



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



João Pedro Marques Simões

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Open Access: a game changer in innovation | Academy, translational research and unmet therapeutic needs” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Carla Batista, Dra. Dina Lopes e do Doutor António Donato apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

# João Pedro Marques Simões

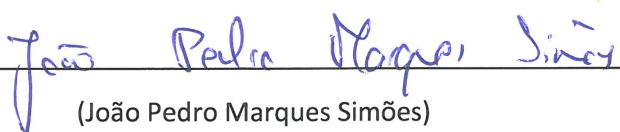
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Open Access: a game changer in innovation | Academy, translational research and unmet therapeutic needs” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Carla Batista, da Dra. Dina Lopes e do Doutor António Augusto Miranda Lemos Romão Donato e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas



Eu, João Pedro Marques Simões, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013149856, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Open Access: a game changer in innovation | Academy, translational research and unmet therapeutic needs” 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, 5 de setembro de 2018.

  
\_\_\_\_\_  
(João Pedro Marques Simões)

## Agradecimentos

Aos meus pais, por todos os esforços, paciência e apoio incondicional, que sempre foram, são e serão um exemplo para mim e sem eles não estaria aqui hoje.

À minha irmã, que sempre me mostrou a sorte que é ter irmãos, pela amizade, pelo apoio e por sempre me ter acompanhado e ajudado.

À Ana Lúcia, que esteve sempre presente, por toda a força, apoio, carinho e os bons momentos que passámos juntos.

A toda a minha família, que sempre me apoiou e acompanhou.

A todos os meus amigos (que sabem quem são), mais antigos e recentes, por terem estado presentes nos bons e maus momentos, pela amizade e pelo apoio.

Ao Doutor António Donato, por toda a ajuda, orientação e conhecimentos transmitidos.

Ao INFARMED I.P. e à Farmácia Santa Casa da Misericórdia, por me terem recebido e por todo o apoio prestado e atenção dispensada.

Porque tenho consciência que sem estes nada disto era possível, a eles um grande obrigado.

*“We are all now connected by the Internet, like neurons in a giant brain.”*

Stephen Hawking

## Index

### Part I – Monograph

#### Open Access: a game changer in innovation

#### Academy, translational research and unmet therapeutic needs

Agradecimentos .....	iv
List of Abbreviations .....	viii
Resumo .....	x
Abstract .....	xi
1. Introductory concepts .....	1
2. The importance and definition of pharmaceutical innovation.....	1
3. The current landscape of the pharmaceutical industry .....	2
3.1. The stagnation of the R&D process .....	2
3.2. Major barriers of the R&D process .....	4
3.3. The response of the pharmaceutical industry .....	6
3.4. The dire need for a new R&D model.....	7
4. Translational research.....	9
4.1. The need for translational research.....	9
4.2. Definition of translational research .....	9
4.3. The stages of translational research .....	10
5. Collaboration between the industry and the academia.....	10
6. The impact of publishing in open access journals .....	11
6.1. The open access academic impact .....	11
6.2. The open access economic impact .....	13
6.3. The open access social impact.....	13
7. The case of a drug developed through an open access model .....	14
8. Intellectual property .....	15
9. The role of open access on unmet clinical needs .....	16
9.1. Alzheimer’s disease.....	16
9.1.1. Introduction to Alzheimer’s disease.....	16
9.1.2. Alzheimer’s disease signs, symptoms and evolution .....	17
9.1.3. Current therapeutic options and the yet unmet therapeutic need.....	19

9.1.4. Alzheimer’s disease market.....	20
10. Open access as a solution for the current Alzheimer’s disease landscape .....	21
11. Open access and the University of Coimbra .....	22
11.1. The collaborative work between the University of Coimbra and the Centre of Neuroscience and Cellular Biology .....	22
12. Conclusion/Discussion .....	23
13. References .....	25

## Parte II – Relatórios

<b>Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....</b>	<b>31</b>
Lista de Abreviaturas .....	32
1. Introdução.....	33
2. Análise SWOT.....	35
2.1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	36
2.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknessess</i> ) .....	41
2.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	41
2.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	42
3. Casos Práticos.....	45
3.1. Uma senhora de meia idade dirige-se à farmácia e pede “algo para tratar os fungos nos pés”.....	45
3.2. Um senhor com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia com queixas de “diarreia e muita dor de barriga”.....	45
3.3. Uma senhora jovem dirige-se à farmácia e pede um “protetor solar bom e forte”. .....	46
4. Considerações Finais .....	47
5. Referências Bibliográficas.....	48
<b>Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento.....</b>	<b>49</b>
Lista de Abreviaturas .....	50
1. Introdução.....	51
2. Análise SWOT.....	52
2.1. Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ) .....	53

2.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	55
2.3. Oportunidades ( <i>Opportunnities</i> ) .....	56
2.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	57
3. Considerações Finais .....	58
4. Referências Bibliográficas.....	59
Annexes .....	60
<i>Annex 1. Studies that show an increased citation advantage and reasons for the discrepancy within results</i> .....	60
<i>Annex 2. Studies that show an increased media attention</i> .....	61

### List of Figures

Figure 1. <b>FDA drug approvals and projected aggregate peak sales during the period 2000-2017.</b> .....	3
Figure 2. <b>Overall trend in R&amp;D efficiency (inflation-adjusted)</b> .....	3
Figure 3. <b>Reasons for failure during the period 2013-2015.</b> .....	4
Figure 4. <b>Approval rates of the different stages of clinical trials during the period 2006-2015.</b> .....	5
Figure 5. <b>The open model accelerates innovation and reduces risks.</b> .....	8
Figure 6. <b>Citation Advantage for Open Access Articles for studies done until 2015.</b> 12	
Figure 7. <b>An overview of citation and publication analysis for the different drug candidates.</b> .....	15

### List of Tables

Table 1. <b>Failed Clinical Trials in AD in 2018.</b> .....	19
Table 2. <b>Sistematização da análise SWOT.</b> .....	35
Table 3. <b>Sistematização da análise SWOT.</b> .....	52

## List of abbreviations

<b>7MM</b>	7 major markets
<b>ACh</b>	acetylcholine
<b>AChE</b>	acetylcholinesterase
<b>AD</b>	Alzheimer's disease
<b>APC</b>	article processing charge
<b>APOE</b>	apolipoprotein E
<b>APP</b>	amyloid precursor protein
<b>A<math>\beta</math></b>	amyloid beta
<b>B</b>	billion
<b>BACE1</b>	beta-secretase I
<b>BCHE</b>	butyrylcholinesterase
<b>b-on</b>	Biblioteca do Conhecimento Online
<b>BRD4</b>	bromodomain-containing protein 4
<b>CC license</b>	creative commons license
<b>CNC</b>	Centre of Neuroscience and Cellular Biology
<b>CSF</b>	cerebrospinal fluid
<b>C-suite</b>	corporation's most important senior executives (also called C-level)
<b>DMT</b>	disease modifying therapy
<b>EG</b>	Estudo Geral
<b>EU</b>	European Union
<b>FAD</b>	familial Alzheimer's disease
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G8</b>	group of 8 (Canada, France, Germany, Italy, Japan, United Kingdom, United States and Russia)
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>I&amp;D</b>	investigação e desenvolvimento
<b>IF</b>	impact factor
<b>IP</b>	intellectual property
<b>KOL</b>	key opinion leader
<b>M</b>	million
<b>M&amp;A</b>	mergers and acquisitions



<b>NFT</b>	neurofibrillary tangles
<b>NME</b>	new molecular entity
<b>NUT</b>	nuclear protein in testis
<b>OA</b>	open access
<b>PET</b>	positron emission tomography
<b>PPAR-gamma</b>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
<b>PwC</b>	PricewaterhouseCoopers
<b>R&amp;D</b>	research and development
<b>RAGE</b>	receptor for advanced glycation end products
<b>RCAAP</b>	repositórios científicos de acesso aberto de Portugal
<b>SGC</b>	Structural Genomics Consortium
<b>SPARC</b>	Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition
<b>T1</b>	first stage of translational research
<b>T2</b>	second stage of translational research
<b>TREM2</b>	triggering receptor expressed on myeloid cells 2
<b>UC</b>	University of Coimbra
<b>US</b>	United States

## Resumo

A indústria farmacêutica não está a conseguir corresponder ao ritmo de inovação esperado pelos doentes e pelos investidores.

O processo atual de desenvolvimento de novos fármacos é ineficiente e não está a alcançar os resultados que outrora teve. Ainda que vários fatores sejam considerados responsáveis por esta situação, há um que sobressai, nomeadamente o fracasso do modelo de investigação e desenvolvimento (I&D). Apesar do aumento do orçamento de I&D, o impacto no número de novos fármacos aprovados não é evidente, tendo em consideração a estagnação do número de novas entidades moleculares, nestes últimos anos. Não obstante, o elevado preço dos novos fármacos é outro fator que fortemente afeta a eficiência do processo de I&D, uma vez que o desenvolvimento destes está associado a despesas crescentes e o seu preço está relacionado com o capital disponível para financiar o desenvolvimento de outros fármacos, isto é, o que pagamos hoje afeta os fármacos descobertos amanhã. Infelizmente, estes elevados preços estão a impedir o acesso dos doentes a fármacos inovadores e representam um sério peso financeiro para pagadores públicos e privados.

Em resposta ao atual panorama, a indústria farmacêutica, especialmente a tão chamada “big pharma”, está a submeter-se a fusões e a adotar medidas conservativas, no entanto estas abordagens não são suficientes.

Adicionalmente, a falta de conhecimento sobre os mecanismos subjacentes que levam ao aparecimento de doenças, afeta profundamente a pesquisa translacional e é um dos maiores reveses do processo de I&D. Assim, o processo atual não está a funcionar e é preciso um novo, o que realça a necessidade das universidades e da indústria farmacêutica de colaborarem de forma mais próxima.

Aqui o *open access* (OA) estabelecido num ambiente pré-competitivo tem um papel crucial.

Para além disto, esta falta de inovação está a resultar em necessidades terapêuticas não respondidas, como por exemplo a doença de Alzheimer, que tem uma das maiores taxas de insucesso, sem nenhum novo fármaco aprovado nos últimos anos. Nesta monografia é estudado o impacto do desenvolvimento de um fármaco segundo um modelo de OA e é sugerida uma iniciativa similar para a doença de Alzheimer.

Por último, menciono ainda as políticas da Universidade de Coimbra relativas ao OA e a importância da boa colaboração com o Centro de Neurociências e Biologia Celular.

**Palavras-chave:** open access, pesquisa translacional, colaboração, inovação, doença de Alzheimer.

## Abstract

The pharmaceutical industry is not being able to keep up with the pace of innovation expected by patients and investors.

The current process of drug development of novel drugs is inefficient and is not achieving the results that it once had. Although several factors are considered responsible for this failure, there is one that stands out, namely the flawed business model of research and development (R&D). Despite the rise in the R&D budget, the impact on the number of new drugs approved is not evident when considering the stagnation of new molecular entities (NMEs), in recent years. Nonetheless, the high price of novel drugs is another factor that greatly impacts the efficiency of the R&D process, since drug development is associated with increasing expenses and the high price of these drugs is related with the capital available to fund the development of other drugs, in other words, what we pay today affects the drugs discovered tomorrow. Unfortunately, these prices are cutting off the patient's access to innovative drugs and represent a serious financial burden for public and private payers.

In response to the current landscape, the pharmaceutical industry, especially the so-called “big pharma”, is engaging in mergers and taking conservative measures, however these approaches are not enough.

In addition, the lack of knowledge about the underlying mechanisms of disease pathways, that profoundly affects translational research is a major setback for the R&D process. Thus, the current business model is not working and the demand for a new one highlights the need for the academia and the pharmaceutical industry to closer collaborate.

This is where open access (OA) set up on a pre-competitive environment has a crucial role.

Furthermore, this lack of innovation is resulting in unmet therapeutic needs, such as Alzheimer's disease, that has one of the highest attrition rates, without any new drug being released in recent years. In this paper, the impact of the development of a drug candidate (JQI) through an OA model is studied and a similar initiative for Alzheimer's disease is suggested.

Lastly, I also mention the policy of the University of Coimbra concerning OA and the importance of the closer collaboration with the Centre of Neuroscience and Cellular Biology.

**Keywords:** open access, translational research, collaboration, innovation, Alzheimer's disease.

## 1. Introductory concepts

Recently, the European Commission changed its definition of open access (OA) to a broader meaning than the traditional one. OA is now considered the practice of providing free, with no or minimal restrictions, online access to **scientific information**, including both **peer-review scientific research articles** and **research data** (curated and/or raw data). In addition, it considers that the information about the tools and, if possible, the tools themselves, needed for the validation of the results should also be provided.<sup>1,2</sup>

This definition differs from the previous one in what concerns the free access to research data. While the traditional definition states only the access to published results on scientific journals, this one also considers the right to access and reuse digital research data.<sup>2</sup>

This definition approaches OA and Open Science, terms that are similar and sometimes used interchangeably, however Open Science has a broader meaning and includes, among others, the OA term.<sup>3,4</sup>

While Open Science tries to extend the principles of openness to the whole research cycle, for the purpose of this paper it is too broad, because in the context of research and innovation, the hallmark is the sharing and transference of scientific information (especially research data, published results and tools needed for validation) in a specific period of the drug development process. So throughout the work, I use the more specific term: Open Access.<sup>2,4</sup>

Nonetheless, I will still briefly refer the more traditional concept of OA and its academic, economic and social impact.

## 2. The importance and definition of pharmaceutical innovation

The main driver responsible for the growth of the pharmaceutical industry is the innovation that one can generate.<sup>5</sup> In fact, a survey done by PricewaterhouseCoopers (PwC) in 2013, involving C-suite and executive level respondents, showed that while 86% of the respondents recognized the importance of innovation in their business, only 63% of the respondents considered having a well-established innovation strategy.<sup>6</sup> Since the pharmaceutical industry is a multibillion-dollar market, it is important to avoid the stagnation of innovation, therefore it is crucial to comprehend the true meaning of the term innovation in the pharmaceutical industry context.

Considering a product innovative means that it has unique value, that should be recognised and rewarded. Nonetheless, this notion of value can have different meanings depending on the perspective, for example, it can be considered as commercial value or societal value.

Commercial value is associated with how profitable it is for the company, whereas perceived societal value is often associated with the willingness of the consumer to pay for the product, there is an assumption that the product is worth the money. However, pharmaceutical products are not ordinary goods and their value is associated with the measurable improvements in health outcomes, which depends on how safe and efficacious they are. Even though the concepts of novelty and innovation are often associated with each other, when considering societal value as the measurable improvements in health outcomes, novelty alone is not synonym of increased innovation. For example, a new generic drug must demonstrate safety and efficacy and has societal value, but is not considered a pharmaceutical innovation. Novelty of effectiveness is also needed. In fact, for a pharmaceutical product to be considered innovative, they must also create improvements in health outcomes that were not previously achievable, in other words, it must meet otherwise unmet or inadequately met therapeutic needs.<sup>7</sup>

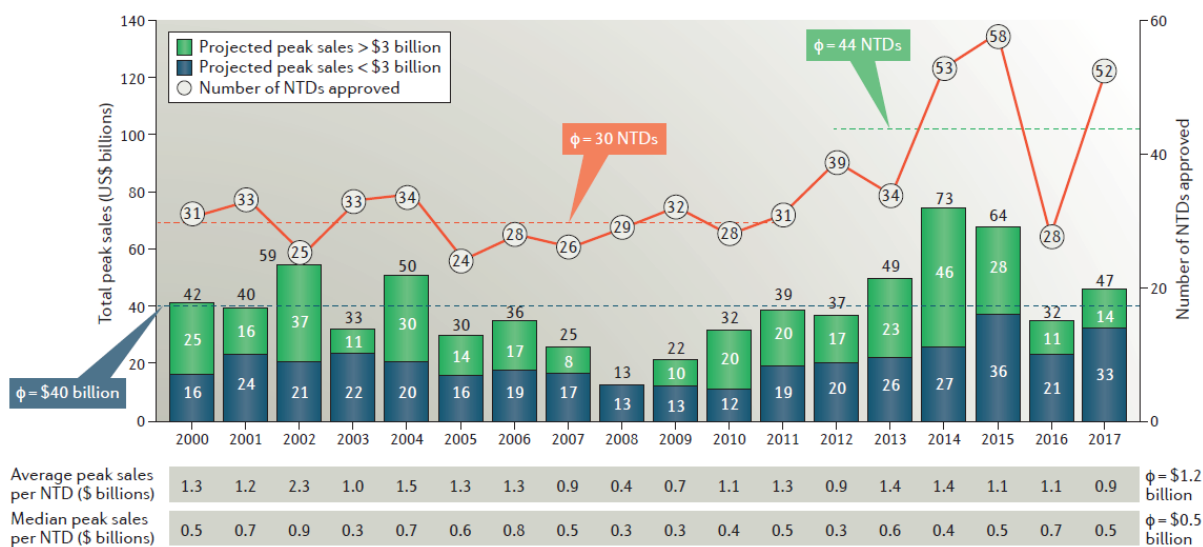
### 3. The current landscape of the pharmaceutical industry

#### 3.1. The stagnation of the R&D process

Today's pharmaceutical business model is fundamentally flawed. In fact, the rate of approval of new molecular entities (NMEs) is below the one necessary to generate sufficient growth of the pharmaceutical industry.<sup>5</sup> As a matter of fact, a study of the NDA group, showed that in 2016, there was a drop-in drug approval in the United States (US), but not in the European Union (EU), when compared to the previous year.<sup>8</sup> This fall of the Food and Drug Administration (FDA) drug approvals, from 58 new drugs approved in 2015 to just 28 in 2016, has raised again the issue of the low pharmaceutical productivity of the research and development (R&D) process.<sup>9</sup> Even considering the rebound verified in 2017 of the number of NMEs, the forecasted value per approval was still lower than in 2016, reaching one of the lowest values of the last years.<sup>9</sup>

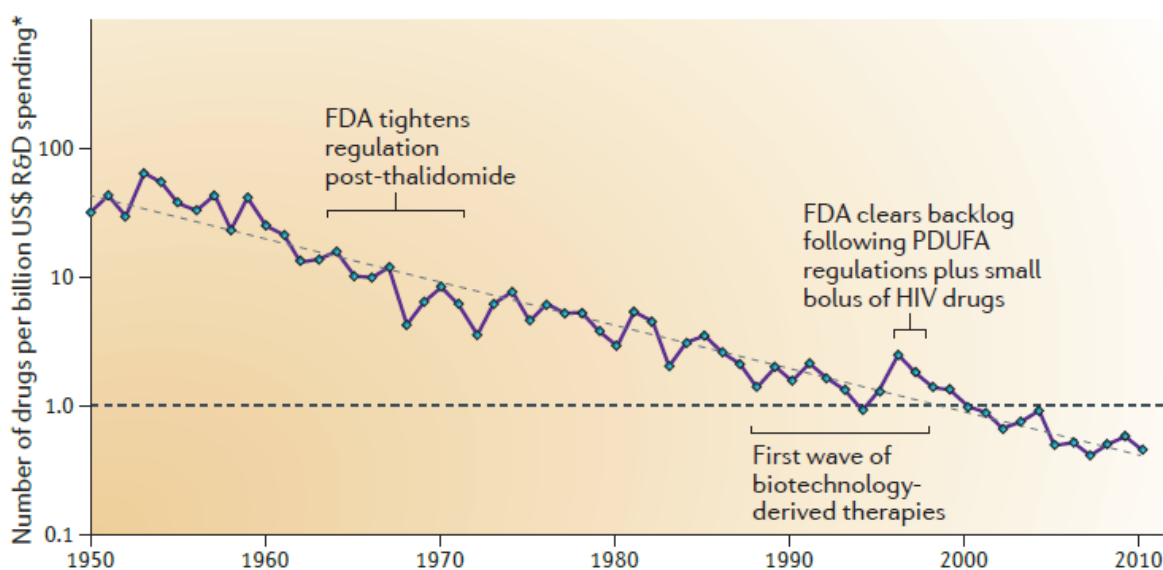
Moreover, between 2008 and 2016, there was a heavy investment on the development of new drugs, with the aggregate R&D budget suffering an annual growth rate of 2.5%, totalling the

value of \$156.7 B.<sup>10</sup> However, despite the recent upward trend, the number of NMEs has not changed significantly,<sup>11-14</sup> moving from an average of 33 NMEs per year during the period 2000-2007 to a value of nearly 37 NMEs per year in the period 2008-2016.<sup>9</sup>



**Figure 1. FDA drug approvals and projected aggregate peak sales during the period 2000-2017.**  
Source: BAEDEKER, M., RINGEL, M., PANIER, V. and SCHULZE, U. Market watch: 2017 FDA drug approvals: Number rebounds but average value slips. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 17, 2 (2018) 87.

This proves that, despite the higher spending in the process of development of new drugs, the number of novel drugs reaching the market has flatlined, whereas the R&D process strategy remains practically the same.<sup>12,15</sup> Moreover, if we were to go even further back in time and compare the rate of new drugs approved by the FDA per billion of US dollars spent on R&D with the historical average, there is a decrease to nearly half the rate roughly every 9 years.<sup>16</sup>



**Figure 2. Overall trend in R&D efficiency (inflation-adjusted).**  
Source: LEE, W. H. Open access target validation is a more efficient way to accelerate drug discovery. *PLoS Biol.*, 13, 6 (2015) e1002164.

Although the mean number of NMEs approved is stagnant, there is a wide variance of attrition rates within therapeutic areas, from areas where the existing model is still acceptable to others where the current R&D model is obsolete, such as the case of Alzheimer's disease, that has a success rate of only 0.5%.<sup>17</sup>

Thus, it is perceived that the current development model is not achieving the results that it once had and there is a clear lack of innovation that needs to be addressed. Therefore, this paper will focus on the role of an OA model in a precompetitive environment to solve the current crisis of the pharmaceutical industry.

### 3.2. Major barriers of the R&D process

Several recent publications show us many of the setbacks in drug discovery,<sup>18</sup> but some of the major challenges the pharmaceutical industry faces today are the reduction of the high attrition rates and of the overwhelming costs, that disrupt drug development.<sup>12,15,19</sup>

On one hand, coming into the 21<sup>st</sup> century brought a change on the causes of the high attrition rates, from adverse pharmacokinetic and bioavailability failures in early-development stages to failures in later-stages, due to lack of efficacy and safety, especially in therapeutic areas where animal models cannot be used as trustworthy models, as in neurodegenerative diseases.<sup>14,19-21</sup>

As a matter of fact, a recent study done during the period 2013-2015, that included reported failures between Phase II and submission, showed that 76% of the failures were due to a lack of efficacy (52%) or safety (24%).<sup>21</sup>

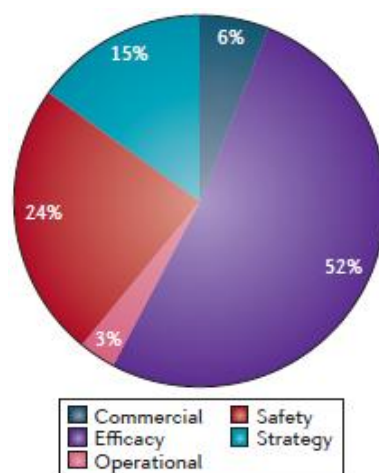


Figure 3. **Reasons for failure during the period 2013-2015.**

Source: HARRISON, R. K. Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 15, 12 (2016) 817-818.

In addition, in another study that analysed the clinical development success rates during the period 2006-2015, it was shown that:

Phase I clinical trials, which are completely independent of efficacy results, have usually the highest approval rate with a mean of 63.2%. However, this value might be an overestimation, since some Pharmaceutical Industries may not report these Phase I clinical trials to the public.

Contrariwise, Phase II clinical trials have the worst approval rate with 30.7% of the trials succeeding. This is a decisive point in the process, where proof-of-concept is often tested in humans.

Phase III clinical trials, where the greatest costs are allocated, have the second worst approval rate of 58.1%.

Lastly, the approval rate after submission by the FDA is 85.3%.

Thus, after calculation of the probability of a new drug reaching the market we get a value of 9.6%, which means that only 1 in 10 drugs reaches the market.<sup>22</sup>

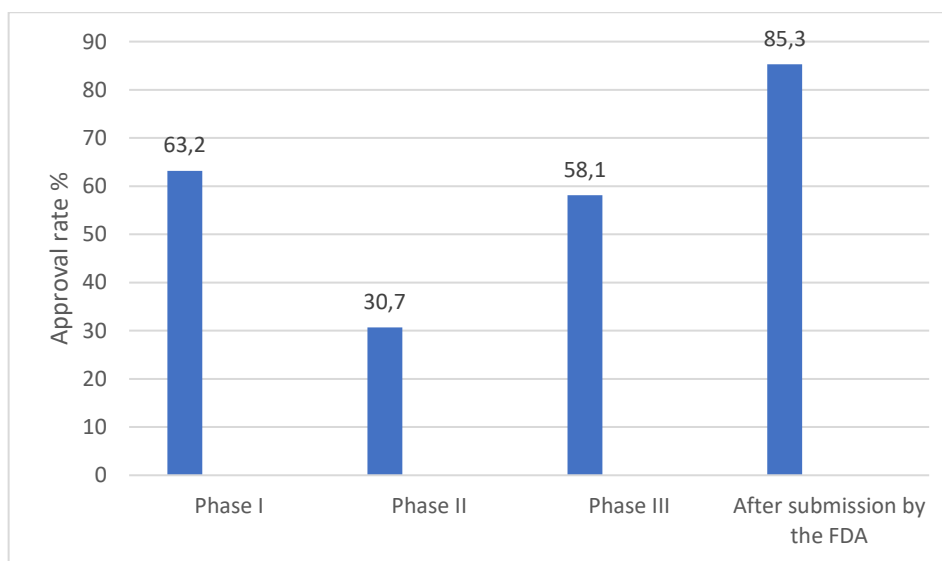


Figure 4. **Approval rates of the different stages of clinical trials during the period 2006-2015.**  
Source: Adapted from THOMAS, D. W., BURNS, J., AUDETTE, J., CARROL, A., DOW-HYGELUND, C. and HAY, M.  
Clinical Development Success Rates 2006-2015. *BIO Ind. Anal. Rep.*, (2016) 1–28.

Such results are in agreement with the still poor understanding of the underlying mechanisms of some diseases, which makes laboratory studies incapable of predicting the outcome of clinical trials, confirming that the failure rate could decrease if there were better proofs-of-



concept earlier in the process before the launch of late-stage clinical trials and better understanding of some disease pathways.<sup>20,22</sup>

On the other hand, drug development is a slow and expensive process, with the average cost from initial discovery to regulatory licensure at \$1,539 M<sup>23</sup> and is driven by an economic system that encourages competition and rewards new medicines. Although this might encourage researchers to be the fastest submitting their new drugs and potentializing the chances of success, this “first-in-class race” is built on secrecy, which leads academics and industrial drug discoverers to restrict the sharing of information, thereby delaying and eventually even blocking drug development.<sup>20</sup>

In addition, today, most of the new drugs being developed target diseases that already have other therapeutic options, competing directly with those medicines, leading to a lack of added value and less profitable drugs, in contrast with some years ago where the pharmaceutical industry was able to develop new medicines for unmet therapeutic needs.<sup>15</sup> The restricted sharing environment in the pharmaceutical industry to create and protect intellectual property (IP) often ends up on the duplication of the same research, resulting in a bigger waste of money, effort and time.<sup>12,20</sup> So, it becomes clear that the industry needs to reinvent its drug development process.<sup>12</sup>

### 3.3. The response of the pharmaceutical industry

Over the last years, the pharmaceutical industry has often been implementing conservative measures to improve the success rate of drug candidates. However, these risk avoidance strategies done by “big pharma” are worsening the already existing crisis, brought by the patent cliff, that many blockbuster drugs are going through. The industry is increasingly concentrating on safer late-stage research through the production of drug candidates, that are only marginally better than the alternative therapeutics. Despite this assumption of greater security, due to the acknowledgment of the action mechanisms, validated targets and others, it still remains risky, since it might not reach certain endpoints, might be rejected by payers or regulators and might not bring enough benefit when compared to alternative treatments.<sup>14</sup>

The pharmaceutical industry is also involved in mergers and acquisitions (M&A) to create value, however there is no consensus on whether these expectations are met in the longer term. In a study from Danzon PM and colleagues, it was concluded that mergers motivated to address R&D gaps are unsuccessful in the long run.<sup>24</sup>

In this context, it is important to differentiate between OA and open innovation: two concepts that are often confused. In fact, one of the main strategies more often used by the pharmaceutical industry to upgrade their pipelines is resumed to the buying, merging and in-licensing processes, which are considered as open innovation, but not OA, because despite the formation of partnerships, information is only shared among its members, which misrepresents the true goal of OA. Regardless of this model being a step-forward, it is not enough, resulting in no visible effects on the development of new medicines, with little impact on the long run, probably due to the unilateral flow of knowledge and the restricted share of information between a small group of people.<sup>13,25</sup> On the other hand, a true OA model where these limitations are eliminated could be the answer, as shown by some true open-access initiatives with outstanding results, such as the Structural Genomics Consortium (SGC) in 2003 and the Open Source Malaria Project in 2011.<sup>13</sup>

From 2012 to 2015, the number of M&A has nearly doubled from 248 to 468, which casts doubts on whether the higher number of mergers is not killing competing projects, that merging companies are forced to end.<sup>21</sup> Thus, while M&A is a response to the current crisis, there is no evidence that is a viable solution.<sup>24</sup>

To sum up, although these measures might be a temporary solution, they are not enough.<sup>14,24,25</sup>

### 3.4. The dire need for a new R&D model

There is an obvious lack of innovation, since it becomes clear that there are areas where the current development process is not working, even considering that the dire need for effective treatments has not changed, as it can be seen by many unmet therapeutic needs that are still to be addressed. However, even with the acknowledgement of this situation by the academia, industry and government, a definitive solution has not been found yet.<sup>20</sup>

As mentioned above, there are certain obstacles that the current development process cannot overcome. This environment where new knowledge and findings are kept behind “closed doors” is not achieving the expected results in areas such as Alzheimer’s disease, which contributes to the still poor understanding of disease pathways and in greater costs. In addition, a new development model, that generates better proof-of-concept and that can provide breakthrough innovation is necessary.<sup>13,20</sup>

This is where OA arises as a promising solution and an alternative to the current closed traditional models. However, this OA model should be set up in a pre-competitive

environment, where scientific information and research tools are shared and where scientists and academics work together as a team to better understand the mechanisms of diseases and to reduce the resources used in the validation of targets, through better clinical proof-of-concept, allowing to concentrate its use on the development of medicines, that are focused on clinically validated targets. By reducing duplication, the same resources could generate more proof-of-concept for a wider range of targets.<sup>13,20</sup>

Contrariwise, in the later stages, pharmaceutical companies should continue their own development independently of each other, which allows the creation and protection of IP and, therefore, commercial value.<sup>13,20</sup>

A comparison of both models (the closed traditional one and the open one suggested on this paper) can be seen in Figure 5.

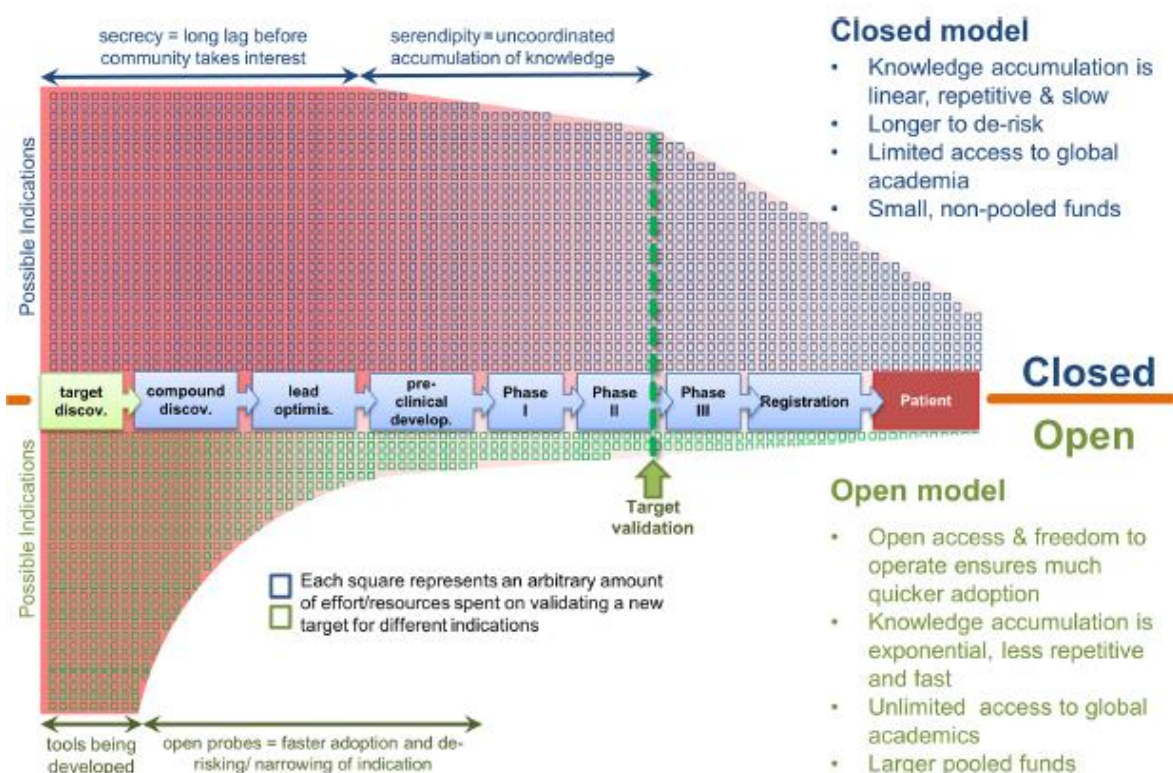


Figure 5. **The open model accelerates innovation and reduces risks.** By comparison of the closed model (upper half) with the open model (lower half), it is observed that an open model allows a much faster and cheaper identification of the best targets and indications. Indeed, the free availability of Open Access tools allied with the liberty to use it, lead to a greater adoption by the scientific community and allow the study of different indications and diseases in parallel, as well as knowledge accumulation, due to the publicly sharing of their results. This increased research lowers the risks of the drug development process by reducing the high attrition rates and after target validation allows researchers to independently focus on the most promising indications, at a much lower cost (squares). Source: LEE, W. H. Open access target validation is a more efficient way to accelerate drug discovery. *PLoS Biol.*, 13, 6 (2015) e1002164.

There is also a need to better connect basic research and drug discovery. The translation research from the laboratory to the clinic often faces a problem that prevents an effective targeting of new treatments: a limited understanding of disease mechanisms. However, this

situation can be overcome by the implementation of an OA model, whose goal is to accelerate research progress, the discovery rate and innovation through open sharing of ideas, data and materials.<sup>26</sup> Considering that, a major part of this translational research often occurs in the academia, an opportunity arises for the academia to closer collaborate with the industry and to play a fundamental role in the pharmaceutical industry, with privileged access to the best research tools.<sup>20</sup>

## 4. Translational research

### 4.1. The need for translational research

The discrepancy between the high investments and the low productivity of drug development are leading to a re-examination of the drug development process and the relationships of the pharmaceutical industry, in order to guarantee the transition of knowledge from basic research into real-life benefits in patients' health.<sup>27-29</sup>

### 4.2. Definition of translational research

The definition of translational research is still a debatable topic,<sup>28,30</sup> however it can be seen as a more focused effort to convert basic research knowledge into practical applications. This means that, it must ensure that the new drugs or devices for the prevention, diagnosis or treatment of diseases actually reach the patients for whom they are intended. The hallmark is to enhance well-being and obtain better health outcomes.<sup>28,31</sup>

Translational research, translational science, translational medicine and “bench to bedside” can be used with the same meaning.<sup>28,31</sup>

It differs from the traditional research-based discovery strategy (Basic Research), because while this one focuses on the understanding of basic cellular mechanisms to design new therapies without consideration of its practical applicability, resulting in a general understanding of nature and its laws; translational research couples laboratory research with clinical observations. It is the practical application of basic science, since it refers to the process of gathering knowledge from basic research to develop new drugs that ideally target specific mechanisms of clinically relevant problems, many of which are unmet clinical needs.<sup>31</sup>

### 4.3. The stages of translational research

Translational research includes: laboratory research (bench), clinical practice (bedside) and community.<sup>31,32</sup> This is a two-stage process, composed of: T1 stage – laboratory-to-clinic stage and T2 stage – clinic-to-community stage.<sup>28,31,33</sup>

T1 stage sites are allocated mainly in the academia and it is where the transmission of new knowledge of disease mechanisms occurs, from laboratory discoveries into clinical research: new methods for diagnosis, prevention, treatment and first testing in humans. The generation of new ideas and the earliest stages of drug discovery happen in the T1 departments.<sup>28,31,33</sup>

T2 stage brings the clinical practices closer to the community and refers to the application of the findings from clinical studies into everyday clinical practice.<sup>28,31,33</sup>

Nowadays, translational research is also broken down into other different stage processes, such as four-stage<sup>34</sup> and five-stage processes.<sup>35</sup>

While the majority of drugs and interventions that result from the T1 have only dearth efficacy improvements, sometimes it can lead to breakthrough innovations.<sup>28</sup>

An OA model can play a fundamental role here by accelerating research progress, which leads to increased innovation.<sup>26</sup> Thus, the demand for a more effective system for drug development is highlighting the need for a closer collaboration between the industry and the academia.<sup>31</sup>

## 5. Collaboration between the industry and the academia

Industry is rediscovering academia as a nest to generate innovation in early drug discovery.<sup>18</sup> While a major factor responsible for the drying pipelines is the lack of innovation, many studies showed that big pharmaceuticals rely on the academia and biotech companies to fuel their pipelines and increase innovation. These are mutually beneficial partnerships, since these small companies and academics do not have the necessary skills required in terms of clinical considerations and commercial strategies to carry on with the drug development process alone and lack the necessary funding to create proof-of-concept needed to attract investors.<sup>31</sup> Most basic research comes from the academia, whose main contribution might probably be the understanding of disease pathways and big data techniques.<sup>25</sup> On the other hand, the industry possesses the resources, infrastructures and drug discovery expertise to develop new medicines.<sup>18,25</sup>

In addition, funding agencies look for more impactful translational science, thus, the collaboration between the academia and the industry becomes more relevant, due to the need of academic researchers to demonstrate the importance of their work to human health and as a route to carry their discoveries past the academia to the patients.<sup>18,25</sup> Therefore, the academia and the pharmaceutical industry need each other to boost innovation, which can be made through an OA model in a precompetitive environment.<sup>25</sup> However, there are still some aspects that need further discussion, namely the issues of confidentiality, publication and IP rights.<sup>25</sup>

This closer collaboration between the academia and the pharmaceutical industry might turn R&D into a more effective process. Many moral, ethical and scientific justifications can be given to justify the openness of research, which includes the importance of sharing information for reproducibility and the right of taxpayers to access research that was funded by public money.<sup>34</sup>

## 6. The impact of publishing in open access journals

As already mentioned, for the purpose of this paper I considered the new definition of OA of the European Commission, but as stated, I will also briefly refer the more traditional definition of OA, as well as its academic, economic and social impact.

In this context, the main purpose of OA is to make primary research information universally and freely available, with no or minimal restricted online access, through publication in OA journals.<sup>36</sup>

### 6.1. The open access academic impact

OA has the potential to greatly benefit the academia. Firstly, it could lead to an increased visibility and a higher impact factor of scholarly articles, due to its higher availability and ease of access.<sup>37</sup>

Researchers, especially early-career ones, strive to get peer recognition of their work and to become known within the industry, which can, in part, be done through the number of citations of their work, also called citation counts.<sup>37</sup> Literature reviews demonstrated that, while some studies support that OA brings no benefits,<sup>38</sup> the majority of studies show an OA

citation advantage (see Annex I.).<sup>34</sup> As a matter of fact, a study done by Scholarly Publishing and Academic Resources Coalition (SPARC) Europe (see Figure 6), showed that there is an increased citation advantage, but considering the wide variety within results from different studies, more research is necessary and a meta-analysis should be done to harmonize the results and explain the reasons for this variability.<sup>37</sup>

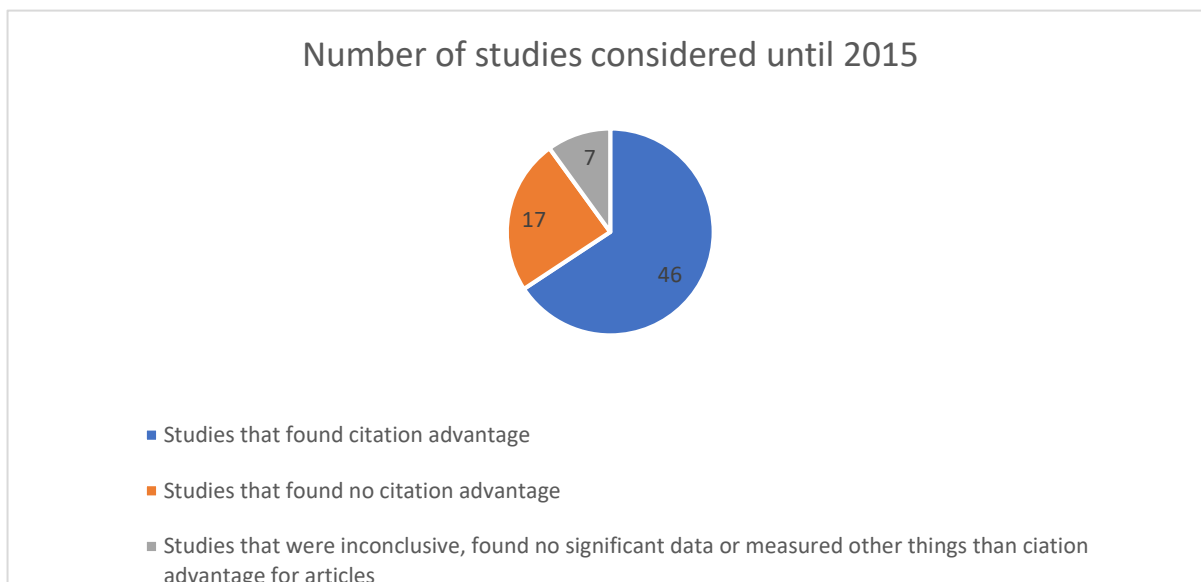


Figure 6. **Citation Advantage for Open Access Articles for studies done until 2015.**

Source: Adapted from TENNANT, J. P., WALDNER, F., JACQUES, D. C., MASUZZO, P., COLLISTER, L. B. and HARTGERINK, C. H. J. *The academic, economic and societal impacts of Open Access: an evidence-based review. F1000Research*, 5 (2016) 632.

In order to quickly evaluate researchers' work, academic institutions rely on metrics like the journal impact factor (IF). However, IF is flawed and does not translate into scientific quality of individual articles. Nonetheless, until the academia stops using IF to evaluate researchers' work, they will continue to pursue high IF journals, like Nature and Science.<sup>39</sup>

Yet, these concerns do not stop researchers from publishing in OA journals, as the IF of these journals is getting closer to those of subscription-based journals.<sup>39</sup> There is even data showing that switching from traditional journals to an OA publishing model may help journals to increase their IF.<sup>40</sup>

Furthermore, work which is accessible free of charges can be used freely as a major teaching tool in academic education, through the reuse in classes and for dissertations. Moreover, this would allow researchers to freely use automated tools to analyse scholarly literature, facilitating scientific research.<sup>37</sup>

## 6.2. The open access economic impact

The act of publishing is associated with costs, that can range from article processing charges (APCs), which includes editing, proofreading and typesetting to marginal costs intended to keep the journal running, including management costs and others like marketing and promotion.<sup>37</sup>

Many traditional subscription-based journals that charge for access via subscriptions are becoming unsustainable, due to the price inflation in the past thirty years and an opportunity arises for OA journals that charge to publish.<sup>37</sup> While many associate OA as a pay-to-publish model, a study from 2014 showed that within 1,357 OA journals, 71% were free of any APCs.<sup>41</sup> In addition, there are also OA journals that charge small fees. Thus, the price does not have to be a setback, since OA journals are not necessarily more expensive than subscription-based journals and might even cost less.<sup>39</sup> There are also some institutions that provide funds for OA publication fees and if it is of the authors desire self-archiving is also a cost-effective publishing method, since many subscription-based journals allow authors to archive some version of their manuscript.<sup>39</sup>

Free and unrestricted access to scholarly papers allows better visibility, accelerates innovation and decreases financial pressure on the academy.<sup>37</sup>

## 6.3. The open access social impact

The OA model goes beyond the academia, by supporting global lifelong learning through free access to scientific information. From the top 100 articles of 2017, 49% of the articles were free to read and 31% of the articles had OA licenses.<sup>42</sup>

Alternative metrics can be used to measure the impact of scholarly articles in the public, for example, social media usage, which can provide important information about what type of research the public is more interested in.<sup>37</sup> As studies suggest (see Annex 2.), while social media attention may increase the number of views or downloads of an article, it does not necessarily mean an increase in the number of citations, but it can be used to create public awareness.<sup>37</sup> Despite the fact that OA still has some obstacles to overcome, such as filtering and language barriers, it undoubtedly increases accessibility.<sup>37</sup>

Moreover, the access to knowledge is a human right issue. The public supports research through its taxes, so it could be argued that citizens have the right to access it.<sup>37,39</sup>



## 7. The case of a drug developed through an open access model

As an example of a new medicine that was developed through an OA model, we have a bromodomain-containing protein 4 (BRD4) inhibitor, also called JQI.<sup>12</sup>

Initially, Structural Genomics Consortium (SGC) and GlaxoSmithKline (GSK) worked together in 2009 to further explore the BRD4 target, which less than a year later led to the discovery of JQI and all the research surrounding its use to treat a rare cancer, the nuclear protein in testis (NUT) midline carcinoma. It is also being studied to treat other carcinomas.<sup>12</sup>

To measure the impact that OA can have in drug translation, a comparison was made between the OA development of JQI and two control drug candidates: PRI 724 and MK 1775, that were developed through conventional closed methods. Some parameters had to be considered to choose the controls:

- 1) Had to be first-in-class;
- 2) Used to treat cancer in first instance;
- 3) Had to be small molecules (<600 molecular weight).<sup>12</sup>

In addition, this study also compared the impact of the OA model with the open innovation licensing models, through the comparison of JQI and the controls with selumetinib, which is being developed through an open innovation model.<sup>12</sup>

To ensure similarity between the transition times of the drugs, since the drug discovery dates are unknown for most of these drugs, the time of each drug's first publication was considered as T<sub>0</sub>.<sup>12</sup>

For starters, through the Web of Science software, the first publication for each drug was identified, which was followed by an exhaustive search of all the publications referring to these drugs during the next 4 years, excluding the year of the first publication. The results were then filtered and cleaned to ensure a fair comparison. For the software to compute the results, the search criteria was narrowed, so articles were only considered valid if its authors had more than two publications.<sup>12</sup>

Afterall, JQ1 had the highest citation count and published articles of all: both the controls and selumetinib, with the number of citations registering a mean increase of 73.5 per year, a value that is considerably higher than the 5.4 per year of the controls and the 4.5 per year of selumetinib, which leads to the conclusion that OA is capable of increasing the dissemination and recognition of a drug candidate discovery.<sup>12</sup> Since the citations of JQ1 were from a wider range of countries, research areas, authors and journals, the resulted acknowledgment was more multidisciplinary, which may lead to enhanced discussion and experimentation of new drug candidates and consequently improved drug innovation.<sup>12</sup>

Drug	Search terms	First paper	Year of first publication/years analyzed	Citing articles within years required	Published articles within years required
JQ1	'JQ1' OR 'SGCBD01'	Selective inhibition of BET bromodomains	2010/ 2011–2014	294	98
PRI-724	'PRI-724' OR 'PRI724' OR 'PRI 724' OR '1CG-001' OR '1CG001' OR '1CG 001'	A small molecule inhibitor of catenin/ CREB- binding protein transcription	2004/ 2005–2008	29	5
MK-1775	'MK-1775' OR 'MK1775' OR 'MK 1775' OR 'AZD-1775' OR 'AZD 1775' OR 'AZD1775'	Discovery of gene expression -based pharmacodynamic biomarker for a p53 context-specific anti-tumor drug Wee1 inhibitor	2009/ 2010–2013	14	25
Selumetinib	'Selumetinib' OR 'AZD6244' OR 'AZD-6244' OR 'AZD 6244' OR 'AZD6244' OR 'AZD-6244' OR 'AZD 6244' OR 'ARRY142886' OR 'ARRY-142886' OR 'ARRY 142886'	Targeted agents for the treatment of advanced renal cell carcinoma	2005/ 2006–2009	18	48

Figure 7. **An overview of citation and publication analysis for the different drug candidates.**

Source: ARSHAD, Z., SMITH, J., ROBERTS, M., LEE, W. H., DAVIES, B., BURE, K., HOLLANDER, G. A., DOPSON, S., BOUNTRA, C. and BRINDLEY, D. *Open Access Could Transform Drug Discovery: A Case Study of JQ1. Expert Opin. Drug Discov., 11, 3 (2016) 321–332.*

Moreover, OA strategy led to further research on the applicability and therapeutic targets of JQ1, when compared to the controls and selumetinib, resulting in a better understanding of the disease pathways, its mechanisms of action, efficacy and toxicity, that are considered fundamental knowledge within the pharmaceutical industry.<sup>12</sup>

## 8. Intellectual property

OA does not mean losing intellectual property rights. Indeed, researchers publishing in OA journals might even retain more rights, such as the possibility to control how their work is shared and used by others, than those researchers publishing in the traditional subscription-based journals, that often require authors to sign over their copyright. OA articles are usually published under Creative Commons (CC) licenses, which allows authors to retain copyright, but provide readers with reuse rights. Even more, all CC licenses apart from the public domain license (CC0) requires users to attribute the work to the original author, what results in citation accumulation and recognition from their work.<sup>39</sup>

IP allows organizations to profit from their inventions, whilst stimulating the development of new products. This is the reality of some organizations, such as the pharmaceutical industry, a multibillion dollar business, where investors need to protect their products to stop competitors from profiting from their ideas. In this context, an OA model might seem nonsense, since this period of protection is essential for the sustainability of organizations.<sup>12</sup>

However, a comparison between the IP panorama of both the controls and JQI was done to understand the impact of the OA model. For this, only granted patents and published patents applications archived in the four and half years after the respective drugs discoveries were considered. To avoid duplication and have a more realistic number of new inventions, only one invention per family of member patents was considered, instead of the number of patents publications, due to the same invention being patented in multiple jurisdictions.<sup>12</sup>

This study concluded that at the end of the first year the number of patents is similar for both the controls and JQI, but by the fourth year the difference is obvious with 105 patents concerning JQI and an average of 29 regarding PRI 724 and MK 1775. Thus, OA can be a catalyst for downstream patenting. Hence, despite the initial concerns JQI actually led to a higher number of inventions, while it allowed the investors to retain their rights over their patents and benefit from them, therefore creating commercial value.<sup>12</sup>

This OA strategy in early stages led to the discovery and share of considerable knowledge, which resulted in a wider patent diversity, showing that OA has the potential to create and stimulate innovation. This diversity prevents the big pharmaceutical companies from controlling the market and offers a chance for the smaller organizations to become more competitive.<sup>12</sup>

And what if this OA drug development strategy was applied to Alzheimer's disease?

## 9. The role of open access on unmet clinical needs

### 9.1. Alzheimer's disease

#### 9.1.1. Introduction to Alzheimer's disease

Around 900 million people of the world's population are considered elderly, aged 65 years old or more, due to the rising life expectancy, that reached the 72 years old mark for people born

in 2016. However, more years mean an increasing impact of chronic diseases, which is creating an even wider demand for new and more effective therapeutics.<sup>41,43,44</sup>

Alzheimer's disease (AD) is considered a public health issue and a threat to the world economy. In the US alone, it is the sixth overall cause of death, with one in three seniors dying with AD or dementia and is associated with costs upwards of \$259 B in 2017, with estimates of rising even more in the 7 major markets (7MM).<sup>45,46</sup>

AD is the most common cause of dementia in people 60 years and older, and accounts for approximately 75% of the total dementia cases worldwide. In Europe, it represents more than 5 million cases of dementia. In 2015, there were 9.9 million new cases of dementia globally, which represents one new case in every 3.2 seconds.<sup>45,47</sup>

Considering the impact of this disease, in December 2014, the G8 made AD a priority so that by 2025, a cure or a disease-modifying therapy should be available. Even though this deadline may be lacking on scientific justification, it stimulated researchers.<sup>48</sup>

### 9.1.2. Alzheimer's disease signs, symptoms and evolution

AD is a neurodegenerative disease associated with functional decline, memory loss and cognitive impairment that leads to dementia.<sup>45,46</sup> This neurodegenerative process may start up to 20 years before the initial symptoms, with amyloid beta (A $\beta$ ) concentrations peaking in cerebrospinal fluid (CSF), followed by a period of rapid accumulation of plaques, that leads to the disruption of neurotransmission, affecting the cognitive functions. In addition, the hyperphosphorylation of tau proteins compromises its structure, resulting in neurofibrillary tangles (NFTs). While the mechanism linking these two pathways is unknown, new data suggest that higher tau concentrations may result in increased toxicity of A $\beta$ . Tau proteins are constituents of the microtubules that protect neurons, but its function as a microtubule stabilizer depends on the isoform of the protein. Thus, when they are hyperphosphorylated they lose this functionality, resulting in the presence of NFTs and therefore in the death of neurons.<sup>45</sup>

Patients with AD slowly lose their ability to do basic daily activities and while it can start with some degree of forgetfulness and sleep disturbances, in the later stage of the disease there is a marked decline of memory and other cognitive functions.<sup>45</sup>

This disease is characterized by structural changes in the brain. The cortex and hippocampus are connected through the entorhinal cortex and these three structures are responsible for memory. The entorhinal cortex is one of the least myelinated areas of the brain and is the first structure suffering damage, which results in the typical first symptom – loss of recent memory. In the mild-to-moderate AD, the cortex degenerates and starts to shrink affecting memory, thought and cognitive functions. The reduction of the hippocampus makes it harder to convert new experiences in memories. After affecting these three structures, it progresses to other regions, resulting in the enlargement of the ventricles of the brain, which allows the entrance of the A $\beta$ -rich CSF leading to further neurodegeneration. In severe AD, the cortex is severely deteriorated affecting speech, reason and conscious thought.<sup>45</sup>

Most of the research done has been targeting the irregular metabolism and clearance of amyloid plaques and tau proteins, but despite decades of research focusing on the underlying mechanisms by which plaques and NFTs are formed, the causes for the onset of the disease are still unknown, though it is thought to be multifactorial and determined by a combination of diverse factors: metabolic, genetic, behavioural and environmental, such as the following ones.<sup>45</sup>

Gene mutations that affect apolipoprotein E (APOE), butyrylcholinesterase (BCHE), and triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) can increase the probability of suffering from AD.<sup>45</sup>

APOE is a family of lipoproteins important in the catabolism of triglycerides. The APOE  $\epsilon$ 2, APOE  $\epsilon$ 3, and APOE  $\epsilon$ 4 phenotypes are the most common. While the APOE  $\epsilon$ 2 may provide some protection, leading to a later onset of AD and APOE  $\epsilon$ 3 has a neutral role, the APOE  $\epsilon$ 4 increases the risk of developing late-onset AD caused by a reduced clearance of A $\beta$ .<sup>45</sup>

The BCHE gene is responsible for the production of acetylcholinesterase (AChE), which breaks down acetylcholine (ACh) – the main neurotransmitter lost in AD. This gene is found in great quantities in the amyloid plaques and is associated with its increased accumulation.

TREM2 has an anti-inflammatory effect within the brain, responsible for the phagocytosis of the microglia on amyloid plaques. Thus, lower TREM2 activity leads to a lower anti-inflammatory effect and greater A $\beta$  toxicity.<sup>45</sup>

Other causes thought to be responsible for an increased risk of AD are: the variations in the amyloid precursor protein (APP) that causes early-onset familial Alzheimer's disease (FAD), which are related to A $\beta$  toxicity; the microvascular changes derived from prolonged mid-life

hypertension that appear to be linked to the development of AD and type 2 diabetes that has also been linked to increased risk of AD, due to the weakened regulation of insulin, resulting in more A $\beta$  toxicity and hyperphosphorylation of tau proteins.<sup>45</sup>

A higher risk of AD is also associated with family history, lower social activity and head trauma.<sup>45</sup>

### 9.1.3. Current therapeutic options and the yet unmet therapeutic need

Furthermore, the success rate of AD clinical trials is historically low, due to the common failures of the Alzheimer's disease R&D process, as showed by many candidates that failed to demonstrate efficacy.<sup>45</sup> Just in 2018, there are already three potential drug candidates that failed in late-stage clinical trials.

Table 1. Failed Clinical Trials in AD in 2018.

Sponsor	Takeda and Zinfandel Pharmaceutical	Merck & Co.	vTv Therapeutics
Name	Pioglitazone	Verubecestat	Azeliragon
Mechanism of action	Activates Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) and modulates the transcription of the insulin-responsive genes, among others.	A selective inhibitor of BACE1	Inhibitor of RAGE
Failed phase	Phase III	Phase III	Phase III
Reason	In a planned interim futility analysis, it showed inadequate treatment effect in delaying the onset of mild cognitive impairment due to AD. <sup>49</sup>	The external Data Monitoring Committee concluded that it was unlikely that positive benefit/risk could be established with the continuation of the trial. <sup>50</sup>	The results from Part A and B of the Company's Phase 3 steadfast study in people with mild AD did not meet either co-primary efficacy endpoint. <sup>51,52</sup>

For now, there are only 4 different medicines that target AD, such as: donepezil hydrochloride, rivastigmine tartrate, galantamine hydrobromide and memantine hydrochloride. In addition,

there is also one combination therapy, namely memantine/donepezil.<sup>45</sup> However, these medicines only relieve the symptoms, with the last one approved being memantine in 2003,<sup>12</sup> meaning they are all almost off patent, which rises itself as a clear opportunity for the undisputed entry of new medicines with a considerable economic and social impact. In July of 2017, there were a total of 74 products in the pipeline across all stages of development, from which 23 were in Phase III, 16 were in Phase II and 35 were in Phase I clinical trials.

Symptomatic AD can be broken down in three different severity groups, namely: mild, moderate and severe. In accordance with the respective stage, the therapeutic options will differ, since different agents have different potency and efficacy.<sup>45</sup>

AD treatment rates underestimate the real number of people affected by this disease, representing only a small portion of patients suffering from this condition, which will remain true while the disease pathology remains unknown. The pharmaceutical industry continues to study several pathways that might be responsible for the disease, such as amyloid and tau proteins, but also genetics and insulin sensitivity, however, the unmet clinical needs for AD are clear across all stages of the disease, due to the inexistence of any treatment capable of providing long-term therapeutic effects or even disease-modifying therapies that can stop, slow or prevent the disease. Moreover, the inexistence of reliable diagnostic tests or biomarkers to evaluate the treatment responses remains a major barrier.<sup>45</sup> The diagnosis of AD is done based on a subjective assessment assisted by a range of neuropsychological tests, computed tomography and positron emission tomography (PET) scans.<sup>45</sup>

Early pharmaceutical intervention is crucial to slow or even stop the onset and progression of the disease. This awareness of the signs and symptoms is fundamental to diagnose the disease as soon as possible so the medication can have a greater therapeutic effect.<sup>45</sup>

Therefore, the goal of R&D is to develop new ways to early diagnose, prevent or treat the condition, instead of providing only symptomatic relief.<sup>45</sup>

#### 9.1.4. Alzheimer's disease market

AD market is already a billion-dollar market, as shown by the estimates done by GlobalData in 2016, where throughout the 7 MM the global market reached \$2.9 B. By 2026, these values will suffer a huge rise reaching \$14.8 B.<sup>45</sup> From 2016 until 2026, an expansion of the AD market is foreseen due to the entry of disease-modifying therapies (DMTs), new symptomatic

therapies and pre-symptomatic therapies, better diagnostic methods, a progressive older population with a more meaningful impact of AD and higher social awareness of AD. Moreover, due to the inexistence of therapeutic medicines for the disease, key of opinion leaders (KOLs) believe that any medicine that could stop or reverse the development of the disease would be a key therapy in disease management.<sup>45,47</sup> For this to happen, a better understanding of the disease pathways is crucial to the development of new effective medicines and better replications of disease models in animals.<sup>47</sup>

## 10. Open access as a solution for the current Alzheimer's disease landscape

When faced with the current obvious lack of new drugs, pharmaceutical companies felt the need to explore new alternatives to overcome its R&D challenges. In fact, they underwent collaborative strategies to share costs and reduce risks of development, such as AstraZeneca/Eli Lilly and Lundbeck/Otsuka. While these collaborations are not full OA, they are definitely a step forward.

Although forecasts support the idea that new therapies will arise by 2026, the truth is that the R&D process is stagnant and no new therapies have been approved since 2003, leaving a big unmet clinical need to fulfil. Indeed, recent failures of large late-phase trials of high profile drugs reduced the hopes of researchers to develop DMTs and symptomatic drugs for AD and further failure may even discourage future investors.<sup>39</sup> Furthermore, despite all of the preclinical translational efforts done in patients with life altering conditions that affect the central nervous system, few therapies have emerged whereas the majority of promising therapies have failed, resulting in enormous losses of time and resources, which can partly be explained by a lack of partnering between the preclinical and clinical scientists. Thus, a closer collaboration might be advantageous.<sup>53</sup>

The pharmaceutical industry and the process of translation need to become more efficient. Even though there is no definitive solution for this, by focusing the testing stages and the design of new drugs on a defined goal, translational research methods increase its chances of reaching the market. This process can even be stimulated by an OA approach, where the entire research community works in unison to create a better understanding of the disease pathways. Thus, OA in a precompetitive environment is a promising alternative to the current development model.<sup>12,26,54</sup>



## 11. Open access and the University of Coimbra

In a document published in 2010, by the University of Coimbra (UC) about its policy of free access, the university fully endorses the OA model, acknowledging that the scientific information released by the institution might be more valued if its visibility and diffusion are increased.<sup>55,56</sup>

In 2006, the Council of Rectors of Portuguese Universities subscribed the Berlin declaration and suggested the creation of Institutional Repositories and its policies concerning the deposit of academic and scientific publications, which led to the creation, in 2008, of “Estudo Geral” (EG), a digital repository of the scientific work of UC.<sup>55,56</sup>

EG allows the UC to preserve and save its works in a well-organized and easily accessible place; increases its presence online to become a recognised emitter of knowledge and culture, as well as allowing better visibility of the scientific work, as documents are easily researched through the “Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal” (RCAAP), “Biblioteca do Conhecimento Online” (b-on) and search engines.<sup>55,56</sup>

### 11.1. The collaborative work between the University of Coimbra and the Centre of Neuroscience and Cellular Biology

The Centre of Neuroscience and Cellular Biology (CNC) of the UC, founded in 1990, is a scientific non-profit association, which aims to develop biomedical investigation and postgraduate teaching in the UC.

The CNC is a perfect example of the applicability of translational research, due to the efforts to ally high-quality research with the development of new clinical applications, to improve diagnosis and therapeutic interventions, which is endorsed by partnerships with the pharmaceutical industry. Indeed, it is recognised by its collaborations with well-known institutions of all around the world. As a matter of fact, different perspectives and collaborations have been fundamental to spur innovation.<sup>55-57</sup>

CNC works closely with the UC and the University’s hospital. In addition, it is also the founder partner of Biocant, a Biotechnology Innovation Centre of Portugal and of the Health Cluster Portugal, therefore greatly supporting the sharing and transference of knowledge.<sup>55-57</sup>

Furthermore, CNC is also focused on the preparation of the new generation of researchers, which provides the opportunity for a closer collaboration between the academia and the pharmaceutical industry.<sup>55-57</sup>

Moreover, being neuroscience the main research focus, throughout the years, the CNC has been publishing various scientific articles concerning AD, which shows the importance and the impact that working collaborations where scientific information and tools are freely shared can have.<sup>55-57</sup>

Although, CNC does not follow an OA policy, a lot of scientific research is shared within its collaborations and is a step-forward towards a fully open research model.

## 12. Conclusion/Discussion

The current R&D process of new drugs is flawed. Although, the pharmaceutical industry has been heavily investing in the development of new drugs, the traditional closed models are not achieving the desired outcomes and can be considered outdated, as it can be seen by the stagnant output of new drugs, especially in areas that have been registering high attrition rates, like the case of AD, which affects millions of people all around the world, but still has no therapeutic options that can prevent, stop or reverse the progression of the disease, resulting in a huge unmet therapeutic need.

OA is an emerging model that could overcome the obstacles where the current closed traditional model struggled. Indeed, this open model has the potential to end the high attrition rates through the establishment of a precompetitive open sharing environment where all data, knowledge, tools and results are freely shared and accessible to the public. This would avoid the duplicating of research and the holding of knowledge within “walls”, with scientists and academics working together to better understand the mechanisms of diseases pathways and obtain better proof-of-concept. This lack of knowledge of the underlying mechanisms of certain diseases is a problem that translation research often faces, but an OA model has the potential to accelerate research progress and therefore innovation, resulting in better health outcomes and general well-being. Since most of the translational research occurs on the academia, this comes as an opportunity for universities to play a more active role in the pharmaceutical industry. These closer collaborations where information is freely shared could transform the R&D into a more effective process. As a close example of this collaboration between academia and the pharmaceutical industry, the University of Coimbra founded the

CNC, where high-quality translational research is done and the sharing of knowledge within its collaborators is supported, however as a non-profit association related to the university, it is debatable if it shouldn't carry on with its R&D process in a full OA model.

In addition, an OA model could also be the solution to the lack of innovation in one of the most extreme examples of the flawed closed traditional development model, in other words, the case of AD, whose success rate of clinical trials is very low and whose therapeutic options are only symptomatic and have modest effects. Despite the inexistence of such initiatives in this neurodegenerative disease, a study comparing the literature and intellectual property of JQ1, used to treat NUT midline carcinoma, and drugs developed through the traditional closed model demonstrated that OA drug candidates led to R&D accelerated innovation, as shown by the diversity of therapeutic patents that were filed regarding JQ1, which proves that OA in a precompetitive environment is a commercially viable model. Additionally, due to the sharing of knowledge, the drug candidates that would never reach the market can be excluded as soon as possible, while the unrestricted share of research might attract new investors and partnerships. All of these have the potential to considerably reduce the losses felt by the industry and lead innovation forward.

Thus, if this would be applied in an area known for its lack of innovation, such as in AD, it can be argued that such results could also be observed.

### 13. References

1. EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR RESEARCH & INNOVATION. - **H2020 Programme Guidelines to the Rules on Open Access to Scientific Publications and Open Access to Research Data in Horizon 2020**. Eur. Comm., (2017) 1–10.
2. EUROPEAN COMMISSION. - **Open Access | Open Science - Research and Innovation - European Commission**. European Commission [Accessed: 27th August 2018]. Available at: <http://ec.europa.eu/research/openscience/index.cfm?pg=openaccess>
3. SPRINGER NATURE. - **Open Access and Open Science - Do you know the difference?** Springer Nature [Accessed: 27th August 2018]. Available at: <https://www.springernature.com/fr/librarians/news-events/all-news-articles/industry-news-initiatives/open-access-and-open-science/15844662>
4. FUENTE, G. B. - **What is Open Science? Introduction**. FOSTER [Accessed: 27th August 2018]. Available at: <https://www.fosteropenscience.eu/content/what-openscience-introduction>
5. SCHUHMACHER, A., GERMANN, P. G., TRILL, H. and GASSMANN, O. - **Models for open innovation in the pharmaceutical industry**. Drug Discov. Today, 18, 23–24 (2013) 1133–1137.
6. ARLINGTON, S. & DAVIES, N. - **Managing innovation in pharma: Pharmaceutical industry perspectives on the Global Innovation Survey 2013**. PWC Innov. Surv., (2013) 1–20.
7. MORGAN, S., LOPERT, R. and GREYSON, D. - **Toward a definition of pharmaceutical innovation**. Open Med., 2, 1 (2008) e4-7.
8. PERRIN, A. - **NDA Group Releases Data Comparing FDA and EMA Ahead of Annual DIA EuroMeeting in Glasgow**. (2017) 1–4.
9. BAEDEKER, M., RINGEL, M., PANIER, V. and SCHULZE, U. - **Market watch: 2017 FDA drug approvals: Number rebounds but average value slips**. Nat. Rev. Drug Discov., 17, 2 (2018) 87.
10. LERVOLINO, A. and URQUHART, L. - **World preview 2017, outlook to 2022**.

EvaluatePharma, (2017) 1–48.

11. RAFOLS, I., HOPKINS, M. M., HOEKMAN, J., SIEPEL, J., O'HARE, A., PERIANES-RODRÍGUEZ, A. and NIGHTINGALE, P. - **Big Pharma, little science?. A bibliometric perspective on Big Pharma's R&D decline.** Technol. Forecast. Soc. Change, 81 (2014) 22–38.
12. ARSHAD, Z., SMITH, J., ROBERTS, M., LEE, W. H., DAVIES, B., BURE, K., HOLLANDER, G. A., DOPSON, S., BOUNTRA, C. and BRINDLEY, D. - **Open Access Could Transform Drug Discovery: A Case Study of JQI.** Expert Opin. Drug Discov., 11, 3 (2016) 321–332.
13. LEE, W. H. - **Open access target validation is a more efficient way to accelerate drug discovery.** PLoS Biol., 13, 6 (2015) e1002164.
14. MUNOS, B. H. and CHIN, W. W. - **How to revive breakthrough innovation in the pharmaceutical industry.** Sci. Transl. Med., 3, 89 (2011) 89cm16.
15. MOORS, E. H. M., COHEN, A. F. and SCHELLEKENS, H. - **Towards a sustainable system of drug development.** Drug Discov. Today, 19, 11 (2014) 1711–1720.
16. ROY, A., MCDONALD, P. R., SITTAMPALAM, S. and CHAGUTURU, R. - **Open Access High Throughput Drug Discovery in the Public Domain: A Mount Everest in the Making.** 11, 7 (2010) 764–778.
17. CALCOEN, D., ELIAS, L. and YU, X. - **What does it take to produce a breakthrough drug?** Nat. Rev. Drug Discov., 14, 3 (2015) 161–162.
18. NUSSBAUMER, P. and KLEBL, B. - **Professional translational research: a new hybrid paradigm in early drug discovery.** Future Med. Chem., 7, 14 (2015) 1879–1889.
19. WARING, M. J., ARROWSMITH, J., LEACH, A. R., LEESON, P. D., MANDRELL, S., OWEN, R. M., PAIRAUDEAU, G., PENNIE, W. D., PICKETT, S. D., WANG, J., WALLACE, O. and WEIR, A. - **An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies.** Nat. Rev. Drug Discov., 14, 7 (2015) 475–486.
20. EDWARDS, A. M., BOUNTRA, C., KERR, D. J. and WILLSON, T. M. - **Open access chemical and clinical probes to support drug discovery.** Nat. Chem. Biol., 5, 7 (2009) 436–440.
21. HARRISON, R. K. - **Phase II and phase III failures: 2013-2015.** Nat. Rev. Drug Discov., 15, 12 (2016) 817–818.
22. THOMAS, D. W., BURNS, J., AUDETTE, J., CARROL, A., DOW-HYGELUND, C. and

- HAY, M. - **Clinical Development Success Rates 2006-2015**. *BIO Ind. Anal. Rep.*, (2016) 1–28.
23. TAYLOR, K., STOCKBRIDGE, M. and SHAH, S. - **Balancing the R&D equation | Measuring the return from pharmaceutical innovation 2016**. GlobalData, (2016) 1–44.
24. DANZON, P. M., EPSTEIN, A. and NICHOLSON, S. - **Mergers and acquisitions in the pharmaceutical and biotech industries**. *Manag. Decis. Econ.*, 28, 4–5 (2007) 307–328.
25. WANG, L., PLUMP, A. and RINGEL, M. - **Racing to define pharmaceutical R&D external innovation models**. *Drug Discov. Today*, 20, 3 (2015) 361–370.
26. GOLD, E. R. - **Accelerating Translational Research through Open Science: The Neuro Experiment**. *PLoS Biol.*, 14, 12 (2016) e2001259.
27. KAITIN, K. I. - **Translational research and the evolving landscape for biomedical innovation**. *J. Investig. Med.*, 60, 7 (2012) 995–998.
28. WOOLF, S. H. - **The Meaning of Translational Research and Why It Matters**. *Jama*, 299, 2 (2008) 211–213.
29. MONTERO-MELENDZ, T. and PERRETTI, M. - **Connections in pharmacology: Innovation serving translational medicine**. *Drug Discov. Today*, 19, 7 (2014) 820–823.
30. MULLANE, K. and WILLIAMS, M. - **Translational semantics and infrastructure: A search for the emperor's new clothes?** *Drug Discov. Today*, 17, 9–10 (2012) 459–468.
31. FISHBURN, C. S. - **Translational research: The changing landscape of drug discovery**. *Drug Discov. Today*, 18, 9–10 (2013) 487–494.
32. COHRS, R. J., MARTIN, T., GHAHRAMANI, P., BIDAUT, L., HIGGINS, P. J. and SHAHZAD, A. - **Translational medicine definition by the European society for translational medicine**. *New Horizons Transl. Med.*, 2, 3 (2015) 86–88.
33. RUBIO, D. M., SCHOENBAUM, E. E., LEE, L. S., SCHEINGART, D. E., MARANTZ, P. R., ANDERSON, K. E., PLATT, L. D., BAEZ, A. and ESPOSITO, K. - **Defining translational research: Implications for training**. *Acad. Med.*, 85, 3 (2010) 470–475.

34. KHOURY, M. J., GWINN, M., YOON, P. W., DOWLING, N., MOORE, C. A. and BRADLEY, L. - **The continuum of translation research in genomic medicine: How can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?** *Genet. Med.*, 9, 10 (2007) 665–674.
35. WALDMAN, S. A. and TERZIC, A. - **Clinical and translational science: From bedside to global village.** *Clin. Transl. Sci.*, 3, 5 (2010) 254–257.
36. SUBER, P. - **Open Access.** The MIT Press Essential Knowledge Series (2012).
37. TENNANT, J. P., WALDNER, F., JACQUES, D. C., MASUZZO, P., COLLISTER, L. B. and HARTGERINK, C. H. J. - **The academic, economic and societal impacts of Open Access: an evidence-based review.** *FI000Research*, 5 (2016) 632.
38. VAN DER HEYDEN, M. A. G. and VAN VEEN, T. A. B. - **Gold open access: The best of both worlds.** *Netherlands Hear. J.*, 26, 1 (2018) 3–4.
39. MCKIERNAN, E. C., BOURNE, P. E., BROWN, C. T., BUCK, S., KENALL, A., LIN, J., MCDUGALL, D., NOSEK, B. A., RAM, K., SODERBERG, C. K., SPIES, J. R., THANAY, K., UPDEGROVE, A., WOO, K. H. and YARKONI, T. - **The open research value proposition: How sharing can help researchers succeed.** *Elife*, 5 (2016) e16800.
40. PACKER, A. - **The SciELO Open Access: A Gold Way from the South.** *Can. J. High. Educ.*, 39, 3 (2009) 111–126.
41. DATE, P. - **Cost Effectiveness of Open Access Publications.** *Econ. Inq.*, 52, 4 (2014) 1315–1321.
42. ALTMETRIC. - **Top 100 articles – 2017.** London: Altmetric (2017) [Accessed: 6th August 2018]. Available at: <https://www.altmetric.com/top100/2017/#list>
43. PRINCE, M., WIMO, A., GUERCHET, M., ALI, G.-C., WU, Y.-T. and PRINA, M. - **World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia.** (2015).
44. FERNANDEZ, J. M., STEIN, R. M. and LO, A. W. - **Commercializing biomedical research through securitization techniques.** *Nat. Biotechnol.*, 30, 10 (2012) 964–975.
45. PHARMAPPOINT. - **PharmaPoint: Migraine - Global Drug Forecast and Market Analysis to 2026.** GlobalData (2017).

46. CORBETT, A., PICKETT, J., BURNS, A., CORCORAN, J., DUNNETT, S. B., EDISON, P., HAGAN, J. J., HOLMES, C., JONES, E., KATONA, C., KEARNS, I., KEHOE, P., MUDHER, A., PASSMORE, A., SHEPHERD, N., WALSH, F. and BALLARD, C. - **Drug repositioning for Alzheimer's disease**. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 11, 11 (2012) 833–846.
47. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - **Annual Report 2016**. (2017) 1–88.
48. CUMMINGS, J., AISEN, P. S., DUBOIS, B., FRÖLICH, L., JACK, C. R., JONES, R. W., MORRIS, J. C., RASKIN, J., DOWSETT, S. A. and SCHELTENS, P. - **Drug development in Alzheimer's disease: The path to 2025**. *Alzheimer's Res. Ther.*, 8 (2016) 39.
49. TAKEDA. - **Takeda and Zinfandel Pharmaceuticals Discontinue TOMMORROW Trial Following Planned Futility Analysis**. Osaka: Takeda [Accessed: 29th August 2018]. Available at: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2018/takeda-tommorrow-trial/>
50. MERCK. - **Merck & Co., Inc. - Merck Announces Discontinuation of APECS Study Evaluating Verubecestat (MK-8931) for the Treatment of People with Prodromal Alzheimer's disease**. [Accessed: 29th August 2018]. Available at: <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/Merck-Announces-Discontinuation-of-APECS-Study-Evaluating-Verubecestat-MK-8931-for-the-Treatment-of-People-with-Prodromal-Alzheimers-Disease/default.aspx>
51. VTV THERAPEUTICS. - **Press Release | vTv Therapeutics Announces Topline Results from Part B of Phase 3 STEADFAST Study**. North Carolina: vTv Therapeutics [Accessed: 29th August 2018]. Available at: <http://ir.vtvtherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=254081&p=irolnewsArticle&ID=2354303>
52. VTV THERAPEUTIC. - **Press Release | vTv Therapeutics Announces Topline Results from the First STEADFAST Phase 3 Study Evaluating Azeliragon in People with Mild Alzheimer's disease**. North Carolina: vTv Therapeutics [Accessed: 29th August 2018]. Available at: <http://ir.vtvtherapeutics.com/phoenix.zhtml?c=254081&p=irol-newsArticle&ID=2341681>
53. BARKER-HALISKI, M., FRIEDMAN, D., WHITE, H. S. and FRENCH, J. A. - **How clinical development can, and should, inform translational science**. *Neuron*, 84, 3 (2014) 582–593.
54. SCHADT, E. and FRANCISCO, S. - **Harnessing open innovation**. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 8, 5 (2009) 344–345.



55. UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Acesso aberto na UC**. Coimbra: Universidade de Coimbra [Accessed: 28th August 2018]. Available at: <https://www.uc.pt/sibuc/openaccess/OAWEEK/AcessoabertonaUC>
56. UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Política de Acesso Livre da Universidade de Coimbra**. Univ. Coimbra, (2010) 1–4.
57. UNIVERSIDADE DE COIMBRA. - **Centro de Neurociências e Biologia Celular**. Universidade de Coimbra [Accessed: 28th August 2018]. Available at: <https://www.uc.pt/iii/linksMembros/CNC-s>
58. GARGOURI, Y., HAJJEM, C., LARIVIÈRE, V., GINGRAS, Y., CARR, L., BRODY, T. and HARNAD, S. - **Self-selected or mandated, open access increases citation impact for higher quality research**. PLoS One, 5, 10 (2010) e13636.
59. WANG, X., LIU, C., MAO, W. and FANG, Z. - **The open access advantage considering citation, article usage and social media attention**. Scientometrics, 103, 2 (2015) 555–564.

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia Santa Casa da Misericórdia



## Lista de Abreviaturas

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>DCI</b>	denominação comum internacional
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>MNSRM</b>	medicamento não sujeito a receita médica
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>SCM</b>	Santa Casa da Misericórdia
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts</i> (Pontos Fortes), <i>Weaknessess</i> (Pontos Fracos), <i>Opportunities</i> (Oportunidades), <i>Threats</i> (Ameaças)

## I. Introdução

O relatório apresentado diz respeito ao estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado no âmbito do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Devido à forte componente teórico-prática multidisciplinar lecionada no MICF, os estudantes de Ciências Farmacêuticas terminam o curso com competências e conhecimentos para desempenhar funções em vários setores diferentes. No entanto, a Farmácia Comunitária assume-se como a principal saída profissional, sendo aquela que mais farmacêuticos emprega.

Este estágio curricular de carácter obrigatório teve início a 8 de janeiro de 2018 e término a 31 de abril do mesmo ano, servindo como uma oportunidade para conhecer este setor profissional e para a integração no mercado de trabalho, permitindo a consolidação dos conhecimentos adquiridos durante o curso e a sua aplicação num ambiente laboral.

Desta forma, escolhi fazer o estágio curricular na Farmácia Santa Casa da Misericórdia (SCM) em Tomar, uma vez que, para além de primar pela qualidade do atendimento, encontra-se muito bem localizada, numa zona fortemente frequentada tanto por turistas como por residentes, sendo uma das farmácias mais antigas e reconhecidas da cidade.<sup>1</sup> Adicionalmente, o facto de já ter realizado um estágio de verão nesta mesma farmácia, no ano de 2015, levou a que já conhecesse o seu funcionamento e os elementos da equipa.

No primeiro mês de estágio, as minhas funções na farmácia resumiram-se à receção de encomendas, armazenamento de produtos, devoluções e controlo de prazos de validade e de *stocks*. No segundo mês, continuei a realização das mesmas tarefas, sendo que por esta altura já estava mais familiarizado com o espaço e o *stock* da farmácia, tendo começado a assistir aos atendimentos realizados pelas colegas, nomeadamente a Diretora Técnica Dra. Carla Batista e a Dra. Joana Rodrigues. No final deste mês, já comecei a fazer os meus próprios atendimentos sempre sob a vigilância de uma das doutoras.

Nos últimos dois meses, já atendia ao balcão de forma autónoma, sendo que toda a equipa sempre se apresentou muito disponível para me esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

O relatório deste estágio encontra-se sob a forma de uma análise *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), onde apresento tanto os fatores internos que foram benéficos para o estágio – Pontos Fortes (*Strengths*), como os que não tiveram o impacto desejado – Pontos Fracos (*Weaknesses*) e os fatores externos que são independentes do

estágio, mas que o afetaram tanto de forma positiva e dos quais se deve tirar partido – Oportunidades (Opportunities), como de forma negativa e se devem evitar – Ameaças (*Threats*).<sup>2,3</sup>

A título de exemplo, acrescento ainda alguns casos práticos reais que decorreram durante o meu período de estágio e em que tive de recorrer aos conhecimentos aprendidos tanto no curso como na farmácia para poder fazer um aconselhamento farmacêutico claro e completo.

## 2. Análise SWOT

Tabela 2. *Sistematização da análise SWOT.*

	<b>Fatores Positivos</b>	<b>Fatores Negativos</b>
<b>Internos</b>	<b>Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)</b>	<b>Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)</b>
	Recursos humanos Reconhecimento da farmácia Localização da farmácia Instalações da farmácia Afiliação da farmácia com instituições da Santa Casa da Misericórdia Volume dos utentes Serviços farmacêuticos Sistema Informático: Sifarma 2000® Aquisição de uma impressora de etiquetas Organização do estágio	Formações Número limitado de balcões de atendimento
<b>Externos</b>	<b>Oportunidades (<i>Opportunities</i>)</b>	<b>Ameaças (<i>Threats</i>)</b>
	Familiarização com o sistema informático Sifarma 2000® Contacto com diversas realidades Presenciar a sazonalidade dos produtos	Pedidos para cedência de medicamentos sem receita médica Facto de ser estagiário Inexistência de estacionamento Medicamentos esgotados Grande quantidade de informação e produtos farmacêuticos Receitas manuais

## **2.1. Pontos Fortes (Strengths)**

Fatores internos ao estágio na Farmácia Santa Casa da Misericórdia que contribuíram de forma positiva para a minha experiência em Farmácia Comunitária.

### **Recursos humanos**

A equipa da Farmácia SCM constituída por 2 farmacêuticas e 3 técnicos de farmácia com vários anos de experiência, cujo principal propósito é fornecer aos utentes os mais elevados padrões de qualidade e profissionalismo nos atendimentos, mostrou-se sempre muito disponível para me acompanhar e orientar ao longo do estágio. Com efeito, para além de todos os elementos terem estado sempre muito recetivos à minha integração na equipa e abertos ao esclarecimento de qualquer dúvida, forneceram-me todas as condições necessárias para alargar o leque de conhecimentos que trazia do curso e a oportunidade para aplicá-los agora num contexto mais prático. Para além disto, o facto de ter realizado um estágio extracurricular nesta mesma farmácia, no verão de 2015, facilitou a minha adaptação a esta equipa, uma vez que já conhecia todos os seus elementos.

Tendo em conta que durante o dia de trabalho há um grande contacto com os colegas da farmácia, um bom ambiente laboral foi fundamental para que me sentisse parte integrante e valorizada da equipa, o que me ajudou a desenvolver as minhas competências profissionais e pessoais.

### **Reconhecimento da farmácia**

A farmácia em questão pertence ao grupo da SCM e sendo uma das farmácias mais antigas de Tomar é, por conseguinte, muito reconhecida na cidade e frequentada por um grande número de indivíduos que se encontram fidelizados há vários anos, alguns dos quais são mesmo sócios da Instituição SCM, os chamados de “Irmãos da Misericórdia”. Esta relação de vários anos com a farmácia permitiu-me atendê-los num registo mais calmo e de maior proximidade, facilitando o desenvolvimento de relações utente-farmacêutico, principalmente nos primeiros tempos de maior inexperiência. Esta situação levou-me a conhecer melhor os utentes, os seus estados clínicos, terapêuticas e historial, o que na minha opinião possibilitou o meu crescimento como farmacêutico comunitário, levando a um aconselhamento melhor e mais completo.

## **Localização da farmácia**

A farmácia encontra-se situada na parte mais histórica e, por conseguinte, mais turística da cidade, situando-se ainda numa zona de passagem dos Caminhos de Santiago. Esta é também uma zona muito frequentada por residentes e pessoas que ali trabalham.

Assim, esta localização leva a uma grande afluência de utentes, principalmente às sextas-feiras, dias em que se realiza o mercado da cidade. Com efeito, senti a necessidade de me tornar mais versátil nos atendimentos, de forma a conseguir responder aos períodos de elevado número de utentes na farmácia, evitando desta forma grandes tempos de espera.

A farmácia encontra-se ainda a poucos metros do “hospital-velho” da cidade, que agora funciona como unidade de internamento e de cuidados continuados, o qual pertence à SCM, o que me permitiu conhecer melhor o seu funcionamento, assim como os principais tratamentos e cuidados predominantes, pois todas as semanas preparávamos a medicação que iria ser dispensada para esta instituição.

## **Instalações da farmácia**

A farmácia é constituída por espaços grandes e bem iluminados, nomeadamente: uma sala de atendimento ampla com uma zona de espera, uma sala de atendimento individualizado e o gabinete da Diretora Técnica. Possui ainda um espaço amplo com separações lógicas do ambiente de trabalho, mas sem divisões físicas, que engloba um segundo armazém, uma bancada que funciona como *back-office* e uma bancada para a preparação de manipulados. Existe ainda uma área mais pequena de cacifos e uma casa de banho.

A área de atendimento ao público é ampla, o que permite uma livre circulação dos utentes, com as gôndolas, expositores e a balança distribuídos pelo espaço de forma organizada. Os pontos quentes e frios são tidos em conta pelo pessoal da farmácia, a montra é renovada frequentemente e o espaço foi aproveitado de forma a criar uma área mais pequena e privada para realizar medições de pressão arterial, evitando que os utentes tenham de se deslocar para o interior da farmácia. No entanto, todas as outras medições que exigem maiores cuidados, uma vez que se está a trabalhar com fluidos biológicos, são realizadas na sala de atendimento individual. As paredes laterais encontram-se ainda cobertas por expositores de parede bem iluminados e organizados de forma lógica, com os produtos bem visíveis, mas não diretamente acessíveis ao público.



Esta organização confere um bom ambiente à farmácia, o que permitiu uma adaptação mais fácil e rápida, em resposta às boas condições de trabalho.

### **Afiliação da farmácia com instituições da Santa Casa da Misericórdia**

A farmácia está encarregue de enviar semanalmente a medicação prescrita para 4 instituições pertencentes à SCM, nomeadamente: o “hospital-velho”, as residências assistidas, os cuidados de assistência temporária e o lar. Isto revelou-se muito vantajoso, porque permitiu um maior contacto com estas instituições e com os tipos de produtos mais predominantes em cada uma delas, para além de se ter revelado nos primeiros tempos de estágio como uma ótima forma de conhecer melhor o *stock* da farmácia, os medicamentos, as doses e posologias, uma vez que o leque de produtos farmacêuticos requisitados era bastante abrangente. Isto só foi possível porque não estava a atender o público diretamente, mas sim a reunir a medicação semanal no *back-office*, pelo que pude ir pesquisando informação adicional à medida que ia contactando com novos produtos.

### **Volume dos utentes**

O fluxo de utentes na farmácia é, na minha opinião, grande, contudo esta aglomeração de doentes não se encontra igualmente distribuída ao longo do dia, mas concentrada em certos períodos de grande afluência, principalmente no intervalo de almoço e no final do dia, após as pessoas saírem do trabalho, havendo ainda um pico menor logo no início da manhã. Às sextas-feiras, devido à realização do mercado da cidade, havia uma grande afluência durante toda a manhã e parte da tarde. Estes períodos de grande movimento na farmácia, obrigaram-me a adotar um ritmo de trabalho considerável, sem nunca colocar em causa a qualidade do atendimento, forçando-me a ser mais independente e eficaz.

### **Serviços farmacêuticos**

A diversidade dos serviços farmacêuticos realizados é, sem dúvida, uma mais-valia para a comunidade e é uma aposta cada vez mais frequente por parte das farmácias. Neste sentido, a Farmácia SCM realiza como parte dos seus serviços farmacêuticos: a preparação das caixas de medicação semanal, a determinação da altura, peso e cálculo do índice de massa corporal, a determinação e monitorização de parâmetros bioquímicos (glicémia, triglicéridos e

colesterol total) e a monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca. A realização deste tipo de medições permitiu colocar em prática conhecimentos já aprendidos durante o curso e um contacto mais próximo com os utentes, pois, muitas vezes, durante estes procedimentos ia conversando com eles para tentar conhecer melhor a sua situação clínica, o seu regime farmacoterapêutico e valores anteriores dos parâmetros avaliados. Por outro lado, a preparação individual da medicação permitiu-me manter atualizado sobre os medicamentos tomados pelos utentes e ainda sobre a adesão à terapêutica.

As medições destes parâmetros bioquímicos e fisiológicos, apesar de serem simples, podem ter um grande impacto na saúde das pessoas, pois permitem o diagnóstico de patologias, o controlo de doenças e do regime farmacoterapêutico. Estas medições reforçam a função do farmacêutico como agente da saúde pública e conferem-lhe um papel mais ativo na saúde da população, invalidando o dogma do farmacêutico como um simples “dispensador de medicamentos” e valorizando a nossa atividade profissional.

Existiam ainda disponíveis consultas de nutrição semanais. Nestas consultas, eram muitas vezes aconselhados pela nutricionista produtos fitoterapêuticos e suplementos da Arkopharma<sup>®</sup>, o que me permitiu conhecer melhor esta gama de produtos.

### **Sistema Informático: Sifarma 2000<sup>®</sup>**

A utilização deste sistema informático é uma enorme vantagem, uma vez que nos providencia uma grande quantidade de informação, torna o atendimento mais completo e com menor risco de erros.

O Sifarma 2000<sup>®</sup> permite consultar rapidamente a ficha dos utentes e conhecer a sua situação clínica e terapêutica, assim como aceder à ficha dos produtos farmacêuticos para tirar qualquer dúvida que possa existir. Permite ainda num registo de *back-office* gerir o *stock* da farmácia, sendo uma ferramenta de trabalho crucial para uma correta gestão da farmácia e um melhor desempenho da atividade farmacêutica.

Na minha opinião uma grande vantagem do Sifarma 2000<sup>®</sup> é o facto de ser possível consultar, através da página devoluções, as últimas vendas que foram feitas aos utentes, garantindo que se dispensa o mesmo medicamento, do mesmo laboratório e com a mesma forma farmacêutica, diminuindo possíveis confusões e assegurando uma maior adesão à terapêutica. É importante ter em conta que estamos a referir-nos a indivíduos aos quais a simples mudança

da cartonagem pode gerar suspeitas e levar à desistência da toma dos medicamentos, pelo que garantir que a pessoa está familiarizada com a medicação é fundamental.

### **Aquisição de uma impressora de etiquetas**

Durante o período de estágio, a farmácia adquiriu uma impressora de etiquetas, o que a meu ver foi uma grande melhoria na qualidade dos atendimentos, permitindo que deixássemos de escrever a posologia nas cartonagens à mão, situação que poderia levar a interpretações erradas, derivadas, por exemplo, de o utente não entender a caligrafia.

Com a aquisição da impressora, as posologias começaram a ser impressas em etiquetas que depois eram coladas nas cartonagens, tornando-as mais legíveis. A impressão das posologias está completamente integrada no Sifarma 2000<sup>®</sup>, o que leva a uma diminuição de erros.

### **Organização do estágio**

No início do estágio, o meu papel na farmácia focou-se principalmente na receção de encomendas e subsequente arrumação dos produtos.

A receção de encomendas foi umas das primeiras tarefas que realizei no estágio, tendo acabado por se revelar muito importante com a continuação do mesmo. De facto, permitiu-me dar os primeiros passos com o sistema informático e conhecer melhor o *stock* da farmácia, os produtos com maior rotatividade e aqueles que estavam mais frequentemente esgotados. Esta é uma atividade fulcral, onde a atenção ao detalhe deve primar e a meu ver é um ótimo ponto de partida para a nossa inserção no ambiente laboral da farmácia.

Para além da receção de encomendas, comecei também desde cedo a ajudar no armazenamento dos produtos, por ordem alfabética e seguindo sempre a regra do *first in first out*, ou seja, os primeiros produtos a darem entrada na farmácia devem ser os primeiros a sair, devido aos seus prazos de validade normalmente inferiores, pelo que no armazém devem ser sempre os que estão mais acessíveis. Tal como a primeira, esta tarefa foi também muito benéfica, facilitando a memorização e organização dos produtos farmacêuticos, para além de permitir que começasse a associar denominações comuns internacionais (DCIs) a nomes de marcas, a conhecer as suas dosagens, posologias e indicações terapêuticas. É de salientar que a familiaridade com a localização dos produtos também me ajudou imenso nos meus primeiros atendimentos, tornando-os mais fluidos e evitando perder tempo à procura dos produtos.

## **2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

Os pontos fracos são elementos internos cujo impacto não foi tão positivo e que estão sob o controlo da farmácia, podendo assim serem minimizados.

### **Formações**

Nos 4 meses em que lá estive, a Farmácia SCM foi pouco requisitada para formações. Tendo em conta a abrangência dos produtos vendidos pelas farmácias e a sua constante renovação, estando sempre a surgir novos produtos sobre os quais, por vezes, não temos os conhecimentos suficientes para responder às necessidades exigidas pelos utentes, as ações de formação podem ser muito benéficas para melhorar o nosso aconselhamento farmacêutico. No entanto, penso que este escasso envolvimento por parte dos formadores se deve à localização da farmácia, numa zona urbana mais pequena.

### **Número limitado de balcões de atendimento**

Sendo a equipa da farmácia constituída por 6 elementos (comigo inclusive) e existindo apenas 3 balcões de atendimento ao público devidamente equipados, nos períodos de maior afluência, mencionados previamente, para tentar acelerar o atendimento e evitar a formação de grandes filas de espera, era comum cada computador ser partilhado por 2 elementos, o que provocava alguma confusão. De facto, estas situações obrigavam a que a utilização do sistema informático fosse rápida e de preferência só para finalizar os atendimentos e proceder ao pagamento, evitando assim que houvessem colegas à espera para atender. Contudo, particularmente nos primeiros dois meses de estágio em que ainda não estava bem familiarizado com o funcionamento do Sifarma 2000<sup>®</sup>, demorava muito tempo e atrasava o serviço dos outros colegas. Todavia, a empatia e disponibilidade da equipa para me ajudar nestas situações, permitiu que fosse ganhando mais experiência e versatilidade nos atendimentos.

## **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

Oportunidades são fatores externos que não dependem do meu estágio, mas que o afetaram de forma positiva e, portanto, devem ser aproveitados.

## **Familiarização com o sistema informático Sifarma 2000®**

A Farmácia SCM usa diariamente o Sifarma 2000® e tendo em conta que este é o programa mais utilizado a nível nacional, considero que a realização de um estágio numa farmácia onde possa adquirir experiência no seu manuseio seja uma vantagem enorme, porque aquando da inserção no mercado de trabalho há uma grande probabilidade de me voltar a encontrar com este sistema informático, sendo fulcral saber utilizá-lo bem.

## **Contacto com diversas realidades**

Durante o estágio tive a oportunidade de aconselhar diversos grupos etários, desde os mais jovens aos mais idosos, mas também diversos grupos populacionais, uma vez que a farmácia tinha uma afluência considerável de turistas estrangeiros, permitindo-me contactar com outras realidades. Por outro lado, também me obrigou a arranjar alternativas terapêuticas equivalentes nos casos dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRMs), uma vez que muitos dos produtos utilizados por utentes estrangeiros nos seus países, não têm autorizações de introdução no mercado (AIMs) nacional.

## **Presenciar a sazonalidade dos produtos**

O estágio realizado que teve a duração de 4 meses, desde janeiro até ao final de abril, envolveu duas estações do ano diferentes, nomeadamente o inverno e a primavera o que, devido às condições climatéricas associadas a estas estações, levou também a uma diferença nítida nas necessidades dos utentes. Assim, enquanto que nos primeiros meses do ano houve uma grande procura por MNSRMs com indicações para a tosse, dor de garganta, gripe e constipação, entre outros, no início da primavera houve uma maior procura por anti-histamínicos. No final de abril, aumentou a procura por protetores solares, produtos de emagrecimento e produtos veterinários, particularmente os desparasitantes.

Apesar destes 4 meses terem sido um curto espaço de tempo, já me permitiram contactar com a sazonalidade dos produtos e obter mais experiência no aconselhamento farmacêutico.

### **2.4. Ameaças (*Threats*)**

As ameaças são fatores externos que não dependem do estágio, mas que o afetaram de forma negativa e, portanto, devem ser evitados.

## **Pedidos para cedência de medicamentos sem receita médica**

Muitos utentes iam à farmácia pedir benzodiazepinas e antibióticos sem receita médica e ficavam muito transtornados quando lhes explicava que só podia dispensar estes medicamentos na presença das respetivas receitas, tendo ouvido muitas vezes o típico comentário “na outra farmácia venderam-me sem receita”. No entanto, como agentes da saúde pública e como profissionais sujeitos a um código legal e deontológico é nosso dever explicar a situação aos utentes e não abrir exceções. Estes casos geravam, por vezes, algum atrito, levando os utentes a ameaçar deixar de frequentar a farmácia, o que me colocava a mim, como estagiário, numa posição fragilizada, pois estas situações poderiam levar a SCM a perder utentes.

## **Facto de ser estagiário**

O facto de ser estagiário provocava alguma reticência em certos utentes em serem atendidos por mim, principalmente os mais idosos. Neste tipo de ocasiões, em alguns casos, após o meu atendimento, dirigiam-se aos outros colegas para confirmar a informação que eu tinha providenciado. Esta falta de confiança, por parte destes utentes, gerava-me algum desconforto e punha em causa o trabalho que estava a desenvolver na farmácia. No entanto, o apoio da equipa foi decisivo para continuar a exercer a minha atividade com motivação e para aprender a lidar com estes casos mais complicados. Com o decorrer do estágio estes utentes mais desconfiados, à medida que me foram conhecendo melhor, começaram a estar mais recetivos aos meus conselhos. Por outro lado, com os utentes mais novos já não notei tanto esta reticência inicial.

## **Inexistência de estacionamento**

Durante os últimos meses, o estacionamento nas ruas paralelas à farmácia que sempre foi de acesso livre, começou a ser ou restrito a residentes ou pago, devido à introdução de parquímetros. Isto levou a que muitos utentes deixassem o carro mal estacionado e estivessem depois com pressa e maior preocupação durante o atendimento, criando pressão para que este fosse rápido e eficiente.

## **Medicamentos esgotados**

Durante os 4 meses de estágio houve períodos em que alguns medicamentos estavam esgotados, o que gerou algum desagrado nos utentes e uma maior pressão por parte dos mesmos para arranjar a medicação o mais depressa possível. Desta forma, para tentar satisfazer as necessidades dos utentes, muitas vezes contactámos as farmácias circundantes para sondar se alguma delas tinha em *stock* alguns destes medicamentos (é importante ressaltar aqui as boas relações e profissionalismo entre as diferentes farmácias da cidade), porém estes eram muitas vezes medicamentos que estavam esgotados a nível nacional. A título de exemplo temos os sensores Freestyle Libre® e os medicamentos Adalat®, Atozet®, Daivobet®, Doce Alívio® e Lantus®, sendo que todos estes produtos farmacêuticos estiveram esgotados em alguma altura do estágio. Estas situações apesar de não serem da responsabilidade da farmácia, uma vez que ocorriam a nível nacional, transmitiam aos utentes uma ideia de má gestão, o que afetava o reconhecimento da farmácia, a fidelidade do público e a imagem do próprio farmacêutico.

## **Grande quantidade de informação e produtos farmacêuticos**

A quantidade de informação e as exigências no atendimento ao público são muito grandes. Assim, é necessário dominar uma panóplia de conhecimentos para se poder aconselhar os utentes da forma mais completa possível, para além da necessidade de conhecer bem o *stock* da farmácia e de estar atualizado relativamente a todos os novos produtos que surgem constantemente, assim como as situações clínicas para as quais se devem aconselhar. Não foi fácil gerir toda esta informação, pelo que a orientação dada na farmácia foi importantíssima.

## **Receitas manuais**

Apesar de serem menos frequentes, ainda apareceu na farmácia um número considerável de receitas manuais. Num regime excecional, a prescrição de medicamentos pode continuar a fazer-se através de receitas manuais, em três situações diferentes: falência informática, inadaptação do prescritor e prescrição no domicílio, sempre até um máximo de 40 receitas por mês.

Para que uma receita manual seja considerada válida é necessário garantir a conformidade com diversos critérios, nomeadamente: a identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, a identificação do utente (nome, número nacional e de beneficiário, se aplicável) e do

prescritor (vinheta), identificação da exceção que justifique a utilização de uma receita manual, a identificação da entidade financeira e do regime especial de comparticipação, se aplicável, e a data de prescrição e assinatura do prescritor. Este tipo de receitas acarreta mais erros do que as eletrónicas, associados à inconformidade de qualquer um destes fatores, sendo o mais comum a ilegibilidade da medicação receitada. De facto, por vezes a ilegibilidade da letra foi tal, que impossibilitou o entendimento da medicação receitada, sendo mesmo necessário ligar ao médico.

### 3. Casos Práticos

#### 3.1. Uma senhora de meia idade dirigiu-se à farmácia e pediu “algo para tratar os fungos nos pés”.

Em primeiro lugar, questionei a senhora relativamente à localização da infeção fúngica, isto é, mais especificamente que parte do pé é que estava afetada, ao que ela afirmou ter “muita comichão e pele a descascar” na zona entre os dedos.

Tendo em conta as queixas da utente diziam respeito à zona interdigital, rapidamente considerei que sofria de “pé-de-atleta”, uma infeção causada por *Tinea pedis*. Desta forma, aconselhei a senhora a aplicar um creme antifúngico contendo clotrimazol, tendo, neste caso, referenciado o Canesten<sup>®</sup>, no pé limpo e seco, 2 vezes por dia, durante 1 mês. Avisei ainda que devia cumprir o tratamento até ao fim, mesmo que sentisse melhorias, de modo a evitar recidivas e para não aplicar o creme caso tivesse feridas. Relativamente às medidas não farmacológicas, aconselhei a senhora a lavar as meias e a roupa da cama a altas temperaturas, a utilizar calçado que permitisse arejar os pés, assim como a aplicar antifúngico em pó nas meias e no interior dos sapatos para prevenir reinfeções. Para além disto, tendo em conta que a senhora praticava hidroginástica, aconselhei-a usar chinelos nos balneários públicos.

#### 3.2. Um senhor com cerca de 30 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de “diarreia e muita dor de barriga”.

Para começar perguntei ao senhor há quanto tempo durava a situação e se tinha outras queixas, como febre ou vómitos. Ele afirmou ter começado na noite anterior e não ter



quaisquer outras queixas, para além da diarreia e da dor abdominal. Aconselhei-o então a tomar UL 250<sup>®</sup> na posologia de 1 cápsula, 3 vezes ao dia para a reposição da flora intestinal e a beber bastantes líquidos. Para além disto, indiquei-lhe ainda algumas medidas não farmacológicas que devia seguir, nomeadamente evitar alimentos muito gordos e condimentados, diminuir a ingestão de álcool e evitar o consumo de laticínios.

No final, perguntei-lhe se tinha ficado com alguma dúvida, ao que, parecendo satisfeito, respondeu que não, contudo, na altura do pagamento, o senhor perguntou-me quanto tempo iriam demorar os medicamentos a fazer efeito, porque ele iria ter uma reunião de trabalho no final da tarde à qual não poderia faltar. Deste modo, voltei-lhe a explicar que a medicação que levava era para ajudar no reequilíbrio da flora intestinal, mas que não garantia que a diarreia parasse de imediato, pelo que lhe perguntei se queria levar o antidiarreico Imodium Rapid<sup>®</sup> para tomar na posologia de 2 comprimidos na altura, seguidos de 1 após cada vez que defecasse fezes moles, num máximo de 8 comprimidos por dia. O senhor concordou e levou os dois medicamentos.

### 3.3. Uma senhora jovem dirigiu-se à farmácia e pediu um “protetor solar bom e forte”.

Em primeiro lugar, tendo em conta o grande número de lineares da farmácia confirmei com a senhora se ela tinha preferência pela marca, ao que me respondeu que não, mas que queria um “bom” e de preferência que viesse numa embalagem grande, porque era para ela, para o marido e para o filho. Neste sentido, questionei-a acerca da idade do filho, ao que ela respondeu que tinha 1 ano e 4 meses. Tendo em conta a idade do bebé, aconselhei-a a levar dois protetores solares diferentes, um para ela e o seu marido e outro para o bebé, explicando-lhe que para crianças com idades inferiores a 2 anos são aconselhados protetores solares minerais que não são absorvidos pela pele, enquanto que os mais normalmente usados são protetores solares com filtros químicos. Para além disto, sugeri ainda algumas medidas não farmacológicas, principalmente para o bebé, nomeadamente: usar sempre chapéu de preferência com abas para proteger as orelhas, óculos com lentes escuras, calções e t-shirt branca, assim como mantê-lo afastado do sol nas horas de maior calor. A senhora aceitou o meu conselho e levou os dois protetores solares diferentes.

#### 4. Considerações Finais

Posso afirmar, sem qualquer dúvida, que este estágio foi muito benéfico para mim e é com muita alegria que vejo o quanto progredi ao longo destes 4 meses. Este primeiro contacto com o público, foi uma experiência enriquecedora que serviu para colocar em prática toda a formação científica adquirida durante o curso e assimilar novos conhecimentos, bem como melhorar a minha capacidade de comunicação com os utentes. Foram 4 meses de constante aprendizagem, em que fui obrigado a sair da minha zona de conforto, mas o peso de todos estes fatores resultou no meu crescimento a nível profissional e pessoal, que só foi possível graças à equipa excepcional que me acolheu.

A adaptação à farmácia ocorreu sem problemas, fruto também de um anterior estágio de verão que lá tinha realizado, e todos os colegas se mostraram sempre muito disponíveis para me acompanhar durante todo o meu percurso, pelo que rapidamente me senti parte integrante da equipa.

Nem sempre foi fácil, principalmente nos primeiros tempos de maior inexperiência e insegurança, em que alguns utentes pareciam um pouco reticentes em serem atendidos por um estagiário, mas à medida que o tempo foi passando e fui criando melhores relações utente-farmacêutico, os mesmos começaram a ficar mais recetivos aos meus conselhos farmacêuticos.

Este estágio serviu também para conhecer a constante mudança da realidade farmacêutica. Com efeito, todos os dias há novas informações e novos conhecimentos que são importantes adquirir, a aprendizagem nunca acaba e é importante o farmacêutico apostar num ensino contínuo, mantendo-se sempre atualizado.

Hoje o impacto do farmacêutico na sociedade é incontestável, deixou de ser um mero “dispensador de medicamentos” e assumiu o papel de agente e promotor da saúde pública, sempre com o objetivo de proporcionar à comunidade os melhores cuidados de saúde e o máximo bem-estar.

Terminada mais uma etapa da minha formação académica é com agrado que considero este estágio um sucesso.

## 5. Referências Bibliográficas

1. SANTA CASA DA MISERICÓRDIA TOMAR. - **Farmácia - SCM de Tomar**. Tomar: Santa Casa da Misericórdia Tomar [Consultado: 25 de abril 2018]. Disponível em: <http://www.scmt.pt/areas-de-intervencao/farmacia/>
2. JACKSON, T. - **A Detailed SWOT Analysis Example (Applicable To All Industries)**. Arlington: ClearPoint Strategy (2018) [Consultado: 25 de abril 2018]. Disponível em: <https://www.clearpointstrategy.com/swot-analysis-examples/>
3. SERAFIM, A. - **A Análise SWOT – Como encontrar a solução certa - Portal Gestão**. Porto: Portal Gestão, (2013) [Consultado: 25 de abril de 2018]. Disponível em: <https://www.portal-gestao.com/artigos/6971-a-analise-swot---como-encontrar-a-solucao-certa.html>

# **Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento**

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



## Lista de abreviaturas

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CAM</b>	Comissão de Avaliação de Medicamentos
<b>CTD</b>	Common Technical Document
<b>CTS</b>	Communication and Tracking System
<b>DAM</b>	Direção de Avaliação de Medicamentos
<b>DRHFP</b>	Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais
<b>eCTD</b>	electronic Common Technical Document
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>GestProc</b>	Base de dados de gestão de processos
<b>GIMED</b>	Base de dados de gestão de informação de medicamentos
<b>INFARMED I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>SMUH-ALTER</b>	system for the management of medicinal products of human use (sistema de gestão de medicamentos de uso humano) - alterações
<b>SMUH-AIM</b>	system for the management of medicinal products of human use (sistema de gestão de medicamentos de uso humano) - Autorização de Introdução no Mercado
<b>UAC</b>	Unidade de Avaliação Científica
<b>UEC</b>	Unidade de Ensaio Clínicos
<b>UIM</b>	Unidade de Introdução no Mercado
<b>SWOT</b>	Strengths (Pontos Fortes), Weaknessess (Pontos Fracos), Opportunities (Oportunidades), Threats (Ameaças)

## I. Introdução

O relatório apresentado diz respeito ao estágio curricular em Assuntos Regulamentares, mais especificamente na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., doravante designada como INFARMED I.P.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas dota os seus estudantes de um grande leque de competências e conhecimentos, o que permite a sua introdução no mercado de trabalho em vários setores diferentes. De destacar aqui, o grande papel da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) ao dar a oportunidade de realizar estágios curriculares em outras áreas da atividade farmacêutica para além de Farmácia Comunitária e Hospitalar. De facto, sendo a área regulamentar um setor da atividade farmacêutica que desde cedo me interessou, o facto de ter a opção de realizar um estágio não só em Assuntos Regulamentares, mas no próprio INFARMED I.P., uma entidade muito reconhecida a nível europeu, é uma oportunidade inestimável para ganhar experiência nesta área, sob a tutela de profissionais muito qualificados.

O INFARMED I.P, foi fundado em 1993, com sede em Lisboa, é um instituto público integrado na administração indireta do Estado e dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, que exerce a sua atividade sob tutela do Ministério da Saúde, colaborando com este na formulação da política geral de saúde. O INFARMED I.P. é um organismo central, cuja jurisdição se estende a todo o território nacional.<sup>1</sup>

O INFARMED I.P. tem como principal missão regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, garantindo elevados padrões de qualidade, eficácia e segurança.<sup>1</sup>

Esta instituição é constituída por várias unidades orgânicas, entre elas a DAM (Direção de Avaliação de Medicamentos) onde tive a oportunidade de realizar o meu estágio. A DAM é constituída por 4 subunidades orgânicas: a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Introdução no Mercado (UIM), a Unidade de Manutenção do Mercado e a Unidade de Avaliação Científica (UAC), de carácter transversal. Foi na subunidade orgânica UIM que realizei o meu estágio curricular, sendo esta responsável por, entre outras tarefas, assegurar as atividades necessárias ao registo ou à Autorização de Introdução no Mercado (AIMs) dos medicamentos.<sup>2</sup>

## 2. Análise SWOT

O relatório vai ser apresentado sob a forma de uma análise SWOT (*Strenghts, Weakenessess, Opportunities, Threats*), onde apresento os fatores intrínsecos e extrínsecos ao estágio que o afetam de forma benéfica ou menos benéfica. Esta é uma ferramenta com grande utilidade para realizar uma análise detalhada e específica do estágio curricular, uma vez que permite identificar os fatores a manter e reforçar, assim como aqueles que o podem estar a prejudicar ou não oferecem qualquer vantagem.<sup>3,4</sup>

Tabela 3. *Sistematização da análise SWOT.*

	Fatores Positivos	Fatores Negativos
Internos	<b>Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)</b>	<b>Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)</b>
	Receção no INFARMED I.P. Equipa da Unidade de Introdução no Mercado Formações iniciais Autonomia de trabalho Facto de haver outros estagiários Desenvolvimento de capacidades e competências profissionais Contacto com a indústria farmacêutica	Repetitividade Inexistência de oportunidades para conhecer outras subunidades orgânicas
Externos	<b>Oportunidades (<i>Opportunities</i>)</b>	<b>Ameaças (<i>Threats</i>)</b>
	Presenciar uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos Visita ao laboratório do INFARMED I.P.	A questão da descentralização do INFARMED I.P. para o Porto Formação do farmacêutico

## 2.1. Pontos Fortes (*Strenghts*)

Fatores internos ao estágio no INFARMED I.P. que contribuíram de forma positiva para a minha experiência nesta instituição.

### Receção no INFARMED I.P.

A receção dos estagiários no INFARMED I.P. foi muito acolhedora. No primeiro dia, assim que chegámos fomos prontamente recebidos pelo Dr. José Viana, em nome da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), que nos deu uma breve explicação acerca do INFARMED I.P. e sobre o nosso estágio durante os próximos 3 meses. No dia seguinte, numa reunião presidida por ele, onde estiveram presentes todos os estagiários, foi-nos transmitida informação de grande relevância sobre o funcionamento do INFARMED I.P. e as nossas futuras funções, assim como a distribuição dos estagiários pelos departamentos, tendo de seguida os estagiários da DAM sido encaminhados para uma outra reunião onde nos foi apresentada a nossa orientadora, a Dra. Dina Lopes. Ao longo da reunião fomos ainda repartidos em subunidades orgânicas, tendo eu sido colocado na UIM, onde tive a oportunidade de conhecer todos os colaboradores e me foi atribuído um posto de trabalho. Com efeito, de forma a possibilitar a nossa integração na equipa foi fornecido a cada estagiário um número mecanográfico e um *e-mail* institucional.

Esta boa receptividade, demonstrada por todos os colaboradores, relativamente à nossa integração na equipa de trabalho facilitou a minha adaptação, fazendo-me sentir mais valorizado a nível profissional.

### Equipa da Unidade de Introdução no Mercado

A equipa da UIM constituída por 7 profissionais: 5 farmacêuticas e 2 administrativos, foi responsável pela supervisão do meu estágio e a eles devo o sucesso da minha integração no INFARMED I.P. Com efeito, o facto de termos ao nosso lado profissionais muito qualificados e com vários anos de experiência na área regulamentar, dispostos a acompanhar-nos neste percurso, deu-nos a possibilidade de obtermos novos conhecimentos e competências fundamentais para que possamos ter sucesso nesta área.

É de louvar a grande disponibilidade que demonstraram em esclarecer qualquer dúvida que fosse surgindo, assim como a preocupação e atenção dispensada, sendo que todos estes fatores contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.



## **Formações iniciais**

Inicialmente, todos os estagiários da DAM receberam várias formações internas para facilitar a sua integração no INFARMED I.P. Neste intuito, foi-nos disponibilizada informação sobre a área regulamentar, o papel do INFARMED I.P. no contexto Europeu e ainda informação mais específica sobre as diferentes subunidades orgânicas da DAM. Depois, na UIM recebemos ainda formação mais direcionada para a execução das tarefas que viríamos a realizar durante os próximos 3 meses, nomeadamente informação sobre a organização dos *Dossiers* de AIMS submetidos no formato de *Common Technical Document (CTD)* ou *electronic Common Technical Document (eCTD)*, as diferentes etapas que teríamos de realizar para finalização de processos e sobre o funcionamento das plataformas informáticas: GestProc, GIMED, CTS, SMUH-Alter e SMUH-AIM. Estas formações iniciais para além de permitirem lembrar o que foi lecionado na cadeira de Assuntos Regulamentares, permitiram conhecer e dar os primeiros passos em todas as ferramentas necessárias para a realização das atividades requeridas, tendo sido, a meu ver, um ótimo ponto de partida para a minha integração nesta área.

## **Autonomia de trabalho**

No INFARMED I.P., tive desde o início uma grande autonomia de trabalho. De facto, após o período de formações comecei logo a trabalhar na finalização de Procedimentos Nacionais. Mais tarde, foram-me atribuídas também finalizações nacionais de Procedimentos Descentralizados e de Reconhecimento Mútuo. O primeiro Procedimento em que participei foi feito em conjunto com mais 2 estagiários de Coimbra. A partir deste, todos os outros processos já foram realizados individualmente por cada um dos estagiários, sempre sob a supervisão das respetivas orientadoras. Este voto de confiança dado pelo INFARMED I.P., fez-me sentir mais valorizado e obrigou-me a trabalhar de forma minuciosa e com grande atenção ao detalhe, devido à grande responsabilidade que esta atividade exigia. No meu caso, fiquei sob a tutela da Dra. Sofia Borges que me acompanhou durante todo este percurso.

## **Facto de haver outros estagiários**

Principalmente durante os primeiros tempos de maior inexperiência, o facto de existirem outros estagiários na UIM revelou-se extremamente vantajoso, porque o ambiente de partilha que criámos permitiu tirar muitas dúvidas e ajudarmo-nos mutuamente de forma a evitar estar sempre a interromper as orientadoras.

## **Desenvolvimento de capacidades e competências profissionais**

Durante o período de estágio, como resultado do trabalho realizado, fui desenvolvendo as minhas competências e capacidades profissionais, pois enquanto a unidade de Assuntos Regulamentares lecionada pelo MICF me forneceu as bases para trabalhar na UIM, este estágio permitiu-me desenvolver conhecimentos, ganhar experiência e adquirir novas habilitações. Com efeito, uma das maiores vantagens foi a grande capacidade de manuseio dos *Dossiers* de AIMs. Para além disto, desenvolvi ainda competências noutras atividades, tais como: na análise e revisão dos textos de informação dos medicamentos, nomeadamente: o Resumo das Características dos Medicamentos, o Folheto Informativo e a Rotulagem de acordo com o *Quality Review of Documents* (normas que devem ser cumpridas); na análise dos relatórios da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM); na elaboração de Relatórios Públicos de Avaliação e no domínio das bases de dados, principalmente GIMED e GestProc. Neste sentido, o desenvolvimento destas aptidões permitiu melhorar a minha capacidade de trabalho e autonomia.

## **Contacto com a indústria farmacêutica**

Uma grande vantagem é a proximidade com a indústria farmacêutica através da troca frequente de *e-mails* e chamadas, o que me permitiu conhecer melhor estas entidades e adquirir uma postura mais profissional. Permitiu ainda ter uma noção de como se processa e se lida com este tipo de contactos.

### **2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

Os pontos fracos são elementos internos cujo impacto não foi tão positivo e que estão sob o controlo do INFARMED I.P., podendo assim serem minimizados.

## **Repetitividade**

Apesar de ter realizado um número considerável de diferentes tarefas, este encontrava-se de certo modo limitado, pelo que com o passar do tempo, começaram a tornar-se repetitivas. Inicialmente, esta situação foi muito benéfica, porque permitiu consolidar os conhecimentos aprendidos, mas penso que teria sido vantajoso ter alargado o leque de tarefas para o final do

estágio. No entanto, estas novas tarefas iriam requerer também um período de adaptação, o que tendo em conta a curta duração do estágio, talvez não fosse exequível.

### **Inexistência de oportunidades para conhecer outras subunidades orgânicas**

Durante o estágio, apesar de me ter candidatado à DAM, estive sempre designado à mesma subunidade orgânica, nomeadamente a UIM, onde fiquei bastante familiarizado com o seu trabalho. No entanto apesar de estar consciente de que o trabalho realizado em cada uma das subunidades da DAM é muito específico e requer algum período de adaptação, penso que teria sido benéfico conhecer a realidade laboral fora da UIM, de forma a conhecer o funcionamento das outras subunidades orgânicas, ao invés de estar restrito apenas a uma secção.

### **2.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

Oportunidades são fatores externos que não dependem do meu estágio, mas que o afetaram de forma positiva e, portanto, devem ser aproveitados.

### **Presenciar uma reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos**

No último mês de estágio, tivemos a oportunidade de assistir a uma reunião da CAM, que diz respeito a uma equipa polivalente, constituída por avaliadores clínicos, farmacêuticos, toxicológicos, ecotoxicológicos, entre outros. Tendo em conta que o nosso trabalho na UIM, nos Procedimentos Nacionais, se baseava em grande parte nos pareceres executados por estes avaliadores, foi muito interessante ver o funcionamento e desenrolar destas reuniões.

### **Visita ao laboratório do INFARMED I.P.**

No último mês de estágio, tivemos também a oportunidade de visitar as instalações do laboratório do INFARMED I.P., um laboratório muito conceituado e reconhecido a nível europeu. Antes de começar a visita, todos os estagiários foram reunidos numa sala, onde foi apresentado o enquadramento do laboratório no contexto europeu e onde de forma breve foi contada a história do mesmo. Após a reunião, teve início a visita propriamente dita às instalações, onde numa primeira instância fomos conhecer o local onde se fazem os testes químicos e num segundo momento as instalações referentes aos testes biológicos. Esta visita

foi muito vantajosa, porque, para além de termos conhecido os elementos da equipa, pudemos ver como é um dia de trabalho normal nos laboratórios do INFARMED I.P.

#### **2.4. Ameaças (*Threats*)**

As ameaças são fatores externos que não dependem do estágio, mas que o afetaram de forma negativa e, portanto, devem ser evitados.

#### **A questão da descentralização do INFARMED I.P. para o Porto**

Com a possibilidade do INFARMED I.P. poder vir a deslocar-se de Lisboa para o Porto, vivia-se um ambiente de insegurança, com os trabalhadores preocupados com a hipótese de, ou se terem de deslocar para o Porto, ou de perderem o seu emprego. Adicionalmente, o facto de ter sido divulgada muita informação contraditória nos *media* só piorava a situação, levando a uma grande divergência de opiniões. Era perceptível que esta questão era tema corrente no dia-a-dia do INFARMED I.P.

Infelizmente, esta incerteza acerca dos seus futuros profissionais perturbava os trabalhadores e o ambiente na sala, deixando-me reticente em tirar dúvidas nestas alturas.

#### **Formação do farmacêutico**

De acordo com a Lei 26/2017, de 30 de maio, que transpõe a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro, para exercer a sua atividade profissional, o farmacêutico deve realizar uma formação superior de pelo menos 5 anos a tempo inteiro e deve frequentar um estágio com seis meses de duração em farmácia de Oficina ou Farmácia Hospitalar, sob devida orientação.<sup>5</sup>

No entanto, a atividade farmacêutica é conhecida por oferecer um grande leque de saídas profissionais, pelo que a impossibilidade de realizar estágios curriculares noutras áreas está a diminuir a capacidade de competitividade entre os recém-licenciados, uma vez que todos acabam com estágios e habilitações semelhantes. Esta situação prejudica não só os estudantes que não têm possibilidade de experienciar outras áreas durante o curso, mas também as empresas farmacêuticas que terão posteriormente de fornecer formação básica que poderia ter sido dada durante estes estágios. É de ressaltar aqui o grande papel da FFUC que nos oferece a possibilidade de realizar estágios noutras áreas para além das contempladas na

legislação e assim adquirir mais experiência e conhecimentos especializados, sendo algo que está, sem dúvida, a valorizar e diferenciar os seus estudantes e a torná-los mais competitivos no mercado nacional.

### 3. Considerações Finais

Após a conclusão do estágio curricular no INFARMED I.P., posso afirmar, sem dúvidas, que superou em muito as minhas expectativas. Tendo esta sido uma saída profissional que desde cedo me suscitou interesse, a oportunidade de realizar um estágio no INFARMED I.P. foi uma mais-valia enorme, porque me permitiu dar os primeiros passos nesta área e adquirir conhecimentos valiosos sobre o funcionamento e ferramentas de trabalho da área regulamentar, para além de me ter possibilitado desempenhar um vasto leque de atividades diferentes, todos estes fatores que contribuíram muito para o desenvolvimento de capacidades profissionais e pessoais. De salientar ainda, a grande autonomia de trabalho que nos foi dada desde cedo e a boa receptividade de todos os colegas relativamente à integração dos estagiários na equipa, fazendo-me sentir valorizado como futuro farmacêutico.

Considero ainda que esta oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra nos dá tem um enorme valor, permitindo-nos experimentar outras áreas e reunir novas competências e conhecimentos diferenciadores no mercado de trabalho.

Assim, tendo em conta esta análise *SWOT* o estágio curricular no INFARMED I.P. foi uma oportunidade muito gratificante que me permitiu adquirir uma visão global da área regulamentar, que definitivamente me será muito benéfica se enveredar por esta saída profissional.

#### 4. Referências Bibliográficas

1. INFARMED, AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. P. - **Infarmed**. Lisboa: INFARMED, I.P. [Consultado: 5 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. INFARMED, AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)**. Lisboa: INFARMED, I.P. [Consultado: 5 de agosto de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1905196/Organograma+2017/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>
3. JACKSON, T. - **A Detailed SWOT Analysis Example (Applicable To All Industries)**. Arlington: ClearPoint Strategy (2018) [Consultado: 5 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.clearpointstrategy.com/swot-analysis-examples/>
4. SERAFIM, A. - **A Análise SWOT – Como encontrar a solução certa - Portal Gestão**. Porto: Portal Gestão, (2013) [Consultado: 5 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://www.portal-gestao.com/artigos/6971-a-analise-swot---como-encontrar-a-solucao-certa.html>
5. **Lei 26/2017** n.º 104/2017. *D.R. I Série*. (30 de maio de 2017) 2594 - 2611. [Consultado: 5 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/107094721/details/maximized>

Annexes

Annex I. Studies that show an increased citation advantage and reasons for the discrepancy within results

<p><b>Studies that show an increased citation advantage</b></p>	<p>A longitudinal study done by Eysenbach and colleagues of a cohort of articles from a journal that offers both OA and non-OA publishing options demonstrated that in the first six months after publication OA articles are cited more often and earlier than non-OA articles.<sup>37,39</sup></p>	<p>Hajjem and colleagues went through over 1.3 million articles published over a 12-year period in 10 different disciplines and found that OA articles had a 36%-172% increase in citations when comparing to non-OA articles.<sup>34,39</sup></p>	<p>An independent study from 2015 confirmed the higher citation advantage, because when comparing articles from early 2012, while over 77% of Open Access articles published got at least one citation, only less than 69% of non-OA articles achieved the same results.<sup>58</sup></p>
<p><b>Reasons for discrepancy within results</b></p>	<p>The discrepancy between the different citation advantages can be explained by the different academic cultures or could be simulated. Citation Advantages could also be explained by the researches cautious choice to publish as OA only when the findings are more relevant, though empirical evidence contradicts this selection effect.<sup>37</sup> Indeed, a study showed that regardless of open articles being archived by the author or as mandated by an institution, both received a citation advantage, which excludes author bias in selecting their best papers to get more citations.<sup>58</sup></p> <p>Another possibility is a lower or even inexistent citation advantage that can be explained by the ease of access to information in those research fields in a way that OA brings no new advantages or OA could simply not be evolved enough to be able to provide enough advantage to be statically relevant.<sup>37</sup></p> <p>Furthermore, research that is funded might seem more impactful, which leads to citation advantage.<sup>37</sup></p>		

Annex 2. Studies that show an increased media attention

<b>Studies that show an increased media attention</b>		
<p>A study shows that OA articles get 1.2-1.48 times more social media attention than non-OA, yet studies show that this is not reflected in the more impactful articles.<sup>37</sup></p>	<p>A study from Nature Communications that went through over 2.000 articles published on this website demonstrated that openly published articles had nearly twice as much tweeters and Mendeley readers than subscription articles.<sup>37,39,59</sup></p>	<p>A study from Nature Communications that involved over 1.700 articles showed that OA articles received 2.5-4.4 times the number of views when comparing to subscription articles and overall got more social media attention from Twitter and Facebook<sup>37,39,59</sup></p>