

Ana Filipa Machado de Magalhães Pacheco

Exigências de Qualidade Impostas a Medicamentos Utilizados em Experimentação Clínica

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

Julho 2014

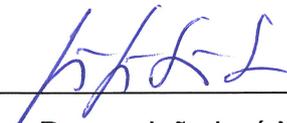


Eu, Ana Filipa Machado de Magalhães Pacheco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009478, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

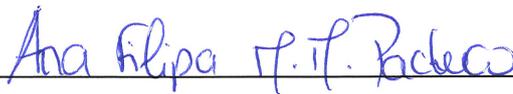
Coimbra, 11 de Julho de 2014

O Tutor:



(Professor Doutor João José Martins Simões Sousa)

A Aluna:



(Ana Filipa Machado de Magalhães Pacheco)

Um especial agradecimento ao Professor Doutor João José Sousa, por toda a dedicação e pela competência com que orientou o meu trabalho, por todo o tempo que me dedicou e por toda a ajuda que me ofereceu.

Aos meus colegas de curso, em especial às minhas amigas de casa que juntamente comigo percorreram este caminho de 5 anos. Sem elas, nada disto teria o mesmo significado. Muito obrigada Jessica, Teresa e Cátia por todo o apoio e pela amizade!

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã; sei que sem eles não chegava onde estou hoje.

À minha Mãe, por toda a paciência que teve comigo!

Índice

Abreviaturas	2
Resumo.....	3
<i>Abstract</i>	4
1.Introdução	5
2. Experimentação Clínica.....	6
2.1. Desenvolvimento Farmacêutico.....	7
2.2.Fases de um Ensaio Clínico	9
3. Medicamentos Experimentais	11
3.1. Condições.....	12
4. Qualidade dos Medicamentos.....	13
4.1. Importância da Qualidade	14
4.2. Parâmetros Avaliados.....	14
4.3. Qualidade dos Medicamentos nas diversas fases do desenvolvimento clínico: Igual em todas?	18
5. Exemplos	19
5.1. Citotóxicos e Não Citotóxicos: requisitos iguais?.....	19
5.2. Medicamentos Transdérmicos	21
6. Conclusão.....	23
7. Bibliografia	24

Abreviaturas

AC – Autoridade Competente

BPC – Boas Práticas Clínicas

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CEP – *Certificate of Suitability*

DL – Decreto-Lei

DME – *Dossier do Medicamento Experimental*

EEE – Espaço Económico Europeu

EM – Estado Membro

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

DME – *Dossier do Medicamento Experimental*

ICH – *International Conference on Harmonisation*

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

I&D – Investigação e Desenvolvimento

ME – Medicamento Experimental

RCM – Resumo das Características do Medicamento

UE – União Europeia

Resumo

A investigação científica demonstra cada vez mais um relevante papel para a inovação. É através da investigação, onde estão incluídos os ensaios clínicos, que se fazem as grandes descobertas ao nível da saúde.

Os ensaios clínicos (EC) apresentam uma longa história, sendo que o primeiro remonta ao Antigo Testamento. Até à atualidade, têm-se feito inúmeros progressos, aperfeiçoando-se técnicas, métodos e processos que elevaram o patamar onde se situam os ensaios clínicos na inovação na saúde.

A criação da União Europeia (UE) veio permitir a livre circulação de pessoas e bens, pelo que se tornou necessário a existência de regras para todos os Estados Membro (EM), de forma a criar uma uniformização, facilitando-se processos.

Atualmente, o desenvolvimento de um novo medicamento é concebido num plano internacional, que visa a harmonização dos procedimentos a nível do Espaço Económico Europeu (EEE), Estados Unidos da América (EUA) e Japão. Promove-se assim a eliminação de atrasos, duplicação de estudos, levando à disponibilização mais rápida dos medicamentos.

Apesar dos ensaios clínicos serem realizados em contextos muito diferentes, sendo que, muitos deles, atualmente, são multicêntricos, realizando-se em mais do que um EM, a harmonização permitiu regulamentar muitos procedimentos. Estes são, assim, uma parte integrante da investigação clínica, a qual é fulcral para a evolução da saúde. Sem EC os avanços nesta área não seriam os mesmos. Todavia, estes necessitam de ser realizados em concordância com a legislação existente, garantindo a segurança dos seus intervenientes.

Eficácia, segurança e qualidade são requisitos que os ME terão de apresentar para entrarem no mercado. O conceito de qualidade tem vindo a demonstrar um interesse particular no que consta aos ME, apresentando um papel essencial no desenvolvimento de um novo medicamento, sendo necessário demonstrar, constantemente, a qualidade dos produtos.

Palavras-chave: Ensaio Clínico, Estado Membro, Qualidade.

Abstract

The scientific investigation has an important role on innovation processes. It's through investigation, where clinical trials are included, that big development on health area are being accomplished.

The foundation of European Community allowed the free circulation of people and all kind of products, so the establishment of common rules between the member states became necessary in order to create an uniformization of procedures.

Nowadays, a new medicine's development it's an international process that aims to the harmony of procedures between the European Economic Space (EEE), the United States of America (EUA) and Japan.

This international cooperation avoids major delays and studies' duplication allowing new medicines to be created and released to public faster.

Although clinical trials are made in such different contexts and part of them being very multicentric once they take place in more of one member state, the harmonization between member states allowed to regulate almost every procedure. These are essential to the clinical investigations which is essential to healthcare evolution. Without clinical studies, healthcare development wouldn't be the same. But they need to be done accordingly to existent legislation assuring the safety of all intervenient.

Efficiency, safety and quality are demands that member states must fulfill to have presence on clinical investigations. The quality concept issue is of major interest to the member states which show a lot of concern with this matter. The quality parameters have an important role on a new medicines' development the intervenients in this process must constantly show the product's quality.

Key words: Clinical trial, Member State, Quality.

I. Introdução

A experimentação clínica encontra-se na base das grandes descobertas realizadas em saúde, estando intrínseca na origem do desenvolvimento da ciência. No início do século XIX os ensaios clínicos entraram em total ascensão, começando a dar-se importância ao desenho do estudo.

A entrada no mercado de determinados medicamentos, tais como Insulina, Sulfamidas e Penicilina, deu origem a um crescente interesse pela investigação de novas substâncias, tal como de substâncias já existentes, que até então não tinham grande fundamentação clínica.

Em Portugal, a preocupação com investigação clínica sentiu-se na década de 80, aquando do surgimento do “Centro de Estudos de Bioética” passando, em 1990, ao “Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida”. Posteriormente, em 1994, foi publicado o Decreto-Lei 97/94, que estabeleceu a necessidade de um parecer favorável de uma comissão de ética para o desenvolvimento de ensaios clínicos. ^[1]

Com diversidade atual das doenças e com o seu perfil de evolução, a ciência apresenta um papel fulcral no desenvolvimento de novas técnicas e novos medicamentos para o combate das mesmas. Assim, a experimentação clínica é atualmente uma atividade essencial, apresentando-se na base da ciência e do conhecimento na área da saúde, uma vez que visa encontrar meios para a melhoria da qualidade de vida.

O medicamento experimental, substância ativa, placebo ou dispositivo médico, é aquele que é avaliado nos seres humanos, aquando sujeitos a ensaios clínicos. Contudo, para poderem ser utilizados é necessário que demonstrem possuir qualidade farmacêutica. Apesar de serem utilizados em “testes”, não podem prejudicar a população em estudo. A qualidade adota então um papel fulcral nesta temática, mas, simultaneamente discordante. Será que os medicamentos experimentais têm de responder aos mesmos requisitos de qualidade que os medicamentos que estão atualmente no mercado? Será que todos os medicamentos experimentais, independentemente da sua finalidade terapêutica devem ter também os mesmos requisitos de qualidade?

2. Experimentação Clínica

De acordo com o DL n° 46/2004, de 19 de agosto, um ensaio clínico é definido como *"qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia"*. [2]

Os ensaios clínicos são investigações conduzidas em humanos com o objetivo de averiguar a eficácia e segurança de um medicamento antes do mesmo entrar no mercado com uma dada indicação; deste modo, estes são realizados em contextos muito diferentes, sendo todos, no entanto, indispensáveis para a investigação clínica, a qual é essencial para explorar novas estratégias, terapias e dispositivos.

Um ensaio clínico envolve várias fases, procedimentos e participantes voluntários. Atualmente, muitos destes, são multicêntricos, realizando-se em mais que um EM.

Para que este se realize é necessário a existência de condições próprias e de uma autorização prévia à Autoridade Competente (AC), neste caso, ao conselho de administração do INFARMED ou à EMA. Esta autorização é realizada pelo Promotor, responsável pelo ensaio e pela sua gestão e financiamento. O pedido de autorização é acompanhado de uma carta, juntamente com o protocolo do ensaio, a brochura do investigador, respetivas identificações do promotor, investigador e membros envolvidos no ensaio, assim como da identificação dos centros de ensaio envolvidos e informação acerca de indemnizações, compensações e seguros. Após a submissão da autorização ao INFARMED, este tem 60 dias para deliberar uma resposta.^[3] Caso haja um parecer negativo, o promotor pode alterar uma única vez o conteúdo do pedido. Além desta autorização, é necessário também um parecer positivo por parte da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).^[4]

Deste modo, para que um ensaio clínico decorra é necessário uma avaliação prévia que conclua que os seus benefícios para os participantes do ensaio, podendo estes ser atuais ou futuros, superam os riscos e inconvenientes previsíveis.

Em Portugal, a maioria da investigação clínica está centrada na Indústria Farmacêutica, promovida pelas grandes empresas multinacionais de I&D, devido ao maior capital destas, existindo, contudo, muitos outros centros de investigação, tais como em universidades.^[5]

O desenvolvimento de um ensaio clínico envolve a coordenação e a cooperação de várias entidades, entre as quais a Autoridade Competente (AC), a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), o Promotor e o Investigador. De forma a entender como se realiza um ensaio clínico, é necessário conhecer as funções desempenhadas por cada uma delas e a forma como interagem entre si. ^[1]

A Autoridade Competente (AC) ^[6] é o organismo responsável pela regulação de toda a envolvente do medicamento. A entidade responsável a nível europeu é a Agência Europeia do Medicamento (EMA) ^[7] e, em Portugal, o INFARMED. No âmbito dos EC compete-lhe aprovar e rever os protocolos do ensaio, assegurando que é respeitada a regulamentação existente.

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) tem como função assegurar os direitos, a segurança e o bem-estar dos intervenientes do ensaio. ^[4]

O Promotor do ensaio é o responsável pela gestão e financiamento deste, podendo ser uma instituição, uma companhia ou até mesmo uma organização individual. Compete-lhe pedir autorização à AC para o início do EC, desenvolver o protocolo de ensaio, financiar o mesmo e assegurar a qualidade deste ao longo do seu desenvolvimento. ^[2]

O Investigador é o responsável pela condução do ensaio, devendo seguir o protocolo aprovado, respeitar as *guidelines* e normas orientadoras existentes, zelar pelo bem-estar dos participantes e tirar ilações no decorrer do ensaio, acerca da eficácia e segurança do medicamento em estudo. ^[2]

2.1. Desenvolvimento Farmacêutico

O desenvolvimento farmacêutico tem como principal objetivo desenvolver produtos com qualidade adequada, planeando a base para a análise de risco da formulação e do processo de produção, devendo garantir que esta é reprodutível e identificando pontos fracos durante todo o processo que possam ser melhorados. Os ensaios e estudos do desenvolvimento farmacêutico são atividades que devem ser realizadas rotineiramente de forma a garantir que a dosagem e a forma farmacêutica selecionadas estão em concordância com o propósito final. ^[8]

Os estudos de desenvolvimento farmacêutico pretendem assim desenvolver um medicamento que esteja de acordo com as necessidades dos utentes sendo, portanto, uma etapa crítica, onde é necessário identificar aspetos da substância ativa e do medicamento, com vista à elaboração de um perfil do produto que justifique todas as especificações apresentadas. Neste perfil, devem constar informações, tais como: a finalidade para a qual o

Ana Filipa Machado de Magalhães Pacheco

medicamento vai ser utilizado, dosagem, sistema de fecho do medicamento, esterilidade (quando aplicável), pureza, estabilidade, entre outros pontos, dependendo da forma farmacêutica e da sua finalidade.

De forma a minimizar erros imprevisíveis, é fundamental que, durante o desenvolvimento farmacêutico se identifiquem os *Critical Quality Attributes (CQA)*. Tal como descrito na ICH Q8, estes são propriedades físicas, químicas, biológicas e microbiológicas ou até mesmo outras características que se devem encontrar dentro de um limite ou intervalo, de forma a garantir a qualidade do produto. Por exemplo, para a formulação de uma forma farmacêutica sólida, os CQA são, habitualmente, aspetos que afetam a pureza, dosagem, estabilidade e homogeneidade. Contudo, consoante a finalidade do produto e a sua forma farmacêutica é necessário definir tais especificações. [9,10]

O conceito de Risco é uma combinação entre a probabilidade de ocorrer um dano e a sua gravidade, sendo que a gestão e minimização deste se torna uma preocupação fundamental para o desenvolvimento farmacêutico.

Apesar da qualidade do produto ser um aspeto de extrema relevância durante o estudo do medicamento, esta necessita de ser mantida ao longo de toda a sua vida. Deste modo, torna-se necessário fazer uma manutenção da qualidade: *Quality Risk Management*. Para além da área farmacêutica, este conceito é um valioso componente de outras áreas.

Assim, a QRM é um processo sistemático de acesso, controlo, comunicação e revisão do risco do medicamento ao longo de toda a sua vida, sendo uma avaliação que se baseia em conhecimentos científicos atuais e com vista à proteção do doente, garantindo a qualidade do medicamento ao longo de toda a sua vida. [11] Este processo torna-se eficaz na identificação dos principais CQA, isto é, estes podem ser identificados através de um processo interativo entre a QRM e a experimentação, avaliando em que medida uma variação de um parâmetro pode ter um impacto sobre a qualidade do medicamento.

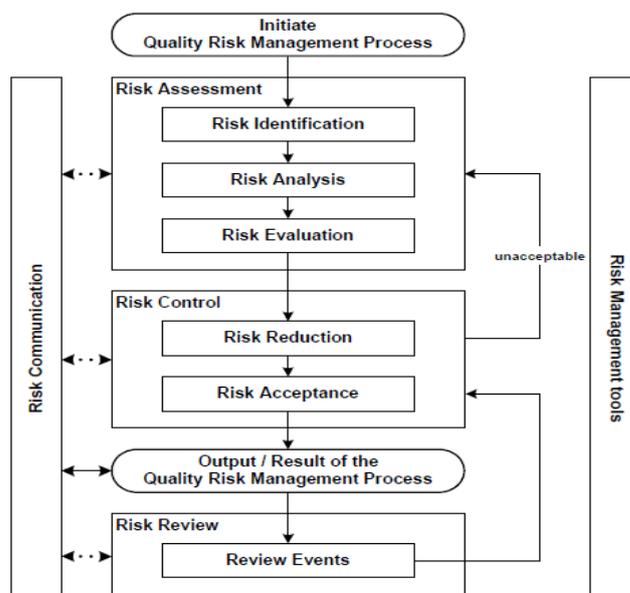


Gráfico 1: Processo QRM. Fonte ICH Q9

Por exemplo, no desenvolvimento de um produto, cabe ao seu fabricante conhecer e controlar as impurezas. Para tal, é necessário que este entenda o processo de formação das mesmas e o seu destino, isto é, se podem irremediavelmente contaminar a substância ou se podem ser eliminadas. É também fundamental que este saiba o modo como eliminá-las e a relação destas com impurezas resultantes da substância ativa. Ao conhecer estes parâmetros, o fabricante consegue ter um maior controlo no desenvolvimento da sua substância, conseguindo identificar desde logo os CQA e, simultaneamente, minimizando o risco.

O desenvolvimento farmacêutico deve ser, assim, um processo bem estabelecido e avaliado, de forma a garantir um maior controlo de qualidade do medicamento. Deste modo, surge outro conceito chave para garantir a qualidade. O *Design Space* (DS) é uma combinação multidimensional, uma interação entre variáveis, tais como atributos de materiais e parâmetros destes que são necessários para garantir a qualidade do produto. [12]

Para além destes conceitos, existem várias normas orientadoras relacionadas com a qualidade do medicamento pelas quais os responsáveis pelo fabrico e pelo ensaio clínico se podem, e devem, guiar.

2.2. Fases de um Ensaio Clínico

Após terem sido realizados vários estudos em torno do medicamento, testando-se este em animais, chega a altura de se estudar o medicamento em pessoas. Um ensaio clínico estuda o medicamento em voluntários, para que, posteriormente, este entre no mercado. O ensaio pode ser cego ou duplamente cego ou aberto. No primeiro caso, tanto o investigador como o voluntário não têm qualquer informação acerca do medicamento; no segundo, apenas um deles não tem conhecimento; num ensaio aberto, tanto o investigador como os voluntários têm conhecimento do tipo de medicamento.

Um ensaio clínico divide-se em quatro fases: I, II, III, registo e IV. [13]



Fig 1. Classificação das diferentes fases dos ensaios clínicos. (Fonte: <http://www.geneuro.com/en/patients/english/clinical.php>)

Na primeira fase, o medicamento é administrado pela primeira vez em humanos. Esta realiza-se com um pequeno número de intervenientes saudáveis, uma vez que, ainda é uma incógnita a resposta do organismo ao medicamento. Nesta fase, a dose do medicamento deve ser aumentada gradualmente, de forma a testar a segurança e tolerabilidade do medicamento, conhecer o tempo que permanece no organismo, a forma como é absorvido, entre outros fatores, ou seja, conhecer a sua farmacocinética.

Esta fase é crucial para que o medicamento passe às fases seguintes, uma vez que é a partir desta que se tiram as primeiras ilações acerca da sua segurança em humanos.

A segunda fase do desenvolvimento processa-se já com um maior número de intervenientes. Nesta, os indivíduos são portadores da doença cujo medicamento experimental está a ser testado. Esta fase tem como principal objetivo avaliar a eficácia do medicamento. Aqui, o investigador adquire conhecimentos acerca da dosagem mais eficaz, a melhor via de administração, efeitos secundários e também potenciais riscos.

A terceira fase do desenvolvimento envolve já um grande número de voluntários doentes. Aqui, os ensaios são maioritariamente cegos ou duplamente cegos, com vista a aumentar a fiabilidade do ensaio. Esta fase permite ao investigador recolher as primeiras bases da relação risco-benefício do medicamento, confirmando o seu benefício terapêutico. Posteriormente, o promotor faz o registo do medicamento para que este possa entrar no mercado.

Na última fase do desenvolvimento, o medicamento já se encontra no mercado, sendo esta fase denominada, fase de farmacovigilância, onde se avalia a eficácia e a segurança do medicamento, quando este já é utilizado por uma população mais ampla. Nesta fase, o investigador recolhe informações acerca da utilização do medicamento a longo prazo - riscos e benefícios- sendo que pode decorrer durante vários anos. Para que esta fase seja bem avaliada é fulcral a colaboração de todos os profissionais de saúde e indivíduos que utilizam o medicamento, no que concerne à avaliação do mesmo e possíveis reações adversas que possam ocorrer com este, que até então sejam desconhecidas. ^[13,14]

3. Medicamentos Experimentais

Um medicamento experimental é a “*forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada*” (DL nº 46/2004, de 19 de agosto). [2]

Devido à complexidade que estes envolvem, à ausência de rotinas fixas, à falta de conhecimento da toxicidade, entre outros fatores, num ensaio clínico existe sempre um risco maior para os seus participantes, comparativamente a um medicamento que já está no mercado com uma dada indicação. [15]

Como tal, e para reduzir este risco, os ME devem ser produzidos em conformidade com os princípios e diretrizes das Boas Práticas de Fabrico (BPF) e das Boas Práticas Clínicas (BPC), sendo também tidas em conta outras diretrizes publicadas pela Comissão Europeia. [15]

As Boas Práticas Clínicas (BPC) são um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, conduta, realização, monitorização, auditoria, recolha, análise e notificação de ensaios clínicos, que dá garantia de que os dados registados e os resultados notificados são rigorosos e credíveis e que os direitos, integridade e confidencialidade dos sujeitos de ensaio se encontram protegidos. [16]

As BPF abrangem um conjunto de medidas que devem ser tidas em conta no fabrico da substância ativa e do produto acabado, de forma a garantir conformidade da qualidade no medicamento e, assegurando a existência de coerência entre lotes utilizados no ensaio. [17]

A aplicação das BPF e das BPC visa, deste modo, assegurar que todos os sujeitos envolvidos no ensaio não são expostos a riscos e que os resultados do ensaio não são afetados por questões de segurança, qualidade ou eficácia inadequadas devido a um fabrico impróprio ou ausência de ética.

No decorrer de um ensaio clínico é fundamental, para além de assegurar a qualidade do ME, que todo o ensaio decorra com qualidade, visto que este conceito é afetado por inúmeros fatores. Deste modo, pode-se falar em dois tipos de qualidade que devem ser avaliados e garantidos: *Quality Assurance* e *Quality Control*. [18] A primeira envolve ações sistemáticas e planeadas de forma a garantir que o ensaio é realizado de acordo com o

Exigências de Qualidade Impostas a Medicamentos Utilizados em Experimentação Clínica previsto e documentado e em concordância com as BPC e regulamentação aplicável. A segunda envolve técnicas operacionais e atividades instituídas de acordo com o sistema de qualidade estabelecido, com vista a garantir que os requisitos de qualidade dos ensaios são bem-sucedidos. O promotor do ensaio clínico é o responsável pela implementação de ambas. Ao implementá-las, a probabilidade de risco torna-se muito menor, uma vez que existe um maior controlo de todo o processo.

3.1. Condições

O estudo do ME tem ganho uma importância cada vez maior para a ciência. É através destes que entram no mercado inovações terapêuticas, produtos novos para indicações terapêuticas ainda não autorizadas. O desenvolvimento destes torna-se uma atividade de grande valor e necessita de responder a parâmetros restritos, de forma, a que todo o ensaio clínico decorra com a menor probabilidade de risco e, conseqüentemente, com a maior segurança para os seus participantes.

Deste modo, o controlo de qualidade de um ME é uma prática de extrema importância, de forma a minimizar erros que possam colocar os participantes em risco, assim como o próprio ensaio, devendo ser realizado de acordo com as especificações do produto e com a Diretiva 2001/20/CE. [3]

O fabrico ou importação de medicamentos experimentais está sujeito a autorização do conselho de administração do INFARMED, sendo válido durante o período de ensaio.

É a Autoridade Competente, no caso de Portugal, o INFARMED, o responsável por realizar a avaliação dos medicamentos experimentais, garantindo assim a sua qualidade, segurança e eficácia. Esta avaliação é realizada por peritos nas diversas áreas, respeitando as normas orientadoras e legislação em vigor. [19]

Cabe à área farmacêutica assegurar que os medicamentos garantem uma qualidade consistente e mantida ao longo de todo o desenvolvimento clínico. Esta avaliação abrange cada um dos componentes do medicamento e é realizada à luz do progresso científico. A avaliação é efetuada à Substância Ativa no que diz respeito à sua síntese, caracterização, controlo de qualidade e estabilidade da mesma; e ao Produto acabado, onde se avalia o desenvolvimento farmacêutico, o processo de fabrico do medicamento, os seus excipientes e o material de acondicionamento, especificações de qualidade e de estabilidade. [19,20]

Para um ME poder entrar num ensaio clínico é, portanto, necessário avaliar todos estes parâmetros, de forma a analisar e garantir a sua qualidade. Contudo, será que todos os ME têm de responder aos mesmos requisitos de qualidade?

4. Qualidade dos Medicamentos

Um medicamento só entra no mercado, após uma vasta análise e avaliação de todos os seus componentes, garantindo que este respeita os requisitos de eficácia, segurança e qualidade.

A qualidade é um aspeto afetado não apenas pelos parâmetros do produto, mas por toda a envolvente onde este é desenvolvido e produzido. Desde as instalações, ao manuseamento, passando pelo fabrico, conservação até ao momento da administração que esta se pode alterar, devendo-se evitar que qualquer parâmetro a afete. Assim, ao falar em qualidade de um medicamento, é necessário ter em conta todo o seu ciclo de vida – desde a substância ativa até ao produto acabado. Isto impõe que a garantia de qualidade de um ensaio clínico e, consequentemente de um ME tem de ser realizada antes, durante e após o ensaio.

Um medicamento experimental, devido à ausência de rotinas fixas e ao facto de não existirem certezas acerca da sua eficácia e segurança em humanos, necessita de um controlo de qualidade apropriado. ^[15] Este controlo deve ser realizado de acordo com as características do produto e com a sua finalidade, devendo estar em conformidade com as Especificações do Produto. Como tal, ao falar em controlo de medicamentos experimentais e, uma vez que os processos podem não estar normalizados ou inteiramente validados, fala-se em operações muito mais complexas, sendo que os testes assumem uma maior importância na garantia de que cada lote satisfaz as respetivas especificações, do que quando o medicamento já está no mercado com uma indicação autorizada.

De forma a respeitar os requisitos de qualidade do medicamento, é necessário que as BPF sejam respeitadas, devendo implementar-se um sistema de qualidade. Este sistema deve ser desenvolvido pelo(s) fabricante(s) e deve visar todo o percurso do medicamento, desde a produção da substância ativa até ao produto acabado. Posteriormente, toda a informação que possa afetar a qualidade do produto deve ser cedida ao promotor do ensaio, para que este disponha do máximo de informação acerca do medicamento com que vai iniciar o seu EC.

Também aqui a AC exerce um papel de relevância, dizendo respeito ao departamento da área farmacêutica assegurar que os medicamentos garantem uma qualidade consistente e mantida ao longo de todo o desenvolvimento clínico. Esta avaliação abrange cada um dos componentes do medicamento, sendo realizada de acordo com a informação científica mais atual. ^[19]

Consoante a fase do ensaio clínico, o medicamento experimental apresenta requisitos de qualidade diferentes e adaptados a cada uma.

4.1. Importância da Qualidade

A qualidade de um medicamento é um requisito fundamental durante o seu desenvolvimento e todo o período em que este se encontra no mercado. Assim sendo, é necessário que os promotores dos ensaios clínicos garantam que os ME respondem aos requisitos de qualidade adequados. Para tal, existem normas orientadoras, como as da ICH ^[21] e as da EMA ^[22], que auxiliam os fabricantes do medicamento a desenvolver um produto com as devidas características. De entre as inúmeras normas orientadoras existentes, são ICH Q as que abordam o tema da qualidade, sendo, portanto, as de maior referência para este tema.

As normas orientadoras não são leis, porém, auxiliam os fabricantes, os importadores e os promotores de ensaios clínicos a desenvolverem produtos com qualidade, eficácia e segurança, devendo, deste modo, serem seguidas por estes.

Todavia, será que nas fases iniciais do desenvolvimento clínico os critérios de qualidade são os mesmos? Será que independentemente da finalidade do medicamento em estudo os critérios se mantêm iguais? Será que um ensaio clínico de um medicamento cuja doença já está bem fundamentada requer requisitos de qualidade semelhantes a um, cuja doença ainda é uma incógnita?

4.2. Parâmetros Avaliados

Para um ME ser usado num ensaio clínico, o promotor deve ter em conta que o produto deve ser desenvolvido de acordo com as necessidades do público-alvo. Antes de ser utilizado na experimentação clínica, é necessário a existência de um perfil completo do produto, onde estão descritas todas as suas características. Para além disso, deve também ser implementado um sistema de controlo de qualidade.

Deste modo, deve estar bem especificado o objetivo do medicamento na prática clínica, a dosagem, sistema de fecho, pureza, estabilidade, entre outros parâmetros, sendo fundamental identificar os principais CQA.

O Promotor do ensaio, enquanto responsável por este, deve garantir que a substância ativa e o produto acabado respondem aos requisitos exigidos: a sua origem, caracterização, impurezas e todos os outros parâmetros que exigem controlo. Assim, ao submeter a autorização para a realização do ensaio à AC, necessita de apresentar, entre

Exigências de Qualidade Impostas a Medicamentos Utilizados em Experimentação Clínica
 outra documentação o DME e o RCM do ME. ^[23, 24] Assim sendo, é necessário deter um perfil completo tanto da substância ativa, como do medicamento experimental que vai utilizar no seu ensaio.

Substância Ativa	
1. Informação Geral	
	Nomenclatura
	Estrutura
	Propriedades Gerais
2. Processo de Fabrico	
	Fabricantes
	Descrição do processo de fabrico e do processo de controlo
	Controlo de Materiais
	Controlo de processos críticos e intermédios
	Desenvolvimento do processo de fabrico
3. Caracterização	
	Elucidação da estrutura e outras características
	Impurezas
4. Controlo da SA	
	Especificações
	Procedimentos analíticos
	Validação dos procedimentos analíticos
	Análise de lotes
	Justificação das especificações
5. Substâncias ou preparações de referência	
6. Sistema de Fecho	
7. Estabilidade	

Tabela I. Perfil da Substância Ativa.

A parte relativa à substância ativa pode vir simplificada caso esta tenha um CEP (*Certificate of Suitability*), uma vez que este documento substitui quase toda a documentação respeitante à qualidade da substância ativa. Este documento é cedido ao promotor do ensaio, para que este disponha de uma prova de como a substância que irá utilizar está dentro dos requisitos exigidos.

Medicamento Experimental	
1. Descrição e Composição	
2. Desenvolvimento farmacêutico	
3. Desenvolvimento do processo de fabrico	
4. Fabrico	Fabricante
	Fórmula padrão
	Descrição do processo de fabrico e processo de controlo
	Controlo de passos críticos e intermédios
	Processo de validação
5. Controlo de excipientes	
	Especificações
	Procedimento analítico
	Validação do procedimento analítico
	Excipientes novos
6. Controlo do ME	Especificações
	Procedimento analítico
	Validação do procedimento analítico
	Análise de lotes
	Caracterização de impurezas
	Justificação da(s) especificação
7. Substâncias ou preparações de referência	
8. Sistema de fecho	
9. Estabilidade	

Tabela 2. Perfil do ME.

Após análise das tabelas anteriores ^[25], conclui-se que a qualidade do medicamento só é garantida com o cumprimento de um conjunto de fatores. Contudo, um medicamento experimental não necessita de cumprir todos os parâmetros supracitados, uma vez que não são exigidos todos os fatores para a investigação clínica. Para que o produto tenha qualidade é necessário obter o máximo de informação acerca da qualidade da substância ativa. Assim, não basta apenas que haja controlo sobre o medicamento, é também necessário que a substância ativa responda às exigências de qualidade.

Contudo, estes requisitos de qualidade impostos variam de acordo com o medicamento. Isto é, de acordo com a finalidade do medicamento, estas exigências podem ser mais ou menos rigorosas.

O **controlo de excipientes**, por exemplo, é um ponto fulcral para a qualidade do medicamento. Uma má escolha dos excipientes para uma dada formulação pode colocar esta em risco de reprovação, podendo afetar a qualidade e eficácia, colocando, posteriormente, em questão a segurança dos intervenientes do ensaio. Deste modo, a escolha dos excipientes não pode ser aleatória, devendo justificar-se a escolha de cada um deles e garantindo que estes se encontram de acordo com as conformidades.

As **impurezas** também devem ser tidas em conta. Conhecer como se formam, como se eliminam, como podem interferir com a eficácia e segurança do medicamento; se podem integrar a estrutura da substância, entre outros fatores, são informações importantes, pelo que deve existir um conhecimento prévio acerca das mesmas para evitar riscos imprevisíveis. Contudo, os limites de impurezas não são os mesmos para todos os ME, variando consoante a finalidade e a via de administração do mesmo. Quando estas já estão descritas na Farmacopeia, é apenas necessário fazer menção à mesma. Quando isto não acontece é necessário fazer uma descrição detalhada das mesmas. ^[25, 26]

A **validação dos procedimentos analíticos** é outro parâmetro necessário para garantir a qualidade. No entanto, esta é diferente para as diversas fases do ensaio. Na fase I do ensaio clínico é necessário confirmar que os procedimentos analíticos estão adequados ao medicamento, definindo os limites e os parâmetros avaliados para a validação do ensaio. Em fases posteriores do ensaio (fases II e III) a adequação destes procedimentos definidos na fase I deve ser demonstrada, fazendo-se um resumo dos resultados obtidos na validação. ^[25]

As **especificações do ME** têm de ser tidas em conta antes do início do ensaio. Deve ser, deste modo, estabelecido um programa de estabilidade do ME e dos seus componentes, incluindo estudos de envelhecimento acelerado e, sempre que possível, os

resultados dos mesmos devem estar mencionados. Estes estudos devem ser realizados antes da fase I entrar em vigor. Nas fases II e III devem estar especificados os resultados dos estudos, assim como a justificação dos dados disponibilizados e do prazo de validade atribuído ao ME. [25]

A **análise de lotes** é outro ponto que requer atenção. Uma vez que não se pode analisar todo o produto, é necessário garantir uma uniformidade entre os vários lotes do mesmo. Em caso de inconformidade entre lotes, o ensaio não pode decorrer. Deste modo, é necessário recorrer a procedimentos que garantam a conformidade entre os vários lotes do mesmo produto, para que não existam diferenças entre estes. [25]

Ao longo do ensaio, devem ser guardadas amostras do produto, sendo retidas com dois objetivos: providenciar uma amostra para ensaios analíticos e assegurar uma *espécime* do produto. Deste modo, as amostras dividem-se em duas categorias: amostras de referência, analisadas caso surja necessidade e amostras de retenção, guardadas para fins de identificação, sendo representativas do produto acabado. Estas amostras devem ser guardadas por um período de dois anos após a conclusão do ensaio ou descontinuação do ensaio clínico. [17,18]

Em suma, devem estar bem descritas todas as propriedades da substância ativa e do medicamento que possam influenciar a *performance* do ME no decorrer do ensaio clínico.

4.3. *Qualidade dos Medicamentos nas diversas fases do desenvolvimento clínico: Igual em todas?*

Para que um ensaio clínico seja completo, o ME necessita de atravessar as fases supramencionadas no ponto 3.2. A cada uma destas são exigidos requisitos diferentes, desde o número de pacientes, ao estado de saúde/doença até aos ensaios e requisitos realizados de forma, a que o ensaio se torne o mais completo possível e que o medicamento entre no mercado de forma segura, com eficácia e com qualidade.

Os ensaios clínicos constituem operações complexas, uma vez que é a primeira vez que se utiliza o medicamento no ser humano para uma dada finalidade. Na fase I da experimentação ocorre o primeiro contato da pessoa com o medicamento, sendo que é de extrema importância e, simultaneamente, o objetivo desta fase, garantir a segurança do indivíduo. Antes de entrar nesta fase é, portanto, necessário que exista uma qualidade assegurada consoante a forma farmacêutica, o medicamento e a sua finalidade. Devido à incógnita em volta desta fase, utilizam-se voluntários saudáveis, uma vez que a probabilidade de risco é menor.

Nas últimas fases (fases III e IV) da experimentação os critérios de qualidade são muito semelhantes, visto que, na fase III o ensaio é realizado com um número considerável de doentes e, na fase IV o medicamento já se encontra no mercado, pelo que já demonstrou resultados seguros e eficazes. Além disso, as fases iniciais da experimentação já forneceram informações relevantes de garantia de segurança e eficácia.

Deste modo, os requisitos de qualidade dependem de inúmeros fatores, sendo distintos consoante a fase do ensaio e o objetivo de cada uma delas.

5. Exemplos

5.1. Citotóxicos e Não Citotóxicos: requisitos iguais?

A oncologia é uma área em atual desenvolvimento devido à elevada taxa de mortalidade que verifica em todo o mundo. O diagnóstico tardio, a dificuldade em encontrar o medicamento certo para cada doente, as resistências criadas, os efeitos adversos, entre outros fatores, tornam-na uma área de pesquisa bastante aliciante.

Os ensaios clínicos de produtos para o cancro tomam como medidas importantes o benefício do doente, contudo a magnitude do tratamento deve ser suficientemente grande para contrabalançar com a toxicidade e problemas de tolerância. Nestes, a análise benefício-risco é seriamente importante na eficácia e segurança, sendo tido também em conta as incertezas e dados externos úteis (estilo de vida do doente, por exemplo) na relação do medicamento experimental com a doença.

As exigências de qualidade dos ME assumem um papel fundamental, contudo, controverso. Para entrar num ensaio clínico o ME necessita de ter estudos prévios que assegurem que este não vai prejudicar os participantes do ensaio. A qualidade do ME é assim de extrema importância e sujeita a um apertado controlo, uma vez que os medicamentos para esta doença apresentam um perfil de toxicidade elevado, sendo produtos de elevado potencial.

Contudo, a elevada taxa de mortalidade e o estado de saúde débil dos doentes, leva a que existam ainda muitas incógnitas em torno desta patologia.

Deste modo, será que os parâmetros de qualidade são os mesmos? Será que se um medicamento conseguir prolongar o prognóstico do doente, não valerá a pena correr o risco? Será ético experimentar estes medicamentos em doentes, sabendo previamente a

letalidade da doença e a possibilidade de efeitos adversos graves devido à fragilidade que os doentes apresentam?

São muitos os fatores a considerar nesta patologia; é necessário conhecer bem os doentes e os seus hábitos, para além do tipo de medicamento em estudo.

Os citotóxicos, compostos que induzem irreversivelmente a morte celular, devem ter uma exposição curta. Para cada uma das fases do desenvolvimento, apresentam objetivos diferentes.

Com a fase I da experimentação, pretende-se determinar a dose inicial e a dose-limite admitida, sendo que neste tipo de medicamentos, a toxicidade pode ser *endpoint* do ensaio. De um modo geral, no final desta fase, o investigador deve ter definido uma dose máxima tolerada, a dose de toxicidade tolerada e também a dose recomendada para a fase II; ainda nesta fase, devem-se identificar os efeitos secundários mais frequentes, a sua gravidade, duração e reversibilidade. É na fase I que se começa também a estimar a farmacocinética do fármaco e exposições obtidas com diferentes vias de administração.

Nesta fase, participam doentes com cancro sem terapias alternativas, o que é uma grande diferença relativamente aos medicamentos convencionais, que nas fases iniciais requerem voluntários saudáveis.

A fase II do ensaio clínico estuda vários agentes/substâncias e a sua atividade em vários tipos de tumor ou num tipo específico. Assim, a fase I é fulcral para o sucesso desta fase, uma vez que fornece informações importantes, especialmente de segurança para que, posteriormente, nesta se cumpram os objetivos – avaliar a probabilidade de *target-response*, caracterizar a dose e avaliar se o tumor é dose-dependente, entre outros parâmetros.

A fase III do desenvolvimento é uma fase de confirmação, desenhada com vista a estabelecer um perfil risco-benefício do medicamento e também de forma a caracterizar convenientemente a população alvo relevante para a prática clínica. Nesta fase realizam-se também estudos de interação do medicamento com a comida. É também nesta fase que se avaliam os fatores que influenciam a toxicidade, tais como, disfunção de órgãos.

Assim sendo, um ensaio clínico que utilize um ME citotóxico apresenta requisitos diferentes de ensaios com ME para outras finalidades, pelo que a qualidade destes ensaios e, consequentemente do medicamento é mais peculiar. Assim, é fundamental identificar os CQA destes medicamentos, contudo, esta identificação pode não ser realizada antes do ensaio começar, mas sim ao longo deste, devido à incógnita de toxicidade destes produtos, podendo os limites para os CQA serem diferentes.

Por exemplo, um anticancerígeno necessita de cumprir, para além de todos os parâmetros de qualidade definidos, os limites de impurezas. Porém, caso o ME tenha um conteúdo em impurezas superior ao seu limite, mas que prolongue a esperança de vida de um indivíduo que já não tenha terapias alternativas e com um prognóstico reservado, vale a pena correr este risco, desenvolvendo-se o ensaio.

Um medicamento que não cumpra os CQA pode não passar à fase seguinte do desenvolvimento; contudo um citotóxico, por exemplo, pode consegui-lo, uma vez que estes são identificados ao longo do ensaio e o risco de qualidade que se está a correr com este pode ser inferior ao benefício que pode vir a ter no doente, que é já um doente sem esperanças e terapias alternativas. [27]

5.2. Medicamentos Transdérmicos

A pele, o maior órgão do corpo humano, tem inúmeras funções vitais ao normal funcionamento do Homem. Como tal, representa também um bom meio para a administração de fármacos. Um *patch* transdérmico apresenta características específicas de forma, a que a substância ativa consiga atravessar esta enorme barreira e alcance a corrente sanguínea. O grande problema que se coloca nestas formulações é que muitas vezes a absorção destes se torna limitada e, por vezes, a formulação e o próprio *design* destes podem afetar a permeação na pele. Para compensar este facto, estes pensos têm, por vezes, um excesso de substância ativa de forma a garantir que a dose correta entre na corrente sanguínea e se consiga garantir eficácia ao longo do tempo.

Ensaio clínico utilizando *patches* transdérmicos requerem CQA diferentes do que ME convencionais. Entre outras informações, devem constar a dose de substância ativa libertada por unidade de tempo, o conteúdo do *patch*, a percentagem de substância ativa absorvida após administração, resíduos, instruções de uso e o período durante o qual este pode ser utilizado.

Assim, o desenvolvimento de um *patch* transdérmico deve estar devidamente descrito quanto aos atributos de qualidade específicos, tais como a libertação da SA, a permeação na pele *in vivo*, adesão, propriedades viscoelásticas e fatores que afetam a administração e a duração de ação, assim como a relação entre o perfil de qualidade e os CQA.

Para além de todos os requisitos de qualidade exigidos a um ME durante um ensaio clínico, estas formas farmacêuticas necessitam de requisitos adicionais para conseguirem ter um desenvolvimento completo, tais como a percentagem de substância ativa libertada por

Exigências de Qualidade Impostas a Medicamentos Utilizados em Experimentação Clínica

unidade de tempo, informações de adesão e permeabilidade, entre outras supramencionadas, que tornam os ensaios clínicos destas formas farmacêuticas complexos e que vêm comprovar que cada ensaio clínico é único e que os requisitos exigidos para um ME não serão os mesmos para outro. Todos estes requisitos afetam a qualidade do medicamento ao longo do ensaio clínico, pelo que todos estes aspetos devem ser tidos em conta no desenvolvimento farmacêutico dos *patches*.^[28]

6. Conclusão

A investigação clínica tem sofrido múltiplas evoluções nos últimos anos, sempre com o objetivo da inovação ao nível da saúde, descobrindo-se novas terapias e novos medicamentos para o combate de doenças.

Os ensaios clínicos são cada vez mais inovadores e mais exigentes, de forma a introduzir no mercado medicamentos e produtos com eficácia, segurança e qualidade. Tendo em conta que a experimentação clínica conduz benefícios inquestionáveis para a saúde e, consequentemente para a sociedade, é imperativo que esta seja valorizada, introduzindo-se medidas efetivas que aperfeiçoem todas as técnicas e processos.

A qualidade dos medicamentos é, sem dúvida, um parâmetro fulcral que influencia todo o ensaio clínico e determina a entrada do medicamento no mercado. É assim um parâmetro que exige rigor, de forma a garantir a segurança dos seus participantes.

Contudo, este parâmetro tem inúmeras interpretações, sendo influenciado por vários fatores. É então necessário fazer uma interpretação da qualidade consoante o tipo de ensaio e o tipo de medicamento. Assim, apesar de existirem normas orientadoras, torna-se imperativo fazer uma boa interpretação destas para que o EC decorra de forma segura e eficaz. Consoante a forma farmacêutica e a finalidade do medicamento conclui-se que a qualidade é um parâmetro dependente de todas as variáveis do ensaio, desde as instalações até ao tipo de voluntário do ensaio, o que não significa que, no final, o medicamento não apresente uma qualidade adequada.

Em suma, e uma vez que influencia todo o setor da saúde e da economia, é necessário continuar a investir nesta área, uma vez que conduz inúmeros benefícios para a saúde e ciência, tornando cada país onde esta se desenrola competitivo internacionalmente.

7. Bibliografia

1. CEIC, **História** [Acedido em 6 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/HISTORIA/Microsoft%20Word%20-%20Para%20compreender%20a%20situa%27%23o%20actual%20dos%20medicamentos%20de%20stinados%20a%20uso%20humano.pdf
2. DL 46/2004 de 19 de Agosto, [Acedido em 6 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.fcsaude.ubi.pt/comissaoetica/docs/Lei_2004_46.pdf
3. Diretiva 2001/20/CE, [Acedido em 5 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pt.pdf revogada por http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_pt.pdf
4. CEIC, **Missão** [Acedido em 10 de fevereiro de 2014] disponível na internet em http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/QUEM_SOMOS/MISSAO
5. APIFARMA, **Ensaio Clínico em Portugal** [Acedido em 12 de abril de 2014] disponível na internet em http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
6. INFARMED, **Medicamentos de Uso Humano** [Acedido 3 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO
7. EMA, [Acedido em 10 de janeiro de 2014] disponível na internet em <http://www.ema.europa.eu/ema/>
8. CPMP, **EMA - Note for Guidance on Development Pharmaceuticals** [Acedido em 3 de março de 2014] disponível na internet em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003533.pdf
9. ICH, **Pharmaceutical Development** [Acedido em 23 de março de 2014] disponível na internet em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
10. ICH, **Challenges of Implementation of ICH Q8 – A Regulatory Perspective** [Acedido em 5 de março de 2014] disponível na internet em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-

_Endorsed_Training_Events/APEC_LSIF_workshop_Seoul__Korea_Sep_07/Day_1/Regulatory_perspective_-_Suzanne_Keitel.pdf

11. ICH, **Quality Risk Management** [Acedido em 23 de março de 2014] disponível na internet em

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

12. EMA, **ICH Guideline Q11 on Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)** [Acedido em 26 de março de 2014] disponível na internet em

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107636.pdf

13. Pfizer, **As Fases do Desenvolvimento** [Acedido em 15 de fevereiro de 2014] disponível na internet em <https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>

14. ICH, **Linking ICH Quality Guidelines to GMP** [Acedido em 24 de março de 2014] disponível na internet em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/GCG_-_Endorsed_Training_Events/APEC_LSIF_workshop_Seoul__Korea_Sep_07/Day_1/Linking_ICH_Quality_to_GMP.pdf

15. EUDRALEX, **Normas Orientadoras sobre Boas Práticas de Fabrico** [Acedido em 13 de abril de 2014] disponível na internet em

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/FABRICANTES/BOAS_PRATICAS_FABRICO_MUH/ANEXOS/Microsoft%20Word%20-%202027_435-10-2009_06_annex13%20Ing-Pt%20_FM_.pdf

16. ICH, **Guideline For Good Clinical Practice** [Acedido em 16 de abril de 2014] disponível na internet em

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf

17. INFARMED, **Normas Orientadoras sobre as Boas Práticas de Fabrico Medicamentos de Uso Humano** [Acedido em 26 de janeiro de 2014] disponível na internet em

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/INSPECCAO/FABRICANTES/BOAS_PRATICAS_FABRICO_MUH/PARTE_I

18. ICH, **Guideline For Good Clinical Practice** [Acedido em 25 de abril de 2014] disponível na internet em

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf

19. INFARMED, **Avaliação Técnico-Científica** [Acedido em 5 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA

20. INFARMED, Deliberação n.º 129/2006, de 12 de Janeiro [Acedido em 10 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/036-D2_Delib_129_2006_VF.pdf

21. ICH, [Acedido em 6 de janeiro de 2014] disponível na internet em <http://www.ich.org/>

22. EMA, [Acedido em 6 de janeiro de 2014] disponível na internet em <http://www.ema.europa.eu/ema/>

23. INFARMED, **Instruções para Submissão da Informação de Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico e de Alterações em Formato Electrónico** [Acedido em 23 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/PEDIDO_DE_AUTORIZACAO_DE_EC/estrut_cd-rom.pdf

24. INFARMED, **Questões Frequentes** [Acedido em 10 de janeiro de 2014] disponível na internet em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_ENSAIOS_CLINICOS/APOIO_SUBMISSAO_PEDIDO/#11

25. ICH, **Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances** [Acedido em 8 de fevereiro de 2014] disponível na internet em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf

26. ICH, **Impurities In New Drug Products** [Acedido em 26 de março de 2014] disponível na internet em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2__Guideline.pdf

27. EMA, **Guideline on the Evaluation of the Anticancer Medicinal Products in Man** [Acedido em 2 de maio de 2014] disponível na internet em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

28. EMA, **Guideline on quality of transdermal patches** [Acedido em 4 de maio de 2014] disponível na internet em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/09/WC500132404.pdf