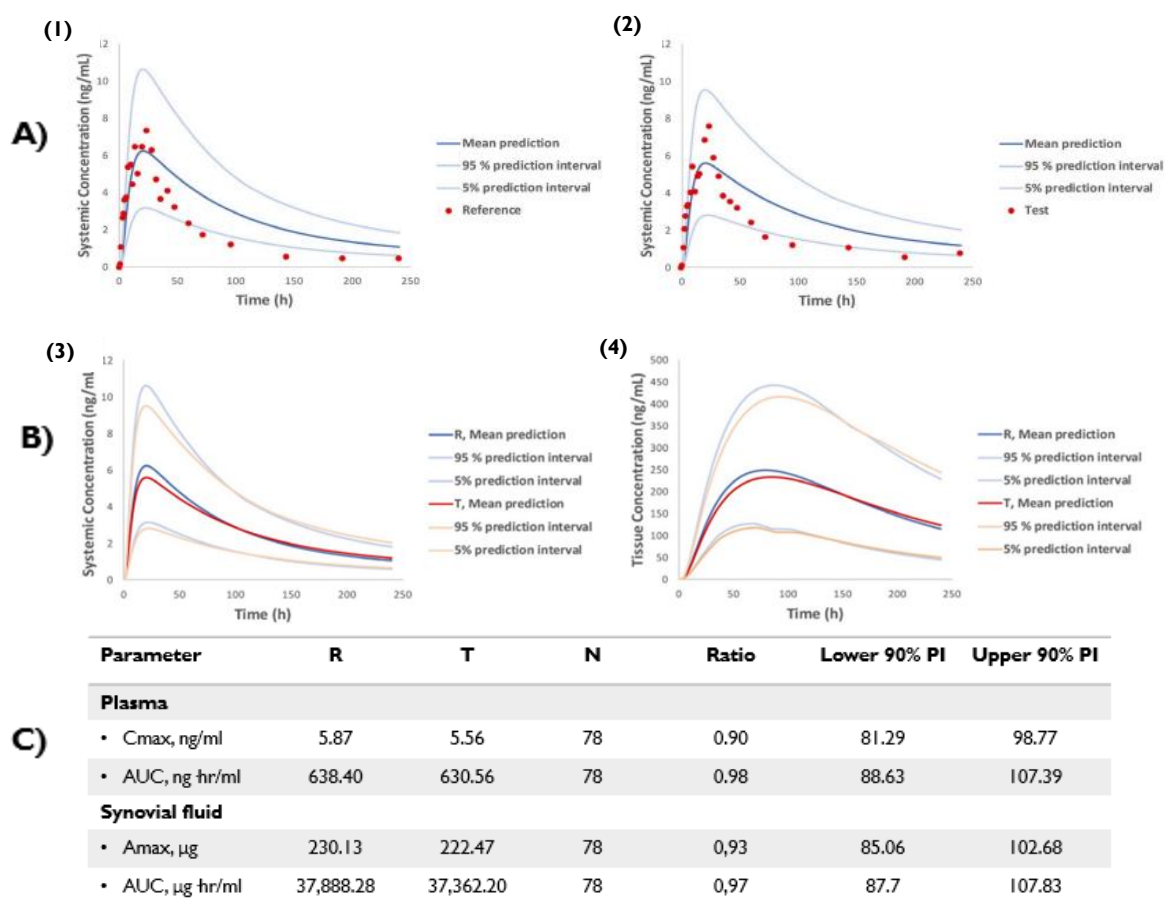


Figure 3. VBE workflow implemented for the case study of diclofenac sodium topical gel, 1%. **A)** Verified/validated model: Observed mean plasma pharmacokinetic profiles (red circles) vs population predictions (mean and 5/95% prediction intervals) following application of the reference (1) and the test (2) drug product; **B)** *In vivo* study simulation - Population predictions (mean and 5/95% prediction intervals) of systemic (3) and local (4) exposure following application of the reference and the test drug product; **C)** BE assessment - results performed leveraging the simulated plasma and synovial fluid PK profiles. Adapted from “Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support bioequivalence and approval of generic products: A case for diclofenac sodium topical gel, 1%” by Tsakalozou E, Babiskin A, Zhao L., CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2021;10:399–411. Adapted with permission.

Abbreviations: PI - Prediction Interval; N - Sample Size; R - Reference Drug Product; T- Test Drug Product.

B) Orally inhaled generic drug products

Complexity of orally inhaled drug products

The development and approval of generic orally inhaled drug products (OIDPs) have been made difficult due to several factors that impact the performance of these drugs and consequently may influence their effectiveness and safety. As a complex product, the

performance of OIDP is influenced by the following factors: delivery to the local site of action within the lung, the formulation of the product, the performance of the device, and the patient population using the drug. Some factors are intrinsic to only one aspect of the drug product, whereas others are the result of an interplay among various aspects. In this context, an approach that considers all these factors is necessary to determine BE.

The API of an OIDP acts locally in lung tissue after deposition in the airways. From an equivalence point of view, there is uncertainty about the relevance of measuring the systemically circulating API in the blood to describe the level of the drug in the lung. The PK studies generally used to assess the BE with the systemic acting oral drugs are used to clear up this uncertainty. Regarding formulation-related factors, the single-acting content (SAC) of the OIDP, aerodynamic particle size distribution (APSD), API and carrier physicochemical properties, excipient amounts and aerosolization efficiency are taken into consideration when evaluating equivalence. The first two should be carefully controlled to contribute to proper lung deposition. Changes in co-solvent concentration can affect the droplet size formation of the emitted aerosol for pressurised metered dose inhalers (pMDIs) containing the API dissolved or suspended in a propellant and/or other inactive ingredients. These changes may lead to an increase in droplet size causing a larger APSD and increased deposition in the mouth/throat. In the case of dry powder inhalers (DPIs), the formulation is a mixture of micronized API and carrier particles. Their performance relies on the ability of the powder to properly disperse into respirable particles of the free API and carrier-bound API. To this end, the physicochemical properties of the API and carrier particle must allow sufficient adhesion between the particles for storage and accurate dosing and dissociation of the API from the carrier particles.

The design space of OIDP devices is vast in terms of complexity, as both simple pMDIs devices and more complex metered inhalation spray and DPI devices exist. Several aspects add complexity, such as the energy source, the size, shape, presentation of the device, the method for measuring the dose, the external critical design attributes, and the user interface. The energy source, which facilitates aerosolisation and drug release, may differ between devices. Metered inhalation spray and pMDIs devices are active systems that depend on storage energy sources, for example, an internal spring or a propellant, respectively. In contrast, DPIs are passive systems that need a patient's inhalation to supply the energy for drug delivery. Size and shape also impact the performance of the OIDP, as they influence if the patient correctly holds and operates the device for administration. The presentation of the device and method for measuring the dose also add complexity. For example, a capsule-based DPI will require a distinct set of instructional steps for drug delivery compared to a

closed blister-strip metered DPI. In addition, generic applicants must consider the user interface features implicated in the safe and effective use of a generic (i.e., the critical external design attributes) and compare these with their RLD, as these may impact performance and equivalence across devices. Typically, the user of a device interface comprises all components of the product with which a user interacts, including the components involved in drug delivery, labelling and packaging, feedback mechanisms, among others.

Lastly, patient-related factors contributing to the complexity of OIDP may be either manageable (patient-inherent) or not manageable (disease condition). As previously stated, to ensure a successful treatment a sufficient deposition of respirable particles to the site of action in the lungs is necessary. Two conditions must be satisfied to achieve this: the OIDP device must properly dispense the drug during actuation and the patient should perform the correct inhalation technique. Differences in regional lung deposition may occur when inhalation is too fast or too slow when using a particular DPI. The resistance of each of these devices is different, which may limit their applicability to different patient populations. Patient inhaler efforts may differ according to age, gender, and disease severity. However, it can be overcome through the selection of the appropriate OIDP and proper training. Conversely, some factors are not easily controlled, such as mucociliary clearance. This process concerns the transport of foreign particles into the pharynx and subsequent removal by the GI tract. Chronic obstructive pulmonary disease is characterised by increased inflammatory responses, damage, and remodelling of the airways, and reduced ciliary function, which consequently leads to increased mucus production and reduced mucus clearance. Mucus accumulation impacts lung retention time and as such OIDP performance, as changes in the mucosal layer can alter API solubility and subsequent dissolution of deposited drug particles⁴⁸.

FDA's weight of evidence approach and scientific challenges

Due to the plethora of factors that impact the performance of a locally acting OIDP, the FDA has developed a weight-of-evidence approach to establishing BE including *in vitro* and *in vivo* methods (*in vitro* studies, PK studies, and comparative clinical endpoint studies or PD studies), along with device similarity and formulation sameness⁴⁹. The objectives of each study are the following: 1) *in vitro* studies quantify device and formulation-related impacts on performance between a test product and its RLD, 2) PK studies quantify systemic exposure that may influence the potential for side effects, 3) comparative clinical endpoint studies or PD studies assess equivalence in local delivery between a test product and its RLD and 4) Q1/Q2 formulation sameness between test and reference OIDPs allow to improve BE determination and reduce potential risk differences in inactive ingredients (Figure 4)⁴⁸.

The challenges faced by a potential generic OIDP developer when using this weight-of-evidence approach are mostly associated to clinical endpoint BE studies. These studies require large sample size due to high variability, high cost and longer time and are also less sensitive to formulation differences, as already mentioned. In light of this, the FDA has recently published guidance considering the use of novel alternative *in silico* approaches, including PBPK modeling, as one of the alternative ways to reduce clinical burden and thus overcome the associated drawbacks. In particular, the PSG for locally acting solution-based MDIs containing beclomethasone dipropionate refers to the use of PBPK modeling and computational fluid dynamics (CFD) studies to determine BE to address challenges with comparative clinical endpoint studies⁵⁰.

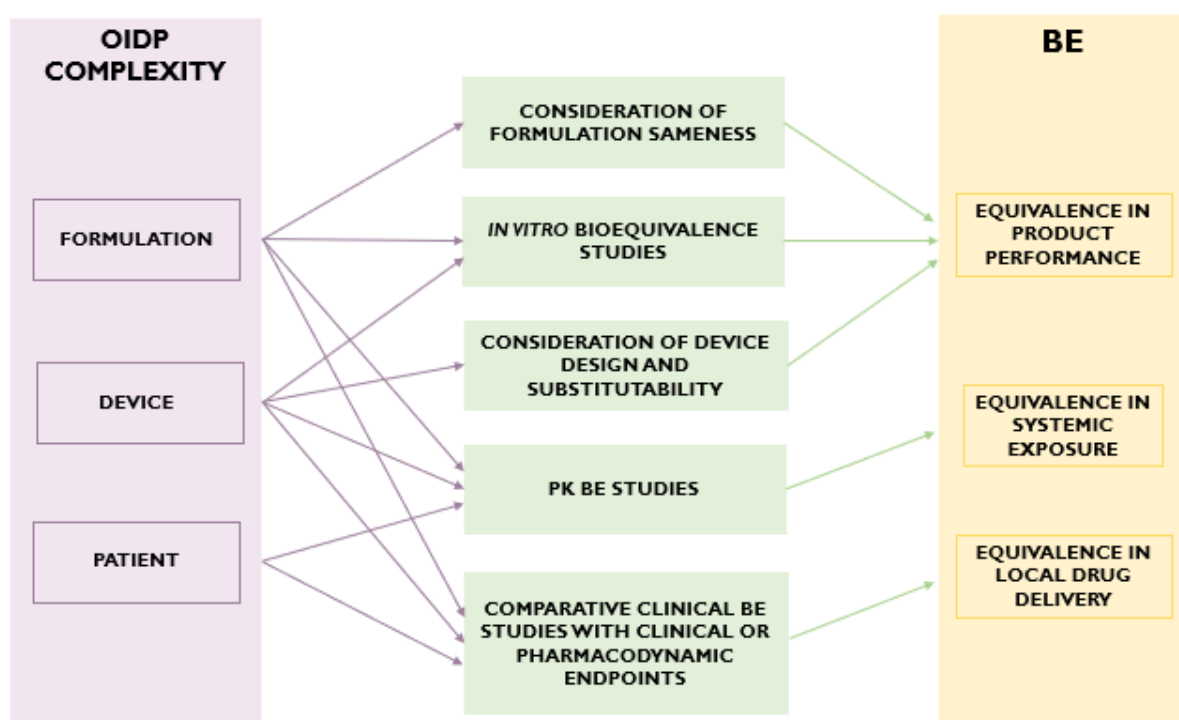


Figure 4. Challenges of OIDP bioequivalence determination through the aggregate weight-of-evidence approach. Adapted from “Addressing the Regulatory and Scientific Challenges with Generic Orally Inhaled Drug Products” by Newman B, Witzmann K. *Pharmaceut Med.* 2020;34(2):93-102.

Abbreviations: BE - Bioequivalence; OIDPs - Orally Inhaled Drug Products; PK - Pharmacokinetic.

Lung PBPK modeling for assessing bioequivalence

Compared to PBPK modeling of solid oral dosage forms, lung PBPK modeling for locally acting OIDPs is a relatively unexploited field. To date, there are only a few examples of lung PBPK models in the literature. Within the commercially available PBPK softwares, Gastroplus™ is the only one that allows addressing aerosol deposition, dissolution, non-absorptive clearance, and absorptive clearance. While other platforms, such as SimCyp® Simulator and PK-SIM® narrowed down dissolution to first-order processes, limiting their ability to model region-specific absorption³¹.

The M&S tools of the GastroPlus™ platform with the integrated Pulmonary Compartment Absorption and Transit (PCAT) model allow the simulation of drugs administered via intranasal and/or respiratory route, predicting not only local tissue concentrations but also systemic concentrations^{26,51}. The PCAT model is appropriate for both describing and predicting the ADME process of OIDs. According to this model, the lung is partitioned into different compartments: the nose, thoracic cavity, extra-thoracic cavity, bronchioles, and interstitial alveolar compartments. The dynamic change of the drug in the lung tissue is studied and estimated using the model equations. For this purpose, it is necessary to collect and input the physicochemical properties and ADME process of the drug, the physiological parameters of the compartments, and the formulation parameters⁵².

The credibility of PBPK models for OIDs is generally established by comparing predicted values with experimental data. The proposed methodology to assess the degree of closeness between these values is verification, validation and uncertainty quantification³¹ (as previously described in 3.4 and 3.5). Even though accelerated development of inhalation PBPK models has been evident in recent years, validation with clinical data on drug-free concentrations in lung tissue remains challenging⁵³. Often these models do not directly predict local lung tissue PK and use systemic PK metrics as indicators of BE at the site of action without strongly establishing the link.

As the credibility and predictability of lung PBPK models are continuously enhanced, it is expected that PBPK methodology will increasingly play a more significant role in the generic OI development process. Nevertheless, the implementation of this modeling approach in the BE assessment of inhaled drugs has yet to achieve significant momentum³¹. Successful implementation of predictive modeling is essential to ensure that clinical endpoint BE studies are not required in the weight-of-evidence approach⁵⁴.

Case example of the inhaled indacaterol formulation

The study of PBPK applicability in BE determination in OIDs has resulted in the publication of many articles. A recent study with quite positive results aimed to predict the PK parameters of inhaled indacaterol formulation (therapy for patients with COPD), using the PBPK methodology. For this purpose, the GastroPlus™ platform was used. Firstly, to establish the lung model it was necessary to perform a data collection, where the biopharmaceutical and physicochemical properties of indacaterol were collected (e.g., solubility, precipitation time, pKa, permeability, plasma protein binding, among others). PK parameters calculated according to the plasma concentration-time curve in the human body after intravenous, oral, and pulmonary administration of indacaterol were also collected. All the data was confirmed

and subsequently incorporated into the PCAT model in the GastroPlus™ software. Model-related parameters were calculated by the software directly, comprising lung solubility, lymphatic transit time, lymphatic volume, total lung volume and mean inhalation flow. In addition, physiological default settings were used for simulations.

Then, an optimisation of the lung model was conducted. Through parameter and model fitting, as well as sensitivity analysis of the parameters, it was discovered that the API particle size was the major factor that affected the PK profile of indacaterol. The aerodynamic diameter of inhaled particles should typically be 1-5 µm to obtain effective lung deposition. Consequently, an adjustment was made by defining the carrier dosage to be 2 mg and the particle size of indacaterol and carrier to be 5 µm. Thus, indacaterol was deposited in multiple parts of the lung appropriately. Overall, the predicted PK curve and key PK parameters were consistent with the observed data.

Finally, a virtual population BE analysis was performed to assess the impact of particle size on the BE of indacaterol using well-known BE data of indacaterol in both inhaled reference formulations and test formulations in healthy volunteers. Key PK parameters (AUC and C_{max} ratio) and 90% confidence intervals of indacaterol were calculated. It was concluded that all confidence intervals were in the range 80.00%-125.00%, indicating that the test and reference preparations were bioequivalent⁵².

4.1.2. Generic oral drug products

Scientific challenges

Oral ingestion is the preferred route of drug administration, as opposed to injections or inhalation, as it is very convenient and non-invasive for the patient⁵⁵. However, oral drug absorption is affected by several physiological variables, including pH, transit time and motility, pancreatic secretions, bile, epithelial transport, intestinal wall metabolism, food, among others. Hence, the various oral dosage forms meet a very dynamic environment from administration until they reach systemic circulation, which makes it difficult to predict the oral absorption of drugs and poses a challenge in oral PBPK set-ups. The complex interplay of dosage forms, physiological variables and drug attributes shape the ensemble of oral absorption and *in vivo* drug performance.

Several limitations affect the reliability of oral PBPK models/platforms. Some examples comprise the lack of information on GI physiology in specific age groups, patient populations and different ethnic groups and the lack of *in vivo* human data on the interactions of food components and excipients with transporter enzymes, and in general with the intraluminal environment. Consequently, the lack of data leads to insufficient model validation and/or

platform verification. Concerning the difficulties related to the characterisation of the GI tract, a significant limiting factor remains the problematic accessibility or visualisation of its contents. Various imaging technologies have been established to overcome this obstacle; however, more progress is still needed.

Although there has been major progress in the understanding of GI physiology and the predictive performance of *in silico* models, many questions remain unanswered. To address the current knowledge gaps more effectively, information exchange is essential to characterise and mitigate the uncertainty of physiological parameters to enhance PBPK predictability and optimise the development of oral drugs².

Oral PBPK modeling for assessing bioequivalence

The key processes that determine oral absorption comprise drug dissolution and permeation. Dissolution is the process whereby a solid drug is dissolved in GI fluid. Following dissolution is permeation, the process by which a dissolved drug crosses the intestinal wall from GI fluid to the portal vein. Then, the drug is transported from the portal vein to the liver before it reaches the systemic circulation.

One of the first applications integrating dissolution and permeation processes into an oral PBPK model was the mixing tank model, which managed the GI tract as a single well-agitated compartment. Subsequently, the Compartmental Absorption and Transit (CAT) model was introduced. Unlike the previous model, CAT features the intestinal tract as a series of compartments. Based on the available literature, it was noted that the number of compartments that best suited the transit time of the small intestine was seven. The first compartment of the seven represented the duodenum, the next two represented the jejunum, and the last four compartments represented the ileum. This model proved to be mathematically simplified, with only a single rate constant (k_t) describing the transit of a drug through each compartment of the small intestine.

More recently, the extensions of the initial CAT model prompted the development of the Advanced Compartment Absorption and Transit (ACAT) model (Figure 5), which is incorporated into the GastroPlus[®] software. The ACAT model has added new compartments that describe three different drug states: drug in formulation, dissolved and undissolved drug. The small intestine is represented by seven compartments in series, as in the CAT model. However, the stomach and colon segments have been included, as they enable the inclusion of processes such as possible colonic absorption and gastric emptying. In addition, the attribution of features such as effective surface area, pH, carrier expression, and GI transit time to each specific compartment is included. Lastly, hepatic and intestinal metabolism were

also added to the ACAT model to enhance predictions of the extent of oral absorption of drugs that experience significant first-pass liver and intestinal metabolism.

Along the lines of the ACAT model, other similar advanced compartmental absorption models have also been created with minor discrepancies in the equations and parameters used. The most prominent one is the Advanced Dissolution Absorption Metabolism Model (ADAM) embedded in SimCyp® software, which employs the modified method for the dissolution model. Within the PBPK oral absorption models, the ACAT and ADAM models stand out as the most popular⁵⁵.

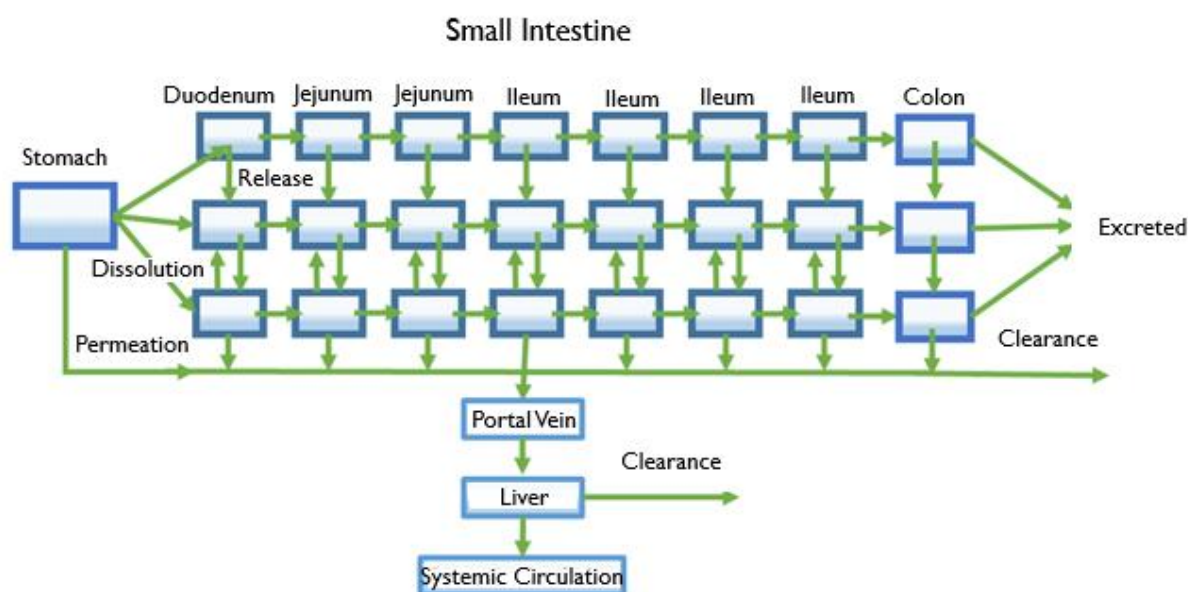


Figure 5. Representation of the ACAT model. Compartments have been additionally included to characterise drug release from the formulation, absorption from the stomach and colon, and first-pass metabolism from the liver and intestine (symbolised by Clearance arrows). Adapted from “Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models” by Lin L, Wong H. *Pharmaceutics*. 2017;9(4).

There are many regulatory questions that PBPK absorption models can answer in generic drug development, all related to the evaluation of BE. For example, establishing a safe dissolution space; supporting BE assessment in specific populations and biowaivers; evaluating the impact of food on BE, the impact of changes in CQAs, and the risk of changes in formulation mechanism, etc⁵⁶.

Some of the main applications mentioned above will be briefly discussed. First, oral PBPK modeling allows the establishment of a safe dissolution space, defined as a region in which formulation batches are expected to be bioequivalent to each other. This terminology has gained prominence with the demonstration of BE by CRDS²². These are used to identify and accept only those batches that are expected to meet BE with the RLD. The establishment of a safe space for a generic drug can minimise the need for *in vivo* data to support regulatory assessment. This involves identifying a range of virtual dissolution profiles where the proposed

drugs are bioequivalent to each other and to the RLD or the target product (e.g., through a virtual BE analysis)³⁷. The literature indicates that molecules like zolpidem, naproxen, oseltamivir, lesinurad, and piroxicam, whose formulations are immediate release (IR), are some examples where PBPK modeling is an effective tool for defining the dissolution safe space or establishing CRDS¹.

Biowaiver support is one of the most important aspects of the recent impact of oral PBPK on regulatory decision-making⁵⁶. The BCS classifies drug substances based on pre-defined solubility, dissolution, and intestinal permeability. To date, biowaiver extensions of oral solid IR dosage forms or suspensions containing BCS class 1 and 3 drugs with high solubility have been well accepted by regulatory agencies⁴², since *in vitro* dissolution tests perform as a surrogate for PK data in lieu of fed BE studies⁵⁷. Nevertheless, there are several challenges associated with the BCS framework. First, BCS class 2 drugs have been excluded in the BCS-based biowaiver in the absence of sufficient scientific support. However, PBPK models have demonstrated that the biowaiver can be applied to certain BCS class 2 weak acid drugs (e.g., ibuprofen, naproxen, piroxicam) and weak base drugs (e.g., etoricoxib). Second, some drugs in BCS classes 1 and 3 still have high non-bioequivalent risks, although these drugs are eligible for biowaiver. Nevertheless, oral PBPK models may constitute a potential tool to support the extension of current BCS-based biowaivers⁴². Also, PBPK modeling can help justify biowaivers for additional strengths, particularly in cases where dissolution similarity is not reached⁴. Third, the present dissolution criteria are considered too strict for the BCS biowaiver. Yet, various studies have showed that it is unnecessary such a strict dissolution specification to guarantee the BE of some BCS class 1 drugs (e.g., amoxicillin, fluconazole, isosorbide mononitrate) using PBPK modeling. In light of the above, the FDA may grant a biowaiver application supported by PBPK modeling after evaluating the outcome of the risk assessment, the level of impact of the suggested modification and the full provision of information³⁷.

The presence of food may change the bioavailability of oral drugs because it modifies the pH of the GI tract, delays gastric emptying, and stimulates bile flow. As such, oral PBPK models have adjusted these parameters to capture food effects on BE⁵⁷. It is frequently noted that the test product is bioequivalent to the RLD in the fasting BE test, whereas it is not bioequivalent post-feeding. For IR products containing BCS class 1 drugs, they are less susceptible to the food effect due to their insensitivity to formulation dissolution differences. Conversely, the effects of food are possibly significant for all modified-release drugs and other IR products (BCS class 2, 3, and 4 drugs) due to a more complex combination of factors influencing the dissolution and *in vivo* absorption of the drug, which makes them more likely

to be carried out in a fed BE study. Although the current understanding of the nature and mechanism of food effect is still limited, industry and regulatory agencies have accepted the prediction of food effects using the PBPK models to support decision making⁴².

Case example of oseltamivir capsules and suspensions

Oseltamivir (BCS I or III) is a neuraminidase inhibitor used for the prophylaxis and treatment of influenza A and B infections in adult and paediatrics. It is available in two oral dosage forms (capsule and suspension). Oseltamivir phosphate (OP) is an oral prodrug that is absorbed from the GI tract and undergoes hepatic metabolism to its active metabolite oseltamivir carboxylate (OC) by carboxyesterase I (CESI). The purpose of the study was to establish dissolution BE safe space between the test and the reference OP drug products using the VBE studies based on PBPK absorption models in both adults and paediatrics.

The current study used GastroPlus™ software relying on PBPKPlus™ and ACAT™ modules. The PBPKPlus™ module incorporated a full-body PBPK model, while the ACAT™ module predicted the rate and extent of oral absorption in the GI tract. The order of the applied methodology was as follows: establishment of a PBPK model for i.v. administration, development, and V&V of the PBPK model for oral administration in adults, pediatric PBPK extrapolation and V&V and, finally, adult and pediatric model application. First, to establish the PBPK model for i.v. administration, the physicochemical, biopharmaceutical and PK parameters were obtained from literature or through *in silico* prediction. In this model, only hepatic metabolism of OP was considered. Published data on *in vitro* microsomal Vmax and Km for CESI were used. V&V of the model was performed, as well as the optimization of the parameters. This model allowed the determination of the clearance and distribution of OP and its metabolite OC, which were subsequently used to develop the model PBPK for orally administered OP and OC.

Subsequently, the PBPK absorption model was developed. The parameters obtained previously were fixed and the estimation of the parameters related to oral absorption was performed by the software under fasting conditions. Several inputs were used in the PBPK model, such as physicochemical properties of the drug (pKa, permeability, solubility, particle size and density) and physiological parameters (gastric emptying, first-pass metabolism, intestinal transit time and transport) to predict the oral absorption of the drug, as well as dissolution profiles for the reference OP capsule. Of note, the latter was used to build theoretical dissolution profiles with slower release by decreasing a certain percentage of release (e.g., 4, 6, 7, 10 and 12%) at each reported time point. V&V of the model was performed by comparing observed and simulated PK parameters using data from one RLD

and six generic drug products, and also observed data from literature. Following this, the paediatric PBPK model was derived from the adult PBPK model by modifying physiological parameters using Population Estimates for Age-Related Physiology (PEAR™) module (function in GastroPlus™). Optimisation of CESI expression levels and renal clearance of OC was necessary, as CESI and renal function are immature in paediatrics. Finally, a VBE crossover with theoretical dissolution profiles was performed to show the effect of lowering the dissolution rate on BE. The PEAR™ module was used to select the population sample (healthy American subjects of a certain age and body weight). First, VBE was run for the test product with lower dissolution rate and the chosen population was saved. Later, the same population was used to conduct VBE for the reference product.

The results showed that the OP product with 10% slower dissolution profile can maintain BE with the reference OP product in adults. This indicated that 10% would be the dissolution limit (safe space). Meanwhile, in adolescents and newborns aged 0-2 months, OP product with stricter dissolution safe space (6% and 4% slower dissolution, respectively) can maintain BE. However, the reduction in dissolution profile by 12% (adults), 7% (adolescents) and 6% (newborns 0-2 months) failed to maintain BE with the reference OP product. To conclude, the analysis of the study allowed the discussion and recognition of the relevant applications of PBPK modeling in the assessment of BE in distinct age populations, mitigating the risk of formulation changes that may have a clinical impact and providing a dissolution safe space for OP and OC in both adults and pediatric population⁵⁸.

5. Conclusions and future perspectives

M&S is becoming an integral part of drug development and is also increasingly receiving regulatory support. PBPK modeling has developed rapidly, and its prospective predictions are considered an essential source of evidence. However, it has become evident that some significant challenges still need to be overcome to scale up the success of this approach. From an overall perspective, the major challenges include: (i) increasing the effectiveness/efficiency of regulatory review, (ii) improving data acquisition, analysis, and transparency and (iii) harmonizing PBPK modeling in drug development globally. In this regard, solutions to improve the performance of PBPK models have been discussed. Some examples of proposed solutions to address these challenges include increasing the number of trained reviewers, communicating regulatory expectations (e.g., by issuing guidances to industry), and ensuring consistency during regulatory review through oversight within and across PBPK modelling applications. Promoting collaboration among stakeholders to accelerate knowledge acquisition, and transparency in frameworks, parameters and where possible source codes,

and also encouraging the development of studies to better understand physiological processes and disease states to improve the accuracy of PBPK models have stood out as additional initiatives.

In the context of generic drug development, oral PBPK models have been primarily employed to establish biopredictive dissolution methods and to perform VBE simulations by incorporating formulation effects. Non-oral PBPK models, in turn, have been used to identify CQAs, inform study design BE, and establish clinically relevant specifications. The determination of BE is one of the application areas of PBPK modeling that has been widely studied and presents some successful cases, not only for oral generics but also for complex generics (e.g., LALA drugs). Despite the fact that PBPK models for oral drugs are more advanced compared to those for non-oral drugs, both present a number of challenges in terms of BE assessment.

The FDA has taken a very active role in demonstrating the applicability of PBPK in determining BE by supporting the development of modeling platforms. As part of this collaboration, studies have demonstrated that PBPK models based on sufficient V&V can be used to support alternative BE approaches, not including long comparative clinical endpoint BE studies in patients. Thus, PBPK mechanistic modeling can be used by applicants to support their drug development and approval process and by the agency to make informed regulatory decisions.

Due to its success over the past decades, the adoption of PBPK modeling has become more regular in the pharmaceutical industry. Based on the collective experience of the scientific community, PBPK models are expected to gain wider acceptance by regulatory authorities in the future as they continue to evolve. It is critical that regulators, the generic drug industry, academia, and platform developers continue to collaborate to share knowledge through workshops or other initiatives and thereby address the limitations of PBPK modeling. Currently, PBPK guidelines exist only from FDA and EMA, but their harmonisation is advocated for the implementation of modeling approaches to reduce *in vivo* studies as much as possible and support drug product quality.

To conclude, the combined efforts of all stakeholders in the development of PBPK models and especially their application in the determination of BE is very promising in terms of producing high quality generic drugs at affordable prices within the reach of patients and in a very short period of time.

6. References

1. K Y, Kollipara S, Ahmed T, Chachad S. Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: An industry perspective. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;69(October 2021):103152. doi:10.1016/j.jddst.2022.103152
2. Loiosos-Konstantinidis I, Dressman J. Physiologically Based Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modeling to Support Waivers of in Vivo Clinical Studies: Current Status, Challenges, and Opportunities. *Mol Pharm.* 2021;18(1):1-17. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00903
3. Peters SA, Dolgos H. Requirements to Establishing Confidence in Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Overcoming Some of the Challenges to Meeting Them. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(11):1355-1371. doi:10.1007/s40262-019-00790-0
4. Kollipara S, Ahmed T, Bhattiprolu AK, Chachad S. In vitro and In silico biopharmaceutic regulatory guidelines for generic bioequivalence for oral products: Comparison among various regulatory agencies. *Biopharm Drug Dispos.* 2021;42(7):297-318.
5. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.3>. Accessed July 22, 2022.
6. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Investigation of Bioequivalence Discussion in the joint efficacy and quality working group adoption REV. 1 by CHMP for release for consultation end of consultation REV. 1. 1997. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed August 13, 2022.
7. FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations. *Cent Drug Eval Res.* 2014;(March):24.
8. FDA. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry Bioequivalence Studies with. *Cder.* 2013;(December):24.
9. Malinowski H, Marroum P, Uppoor VR, et al. FDA guidance for industry extended release solid oral dosage forms: Development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. *Dissolution Technol.* 1997;4(4):23-32. doi:10.14227/DT040497P23
10. Jalali RK, Rasaily D. *Generic Drug and Bioequivalence Studies.* Elsevier Inc.; 2017. doi:10.1016/B978-0-12-802103-3.00021-3
11. EMA. Draft Guideline on quality and equivalence of topical products. *Emal/Chmp/Qwp/708282/2018.* 2018;44(October):1-36. www.ema.europa.eu/contact.

12. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). M9 Biopharmaceutics Classification System Based Biowaivers: Guidance for Industry. *Publ by ICH*. 2021;(May).
13. Charoo NA. Converging Generic Drug Product Development: Bioequivalence Design and Reference Product Selection. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(11):1335-1355.
14. HH B, M M, G B, et al. The Global Bioequivalence Harmonisation Initiative (GBHI): Report of EUFEPS/AAPS fourth conference. *Eur J Pharm Sci*. 2021;167(September):105987.
15. ICH guidelines. ICH guidelines - Implementation of the 3Rs (refinement, reduction, and replacement): Incorporating best scientific practices into the regulatory process. *ILAR J*. 2002;43(SUPPL.):95-98. doi:10.1093/ilar.43.suppl_1.s95
16. FDA. Approved Drug Products - Cyclosporine. 2021;(June). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=065110>.
17. Council I, Harmonisation FOR, Technical OF, et al. M13: Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms. 2019;41(February):0-47.
18. Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13:5-11.
19. Jamei M. Recent Advances in Development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. *Curr Pharmacol Reports*. 2016;2(3):161-169.
20. Wang W, Ouyang D. Opportunities and challenges of physiologically based pharmacokinetic modeling in drug delivery. *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2100-2120.
21. Kostewicz ES, Aarons L, Bergstrand M, et al. PBPK models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci*. 2014;57(1):300-321.
22. K Y, Kollipara S, Ahmed T, Chachad S. Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: An industry perspective. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2022;69(January):103152. doi:10.1016/j.jddst.2022.103152
23. Tsamandouras N, Rostami-Hodjegan A, Aarons L. Combining the “bottom up” and “top down” approaches in pharmacokinetic modelling: Fitting PBPK models to observed clinical data. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(1):48-55. doi:10.1111/bcp.12234
24. Zhuang X, Lu C. PBPK modeling and simulation in drug research and development. *Acta*

Pharm Sin B. 2016;6(5):430-440. doi:10.1016/j.apsb.2016.04.004

25. Wang W, Ye Z, Gao H, Ouyang D. Computational pharmaceutics - A new paradigm of drug delivery. *J Control Release.* 2021;338(August):119-136.
26. K Y, Kollipara S, Ahmed T, Chachad S. Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: An industry perspective. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;69(February):103152. doi:10.1016/j.jddst.2022.103152
27. Zhao P. Report from the EMA workshop on qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(2):71-72. doi:10.1002/psp4.12166
28. FDA. Regulatory Utility of Mechanistic Modeling to Support Alternative Bioequivalence Approaches Agenda FDA ' s Office of Generic Drugs consistently utilizes mechanistic modeling and simulation to support regulatory decision making and has directly supported t. 2021.
29. Administration USF& D. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content. *Guidance.* 2018;(August).
30. Dibella J, Sager JE, Yu J, et al. Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. *Acta Pharm Sin B.* 2016;44(July):27-29.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211315.pdf
www.elsevier.com/locate/apsb
www.sciencedirect.com
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2016.04.004>.
31. Walenga RL, Babiskin AH, Zhao L. In Silico Methods for Development of Generic Drug-Device Combination Orally Inhaled Drug Products. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(6):359-370. doi:10.1002/psp4.12413
32. Frechen S, Rostami-Hodjegan A. Quality Assurance of PBPK Modeling Platforms and Guidance on Building, Evaluating, Verifying and Applying PBPK Models Prudently under the Umbrella of Qualification: Why, When, What, How and By Whom? *Pharm Res.* 2022;(2). doi:10.1007/s11095-022-03250-w
33. Shebley M, Sandhu P, Emami Riedmaier A, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Model Qualification and Reporting Procedures for Regulatory Submissions: A Consortium Perspective. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(1):88-110. doi:10.1002/cpt.1013
34. Lin W, Chen Y, Unadkat JD, Zhang X, Wu D, Heimbach T. *Applications, Challenges, and*

- Outlook for PBPK Modeling and Simulation: A Regulatory, Industrial and Academic Perspective.*; 2022. doi:10.1007/s11095-022-03274-2
35. Wang K, Jiang K, Wei X, Li Y, Wang T, Song Y. Physiologically Based Pharmacokinetic Models Are Effective Support for Pediatric Drug Development. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(6). doi:10.1208/s12249-021-02076-w
 36. Perry C, Davis G, Conner TM, Zhang T. Utilization of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Clinical Pharmacology and Therapeutics: an Overview. *Curr Pharmacol Reports.* 2020;6(3):71-84. doi:10.1007/s40495-020-00212-x
 37. Food and Drug Administration H. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry. 2020;(October):61953-61955. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.
 38. Tsakalozou E, Alam K, Babiskin A, Zhao L. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Support Determination of Bioequivalence for Dermatological Drug Products: Scientific and Regulatory Considerations. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;0(0):1-14. doi:10.1002/cpt.2356
 39. Jones HM, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(8):1-12. doi:10.1038/psp.2013.41
 40. EMA. (EMA, 2018) Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract. *Ema.* 2018;44(October 2018):1-13. www.ema.europa.eu/contact.
 41. EMEA. Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied , Locally Acting Products Containing Known Constituents. *Eur Med Agency.* 1995;(June 1996):0-4.
 42. Zhang F, Jia R, Gao H, Wu X, Liu B, Wang H. In Silico Modeling and Simulation to Guide Bioequivalence Testing for Oral Drugs in a Virtual Population. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(11):1373-1385. doi:10.1007/s40262-021-01045-7
 43. European Medicines Agency. Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (Oip) Including the Requirements for Demonstration of Therapeutic Equivalence Between Two Inhaled Products for Use in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulm. *Pdf.* 2009;(August):1-26. <http://www.ema.europa>

.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf.

44. US Food and Drug Administration. Draft Guidance on Acyclovir Cream. *Fda*. 2016;1(May 2015):1-6.
45. Tsakalozou E, Babiskin A, Zhao L. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support bioequivalence and approval of generic products: A case for diclofenac sodium topical gel, 1%. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10(5):399-411.
46. FDA. Draft Guidance on Diclofenac Sodium. 2018:1-7. [papers3://publication/uuid/29FA4BD8-D30C-4021-AB56-C0C7DDA01717](https://www.fda.gov/oc/papers3://publication/uuid/29FA4BD8-D30C-4021-AB56-C0C7DDA01717).
47. Certara. Certara | PBPK Modeling for Bioequivalence & Generic Product Approvals. <https://www.certara.com/blog/pbpbk-modeling-to-support-bioequivalence-generic-product-approvals/>. Accessed August 13, 2022.
48. Newman B, Witzmann K. Addressing the Regulatory and Scientific Challenges with Generic Orally Inhaled Drug Products. *Pharmaceut Med*. 2020;34(2):93-102. doi:10.1007/s40290-020-00327-y
49. USP, FDA, CDER. Guidance for Industry Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (Draft Guidance) (accessed 4 June 2013 on: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Distribution>. 2003;(April).
50. FDA. Draft Guidance on Beclomethasone Dipropionate. 2016;(May):1-9.
51. Vulović A, Šušteršič T, Cvijić S, Ibrić S, Filipović N. Coupled in silico platform: Computational fluid dynamics (CFD) and physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling. *Eur J Pharm Sci*. 2018;113(October 2017):171-184.
52. Tang C, Ou-yang C xi, Chen W jing, et al. Prediction of pharmacokinetic parameters of inhaled indacaterol formulation in healthy volunteers using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. *Eur J Pharm Sci*. 2022;168:106055.
53. Boger E, Fridén M. Physiologically Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling Accurately Predicts the Better Bronchodilatory Effect of Inhaled Versus Oral Salbutamol Dosage Forms. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(1):1-12.
54. Rebello J, Brashier B, Shukla S. Assessment of the predictive capability of modelling and simulation to determine bioequivalence of inhaled drugs: A systematic review. *DARU, J Pharm Sci*. 2022;30(1):229-243.

55. Lin L, Wong H. Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models. *Pharmaceutics*. 2017;9(4).
56. Wu F, Pharmacologist S. PBPK Absorption Modeling to Support Risk Assessment and Biowaiver for Generic Oral Products PBPK 2021: Regulatory Utility of Mechanistic Modeling to Support Alternative Bioequivalence Approaches Day 2 Session 1: Oral PBPK as alternative BE approach, risk assessment/biowaiver. 2021. www.fda.gov. Accessed August 13, 2022.
57. Cheng L, Wong H. Food effects on oral drug absorption: Application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):1-18.
58. Miao L, Mousa YM, Zhao L, Raines K, Seo P, Wu F. Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Absorption Model to Establish Dissolution Bioequivalence Safe Space for Oseltamivir in Adult and Pediatric Populations. *AAPS J*. 2020;22(5):1-10.

7. Appendix

Appendix I. Bioequivalence study design according to regulatory entity (adapted from Charoo, 2020)

BE PARAMETERS	ANVISA	ASEAN	EMA	HC	PMDA	SAHPRA	USFDA	WHO
Age, years	≥ 18	18–55	≥ 18	18–55	–	≥ 18	≥ 18 If the drug product is to be used primarily in the elderly, the study should include as many subjects as possible aged 60 years or older	18–55
Males and females	Males, females, or both. Depending on the drug product, males and females to be distributed equally between the sequences	Healthy subjects of either sex	Healthy subjects of either sex	Healthy subjects of either sex	Healthy adult volunteers	Healthy subjects of either sex	Healthy subjects of either sex (similar proportion of males and females)	Both males and females
Number of subjects	Not less than 12–24	Not less than 12	≥ 12	Not less than 12	Sufficient to provide adequate statistical power	Two-stage group sequential design in certain cases	Sufficient to provide adequate statistical power	Two-stage group sequential design in certain cases

	200	≥ 150	≥ 150	150–250	150 (100–200)	≥ 150	Two-stage group sequential design in certain cases	(requires prior approval) Two-stage group sequential design in certain cases	240	150–250
Standardised administration fluid volume, ml										
Design	Randomised, two-period, two-sequence, single-dose, crossover design									
Washout period	≥ 3–5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 10 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives	≥ 5 elimination half-lives
Test product	Minimum quantity equivalent to 10% of the anticipated industrial batch, or quantity equivalent to the minimum capacity of the industrial equipment to be used	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	10% of the commercial batch size or 100,000 units, whichever is greater	Full-scale production batch or 1/10 of the production scale	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater	1/10 of the production scale or 100,000 units, whichever is greater

