



Ana Rita Neves Figueiredo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality By Design*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Vanessa Fachada, da Dra. Raquel Videira, e do Professor Doutor Francisco Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Neves Figueiredo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality By Design*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Vanessa Fachada, da Dra. Raquel Videira, e do Professor Doutor Francisco Veiga e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Neves Figueiredo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012145219, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality By Design*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 15 de Setembro de 2017.

---

(Ana Rita Neves Figueiredo)

*Após o término desta etapa não posso deixar de agradecer,*

*À Phagecon e departamento de Farmacovigilância, por toda a orientação e aprendizagem transmitida, assim como à Farmácia Moderna e incrível equipa pela experiência inesquecível que me proporcionou.*

*Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Veiga, pela ajuda prestada.*

*À Faculdade de Farmácia, pelos conhecimentos transmitidos e oportunidades criadas ao longo do meu percurso académico.*

*Aos meus amigos, pela motivação, ajuda, força e presença em todos os momentos.*

*Para os meus pais, irmãos e avós não há palavras!*

## Índice

ABREVIATURAS.....	7
-------------------	---

### Parte I – Relatório de Estágio Curricular – Phagecon, Serviços e Consultoria Farmacêutica

Nota introdutória.....	10
Phagecon.....	10
Departamento de Farmacovigilância.....	11
ANÁLISE SWOT.....	11
<b>1. STRENGTHS (FORÇAS)</b> .....	12
1.1 Acolhimento e contextualização.....	12
1.2 Programa de estágio da Phagecon.....	12
1.3 Disponibilidade dos elementos da equipa.....	13
1.4 Autonomia.....	13
1.5 Contacto constante com a Língua Inglesa.....	13
1.6 Manejo de ferramentas informáticas.....	13
1.7 Familiarização com plataformas específicas.....	14
1.8 Desenvolvimento de capacidades de pesquisa e selecção de informação	14
1.9 Oportunidade de conhecer com mais pormenor variadas substâncias	
activas.....	15
<b>2. WEAKNESSES (FRAQUEZAS)</b> .....	15
2.1 Funções não desempenhadas e reduzido acesso a plataformas	15
informáticas.....	
<b>3. OPPORTUNITIES (OPORTUNIDADES)</b> .....	15
3.1 Melhor exploração desta unidade curricular.....	15
3.2 Dinamização de estágios curriculares nestas áreas ao longo do	
curso.....	15
<b>4. THREATS (AMEAÇAS)</b> .....	16
4.1 Pouco tempo de estágio.....	16
4.2 Legislação e <i>Guidelines</i> .....	16
Considerações finais.....	16
Referências bibliográficas.....	17

## Parte II – Relatório de Estágio Curricular – Farmácia Moderna

Nota introdutória.....	19
ANÁLISE SWOT.....	19
<b>1. STRENGTHS (FORÇAS)</b> .....	19
1.1 Equipa Técnica.....	19
1.2 Localização e horário da farmácia.....	20
1.3 Diversidade das funções executadas.....	20
1.4 Forte incentivo ao atendimento e à prática clínica.....	21
1.5 Tolerância ao erro.....	22
1.6 Serviços e cuidados farmacêuticos.....	22
1.7 Aconselhamento em Homeopatia.....	23
1.8 Sensibilização para o uso racional de antibióticos e benzodiazepinas...	23
<b>2. WEAKNESSES (FRAQUEZAS)</b> .....	24
2.2 Difícil acesso a certas formações.....	24
<b>3. OPPORTUNITIES (OPORTUNIDADES)</b> .....	24
3.3 Promoção de estágios e prática contextualizada.....	24
3.4 Revisão, reconciliação terapêutica e exercício físico.....	25
<b>4. THREATS (AMEAÇAS)</b> .....	25
4.2 Descredibilização de estagiários.....	25
4.3 Publicidade.....	25
4.4 Falhas de formação em dadas áreas.....	26
Considerações finais.....	26
Referências bibliográficas.....	26

### Parte III – Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality by Design*

Resumo.....	28
Abstract.....	28
<b>1. Introdução.....</b>	<b>29</b>
<b>2. Evolução do conceito de qualidade.....</b>	<b>29</b>
<b>3. A génese do <i>Quality by Design</i>.....</b>	<b>30</b>
<b>4. <i>Quality by Testing</i> .....</b>	<b>32</b>
<b>5. Em que consiste o <i>Quality by Design</i>.....</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Identificação dos objectivos de qualidade do produto.....</b>	<b>34</b>
<b>5.2 Estabelecimento de requerimentos.....</b>	<b>35</b>
Avaliação de risco - Ligação entre os atributos do material e parâmetros de processo aos CQAs do produto.....	36
<b>5.3 Elaboração do <i>design</i> do processo e do produto.....</b>	<b>37</b>
<i>Design space</i> .....	37
<b>5.4 Articulação do processo.....</b>	<b>39</b>
Estratégia de controlo.....	40
<b>5.5 Consolidação da qualidade desde o <i>design</i> e melhoramento     contínuo.....</b>	<b>40</b>
<b>6. Oportunidades para a indústria farmacêutica e autoridades     regulamentares.....</b>	<b>42</b>
<b>7. Desafios.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Implementação do <i>Quality by Design</i>.....</b>	<b>44</b>
<b>9. Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>46</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>48</b>

## ABREVIATURAS

MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
FV	Farmacovigilância
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
QPPV	<i>Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance</i>
ICSR	Individual Case Safety Report
GVP	<i>Good Pharmacovigilance Practices</i>
SOP	<i>Standard Operating Procedures</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
eCTD	<i>Electronic Common Technical Document</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
XEVMPD	<i>Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary</i>
EVWEB	<i>EudraVigilance Web Application</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
FM	Farmácia Moderna
OF	Ordem dos Farmacêuticos
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
INR	Razão Normalizada Internacional
ANF	Associação Nacional de Farmácias
SNS	Serviço Nacional de Saúde
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EUA	Estados Unidos da América
UE	União Europeia
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</i>
QbD	<i>Quality by Design</i>
ISO	<i>International Standards Organization</i>
GMPs	<i>Good Manufacturing Practices</i>
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
CMC	<i>Chemistry, Manufacturing and Controls</i>



ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
QTPP	<i>Quality Target Product Profile</i>
CQA	<i>Critical Quality Attribute</i>
CPP	<i>Critical Process Parameter</i>
DS	<i>Design Space</i>
DoE	<i>Design of Experiments; planeamento factorial</i>
ONDQA	<i>Office of New Drug Quality Assessment</i>
OGD	<i>Office of Generic Drugs</i>
OBP	<i>Office of Biotechnology Products</i>
NDA	<i>New Drug Application</i>
QbR	<i>Question-based Review</i>
Q&A	<i>Questions and Answers</i>

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMACOVIGILÂNCIA

*Phagecon, Serviços e Consultoria Farmacêutica*



PHAGECON  
PHARMACEUTICAL SERVICES AND CONSULTING

*Estágio orientado pela Dr.ª Vanessa Fachada, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado  
Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Coimbra*

## NOTA INTRODUTÓRIA

No plano de estudos do MICEF, prevê-se a realização de, pelo menos, um estágio curricular que permita a aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos durante o curso à prática profissional.

Ao longo do meu percurso académico, tive oportunidade de aprender sobre temas bastante variados, nomeadamente, no que toca à indústria farmacêutica. Sempre foi a área que estudei com mais interesse e afinco, sobre a qual incide a minha monografia e na qual gostaria de trabalhar.

Nesse sentido, optei por fazer um estágio adicional direccionado para essa mesma área, a fim de perceber melhor o que se faz na prática. Entre as vagas disponibilizadas pela Faculdade de Farmácia, escolhi fazê-lo na *Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica*, onde integrei o Departamento de FV.

Apesar de os meus conhecimentos de FV se resumirem aos conceitos básicos leccionados na unidade curricular *Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia*, fui acolhida de forma excepcional pela equipa da *Phagecon* que rapidamente me ajudou a contextualizar e a superar essa dificuldade inicial.

O *focus* primordial deste relatório passará por apresentar sucintamente a empresa, o contexto e o departamento em que fui inserida. Passarei depois para a análise SWOT que reflecte as considerações que fiz sobre esta experiência. Exponho os aspectos que considero terem sido positivos e negativos ao longo do estágio e inerentes à *Phagecon*, tal como as oportunidades detectadas e as ameaças sentidas inerentes ao meio envolvente.

## PHAGECON

A *Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda* é uma empresa portuguesa de consultoria farmacêutica. Como tal, oferece a outras empresas, tanto a nível nacional como internacional, serviços especializados de consultoria farmacêutica de elevada competência técnica e científica. (1)

Fundada em Janeiro de 2006 em Coimbra, mudou-se no final de 2015, para as actuais instalações em Lisboa. (1)

A empresa surgiu no contexto da crescente exigência de qualidade no sector. Com uma vasta lista de clientes, tem vindo a evoluir cada vez mais no mercado dos medicamentos e produtos de saúde.

A equipa constituída por aproximadamente trinta elementos, está distribuída por quatro departamentos: assuntos regulamentares, assuntos científicos, garantia de qualidade e

farmacovigilância. Embora trabalhem de forma autónoma, a multidisciplinaridade de toda a equipa e a interacção constante, garantem a máxima satisfação dos seus clientes.

## **DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILÂNCIA**

De acordo com OMS, a FV é a ciência e o conjunto de actividades relacionadas com a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de acontecimentos adversos ou qualquer problema relacionado com os medicamentos. (2)

Para além da segurança dos doentes como preocupação primordial, os principais objectivos da FV passam pela: (i) detecção precoce de qualquer efeito adverso do medicamento; (ii) monitorização da segurança dos medicamentos pós-comercialização; (iii) avaliação da relação benefício/risco do medicamento e implicações para a saúde pública; (iv) minimização do risco e maximização do benefício do uso do medicamento; e (v) transmissão aos profissionais de saúde e ao público em geral informação acerca dos dados de segurança.

A FV é uma área obrigatória numa empresa farmacêutica. O titular de AIM nomeia um responsável de FV para garantir o cumprimento dos requisitos legais – QPPV.

Sendo assim, ao nível do departamento de PV na Phagecon, prestam-se diversos serviços, em alguns dos quais tive oportunidade de colaborar:

(1) QPPV ou contacto local; (2) implementação de sistemas de farmacovigilância; (3) elaboração de procedimentos ou instruções de trabalho de FV; (4) revisão periódica da literatura científica; (5) detecção, avaliação, acompanhamento e transmissão de casos, ICSRs; (6) elaboração de CIOMS; (7) elaboração de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS); (8) desenvolvimento de Sistemas de Gestão de Risco; (9) detecção de sinal e monitorização do perfil benefício-risco; (10) submissão electrónica de informação sobre os medicamentos ao XEVMPD; (11) entre outros. (3)

## **ANÁLISE SWOT**

*Concentre-se nos pontos fortes, reconheça as fraquezas, agarre as oportunidades e proteja-se das ameaças. (“A arte da Guerra”, general SUN TZU, 500 a.c.) (4)*

De seguida exponho a análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats, desta minha experiência.

## **I. STRENGTHS (FORÇAS)**

### **I.1 Acolhimento e contextualização**

Fui recebida na Phagecon por uma equipa jovem e simpática com diferentes competências, disposta a ensinar e ajudar quando necessário.

Inicialmente, foi-me feita uma introdução ao funcionamento da empresa, aos seus objectivos, como se encontrava organizada, quais os diferentes departamentos e quais as funções executadas por cada um deles. Apesar de já ter algumas noções relativas à FV, recebi também uma formação inicial na área, a fim de me contextualizar nas futuras tarefas que viria a desempenhar. A informação transmitida resumiu-se à importância da FV, esclarecimento de alguns conceitos básicos e à aplicação destes em exercícios práticos.

Pessoalmente, enquanto estagiária, a introdução ao funcionamento da empresa e a formação inicial constituíram um ponto forte, porque desde início facilitou a minha integração, contextualização, bem como todo o processo de aprendizagem.

### **I.2 Programa de estágio da Phagecon**

No geral, todo o programa de estágio da Phagecon pareceu-me muito bem estruturado e organizado.

Para complementar a formação inicial recebida, foi-me disponibilizado um dossier com material de leitura bastante completo, bem como um plano com a ordem lógica a seguir.

Iniciei o estágio com a leitura da legislação europeia de FV que incluía directivas e regulamentos, passando para vários módulos das *guidelines* GVP da EMA, bem como os SOPs do departamento de FV.

Na minha opinião, esta iniciativa da empresa constituiu um ponto forte do meu estágio pois permitiu consolidar conceitos e entender holisticamente como tudo se processa, sendo uma excelente base teórica para as tarefas que se seguiram. Permitiu-me também, adquirir alguns conhecimentos relativos às exigências legais das actividades desenvolvidas, ter uma maior noção dessas mesmas actividades, perceber detalhadamente a forma como estas devem ser executadas e a importância de uniformizar a performance de uma função específica dentro da empresa.

### **I.3 Disponibilidade dos elementos da equipa**

Cada elemento da equipa de FV tinha tarefas bem definidas de forma a otimizar o trabalho e o tempo. Ao longo do estágio, tive oportunidade de trabalhar e auxiliar cada um deles. De notar que, antes de iniciar qualquer tarefa que me era delegada, havia sempre o cuidado de que esta me fosse explicada claramente e de que qualquer dúvida fosse esclarecida. Desde o início, toda a equipa se mostrou extremamente disponível.

Esta disponibilidade de todos os elementos da equipa constituiu um ponto forte do estágio pois interagi com todos os elementos e pude contactar com diferentes métodos de trabalho. Toda a ajuda prestada permitiu-me ultrapassar algumas dificuldades sentidas e melhorar o meu desempenho.

### **I.4 Autonomia**

No departamento de PV, tive à disposição um local de trabalho próprio onde executei as minhas tarefas de forma autónoma. Considero de extrema importância essa confiança depositada nos estagiários. O ambiente criou espaço para a motivação contínua, sentimento de pertença à equipa, responsabilidade e autogestão.

Como o estágio foi maioritariamente prático, tive também oportunidade de ver as minhas capacidades e desempenho profissional avaliado.

### **I.5 Contacto constante com a Língua Inglesa**

O facto de todas as leituras e tarefas terem sido executadas em língua inglesa, aprimorou não só a minha performance linguística, como também a destreza na comunicação nessa língua. Consegui com relativa facilidade pesquisar, entender e retirar as ideias importantes das diversas fontes e igualmente desenvolver diversos trabalhos escritos.

### **I.6 Manejo de ferramentas informáticas**

Nas tarefas que desempenhei recorri, maioritariamente, à internet, Microsoft Word® e Microsoft Excel®. Como tal, a agilidade no manuseamento dessas ferramentas é agora maior.

### **1.7 Familiarização com plataformas específicas**

No âmbito de diferentes tarefas, contactei com plataformas ou formulários específicos e usuais para quem trabalha na área da FV. Nesse contexto, o estágio constituiu uma mais-valia pois permitiu conhecer e manusear essas plataformas. Entre elas destaco:

- O MedDRA, um dicionário traduzido em 11 idiomas, com terminologia médica internacional estandardizada; integra as submissões de eCTD e ICSR.
- A *EudraVigilance*, um sistema concebido pela EMA para a notificação de suspeitas de reacções adversas a medicamentos. O sistema permite a detecção de sinais de suspeitas de reacções adversas previamente desconhecidas, bem como de novas informações relativas aos conhecidos. Esta plataforma dispõe de uma interface, a XEVMPD, onde são registados todos os medicamentos com AIM no Espaço Económico Europeu.
- A EVWEB. Esta plataforma permite aos titulares de AIM criar, enviar e visualizar ICSRs, assim como mensagens de segurança. A Phagecon trabalha com diferentes titulares de AIM, executando esta tarefa para todos eles diariamente.
- CIOMS, formulário harmonizado para a recolha e notificação de suspeitas de reacções adversas.

### **1.8 Desenvolvimento de capacidades de pesquisa e selecção de informação**

No decorrer do estágio, a função que mais frequentemente desempenhei foi a elaboração de um PSUR para vários medicamentos. Comecei por escrever apenas algumas secções mais simples, sendo-me atribuídas progressivamente outras mais complexas.

Um PSUR é um documento de FV, submetido pelo titular de AIM, que reúne toda a informação necessária para uma avaliação periódica e contínua da relação risco-benefício de um medicamento, após a obtenção da respectiva AIM e durante todo o seu ciclo de vida. (5) Para elaborar um PSUR são usadas várias fontes de informação que abordam a eficácia, segurança e efectividade da(s) substância(s) activa(s) em causa, entre as quais destaco o Pubmed.

Um ponto muito positivo desta tarefa foi o desenvolvimento de métodos próprios de pesquisa e síntese de informação proveniente da literatura científica. Inicialmente, tive algumas dificuldades na pesquisa de informação e na selecção das secções nas quais deveria

introduzir essa informação. Pouco a pouco, a elaboração do PSUR seguinte tornava-se mais simples do que o do anterior.

Actualmente, é-me mais fácil aceder a *sites* de pesquisa científica e encontrar a informação que procuro.

### **1.9 Oportunidade de conhecer com mais pormenor variadas substâncias activas**

Como extensão do ponto anterior, posso acrescentar que a elaboração de vários PSURs para um leque de substâncias activas alargado, me permitiu aprofundar imensos conhecimentos científicos, uma vez ser necessária uma pesquisa intensiva das mesmas.

## **2. WEAKNESSES (FRAQUEZAS)**

### **2.1 Funções não desempenhadas e reduzido acesso a plataformas informáticas**

Apesar da curta duração do estágio, penso que havia muitas mais tarefas que me poderiam ter sido atribuídas. Gostaria, por exemplo, de ter explorado um pouco mais a plataforma da EudraVigilance ou de ter participado mais activamente na pesquisa internacional e nacional, feita semanalmente, com o intuito de detectar a ocorrência de eventos adversos aos medicamentos ou outra informação de segurança relevante. O acesso reduzido a plataformas informáticas próprias, desenvolvidas pela Phagecon impossibilitou a realização dessa tarefa, a qual, a meu ver, teria sido bastante interessante.

## **3. OPPORTUNITIES (OPORTUNIDADES)**

### **3.1 Melhor exploração desta unidade curricular**

Considero oportuno que a Faculdade de Farmácia crie mais oportunidades de formação voltadas para este ramo, até sob a forma de unidades curriculares opcionais. A formação prestada pela Universidade de Coimbra abordou conceitos gerais importantes, mas não aprofundou conceitos mais específicos. Além disso, penso que se poderia dar maior prioridade ao estudo da segurança dos medicamentos, integrando a FV com a prática clínica no que se refere ao diagnóstico, imputação de causalidade, gestão e prevenção de RAMs.



### **3.2 Dinamização de estágios curriculares nestas áreas ao longo do curso**

Sem dúvida que a existência de mais estágios curriculares ou mesmo extra-curriculares ao longo do curso nestas áreas constitui, para os alunos, uma oportunidade para perceber melhor o mundo da indústria farmacêutica e desenvolver valências direccionadas para essa saída profissional.

A visita a laboratórios e indústrias proporcionada pela Faculdade de Farmácia ou mesmo palestras de apresentação das próprias indústrias são oportunidades a explorar.

## **4. THREATS (AMEAÇAS)**

### **4.1 Pouco tempo de estágio**

Representa uma considerável desvantagem apenas ter contactado com a realidade da PV e não ter tido oportunidade de passar pelos vários departamentos da Phagecon. Uma vez que, em três meses de estágio não é positivo para nós, a nível de aprendizagem, passarmos por várias áreas acabamos por ser inseridos apenas numa.

Na minha opinião, o estágio de indústria farmacêutica deveria apresentar a mesma carga horária que o estágio em farmácia comunitária.

### **4.2 Legislação e *Guidelines***

Contactar diariamente com o sector farmacêutico implica estar-se em permanente actualização, acompanhando as mudanças a que a legislação do medicamento está sujeita. A monitorização de segurança dos medicamentos é cada vez mais uma prioridade, existindo uma actualização constante da legislação aplicada.

Além disso, para tornar os processos mais eficientes e harmonizados surgem, com frequência, novas *guidelines* ou alterações das existentes.

Apesar de esta actualização ser fundamental, parte do conhecimento adquirido durante o estágio pode ficar comprometido e não ser aplicável em contexto futuro.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como qualquer experiência, o estágio na Phagecon teve bastantes aspectos positivos e alguns negativos, sobrepondo-se claramente os primeiros.

Em geral, posso dizer que este desafio foi muito enriquecedor em termos de aprendizagem profissional e pessoal. Os conhecimentos que adquiri e toda a vivência que o estágio proporcionou, dotaram-me de ferramentas de trabalho importantes e diferenciadoras enquanto futura farmacêutica, ao mesmo tempo que me permitiram ter ideias mais claras do que quero ou não para o meu futuro.

A noção que temos do que a indústria farmacêutica representa e de como funciona é bastante limitada. Perceber de perto o trabalho desenvolvido e fazer parte do mesmo é uma mais-valia dificilmente comparável apenas com a teoria, daí a importância crescente deste tipo de estágios. Terminei com outra visão da actividade do farmacêutico no mercado de trabalho e, principalmente, com outra noção da importância da monitorização da segurança dos medicamentos.

As expectativas de aprendizagem eram altas e não saíram defraudadas. A *Phagecon* é, sem dúvida, uma boa escola!

## Referências bibliográficas

- (1) Phagecon – **Our mission and company values**. 2016. [Acedido a 20 de agosto de 2017]. Disponível na internet: <http://www.phagecon.pt/missao.php>
- (2) FARMACÊUTICOS, Ordem dos - **Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2016. [Acedido a 20 de agosto de 2017]. Disponível na internet: [http://www.usoresponsaveldomedicamento.com/documents/files/artigo\\_6.pdf](http://www.usoresponsaveldomedicamento.com/documents/files/artigo_6.pdf)
- (3) Phagecon – **Services**. 2016. [Acedido a 20 de agosto de 2017]. Disponível na internet: <http://www.phagecon.pt/pharma.php>
- (4) Wordpress – **Análise SWOT**. [Acedido a 1 de agosto de 2017]. Disponível na internet: <https://uvagpclass.wordpress.com/2017/06/04/analise-swt/>
- (5) AGENCY, European Medicines - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module VII – Periodic safety update report (Rev 1)**. 2013. [Consultado a 21 de agosto de 2016]. Disponível na internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/04/WC500142468.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf)

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

*Farmácia Moderna*



*Estágio orientado pela Dr.ª Raquel Videira, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*

## **NOTA INTRODUTÓRIA**

O farmacêutico é um agente de saúde pública, cujo papel tem vindo a revelar-se determinante nas últimas décadas. Tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros, a identificação de pessoas em risco, a detecção precoce de diversas doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis. Revelando-se crucial que o desempenho desta actividade seja rigoroso, responsável e dotado de competência e ética, a formação é indubitavelmente uma componente de grande peso.

Em Janeiro de 2017, iniciei o meu estágio em farmácia comunitária, uma das últimas e mais importantes etapas de acesso ao título de farmacêutica. Inserido no plano de estudos, este estágio é a ponte para a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação.

A minha opção para completar essa formação tão importante, recaiu sobre a Farmácia Moderna (FM) de São Miguel, na Guarda. Para além de se localizar na minha zona residencial, dispunha também boas referências por parte de estagiários anteriores, afigurando-se, por isso, uma óptima e acertada escolha. Aberta há 53 anos, está, desde 2007, integrada no grupo Videira Lopes Saúde, que inclui mais três farmácias na Beira Alta. A equipa é constituída por doze pessoas, seis farmacêuticos e seis técnicos.

O *focus* deste relatório será a análise SWOT retrospectiva desta experiência. Exponho os aspectos que considero terem sido positivos e negativos ao longo do estágio e inerentes à Farmácia Moderna, tal como as oportunidades detectadas e as ameaças sentidas inerentes ao meio envolvente.

## **ANÁLISE SWOT**

### **I. STRENGTHS (FORÇAS)**

#### **I.1 Equipa Técnica**

Este ambiente de excelência constitui um ponto forte do meu estágio pois deu-me o à-vontade necessário, principalmente no atendimento aos utentes, e criou um espaço de aprendizagem enorme e muito motivador. A equipa de trabalho é muito importante, pois constitui o alicerce dos conhecimentos que iremos adquirir ao longo do estágio – sem ela, a estrutura mostra-se frágil e passível de ruir.

## **I.2 Localização e horário da farmácia**

Localizada numa área periférica da cidade, e maioritariamente residencial, a FM tem o perfil de uma farmácia de bairro.

Os utentes eram, por isso, na sua grande maioria, clientes habituais, o que permitiu um acompanhamento de perto de inúmeras situações. Por outro lado, apesar de o público não se resumir a população envelhecida e polimedicada, este sector marca uma presença significativa no quadro de utentes habituais.

Além disso, próximo da FM, existia uma extensão do centro de saúde local, permitindo também uma grande afluência de população proveniente das zonas rurais, ou utentes passageiros e ocasionais, que ali se deslocavam após as consultas no centro de saúde.

A farmácia assegura grande disponibilidade de atendimento, funcionando das 8h30h às 22h00. Foi incentivada a realizar diferentes horários, inclusive fins-de-semana, pois o tipo de atendimento é diferente, contactando preferencialmente com situações de urgência.

Esta variabilidade de faixas etárias e extractos socioeconómicos é um ponto forte do meu estágio, na medida em que me permitiu contactar com casos clínicos muito diferentes e me obrigou a uma adaptação do discurso e da abordagem, consoante o carácter particular do utente com que era confrontada.

## **I.3 Diversidade das funções executadas**

Um dos pontos fortes do meu estágio foi, também, a oportunidade de desempenhar a grande variedade de tarefas que a gestão de uma farmácia implica, dotando-me assim de uma visão integrada de todo o papel do farmacêutico.

Sendo assim, o meu estágio na FM foi dividido em duas partes: no primeiro mês centrou-se em tarefas de *backoffice*, passando depois a focar-se na dispensa de medicamentos.

A primeira parte possibilitou um maior conhecimento e percepção do que acontece numa farmácia e do que é necessário para que funcione diariamente. Essas tarefas consistiram na:

(I) Realização, conferência e recepção de encomendas, que permitiu entender a racionalidade deste processo, conhecer os produtos e as suas dinâmicas, bem como a dinâmica da farmácia, conhecer fornecedores, preços e margens de lucro;

(2) Arrumação dos produtos farmacêuticos, crucial para a sua conservação, permitiu entender como estava organizada a farmácia, conhecer os medicamentos e associar os nomes comerciais aos princípios activos;

(3) Gestão de *stocks* e prazos de validade, que permitiu perceber a importância da rotatividade dos produtos e o seu impacto na viabilidade económica da farmácia, além da necessidade de evitar a ruptura de *stock*; e

(4) Revisão e conferência do receituário, que me ajudou a familiarizar com as receitas, tanto manuais como electrónicas, com os organismos de participação e alertou-me para possíveis irregularidades e erros aquando do atendimento.

A segunda parte foi um processo progressivo. Como a farmácia está organizada em grupos de trabalho, a cargo de dois ou três elementos, recebi uma formação dos produtos de cada grupo: (i) puericultura, geriatria, nutrição clínica e dietética; (ii) ortopedia, primeiros socorros, tratamento de feridas e veterinária; (iii) homeopatia, fitoterapia, MNSRM e suplementação; (iv) dermocosmética, sexualidade, higiene e buco-dentários;

Ao mesmo tempo, comecei a acompanhar cada um dos elementos no atendimento ao balcão, a fim de perceber quais as questões a colocar ao utente, abordagens que deveria utilizar no diálogo com este e ganhar a confiança necessária para, de seguida, eu própria aplicar os meus conhecimentos.

A dispensa de medicamentos foi, sem dúvida, o maior desafio do estágio, dificuldade essa que se foi desvanecendo com a prática.

#### **I.4 Forte incentivo ao atendimento e à prática clínica**

Como referido no ponto anterior, o atendimento ao balcão foi a maior dificuldade encontrada, tanto pela inexperiência como pela insegurança, pressão e medo de errar, pondo em causa a saúde do utente.

É de salientar a ajuda prestada pela equipa que, a todo o momento, me incentivava nesta prática e se mantinha por perto para esclarecer qualquer indecisão.

Além disso, o exercício clínico aquando do atendimento era também bastante valorizado. A farmácia não pode ser encarada como um local de 'venda' de medicamentos. Cabe ao farmacêutico questionar, interpretar os sinais e os sintomas, avaliar a pertinência da terapêutica prescrita e identificar possíveis interações. Por vezes, a venda cruzada pode ser pertinente para o utente complementando a terapia instituída, não tendo em vista apenas o lucro.

Este forte incentivo à prática clínica, e não apenas à dispensa de medicamentos, constituiu um ponto forte de aprendizagem enquanto estagiária.

Como exemplo, considere-se uma utente jovem que se dirigiu à FM com o intuito de adquirir um antibiótico e queixando-se de uma possível infecção urinária. Após uma série de questões, consegui compreender que se tratava de uma situação recorrente há uns meses. Após execução do Combur Test® confirmou-se a infecção. Aconselhei, então, à utente, que consultasse o seu médico e fizesse um suplemento de arando vermelho (Cysteclean®) cujas proantocianidinas ajudariam a controlar e prevenir futuras infecções.

### **1.5 Tolerância ao erro**

Para além da prontidão no esclarecimento das minhas dúvidas, qualquer erro cometido era-me explicado. Era inclusive incentivada a resolvê-lo ou a repetir o procedimento a fim de que houvesse, efectivamente, aprendizagem.

Esta compreensão por parte da equipa constitui um aspecto positivo do meu estágio de elevado carácter pedagógico.

### **1.6 Serviços e cuidados farmacêuticos**

Como referido no Código Deontológico da OF, “o exercício da actividade farmacêutica tem como objectivo essencial a pessoa do doente; a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral”. (1)

Seguindo este princípio, além da dispensa do medicamento, a FM oferece: (1) aconselhamento em áreas como a puericultura, ortopedia, dermocosmética, nutrição clínica, entre outras; (2) serviços farmacêuticos como podologia, tratamento de feridas, medicina tradicional chinesa e nutrição; (3) administração de injectáveis; e (4) determinação de parâmetros bioquímicos como o colesterol total, a glicémia, a pressão arterial, o INR e o ácido úrico.

A panóplia de serviços farmacêuticos prestados, principalmente relativos a (1) e (2), constituiu um ponto forte do estágio, pois adquiri conhecimentos em áreas de actuação variadas e pouco exploradas no MICEF.

A dermocosmética foi a categoria de produtos em que senti mais dificuldade de me familiarizar e de aconselhar. No final do estágio, notei uma diferença bastante significativa nas minhas competências nessa área.

Além do mais, as tarefas desempenhadas no âmbito de (3) e (4) permitiram um contacto mais íntimo e interventivo com o utente. Ao serem efectuadas num gabinete próprio, através destas medições, era possível perceber se a medicação estava a ser tomada correctamente, alertar para a importância da *compliance* terapêutica e aconselhar algumas medidas não farmacológicas como suplemento da terapêutica já instituída.

De notar que, no decorrer destas medições, tive a oportunidade de detectar a patologia de Diabetes a um utente, situação que me demonstrou a mais-valia destes serviços.

### **1.7 Aconselhamento em Homeopatia**

Ainda que seja uma área controversa, as terapêuticas homeopáticas são cada vez mais procuradas, prescritas e aconselhadas em situações de menor gravidade ou como terapias alternativas.

A disponibilidade destes produtos e a presença de uma farmacêutica com uma pós-graduação nesta área na FM contribuiu como um ponto forte do meu estágio. Já que tinha um total desconhecimento dessa área terapêutica, foi-me possível conhecer estes produtos, as diferentes diluições em que são formulados, assim como as indicações terapêuticas de cada um. Como exemplo prático, consideremos o uso de Apis, 5 grânulos, 15ch, de 15 em 15 minutos, numa situação de picada de abelha.

### **1.8 Sensibilização para o uso racional de antibióticos e benzodiazepinas**

As farmácias facilitam, frequentemente, a cedência de MSRM sem a apresentação da respectiva receita. No caso de medicação crónica ou de baixo risco no seu uso, a FM procedia a essa cedência, na condição de se verificar aconselhamento prévio do médico. Aplicava-se uma política mais restritiva especialmente em relação aos antibióticos, benzodiazepinas e psicotrópicos.

No caso destes últimos, a dispensa sem prescrição era absolutamente proibida, e inclusivamente restringida a estagiários, mesmo com prescrição.

Em casos de infecções dentárias ou tratamentos veterinários, verificava-se, muitas vezes, aconselhamento médico sem prescrição. Nestas situações, na FM, dispensávamos o antibiótico após contactar e acordar com o médico, fazendo o registo num formulário próprio e em anexo.

Relativamente a infecções urinárias sem diagnóstico prévio do médico, outra abordagem era utilizada. Após identificação dos sintomas, realizava-se o Combur Test® para



confirmar se existia, de facto, infecção. Numa amostra de urina da utente, mergulhava-se uma tira onde se analisava a presença de resíduos de leucócitos, hemoglobina, eritrócitos e nitratos. Caso o teste confirmasse a infecção, cedíamos um antibiótico adequado e preenchíamos o respectivo formulário.

As benzodiazepinas eram cedidas, unicamente, a utentes que apresentassem registo prévio dessa dispensa com prescrição na FM. Pedia-se também ao utente que apresentasse nova prescrição relativamente a essas embalagens cedidas(máximo de duas) assim que possível.

Estes procedimentos constituíram um ponto forte do meu estágio, na medida em que me sensibilizaram para a importância de um controlo exigente da cedência destes medicamentos, na salvaguarda da saúde pública.

## **2. WEAKNESSES (FRAQUEZAS)**

### **2.1 Dificil acesso a certas formações**

O facto da FM se localizar no interior do país, limitava o acesso a algumas actividades formativas promovidas por certas entidades ou laboratórios nas grandes cidades. Apesar de ter tido algumas delas na própria farmácia, limitavam-se a pequenas apresentações ou demonstrações de curto intervalo de tempo e bastante sucintas.

Considero que estas formações teriam sido importantes para um maior conhecimento das marcas e um aconselhamento mais direccionado de certos produtos.

## **3. OPPORTUNITIES (OPORTUNIDADES)**

### **3.1 Promoção de estágios e prática contextualizada**

Sem dúvida que a Faculdade de Farmácia deveria integrar estágios curriculares obrigatórios em farmácia comunitária, não só no último ano de curso, mas também em anos anteriores. Seria uma mais-valia iniciar o contacto com esta realidade e pôr os conhecimentos em prática, o mais cedo possível e o maior número de vezes possível.

No decorrer da minha experiência *Erasmus*, na *Université Catholique de Louvain*, a unidade curricular de farmacoterapia, incluía uma aula prática semanal em que grupos de alunos simulavam casos práticos utente-farmacêutico. Estas aulas contribuía para fomentar o à-vontade no diálogo com o utente e entender a importância da adequação do discurso. Penso que iniciativas semelhantes deveriam ser adoptadas pela Faculdade aproveitando a Unidade Prática de Farmácia já existente.

### **3.2 Revisão, reconciliação terapêutica e exercício físico**

Durante os quatro meses de estágio na FM, foram vários os casos de erros terapêuticos que pude detectar, tanto a nível de posologias, troca de medicação, falta de compreensão da terapêutica ou até de *non-compliance*. Na minha opinião, seria de toda a conveniência que as farmácias apostassem na revisão e reconciliação terapêutica dos utentes como um serviço adicional prestado.

Seria não só uma forma de aproximação da farmácia ao cliente, como também de melhorar a sua saúde, eficácia terapêutica, satisfação e fidelização.

Segundo informação recente, a ANF está já a preparar um novo serviço com fisiologistas, de maneira a poderem fazer prescrição de exercício físico individualizada, tendo em conta as condições clínicas do utente em causa. Sabendo o impacto que esta actividade tem na melhoria da saúde em geral, e em algumas patologias específicas, parece-me uma óptima iniciativa. (2)

## **4. THREATS (AMEAÇAS)**

### **4.1 Descredibilização de estagiários**

A falta de confiança dos utentes nos estagiários, genericamente falando, foi uma ameaça denotada ao longo do estágio. A população idosa, principalmente, ficava reticente e duvidosa e chegava, por vezes, a recusava-se ser atendida por uma “cara nova”, tanto pela falta de confiança nos conhecimentos dos estagiários como pela impaciência na demora de alguns atendimentos.

### **4.2 Publicidade**

A extensa publicidade aos MNSRM nos mais variados meios de comunicação social, constitui uma ameaça ao trabalho do farmacêutico, uma vez que o utente é manipulado e dirige-se à farmácia com uma ideia fixa daquilo que pretende. Muitas vezes, é difícil explicar-lhes que dado produto não é o mais aconselhado para o seu problema e que a ideia pré-feita que trazem está errada. A publicidade pode, assim, afectar a confiança dos utentes nos farmacêuticos, principalmente se se tratar de um estagiário, como referenciado no ponto anterior.

### 4.3 Falhas de formação em dadas áreas

Apesar de o MICF ter uma componente teórica bastante completa e diversificada, existem algumas falhas ao nível de certas unidades curriculares, como dermocosmética, nutrição, puericultura, veterinária e gestão farmacêutica. A formação que temos ainda é bastante teórica e, em alguns casos, insuficiente, não nos dotando das capacidades necessárias de entendimento e aconselhamento destes produtos. Por exemplo, nada sabemos sobre alimentação infantil, necessidades nutricionais específicas, não compreendemos o funcionamento do SNS e nunca fomos abordados sobre quais os sistemas de comparticipação do medicamento.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Saio da FM com a sensação de que foi uma excelente escolha como local de estágio.

Em suma, proporcionou-me uma visão muito interessante e enriquecedora de como é ser farmacêutica, preparando-me bastante bem como futura trabalhadora. Na verdade, até então, a farmácia comunitária não despertava grande interesse para mim. No entanto, vejo-me agora a realizar a minha carreira neste âmbito. De notar que toda a equipa inestimável da FM teve um papel preponderante nesta mudança de opinião.

Durante o estágio, apercebi-me da importância desta componente prática, que deve ser ainda mais incentivada e explorada a nível curricular.

### Referências bibliográficas

- (1) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. [s.d.] 9.
- (2) NOTÍCIAS, Diário - **Farmácias estão a preparar serviço para prescrever exercício físico personalizado**. 7 de setembro de 2017. [Acedido a 10 de Setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.dn.pt/lusa/interior/farmacias-estao-a-preparar-servico-para-prescrever-exercicio-fisico-personalizado-8753529.html>



# Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality by Design*

*Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Dr. Francisco Veiga e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*

## RESUMO

*Quality by Design* (QbD) afigura-se como uma nova abordagem ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos de qualidade.

Implementar o QbD significa fazer o *design* e desenvolver formulações e processos de fabrico que garantam atingir objectivos predefinidos de qualidade do produto.

A presente dissertação tem como objectivo clarificar, em contexto farmacêutico, o que é o QbD e as suas metas, as etapas que levam à sua implementação e as ferramentas de que dispõe.

Apesar dos benefícios da sua aplicação, a indústria farmacêutica e as agências reguladoras ainda não o conseguiram fazer amplamente, havendo ainda muitos desafios até à completa harmonização.

**Palavras-chave:** *Quality by Design*, Qualidade, *Design Space*, Avaliação de risco, Perfil de Qualidade do Produto Final, Atributos Críticos de Qualidade

## ABSTRACT

*Quality by Design* (QbD) appears as a new approach to the development of quality pharmaceutical products.

Implementing QbD means designing and developing formulations and manufacturing processes that ensure that predefined product quality objectives are met.

The present dissertation aims to clarify, in a pharmaceutical context, what is the QbD and its goals, the steps that lead to its implementation and the tools at its disposal.

Despite the benefits of its implementation, the pharmaceutical industry and regulatory agencies have not been able to do it widely, and there are still many challenges until they can achieve total harmonization.

**Key words:** *Quality by Design*, Quality, *Design Space*, Risk assessment, Quality Target Product Profile, Critical Quality Attributes

## I. INTRODUÇÃO

A qualidade dos produtos farmacêuticos tornou-se uma das prioridades das indústrias e das autoridades competentes. No interesse da saúde pública, é fundamental a implementação de um sistema de garantia de qualidade que promova e assegure a qualidade dos medicamentos em todo o mundo. Além disso, na actual era de competição, a incapacidade de atingir este propósito exclui massivamente uma indústria do mercado. (1)

A protecção da saúde pública tem levado ao estabelecimento de mecanismos que garantam que o fabrico de medicamentos seja realizado de acordo com boas práticas, complementando o sistema de protecção da segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos que é garantido pelo sistema AIM de medicamentos. (2)

A OMS considera que a adequada regulação do sector farmacêutico pode contribuir para o aumento do acesso dos pacientes a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, além de reforçar a confiança dos cidadãos no sistema de saúde como um todo e criar condições estáveis para a comercialização de medicamentos. (1) Tendo em conta a importância do controlo deste mercado para a protecção da saúde individual e colectiva, a indústria farmacêutica é extremamente controlada e regida por entidades reguladoras competentes. Destacam-se a FDA nos EUA, a EMA nos 28 estados membros da UE e a PMDA no Japão.

O *Quality by Design* (QbD) surgiu, então, como um novo paradigma para ajudar, tanto as autoridades reguladoras como as indústrias, no desenvolvimento e fabrico de produtos farmacêuticos de qualidade. (3) «A qualidade não deve ser testada nos produtos, ela deve ser construída pelo *design*», é o princípio fundamental do QbD. A maioria das falhas de qualidade, relaciona-se com a forma como o design do produto é efectuado. (4)

Assiste-se, portanto, a uma progressiva substituição do *Quality by Testing* (QbT) pelo QbD, abordagem emergente que fornece às indústrias farmacêuticas inúmeras vantagens diferenciadoras e competitivas. (5)

Deste modo, a presente dissertação começa por contextualizar e clarificar, em contexto farmacêutico, como o conceito de qualidade evoluiu até ao QbD.

Posto isto, descrevem-se cinco etapas de aplicação do QbD através do paralelismo com uma situação em contexto comum. Ao longo dessas etapas descrevem-se os objectivos do QbD, detalham-se os seus elementos e ferramentas, explica-se a sua importância no desenvolvimento de produtos com qualidade e propõem-se alguns aspectos metodológicos a serem postos em prática. Por fim, apresentam-se as vantagens e desafios inerentes à implementação do QbD por parte das indústrias e agências reguladoras, bem como alguns programas onde se comprova a implementação do mesmo.

## 2. EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE QUALIDADE

Introduzido e desenvolvido há algumas décadas atrás, o conceito de qualidade foi paulatinamente evoluindo até à visão holística actual apresentada pela ICH Q9: *grau com que um conjunto de propriedades inerentes a um produto, sistema ou processo satisfaz os requisitos.* (6) Numa fase inicial, a qualidade limitava-se à inspecção do produto. Mais tarde, complementada com o conceito de controlo sistemático e estatístico, o conceito evolui e consolidou-se naquilo que é designado por «controlo total de qualidade» (*Total Quality Control*). Desenvolveu-se, assim, uma nova definição de garantia de qualidade onde a documentação constitui um aspecto estrutural. Igualmente, surgiram padrões internacionais como as normas ISO 9000 que alargaram a qualidade a todos os níveis de uma empresa focando-se sobretudo no cliente e nos processos. (7)

Sobre esta base, surgiu a «gestão total da qualidade» (*Total Quality Management*) que procurava satisfazer o consumidor através do melhoramento contínuo. Por sua vez, em 1992, Joseph Juran postula a trilogia do planeamento, controlo e melhoria da qualidade, afirmando que os desvios estão relacionados com a forma como a qualidade é concebida desde o princípio, ou seja, desde o seu *design*. Para Juran, a qualidade pode ser definida segundo dois contextos: (i) segundo uma óptica de resultados, consiste nas características do produto que satisfazem as necessidades do cliente e geram lucros; (ii) de acordo com uma óptica de custos, é a ausência de defeitos ou erros de fabrico. (7)

Na prática, o *Total Quality Management* evidenciou a necessidade de trabalhar desde a base da compreensão e da experiência associada ao produto e ao processo de fabrico, o que, na actualidade, se conhece como «gestão do conhecimento» e «gestão de risco», sendo estes os fundamentos do QbD. (7)

Em 2004, Janeth Woodcock (directora do centro de investigação e avaliação de medicamentos da FDA) definiu a qualidade farmacêutica como um produto livre de contaminação e que de forma reprodutiva atinge os benefícios terapêuticos sugeridos ao consumidor. (4)

## 3. A GÉNESE DO QUALITY BY DESIGN

Em 2000, o processo de fabrico de medicamentos e revisão pela FDA encontrava-se desadequado. A maioria das indústrias farmacêuticas hesitava na implementação de novas tecnologias e dava pouco ênfase ao fabrico e respectivos problemas, apesar da grande quantidade de desperdício resultante de falhas nesta etapa. A informação partilhada com a

FDA era maioritariamente empírica e parecia haver uma incapacidade em prever efeitos de *scale-up* do produto final, assim como para analisar e perceber a causa principal das falhas. (3)

Além disso, a indústria que se globalizava cada vez mais e as diferenças regionais ao nível da regulamentação, aumentaram a burocracia necessária para a submissão dos produtos farmacêuticos. A FDA reconheceu serem necessários controlos adicionais nos processos de fabrico, a fim de assegurar decisões regulamentares eficientes e mais direccionadas. Como resultado deste ambiente regulamentar mais estrito, houve um drástico aumento do número de informação suplementar de fabrico nas aplicações dos produtos. Os dados requeridos baseavam-se essencialmente na química, negligenciando outros aspectos importantes, como a engenharia e o desenvolvimento do produto.

Apesar de estas mudanças fomentarem a segurança na qualidade, acrescentaram demasiados requisitos que aumentaram o tempo de revisão. (3)

A fim de dar suporte a esta evolução, em 2002, a FDA publicou as *GMPs do século XXI*. O objectivo principal destas *guidelines* passava por responsabilizar as indústrias e modernizar a regulamentação do fabrico e da qualidade dos produtos farmacêuticos. Como resultado desta iniciativa, em 2004, o QbD foi introduzido no programa piloto de revisão de CMC. (8)

Pouco depois, a FDA publicou um documento guia PAT- a *Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance* - que discutia muitos dos princípios do QbD. (3)

A colaboração com outras organizações de saúde e de regulamentação tem sido uma parte vital nos esforços de modernização. A FDA tem participado em vários grupos de trabalho dentro da ICH para desenvolver *guidelines* que assegurem que os processos regulatórios sejam mais eficientes e uniformes entre as três indústrias farmacêuticas da Europa, USA e Japão. Entre essas *guidelines*, destacam-se as seguintes:

- *Q8 Pharmaceutical Development* e *Q9 Quality Risk Management*, que apresentam abordagens baseadas no conhecimento e no risco para desenvolver produtos farmacêuticos com a qualidade desejada;
- *Q10 Pharmaceutical Quality System*, que apresenta um modelo para um sistema de qualidade efectivo; e
- *Q11 Development and Manufacture of Drug Substances*, o documento de síntese mais recente e completo, o qual contém já os conceitos de validação e verificação contínua ao longo do ciclo de vida.



#### **4. QUALITY BY TESTING**

Pelo actual sistema de QbT a qualidade das matérias-primas e do produto final é monitorizada por teste. Apenas no caso de os resultados cumprirem as especificações propostas pelo fabricante e aprovadas pela FDA é que as substâncias são utilizadas no fabrico dos produtos ou os produtos são lançados no mercado. Caso isso não aconteça, os produtos são descartados. Normalmente, as razões que estão na origem das falhas não são bem identificadas devido ao diminuto entendimento do processo.

Tendo em conta a incerteza relativamente a saber se estas especificações são suficientes para assegurar a qualidade, o processo de fabrico é também estritamente controlado. Qualquer alteração pode necessitar aprovação adicional da FDA.

Sabendo que apenas um pequeno número de lotes representativos entre vários milhões é testado, espera-se que os fabricantes conduzam vários testes *in-process*. Como não é permitido fazer alterações aos parâmetros de operação especificados no *batch record*, ou outras alterações no processo sem autorização prévia, a FDA tem sido sobrecarregada com um grande número de aplicações suplementares de CMC. (3)

A combinação do uso de um processo de fabrico bem estabelecido, e por isso inflexível, e a execução exaustiva de testes assegura, assim, a qualidade pelo método tradicional. A variabilidade limitada, a inadequada identificação e classificação da criticidade dos parâmetros de processo, bem como a prudência pela parte dos reguladores conduzem a especificações inflexíveis, que proíbem a libertação de produtos que possam eventualmente ter performance clínica aceitável. (8)

Segundo o sistema de avaliação regulamentar tradicional, todos os produtos são tidos como equivalentes, não se considerando o risco para o consumidor. Como resultado, despende-se demasiado tempo na revisão de produtos de baixo risco e, principalmente, esgotam-se recursos necessários à revisão dos de elevado risco. Além disso, toda a informação de CMC que integra as aplicações é avaliada segundo os mesmos critérios sem diferenciação de criticidade. (8)

#### **5. EM QUE CONSISTE O QUALITY BY DESIGN**

O QbD tornou-se a resposta para auxiliar tanto a indústria como a FDA. O interesse por esta abordagem surgiu do reconhecimento de que um elevado número de testes não aumenta a qualidade final. Segundo este conceito, a qualidade não deve ser testada nos produtos, ela deve ser construída pelo *design*. (4)

Como mencionado na ICH Q8 (R2), o QbD a nível farmacêutico, é uma abordagem sistemática que parte de objectivos bem definidos e enfatiza a compreensão do produto e do processo, e bem assim o controlo baseado em dados científicos sólidos e na gestão do risco. Isto é, fazer o *design* e desenvolver formulações e processos de fabrico que garantam atingir objectivos predefinidos de qualidade do produto. (9)

É necessário identificar as características ditas críticas para a qualidade segundo a perspectiva do paciente, traduzi-las em atributos que o produto final deve possuir, e estabelecer como é que os parâmetros de processo críticos podem variar para, de forma sistemática, produzirem o dado produto com as características desejadas. (5)

De maneira a estabelecer esta correlação entre a formulação, as variáveis de processo e as características do produto, as fontes de variabilidade são identificadas. Este conhecimento é depois usado para implementar um processo de fabrico robusto e flexível que consiga produzir um produto consistente ao longo do tempo. O QbD inter-relaciona assim dois conceitos de gestão fundamentais: gestão de risco e gestão de conhecimento. (7)

Esta abordagem da qualidade foca-se pois, na performance do produto.

Posto isto, os objectivos do QbD incluem:

- Alcançar as especificações pretendidas de qualidade do produto, que se baseiam na performance clínica;
- Melhorar a compreensão, o *design* e o controlo do processo e do produto, reduzindo a variabilidade: atingir este objectivo requer robustez;
- Promover a eficiência do processo de fabrico;
- Entender as causas de erros e gerir as mudanças pós-aprovação. (4)

É possível implementar o QbD maioritariamente em cinco passos:

- 5.1. Identificação dos objectivos de qualidade do produto
- 5.2. Estabelecimento de requerimentos
- 5.3. Elaboração do *design* do processo e do produto
- 5.4. Articulação do processo
- 5.5. Consolidação da qualidade desde o *design* e melhoramento contínuo

De seguida, apresentam-se em detalhe os princípios e as ferramentas mais importantes de cada uma destas etapas, empregando um exemplo prático de um desporto como o golfe.<sup>1</sup> (5)

## 5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS OBJECTIVOS DE QUALIDADE DO PRODUTO

De acordo com a definição já enunciada, o primeiro passo do QbD consiste em definir objectivos, de forma o mais completa e científica possível, tendo em vista as necessidades efectivas do paciente.

Como exemplo prático, suponha-se que o fabricante do medicamento se compara a um jogador de golfe. O objectivo, neste caso, serão os buracos para os quais o golfista deve direccionar a tacada. Além de se encontrarem a uma distância considerável, são bastante pequenos e difíceis de localizar em todo o campo. O golfista desconhece o efeito do vento, do ângulo e da força da tacada. Tampouco escolheu o seu taco segundo as características óptimas que permitem dar força e precisão ao lance. Tem problemas visuais pelo que lhe é difícil perceber se as bolas completam os buracos. Não se recorda das técnicas que emprega nem da sua eficácia, limitando-se a observar quantas vezes se aproximou do buraco/objectivo de uma forma quase aleatória. Tenta aperfeiçoar o seu procedimento ao repetir constantemente as tacadas. É assim que o golfista joga sobre uma tática de QbT.

Cansado de falhar, procura melhorar a sua performance através do QbD. Num mapa do campo, observa a localização dos buracos - objectivo/ necessidades do cliente - e as dimensões do campo, isto é, os limites até onde é aceitável arremessar as bolas. Igualmente, adquire alguns livros de golfe, estuda os regulamentos e começa a analisar o que fez até ao momento. (7)

Na indústria farmacêutica, em termos de QbD, o que se faz é o seguinte:

**A.** Definir o objectivo, isto é o perfil de qualidade do produto final (*Quality Target Product Profile – QTPP*). Trata-se do sumário prospectivo das características de qualidade que o produto deve possuir, para que, de forma reprodutiva ofereça os benefícios terapêuticos desejados e, por consequência, garanta segurança e eficácia. (4)

Este sumário define-se a partir das necessidades do paciente e dos requisitos regulamentares a cumprir. (4)

---

<sup>1</sup> Parto do exemplo oportunamente apresentado por Oscar Aponte; Bebiana Díaz; Claudia Huertas, no seu artigo *La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para a industria farmacéutica*, pela expressividade e clareza que o mesmo apresenta para a compreensão do raciocínio exposto.

O QTPP auxilia o planeamento com o fim em mente: juntamente com outra informação proveniente da literatura científica e da farmacopeia, pode ser usado para definir as especificações do produto, mesmo antes de este ser desenvolvido. Predefinir especificações tornam o produto e o *design* do processo e desenvolvimento mais objectivo e eficiente.

São exemplos de factores a ter em consideração: o uso pretendido em ambiente clínico, a via de administração, a forma farmacêutica, o sistema de administração, a dosagem, o sistema de fecho do recipiente, os atributos que afectam as características farmacocinéticas (dissolução, desempenho aerodinâmico), os critérios de qualidade como esterilidade, a pureza, a estabilidade e libertação do medicamento. (4; 5)

O QTPP deve apenas incluir informação relevante do desempenho para o paciente. Se o tamanho das partículas é crítico para a dissolução de um produto sólido, então, a dissolução fará parte do QTPP. (5)

**B.** Gerir o conhecimento, reunindo informação existente e relevante acerca da formulação, do processo de fabrico e de todas as suas operações unitárias, variáveis de actuação e especificações de qualidade de forma a criar um espaço de conhecimento. Através da gestão de risco, avaliar as falhas de conhecimento (*gaps*) em termos de riscos potenciais sobre o QTPP e priorizar lacunas de conhecimento para posterior investigação. (7)

## 5.2 ESTABELECIMENTO DE REQUERIMENTOS

Agora, o golfista compreende que não é necessário atingir exactamente o buraco e que alguns deles são mais críticos do que outros. Por essa razão, dá prioridade aos alvos com maior pontuação e idealiza até onde podem ir as bolas, maximizando a sua pontuação com uma menor quantidade de tacadas. Também começa a preocupar-se com o material e a forma dos tacos. Identifica os factores que afectam o seu desempenho como a velocidade e direcção do vento, a força e o ângulo da tacada, a tensão muscular, entre outros, e analisa o risco de negligenciar cada um deles. Adicionalmente, estuda cada uma das exigências do regulamento do jogo com o propósito de as ter presentes na prática. (7)

Em termos de QbD o que se realiza entende-se da seguinte maneira:

**A.** Determinar os atributos críticos de qualidade (*Critical Quality Attribute – CQA*) definidos como as propriedades físicas, químicas, biológicas e microbiológicas que devem estar dentro de um limite ou intervalo adequado, de forma a garantir a qualidade desejada

do produto. Referem-se normalmente ao produto acabado, mas também à substância activa, matérias-primas e produtos intermédios. (1)

Os CQAs de formas orais sólidas são, tipicamente, os aspectos que afectam a pureza do produto, dose, libertação e estabilidade. Para outros sistemas de libertação, os CQAs podem incluir aspectos específicos como o desempenho aerodinâmico para produtos de inalação, esterilidade para produtos parentéricos, propriedades de adesão para sistemas transdérmicos. Para substâncias activas, matérias-primas e produtos intermédios, os CQAs incluem as características que afectam as CQAs do produto, como por exemplo a distribuição das partículas, a dissolução, a densidade aparente, os limites microbiológicos, características físicas, entre outros. (9)

Os potenciais CQAs do produto, resultantes do QTPP e/ou do conhecimento prévio, são usados para orientar o desenvolvimento do produto e do processo. Através da gestão de risco, a lista de CQAs pode ser categorizada ou modificada e atributos podem ser incluídos ou excluídos à medida que o conhecimento do produto e a compreensão do processo aumentam. (7)

**B.** Identificar os parâmetros críticos do processo (*Critical Process Parameter – CPP*), isto é, os parâmetros de processo cuja variabilidade têm impacto nos CQAs e que, portanto, devem ser monitorizados ou controlados para garantir que o processo tem a qualidade desejada. (7)

## **Avaliação de risco**

### **Ligação entre os atributos do material e parâmetros de processo aos CQAs do produto**

Na ICH Q9, o risco é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência de danos e a gravidade desse dano. (6) O fabrico e o uso de um medicamento, incluindo os seus componentes implicam, necessariamente, um certo nível de risco.

A avaliação de risco é um processo sistemático que apoia uma decisão de risco. Como tal, o objectivo-chave da avaliação de risco é identificar as ameaças e analisar e avaliar os riscos associados com a exposição a essas ameaças. (6)

No contexto do QbD, o objectivo é identificar e classificar os atributos e parâmetros (por exemplo, o processo, os equipamentos e os materiais utilizados) que afectam as CQAs do produto farmacêutico, através do conhecimento prévio e de dados experimentais. O resultado é uma lista de CQAs ordenada por importância. (5)

A gestão de risco é normalmente executada nas etapas iniciais do desenvolvimento farmacêutico e repetida, ao longo do processo, à medida que mais informação se torna disponível e mais conhecimento é adquirido. (6)

A lista inicial de potenciais parâmetros pode ser bastante extensa, podendo também ser modificada e aperfeiçoada por estudos adicionais (por exemplo, através do planeamento factorial ou modelos matemáticos) enquanto o desenvolvimento continua.

Na prática, a análise de risco procura responder a quatro perguntas fundamentais:

- (1) O que pode correr mal?
  - (2) Qual a probabilidade de que corra mal?
  - (3) Se corre mal, qual o impacto e a sua gravidade?
  - (4) A falha é possível de detectar?
- (6)

Assim, o grau de risco é avaliado tendo em conta a probabilidade de ocorrência de uma falha, a capacidade de detectá-la e de impedir um potencial dano para o produto ou paciente ou o incumprimento de uma exigência regulamentar.

De notar que a avaliação do risco (a sua identificação, análise e avaliação) é apenas uma etapa da gestão do risco, juntamente com o controlo, a comunicação e a revisão. Sendo identificado um risco significativo, é desejável a sua eliminação. Na maioria dos casos, é difícil fazê-lo na totalidade, havendo sempre um risco residual que deve ser aceite e controlado para evitar que se converta numa fonte de variação significativa da qualidade do produto. (11) Se se encontra um risco inaceitável, selecciona-se um novo *design* para o produto ou processo.

A indústria farmacêutica e as entidades reguladoras podem avaliar e gerir o risco através de reconhecidas ferramentas. Alguns exemplos são: os fluxogramas, as *check sheets*, a *Failure Mode Effects and Criticality Analysis* (FMECA); o *Failure Mode and Effets Analysis* (FMEA); o *Fault tree Analysis* (FTA); o *Hazard Operability Analysis* (HAZOP), o *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP). (6)

### 5.3 ELABORAÇÃO DO *DESIGN* DO PROCESSO E DO PRODUTO

Após estudar cuidadosamente os factores de êxito e de fracasso, é o momento de praticar os lances antes da verdadeira competição. O golfista experimenta diferentes técnicas, varia os factores identificados como críticos e observa como esta variação afecta os resultados. Assim, estabelece um conjunto de estratégias a aplicar em diversas situações garantindo eficiência e pontaria. Na sua mente define passo a passo a estratégia, ao passo que o seu treino permanente permitirá optimizá-la. (7)

Em termos de QbD, o que se faz é o seguinte:

- A. Estabelecer a relação entre os CQAs e as fontes de variabilidade na formulação;

- B. Seleccionar o processo de fabrico; detalhar as operações unitárias e estabelecer a ligação entre as variáveis de produção (*inputs*) e os produtos (*outputs*) em cada passo;
- C. Combinar a informação disponível criando o Design Space. (7)

### **Design Space**

O DS pode ser descrito em termos de intervalo de atributos do material ou parâmetros de processo, através de uma função dependente do tempo ou como um modelo multivariado. (11)

Segundo a definição da ICH Q8 (R2), o DS é a combinação multidimensional resultante da interacção entre as variáveis de produção (*input materials*) e os parâmetros de processo, que fornece um nível adequado de qualidade. Ou seja, é um espaço operacional, uma região robusta, que compreende todos os valores possíveis para as variáveis de produção de uma operação, onde o fabrico do produto final cumpre todas as especificações estabelecidas. (9)

Sendo assim, o conhecimento prévio e a avaliação de risco são usados para idealizar testes iniciais de investigação. Na prática, a aplicação de uma estratégia baseada no planeamento factorial (Design of Experiments, DoE) permite estabelecer a causalidade entre a variação dos diferentes parâmetros de processo e dos atributos dos materiais e o seu efeito sobre os CQAs do produto final, representando a sua ligação na forma de DS. Quando o conhecimento se torna explícito por meio do DoE gera-se um espaço de conhecimento e, quando se limita com os intervalos dos CQAs, define-se o DS. (5)

Existem diferentes modelos de DoE, entre eles, o Plackett-Burman, o Taguchi e o Box-Behnken. (1)

Uma etapa de granulação com impacto directo em vários CQAs e especificações, deve ser submetida a uma caracterização e análise profunda e ao estabelecimento de um DS de processo mais alargado. Pelo contrário, um processo de revestimento não funcional, robusto sem influência directa em nenhum CQA requer uma caracterização mais limitada do processo. (1)

Ao estabelecer o DS, é fundamental demonstrar que os parâmetros não incluídos, não são considerados críticos e, por isso, não influenciam significativamente os CQAs. Quando se demonstra que uma variável é *não interactiva*, podem estabelecer-se especificações sem limites. (10)

No momento de submeter uma autorização de introdução no mercado (AIM), o DS pode ser considerado como uma fotografia instantânea representativa do conhecimento do

processo. A definição do DS é uma forma de representar esse conhecimento. O DS vai progressivamente evoluindo, acompanhando a evolução do conhecimento durante a comercialização do produto. (9) É permitido fazer alterações nos parâmetros de processo, desde que dentro do DS aprovado. Alterações aí não compreendidas necessitam nova aprovação. (11)

O requerente pode escolher estabelecer DSs independentes para uma ou mais operações unitárias ou estabelecer um DS único que abranja múltiplas operações. (10) Enquanto um DS para cada operação é geralmente mais simples de desenvolver, um que abranja todo o processo pode oferecer mais flexibilidade operacional.

O DS pode ser desenvolvido a qualquer escala. Devem, no entanto, justificar-se os riscos potenciais na operação de scale-up. (9)

A representação na forma de DS é um elemento chave para a avaliação de riscos, para o estabelecimento da estratégia de controlo e para o Sistema de Qualidade Farmacêutica de uma indústria.

#### **5.4 ARTICULAÇÃO DO PROCESSO**

Finalmente, o golfista investe em desenvolver habilidades que lhe permitam determinar com maior precisão o comportamento das variáveis que afectam a eficácia dos seus lances e observa a evolução do seu desempenho. Adicionalmente, usa a sua experiência para reflectir e reconhecer qual o conhecimento aplicável e extrapolável a várias situações de jogo, de maneira a que consiga estar preparado para enfrentar diferentes cenários. (7)

Novamente pondo esta situação em termos de QbD:

- Padronizar o processo de fabrico, garantindo o cumprimento dos CQAs;
- Entender e assimilar a interacção do conhecimento adquirido para avaliar o impacto dos componentes da formulação e dos parâmetros de processo na qualidade;
- Estabelecer uma estratégia de controlo concebida para assegurar que um produto de qualidade desejada será produzido de forma consistente;
- Validar o processo, ou seja, garantir que o conhecimento adquirido durante o desenvolvimento do produto e do processo sustente, por si mesmo, as exigências da validação (*Continuous process verification – CPV*). (7)



### **Estratégia de controlo**

Os resultados da gestão de risco identificam os CQAs e os CPPs a incluir no DS e subsequentemente na estratégia de controlo. Esta última tem um papel fundamental em assegurar que os CQAs são cumpridos e, por isso, o QTPP. Além disso, o conhecimento do processo de fabrico e do produto permitem identificar as fontes de variabilidade a controlar em cada etapa, a sua consequente propagação e impacto nas propriedades do QTPP e permitem delinear estratégias de mitigação dos riscos anteriores. (7)

Essa estratégia inclui, entre outros, o controlo das especificações das matérias-primas, do produto, o controlo das operações unitárias com impacto no processo, testes in-process e respectivos critérios de aceitação.

Nesta etapa é habitual integrarem-se estratégias de tecnologia de análise em processo (Process Analytical Technology - PAT) para libertar o produto em tempo real e incrementar o nível de confiança na sua qualidade.

Tendo em conta que um dos objectivos do QbD é manter as operações dentro do DS, salvaguardando incertezas e evitando operar junto a condições limite (*edge of failure*), o PAT adquire especial relevância. Esta tecnologia analisa os atributos de qualidade durante as diferentes etapas de fabrico, permitindo realizar ajustes aos parâmetros do processo em tempo real, a fim de obter o perfil de produto desejado em cada etapa da transformação. Como tal, o PAT garante que o processo se mantém dentro do DS estabelecido. (7)

Geralmente os controlos realizados no fabrico farmacêutico classificam-se como: (1) *In-line* ou controlos que determinam o comportamento de uma propriedade durante o processo; (2) *Off-line* ou controlos realizados em laboratórios com amostras extraídas do processo; (3) *At-line* ou controle semi-automático realizado próximo ao processo; (4) *Online* ou controle automatizado, em tempo real na linha de produção e que, por isso, ajusta a variável resposta durante o processo. (7; 12)

Um sistema de produção que use o PAT pode integrar estes quatro tipos de controlos. Nos últimos anos, a implementação do PAT tem-se direccionado para o desenvolvimento do controlo on-line. Alguns exemplos de ferramentas utilizadas na indústria farmacêutica incluem: o infravermelho médio (MIR), o infravermelho próximo (NIR), a espectroscopia Raman e medições de microscopia confocal de reflectância (MCR) para a cristalização de princípios activos; a espectroscopia NIR, Raman e espectroscopia de fluorescência para a etapa de mistura; o NIR in-line para o conteúdo de humidade e medições at-line do tamanho dos grânulos em operações realizadas em leito fluidizado. (7)

Estas aplicações do PAT são mais eficientes a detectar falhas, suportam a libertação do produto em tempo real e minimizam os testes no produto final.

## **5.5 CONSOLIDAÇÃO DA QUALIDADE DESDE O DESIGN E MELHORAMENTO CONTÍNUO**

A experiência e a prática constante do golfista originam o reconhecimento, das suas habilidades e perícia. Ele torna-se uma referência para os outros. A sua autoridade na matéria permite-lhe ser treinador de novos talentos, ou documentar a sua trajectória num livro prático para aqueles também estejam interessados no golfe, estando sempre atento a novos desenvolvimentos da técnica e às tendências do desporto. (7)

Para conseguir o estabelecimento do QbD numa empresa é necessário realizar as seguintes actividades de forma transversal e durante todo o ciclo de vida do medicamento:

- Empregar ferramentas de gestão do conhecimento, permitindo o melhoramento contínuo através da experiência;
- Monitorização dos pontos críticos do processo de modo a corrigir desvios ainda durante o fabrico;
- Actualização permanente do *design* e do fabrico. (7)

A gestão do conhecimento é uma abordagem sistemática que permite adquirir, analisar, armazenar e disseminar informação relacionada com o produto, o processo e componentes do processo, desde o seu desenvolvimento até à sua comercialização. (13)

É importante ressaltar que todas as etapas associadas ao QbD convergem no desenvolvimento da estratégia de controlo, estabelecida de acordo com o nível de entendimento do processo. Tal estratégia evolui com a experiência no fabrico de maneira que pode ser modificada ou complementada com novos controlos. (7)

Encontrando-se o produto desenvolvido e transferido para a produção a escala industrial, nova informação é gerada, a qual implica novas avaliações de risco. É necessário, então, realizar revisões contínuas das avaliações de risco para demonstrar que a estratégia de controlo é adequada, baseando-se na história do produto. É necessário supervisionar adequadamente as mudanças do processo que não vão além de aprovação regulamentar. Como já referido mudanças justificadas podem ser feitas dentro do DS, pois não necessitam aprovação adicional. (7)

Posto isto, ressalta-se que o conceito de melhoramento contínuo está estreitamente ligado ao QbD e fortalece o conceito de qualidade em todo o ciclo de vida do produto. Neste sentido, alguns exemplos de melhoramento contínuo incluem o ajuste das condições

de operação, a introdução de técnicas avançadas de controlo como medições *in-line*, a implementação de novos equipamentos, o *re-design* de alguma etapa do processo, a simplificação da documentação, a automatização do processo ou simplesmente a alteração do DS proposto inicialmente. (4)

## **6. OPORTUNIDADES PARA A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E AUTORIDADES REGULAMENTARES**

Como se pode consultar na literatura científica, o QbD tem sido aplicado no design de produtos, ao estudo e optimização de processos e ao desenvolvimento de operações de apoio como limpeza, desenvolvimento de metodologias analíticas e desenvolvimento de software. (7)

Segundo Janeth Woodcock, directora do centro de investigação e avaliação de medicamentos da FDA, o resultado de implementar QbD é a maximização da eficiência, da agilidade e da flexibilidade do fabrico farmacêutico, produzindo com elevado grau de confiança, medicamentos de qualidade sem a necessidade de uma vigilância intensiva. (7)

O principal benefício do QbD não é a flexibilidade regulamentar, mas sim a potenciação da qualidade dos medicamentos e a eficiência do seu desenvolvimento e fabrico, representando benefícios em termos de custos para a indústria, possivelmente vantajoso também para o consumidor. (7)

Os benefícios para as agências regulamentares com a implementação do QbD são enormes: melhorar a base científica da revisão dos produtos; melhorar a coordenação ao longo da revisão, conformidade e inspecção; melhorar a informação presente nas submissões; promover a consistência das decisões regulamentares tomadas; maior flexibilidade nas decisões; segurança de que as decisões são feitas com base na ciência e não em informação empírica; e a utilização de recursos para dar resposta a riscos maiores. (14)

Da mesma forma, providencia inúmeras vantagens à indústria: assegura uma melhor compreensão do processo, do *design* dos produtos e menores falhas no fabrico; reduz o número de submissões suplementares para mudanças pós-aprovação, promovendo a inovação; permite aprovações mais rápidas; permite a implementação de novas tecnologias que melhorem o processo de fabrico; permite uma possível redução nos custos gerais do fabrico e, conseqüentemente, no desperdício; permite melhorias contínuas no processo e no produto; promove uma maior compreensão da ligação do processo de fabrico com o uso clínico; e fornece um melhor modelo comercial. (14) (15)

## 7. DESAFIOS

Apesar da experiência e evidência de que se dispõe na actualidade no que diz respeito aos benefícios de implementar o QbD, a indústria ainda não o conseguiu fazer amplamente, havendo ainda muitos desafios.

Um dos desafios principais é a terminologia. As agências reguladoras e a indústria necessitam chegar a um consenso acerca das definições dos vários termos usados. A FDA tem ainda que determinar que informação necessita de ser incluída na submissão de AIM, mas também como irá ser feita a gestão das situações pós-comercialização. O maior desafio, apesar disso, é o de saber como gerir os produtos que não incorporam os princípios do QbD, como produtos legais que não foram aprovados anteriormente usando o QbD. Para esses produtos a FDA necessitará de manter um sistema duplo. Existe também falta de conhecimento acerca de como incorporar a informação na prática diária, dificuldades do ponto de vista técnico associadas à produção farmacêutica, até à falta de compromisso da indústria, pois os benefícios económicos do melhoramento da qualidade não são bem entendidos e geralmente estimam-se a curto prazo. Outro grande desafio é a formação. Será importante para a FDA e para as indústrias fornecer programas de treino para permitir a correcta implementação do QbD. (7)

Algumas indústrias resistem à mudança, argumentando com um aumento dos custos, tempo e burocracia. Num questionário realizado a diferentes representantes da indústria farmacêutica, constatou-se que 39% dos participantes estava preocupado com a falta de clareza no significado dos conceitos, 15% tinha reservas sobre a duração da implementação, 13% argumentou falta de suporte de gestão, 11% manifestou dificuldade em quantificar os benefícios e, finalmente, 9% assinalou a falta de pessoal qualificado para o processo. (7)

A Indústria, a universidade e as entidades reguladoras necessitam de trabalhar em conjunto para superar os desafios e realizar os objectivos que a implementação do QbD tem para oferecer.

## 8. IMPLEMENTAÇÃO DO QUALITY BY DESIGN

A implementação do QbD iniciou-se com programas desenvolvidos pelos três gabinetes de revisão do *Office of Pharmaceutical Science*: (i) *Office of New Drug Quality Assessment* (ONDQA); (ii) *Office of Generic Drugs* (OGD); e (iii) *Office of Biotechnology Products* (OBP). (3)

Cada *office* utiliza os conceitos das *guidelines* ICH Q8, Q9, Q10 como base para os processos de revisão em mudança. A implementação é feita a diferentes ritmos devido à diferença de complexidade dos produtos.

- O ONDQA implementou com sucesso um programa-piloto a fim de determinar qual a informação relevante nas aplicações para demonstrar os conceitos chave do QbD- conhecimento da substância, do produto e do respectivo processo. Os participantes submeteram informação CMC sobre a sua abordagem de QbD, conhecimento e compreensão do processo e produto numa *New Drug Application* (NDA) ou como submissão suplementar de uma NDA. (3, 16) A indústria Pfizer foi a primeira do programa piloto a obter aprovação da FDA com o Chantix (Vareniciclina). (16)
- O OGD implementou um processo de QbR (*Question-based Review*) que define quatro importantes perguntas científicas e regulamentares a ser respondidas pelo requerente. A resposta a estas perguntas ajuda o revisor a determinar se o produto é de alta qualidade e qual o nível de risco associado ao fabrico e *design* do produto. Através deste processo, os fabricantes e os revisores da FDA podem verificar se o produto cumpre os conceitos do QbD. (3)
- A implementação do QbD nos produtos biofarmacêuticos tem sido um pouco mais difícil devido à complexidade destes. (3)

Em 2011, foi criado um programa-piloto conjunto entre a EMA e a FDA para apreciação de submissões do pedido de AIM que aplicavam os princípios do QbD. O PMDA interveio, porém, apenas como observador.

O programa foi projectado com a intenção de garantir uma interpretação consistente dos conceitos do QbD e harmonizar, tanto quanto possível, avaliações e decisões regulamentares nos EUA e EU.

Ao longo de cinco anos, as agências receberam 16 pedidos de submissão e publicaram três séries de documentos Q&A com os resultados do programa e guias de revisão para os avaliadores. Além disso, abriu-se uma plataforma para diálogo contínuo.

No final, conclui-se que existe um alinhamento firme entre as duas agências relativamente à forma como os conceitos das *guidelines* ICH devem ser implementados e interpretados.

Ambas as agências estão, actualmente, a explorar actividades conjuntas adicionais com foco nos processos de fabrico, nas tecnologias emergentes e em avaliações de AIM mais rápidas. Para isso, as agências têm feito intercâmbio de especialistas, facilitando o diálogo e a exploração de novas oportunidades. (17, 18)

## 9. CONCLUSÃO

O QbD é uma nova e moderna abordagem ao conceito de qualidade farmacêutico, que está já incluído no anexo da *guideline Q8 Pharmaceutical Development*.

O rápido crescimento do interesse pelo QbD indica que este é uma resposta às exigências da indústria farmacêutica, das autoridades reguladoras e dos pacientes.

As ferramentas do QbD como a gestão de conhecimento, o DoE, a avaliação de risco e PAT permitem uma melhor compreensão dos materiais, produtos e processos. Em oposição ao sistema tradicional de QbT, o *design* do produto e do processo de fabrico garante uma qualidade farmacêutica predefinida que permite a libertação do produto em tempo real. Além disso, permite aos avaliadores uma melhor percepção da estratégia usada pelas indústrias, trazendo por isso vantagens regulamentares. (19)

Algumas empresas estão relutantes em adoptar o QbD, principalmente devido à falta de conhecimento dos conceitos e aspectos metodológicos necessários e a percepção de que sua implementação requer um alto custo em termos monetários e de tempo. (7)

No entanto, a evidência disponível das experiências relatadas sobre a implementação do QbD sugere que, além de garantir medicamentos com qualidade e segurança cada vez maiores para o paciente, são obtidos benefícios como a maximização da eficiência, maior agilidade nos processos e flexibilidade no fabrico.

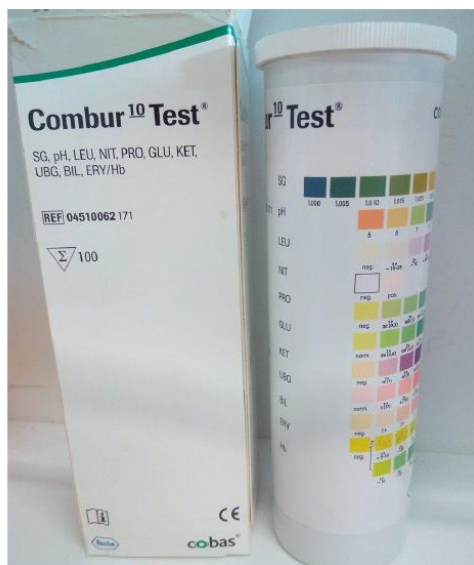
Conclui-se que, apesar dos conceitos do QbD serem cada mais praticados pela indústria farmacêutica, o diálogo e a parceria entre esta e as agências reguladoras serão a chave para a implementação bem sucedida do QbD. Os dois necessitam trabalhar em conjunto para perseguir as oportunidades, superar os desafios e perceber os benefícios que a implementação do QbD pode oferecer.

**Referências Bibliográficas**

- (1) SANGSHETTI, J.N.; DESHPANDE, M.; AROTE, R.; ZAHEER, Z.; SHINDE, D.B. **Quality by Design approach: Regulatory Need**. Arabian Journal of Chemistry (in press). 2014.
- (2) PORTUGAL - **Decreto-Lei n.º 92/2005, de 7 de Junho**. Transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2003/94/CE, da Comissão, de 8 de Outubro, que estabelece princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano (Revogado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto). Diário da República ° N.º 109/2005- Série I-A. Ministério da Saúde. Lisboa.
- (3) RATHORE, A.; WINKLE, H. **Quality by design for Pharmaceuticals: Regulatory Perspective and Approach**. Nature Biotechnol. 2009. 27, 26–34.
- (4) YU, L.; AMIDON G.; KHAN M.; HOAG S.; POLLI J, et al. **Understanding Pharmaceutical Quality by Design**. AAPS Journal. 2014.16(4):771–783.
- (5) YU, L. **Pharmaceutical Quality By Design: Product and Process Development, Understanding, and Control**. Pharmaceutical Research. 2007. 25 (4) 781-789.
- (6) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: **Q9 Quality Risk Management**. 2005.
- (7) APONTE, O.; DÍAZ B.; HUERTAS C.; **La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica**. Estudios gerenciales. 2014. 31; 68-78
- (8) PATIL, AMIT S. ; PETHE, ANIL M. **Quality by Design: A new concept for development of quality pharmaceuticals**. International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. 4 (2); 13-19
- (9) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: **Q8 (R2) Pharmaceutical Development**. 2005.
- (10) LIONBERGER ,R.; LEE, S.L; LEE, L.M; RAW, A.; YU, L. **Quality by Design: Concepts for ANDAs**. AAPS Journal. 2008. 10 (2) 268-275
- (11) ICH Quality Implementation Working Group, Points to Consider (R2). **ICH endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation**. 2011
- (12) ZHANG, L.; MAO,S. **Application of quality by design in the current drug development**. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016. 12; 1-8

- (13) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: **Q10 Pharmaceutical Quality System**. 2008.
- (14) KAKODKAR, S.; BHILEGAONKAR, S.; Gajare P. **Pharmaceutical Quality-by-Design (QbD): Basic Principles**. International Journal Of Research methodology. 2015 1(1)
- (15) EZIOKWU, N. **Quality by design (QbD): manufacturing and product quality of generics drugs perspective**. 2013. 4 (4) 1257-1262
- (16) GMP publishing- **News about GMP/cGMP**. 2017. [Acedido a 20 de Julho 2017]. Disponível na Internet: <https://www.gmp-publishing.com/en/gmp-news/gmp-aktuell/ema-fda-quality-by-designpilot-program-report-2017.html>
- (17) FDA- **FDA-EMA extends pilot program of the QbD parallel-assessment**. [Acedido a 20 de Julho 2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm388009.htm>
- (18) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10: Questions and Answers (R4)**. 2010
- (19) NASR, M.; Workshop on Implementation of ICH Q8/Q9/Q10. **Pharmaceutical Development ICH Q8/Q(8)R**. 2008



**ANEXOS****Parte II- Relatório de Estágio Curricular – Farmácia Moderna****Anexo I- Combur Test® usado na avaliação de infecções urinárias**

FORMULÁRIO I

MEDICAMENTOS SUJEITOS A RECEITA MÉDICA

INFECÇÕES URINÁRIAS

Nome do utente: \_\_\_\_\_

Nº de cliente: \_\_\_\_\_

Patologia Associada: \_\_\_\_\_

Resultados do teste "Combur":

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamento cedido: Fosfomicina

Declaro que me foi dispensado o medicamento \_\_\_\_\_ após ter  
feito a análise à urina a comprovar a presença de indícios de infeção e  
assumo total responsabilidade por esta aquisição. Declaro ainda que me  
foram prestados todos os esclarecimentos sobre a posologia e correta  
utilização do referido medicamento e sobre os riscos do uso abusivo de  
antibióticos

O Uteinte:

\_\_\_\_\_

O colaborador responsável:

\_\_\_\_\_

O Farmacêutico supervisor:

\_\_\_\_\_

Anexo II - Formulário da FM para dispensa de MSRM em caso de infeção urinária confirmada após realização do Combur Test®.

**Parte III – Desenvolvimento Farmacêutico baseado no *Quality by Design***

Input material attributes	Process parameters	Quality attributes
	<b>Blending/mixing</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle size</li> <li>• Particle size distribution</li> <li>• Fines/oversize</li> <li>• Particle shape</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Cohesive/adhesive properties</li> <li>• Electrostatic properties</li> <li>• Moisture content</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type and geometry of mixer</li> <li>• Mixer load level</li> <li>• Order of addition</li> <li>• Number of revolutions (time and speed)</li> <li>• Agitating bar (on/off pattern)</li> <li>• Discharge method</li> <li>• Holding time</li> <li>• Environment temperature and RH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blend uniformity</li> <li>• Potency</li> <li>• Particle size</li> <li>• Particle size distribution</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Moisture content</li> <li>• Flow properties</li> <li>• Cohesive/adhesive properties</li> <li>• Powder segregation</li> <li>• Electrostatic properties</li> </ul>
	<b>Size reduction/comminution</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle/granule size</li> <li>• Particle/granule size distribution</li> <li>• Fines</li> <li>• Particle/granule shape</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Adhesive properties</li> <li>• Electrostatic properties</li> <li>• Hardness/plasticity</li> <li>• Viscoelasticity</li> <li>• Brittleness</li> <li>• Elasticity</li> <li>• Solid form/polymorph</li> <li>• Moisture content</li> <li>• Granule porosity/density</li> </ul>	<p>Ribbon milling</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ribbon dimensions</li> <li>• Ribbon density</li> <li>• Ribbon porosity/solid fraction</li> </ul> <p>Impact/cutting/screening mills</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mill type</li> <li>• Speed</li> <li>• Blade configuration, type, orientation</li> <li>• Screen size and type</li> <li>• Feeding rate</li> </ul> <p>Fluid energy mill</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of grinding nozzles</li> <li>• Feed rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle/granule size</li> <li>• Particle/granule size distribution</li> <li>• Particle/granule shape</li> <li>• Particle/granule shape factor (e.g., aspect ratio)</li> <li>• Particle/granule density/Porosity</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Flow properties</li> <li>• API polymorphic form</li> <li>• API crystalline morphology</li> </ul>
	<b>Tabletting</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle/granule size and distribution</li> <li>• Fines/oversize</li> <li>• Particle/granule shape</li> <li>• Cohesive/adhesive properties</li> <li>• Electrostatic properties</li> <li>• Hardness/plasticity</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Viscoelasticity</li> <li>• Brittleness</li> <li>• Elasticity</li> <li>• Solid form/polymorph</li> <li>• Moisture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Type of press (model, geometry, number of stations)</li> <li>• Hopper design, height, angle, vibration</li> <li>• Feeder mechanism (gravity/forced feed, shape of wheels, direction of rotation, number of bars)</li> <li>• Feed frame type and speed</li> <li>• Feeder fill depth</li> <li>• Tooling design (e.g., dimension, score configuration, quality of the metal)</li> <li>• Maximum punch load</li> <li>• Press speed/dwell time</li> <li>• Precompression force</li> <li>• Main compression force</li> <li>• Punch penetration depth</li> <li>• Ejection force</li> <li>• Dwell Time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tablet appearance</li> <li>• Tablet weight</li> <li>• Weight uniformity</li> <li>• Content uniformity</li> <li>• Hardness/tablet breaking force/tensile strength</li> <li>• Thickness/dimensions</li> <li>• Tablet porosity/density/solid fraction</li> <li>• Friability</li> <li>• Tablet defects</li> <li>• Moisture content</li> <li>• Disintegration</li> <li>• Dissolution</li> </ul>
	<b>Encapsulation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle/granule size and distribution</li> <li>• Fines/oversize</li> <li>• Particle/granule shape</li> <li>• Cohesive/adhesive properties</li> <li>• Electrostatic properties</li> <li>• Hardness/plasticity</li> <li>• Bulk/tapped/true density</li> <li>• Viscoelasticity</li> <li>• Brittleness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Machine type</li> <li>• Machine fill speed</li> <li>• Tamping Force</li> <li>• No. of tamps</li> <li>• Auger screw design/speed</li> <li>• Powder bed height</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capsule appearance</li> <li>• Weight</li> <li>• Weight uniformity</li> <li>• Content uniformity</li> <li>• Moisture content</li> <li>• Slug tensile strength</li> <li>• Disintegration</li> <li>• Dissolution</li> </ul>

Anexo I – Exemplo de atributos das matérias-primas, parâmetros de processo e atributos de qualidade das respectivas operações farmacêuticas. Fonte: YU, L; et al. 2014 (4)

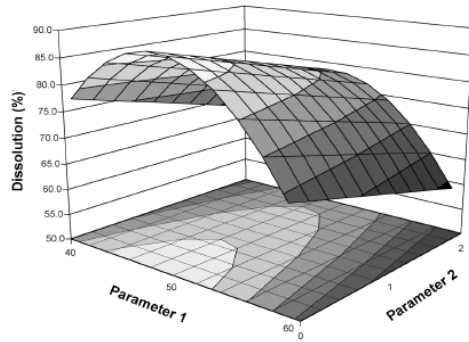


Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

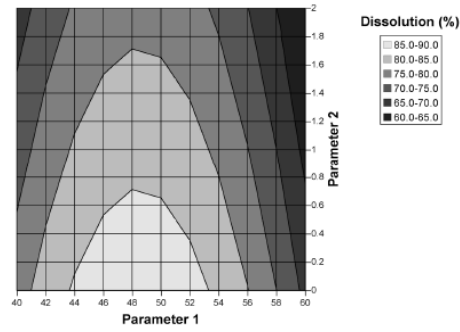


Figure 1b: Contour plot of dissolution from example 1a.

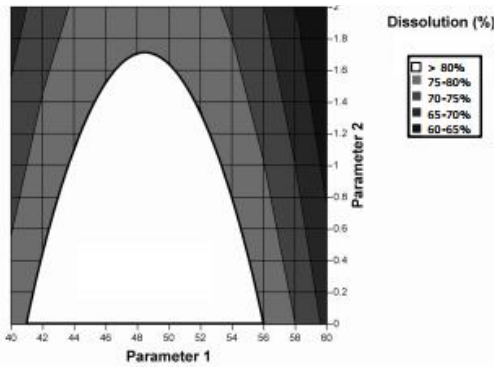


Figure 2a: Contour plot of dissolution as a function of Parameters 1 and 2.

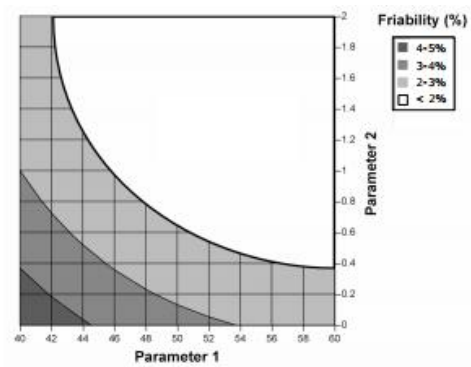


Figure 2b: Contour plot of friability as a function of Parameters 1 and 2.

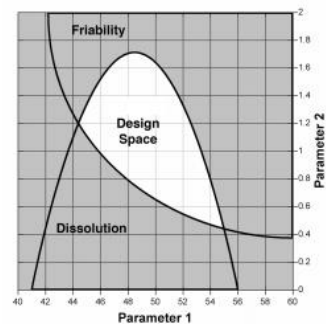


Figure 2c: Proposed design space, comprised of the overlap region of ranges for friability and or dissolution.

Anexo 2- Exemplos de diferentes representações do DS. Fonte: Q8 (R2) Pharmaceutical Development. 2005. (9)

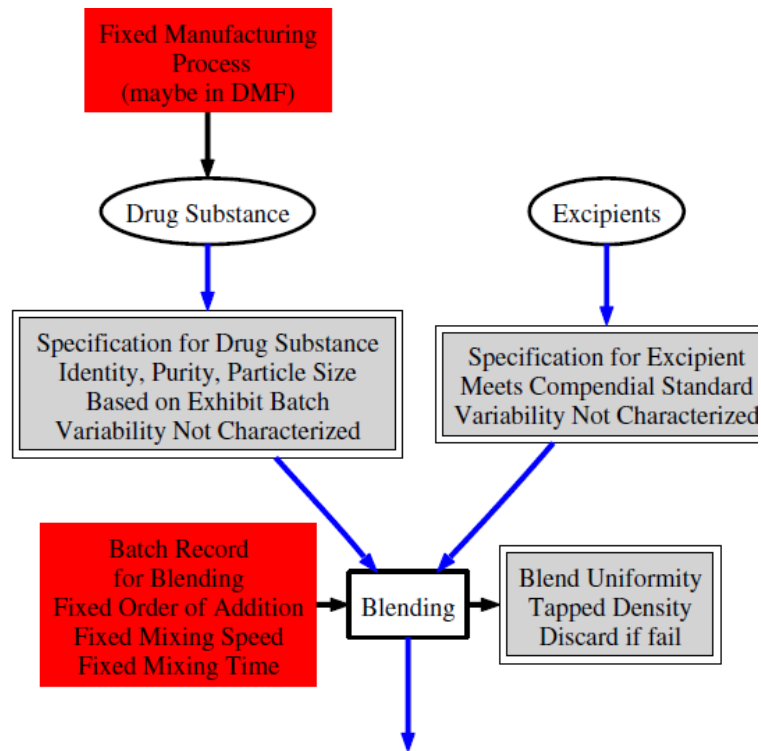


Fig. 4. An Example of Control Strategy for Pre-QbD Process

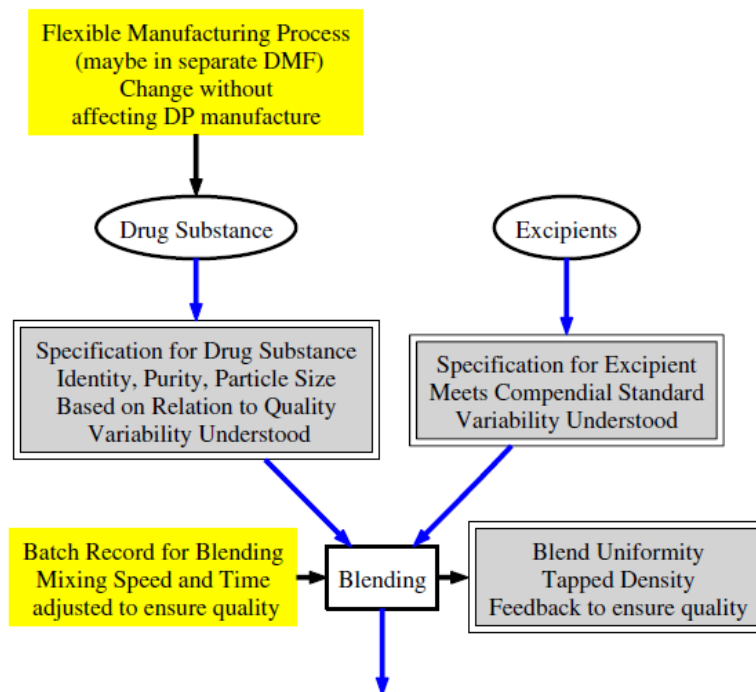


Fig. 5. An Example of Control Strategy for QbD Process

### Anexo 3

Figura 4 - Controlo de qualidade segundo a abordagem tradicional

Figura 5 - Estratégia de controlo baseada no QbD; Fonte: LIONBERGER ,R. 2008 (10)