



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Pascoal Pedro

Relatórios de Estágio, sob a orientação do Dr. João Costa e Doutora Marília João Rocha e Monografia intitulada “Impact of GAMP 5, Data Integrity and QbD on Quality Assurance in The Pharmaceutical Industry: how obvious is it?” sob a orientação da Professora Doutora Filipa Mascarenhas Melo, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Francisca Pascoal Pedro

Relatórios de Estágio, sob a orientação do Dr. João Costa e Doutora Marília João Rocha e Monografia intitulada “Impact of GAMP 5, Data Integrity and QbD on Quality Assurance in The Pharmaceutical Industry: how obvious is it?” sob a orientação da Professora Doutora Filipa Mascarenhas Melo, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Francisca Pascoal Pedro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018277556 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo dos Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Impact of GAMP 5, Data Integrity and QbD on Quality Assurance in The Pharmaceutical Industry: how obvious is it?” 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, 11 de julho de 2023.

Francisca Pascoal Pedro

(Francisca Pascoal Pedro)

Agradecimentos

À minha mãe, por todo o apoio e conforto ao longo desta jornada.

Ao meu avô, por cuidar de mim e por todos os conselhos sábios e lições valiosas.

Ao meu tio e à minha prima Joana, pelo incentivo nos momentos em que precisei.

À minha amiga Mariana e a todos os meus amigos e colegas por terem partilhado estes cinco anos comigo.

A toda a equipa da Farmácia Lima Natário e dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUC por toda a simpatia e pelos grandes ensinamentos e momentos vividos.

À Professora Doutora Filipa Mascarenhas Melo pela enorme disponibilidade e ajuda prestada.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os que me acompanharam ao longo deste percurso.

Muito Obrigada!

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Farmácia Lima Natário.....	8
3. Análise SWOT.....	9
3.1 Pontos Fortes – <i>Strenghts</i>	9
3.1.1 Equipa técnica.....	9
3.1.2 Realização de funções variadas.....	10
3.1.3 Perfil de utentes.....	10
3.2 Pontos Fracos – <i>Weaknesses</i>	11
3.2.1 Atendimento ao público.....	11
3.3 Oportunidades – <i>Opportunities</i>	11
3.3.1 Utilização do SIFARMA.....	11
3.3.2 Desenvolvimento de estratégias de <i>marketing</i>	11
3.3.3 Participação em formações.....	12
3.3.4 Colaboração com lares de idosos e instituições.....	12
3.4 Ameaças – <i>Threats</i>	12
3.4.1 Medicamentos esgotados.....	12
3.4.2 Venda de MNSRM em pontos de venda concorrentes.....	13
3.4.3 Recusa da venda de MSRM.....	13
4. Casos Clínicos.....	14
Conclusão.....	17
Bibliografia.....	18

PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	21
1. Introdução.....	22
2. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.....	22
3. Plano de Estágio nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	23
4. Análise SWOT.....	23
4.1 Pontos Fortes – <i>Strenghts</i>	23
4.1.1 Rotatividade entre Setores.....	23
4.1.2 Contacto com Medicamentos de Uso Exclusivo Hospitalar.....	24
4.1.3 Caderno de Estagiário.....	24
4.2 Pontos Fracos – <i>Weaknesses</i>	24
4.2.1 Estágio de carácter maioritariamente observacional.....	24

4.3 Oportunidades – <i>Opportunities</i>	25
4.3.1 Centro de referência a nível nacional.....	25
4.3.2 Acesso aos Sistemas Informáticos SClínico e SGICM.....	25
4.4 Ameaças – <i>Threats</i>	26
4.4.1 Duração do Estágio.....	26
4.4.2 Desvalorização do Farmacêutico Hospitalar e Qualificação de outras classes profissionais	26
5. Conclusão	27
Bibliografia	28
Anexos	29

PARTE III - Impact of GAMP 5, Data Integrity and QbD on Quality Assurance in The Pharmaceutical Industry: how obvious is it?

Abstract	38
Keywords.....	38
Resumo	39
Abbreviations.....	40
1. Introduction.....	41
2. GAMP 5.....	42
2.1 GAMP 5 Systems Validation.....	45
2.2 GAMP 5 in the pharmaceutical industry processes	49
2.2.1 Manufacturing.....	49
2.2.2 Quality Control	52
2.2.3 Pharmacovigilance	53
3. Data Integrity	55
3.1 Data Integrity in the pharmaceutical industry processes.....	57
4. Quality by Design.....	59
4.1 QbD in the pharmaceutical industry processes.....	60
5. Conclusions and future prospects.....	61
Bibliography.....	63

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Lima Natário

Abreviaturas

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*

FLN – Farmácia Lima Natário

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A Farmácia Comunitária é, para muitos portugueses, a vertente mais visível da profissão farmacêutica e o primeiro local a que recorrem em questões de saúde. Os utentes reconhecem-lhe valor, confiança e, fundamentalmente, diligência e competência profissional. O farmacêutico, como profissional habilitado e capaz, desempenha um papel fundamental de grande responsabilidade inerente à profissão. Possui o dever ético de a exercer com a maior diligência e com o zelo e competência que visam o bem-estar e saúde da população e sociedade (Ordem dos Farmacêuticos, 2009).

A elaboração deste relatório surge no âmbito da realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, etapa culminante no Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), conforme Diretiva 2013/55/EU (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2013). A Farmácia escolhida foi a Farmácia Lima Natário (FLN), localizada em Miranda do Corvo. O meu estágio decorreu sob orientação do Farmacêutico Adjunto Dr. João Costa, com início a 9 de janeiro de 2023 e término a 8 de abril de 2023, perfazendo um total de 648 horas.

No presente relatório, descrevo e avalio de forma crítica e fundamentada o meu período de estágio sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), composta pelos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças respeitantes a esta experiência. Inclui também algumas atividades e conhecimentos adquiridos, que considerei relevantes durante este período.

2. Farmácia Lima Natário

A Farmácia Lima Natário localiza-se na vila de Miranda do Corvo, na Rua do Cruzeiro. É propriedade da Dra. Maria Cacilda Lima Natário Lourenço Borges, que desempenha também o cargo de Diretora Técnica. Nesta equipa de profissionais fazem também parte quatro Farmacêuticos, dois Técnicos de Farmácia e um Engenheiro. A sua localização na vila, aliada ao facto de existirem apenas duas farmácias, traduz-se numa relação de proximidade e confiança com os utentes e gera uma heterogeneidade moderada a nível das necessidades que os levam a frequentar a farmácia.

O fator preponderante para a escolha desta Farmácia prendeu-se no facto de ter sido um local onde já havia estagiado previamente, no verão de 2021. Isso permitiu que conhecesse a equipa e que tivesse uma conceção geral acerca do seu funcionamento.

A Farmácia Lima Natário está envolvida em diversos projetos, quer a nível da comunidade local, com ações de sensibilização em escolas, como também a nível mais global. Um destes projetos consiste na VALORMED, que visa, através da sensibilização e comunicação junto da população, a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou em fim de validade (Ministérios da Economia e do Ambiente, 2015). É importante salientar a elevada adesão por parte dos utentes a este projeto. A FLN também se encontra incluída no programa PEMProxi (Serviço Nacional de Saúde, 2020), que tendo sido iniciado durante a pandemia da COVID-19 se mantém até hoje, para determinados medicamentos. Com este programa e através da FLN é mantido o regular acesso aos medicamentos habitualmente cedidos nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares conservando a gratuidade e assegurando a sustentabilidade dos intervenientes.

A preparação de medicamentos manipulados, aconselhamento farmacêutico, aconselhamento dermocosmético e administração de vacinas e injetáveis, assim como medição de parâmetros analíticos, constituem alguns dos serviços igualmente disponibilizados pela FLN.

O Sistema informático mais vulgarmente utilizado durante o meu período de estágio foi o novo módulo SIFARMA[®], procedente do Sistema SIFARMA 2000[®]. Este último é ainda ocasionalmente utilizado para colmatar algumas lacunas do novo módulo, que conta com atualizações regulares.

3. Análise SWOT

O termo SWOT é o acrónimo de *Strenghts* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Desenvolvido nos anos 60, possibilita uma análise fundamentada de duas dimensões: a interna, contemplando as forças e fraquezas associadas à própria experiência e assim refletindo aspetos intrínsecos da mesma; e a externa, enaltecendo as oportunidades e as ameaças sentidas, derivadas de características do ambiente envolvente, não diretamente sob o domínio da instituição.

3.1 Pontos Fortes – *Strenghts*

3.1.1 Equipa técnica

O fator preeminente para o facto de eu considerar o meu estágio em Farmácia Comunitária um sucesso, foi inequivocamente a relação que estabeleci com a equipa técnica e a forma como me acolheram na Farmácia. Além de me integrarem, sempre se mostraram prestáveis e disponíveis para ouvir e esclarecer quaisquer dúvidas. Isso permitiu que me

sentisse confortável a expor as minhas questões e que o período de estágio decorresse fluidamente.

3.1.2 Realização de funções variadas

No decorrer do meu estágio tive possibilidade de realizar uma diversidade de tarefas, além da cedência e aconselhamento. Tive oportunidade de acompanhar processos de compra de medicamentos com a inerente avaliação de preços. Acompanhei a faturação e controlo do receituário. Rececionei encomendas e procedi à respetiva arrumação e organização. Participei em inventários e reposições de *stock*. Contribui para a criação de estratégias de *marketing*. Realizei medição de parâmetros bioquímicos. Preparei manipulados e formulações extemporâneas e observei a administração de injetáveis e vacinas. Tudo isto, além de me possibilitar o conhecimento do circuito do medicamento na FLN, permitiu adaptar-me à dinâmica da farmácia e da equipa.

Para o desenvolvimento da minha capacidade de associar o nome de marca ao respetivo grupo farmacológico e princípio ativo, tarefas de gestão de *stocks* e encomendas mostraram ser essenciais. Com estas atividades aprendi novos conceitos. A diversidade de laboratórios, distribuidoras e armazenistas e as suas condições, assim como o contexto dos medicamentos esgotados no mercado, foram alguns deles. A receção de encomendas, contribuiu particularmente para a aquisição de conceitos como a dualidade entre o Preço de Venda ao Público (PVP) e o Preço de Venda à Farmácia.

3.1.3 Perfil de utentes

Devido às características dos utentes e também à confiança que depositam nos farmacêuticos e restante equipa, denotei uma relação muito próxima entre a Farmácia e a população. Na minha perspetiva, na FLN, a fidelização de utentes ocorre espontaneamente devido ao serviço de excelência que é prestado pela equipa técnica. A generalidade dos utentes que conheci eram clientes fidelizados, que frequentavam a FLN quase exclusivamente. Isto é reflexo do que mencionei anteriormente e, a nível de atendimento constituiu uma grande regalia. Ao serem utentes fidelizados, possibilita-se a consulta do histórico do utente na farmácia, o que torna o atendimento mais ágil e eficiente.

Tudo isto constituiu um benefício, na medida em que levou a uma maior recetividade e aceitação da presença de uma estagiária, por parte dos utentes. Assim, além de sentir, gradualmente, mais confiança no atendimento, também contribuiu para o meu desenvolvimento a nível de comunicação interpessoal.

3.2 Pontos Fracos – Weaknesses

3.2.1 Atendimento ao público

Para mim o aspeto mais árduo e no qual senti mais fragilidade durante o meu estágio. O atendimento e aconselhamento farmacêutico são atividades que exigem desenvoltura e nas quais senti algumas inseguranças no que toca a determinados produtos, nomeadamente nos especialmente destinados a grupos populacionais que exigem um cuidado extra.

A Farmácia Lima Natário dispõe de uma variedade de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, produtos de uso veterinário, higiene oral, dispositivos médicos e produtos de puericultura e de ortopedia, que exigem um conhecimento mais especializado acerca de cada um deles, o qual, inicialmente eu não possuía, mas que fui adquirindo ao longo do estágio, com pesquisa autónoma e expondo as minhas dúvidas à equipa.

3.3 Oportunidades – Opportunities

3.3.1 Utilização do SIFARMA®

Como referi previamente, o *software* de atendimento utilizado é o (novo) módulo de atendimento do SIFARMA®, o que me permitiu desenvolver as minhas aptidões nesse sistema. Embora já tivesse frequentado formações prévias em âmbito académico, utilizar autonomamente este sistema informático capacitou-me nesta área. Apesar da utilização do SIFARMA 2000® ter vindo a tornar-se menos frequente, foi-me dada uma explicação geral acerca das suas características e das diferenças entre ambos os *softwares*. Fui também incentivada a utilizar este *software* de modo a preparar-me para o meu futuro profissional.

3.3.2 Desenvolvimento de estratégias de *marketing*

Tal como me foi ensinado em algumas unidades curriculares ao longo do curso, as vendas nas farmácias podem aumentar com determinadas estratégias. Tive oportunidade de aprender a executar algumas delas, nomeadamente *cross* e *up-selling*. No entanto, esta oportunidade, evidenciou o facto dos benefícios de *marketing* não se traduzirem somente em vantagens económicas. Além de completarem um atendimento e contribuírem para a fidelização do utente, podem também promover a literacia em saúde da população, através de campanhas, a título de exemplo.

3.3.3 Participação em formações

Sendo a atualização técnico-científica constante e fundamental para o exercício da atividade farmacêutica (Ordem dos Farmacêuticos, 2015), a FLN possibilitou-me a oportunidade de participar em diversas formações de carácter interno, em áreas variadas como Cartão das Farmácias Portuguesas e SIFARMA®. Também fui incentivada a participar em formações externas, nomeadamente nas áreas de Plantas Medicinais e Dermocosmética. Estas formações constituíram uma ótima oportunidade para a aprendizagem e consolidação de conhecimentos já adquiridos, contribuindo para a melhoria da minha prestação no aconselhamento farmacêutico.

3.3.4 Colaboração com lares de idosos e instituições

A Farmácia Lima Natário é responsável pela cedência de medicamentos e outros produtos a alguns lares de idosos da freguesia e instituições sociais locais. A dinâmica desta cedência elucidou-me acerca de alguns aspetos a nível social e também a nível da avaliação económica inerente a estes atendimentos.

Considerando que estas situações diferem da dispensa tradicional de medicamentos, quer a nível de aconselhamento quer na escolha dos produtos cedidos, é necessária uma avaliação custo-benefício, por parte do profissional, para assegurar que esses produtos representam uma opção vantajosa para a farmácia, garantindo, simultaneamente, que são os mais apropriados para a respetiva condição do utente.

3.4 Ameaças – Threats

3.4.1 Medicamentos esgotados

No decorrer do meu estágio existiram diversos medicamentos que se encontravam esgotados. Desse modo, foi muito comum o rateamento dos mesmos por parte dos laboratórios. Para além de causar transtorno aos utentes, o rateamento e rutura de *stock*, foram conducentes à desconfiança por parte dos mesmos.

Como exemplo posso referir o caso do Rivotril® (INFARMED I.P, 2022), do grupo farmacoterapêutico “Antiepiléticos e anticonvulsivantes”, cuja substância ativa é o clonazepam (INFARMED, 2022). À data de início do meu estágio, este medicamento não existia disponível para entrega, existindo por sua vez um medicamento genérico, Zepacla® (INFARMED, 2021). Os utentes que estavam fidelizados à marca demonstraram reticência, comprometendo em alguns casos a adesão à terapêutica. No entanto, a situação agravou-se

no fim do meu estágio, quando, ainda não existindo Rivotril® regularmente disponível nos armazenistas, o medicamento genérico também entrou em rotura de *stock*.

Esta situação, que frequentemente conduziu à prescrição de uma nova molécula, não só colocou um entrave na relação com o utente, como também um enorme impedimento na adesão à terapêutica.

3.4.2 Venda de MNSRM em pontos de venda concorrentes

Uma grande percentagem de MNSRM não é de venda exclusiva em farmácias. Outros locais, nomeadamente superfícies comerciais, têm autorização para a sua venda, com a condição de cumprirem determinados requisitos legais e terem um registo junto do INFARMED, I.P. Adicionalmente, a venda destes produtos tem registado um crescimento exponencial através da internet, com produtos a preços muito competitivos (INFARMED I.P., 2007).

Esta questão tem implicações tanto a nível económico como numa dimensão profissional e social. O aconselhamento farmacêutico é a etapa que antecede o início da terapêutica medicamentosa do utente. Todos os medicamentos, nomeadamente os MNSRM têm efeitos adversos/interações, daí ser crucial garantir a realização desse aconselhamento. No entanto, é evidente que em muitos estabelecimentos de venda de MNSRM onde não é necessária a presença de um farmacêutico ou técnico de farmácia no momento da cedência do medicamento, isto não se verifica. De modo a promover o uso racional do medicamento, é necessário alertar para os riscos de automedicação (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

3.4.3 Recusa da venda de MSRM

A recusa de venda de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) a um utente sem prescrição médica, é frequentemente interpretada como um ato de má vontade. Durante o meu estágio, lidei com inúmeros pedidos de ibuprofeno 600mg e antibióticos, cuja cedência foi negada, causando um certo desconforto no atendimento. Nestes casos, o motivo da existência de normas eram explicadas, referindo que o objetivo era sempre o uso do medicamento com segurança. No entanto, foi notório que nem sempre existiu compreensão por parte dos utentes. Todo este processo evidencia a necessidade de atenção e mudanças, nomeadamente nos profissionais de saúde envolvidos no circuito de prescrição. Além disso, fica clara a necessidade de um maior esforço na promoção da literacia em saúde para uma melhor compreensão por parte dos doentes acerca da necessidade de existirem restrições na venda de medicamentos.

4. Casos Clínicos

Caso 1

Um senhor, de 44 anos de idade, com intenção de comprar algo que o ajude a dormir, dirige-se à farmácia. Refere que se sente extremamente cansado, e que não se consegue concentrar durante o dia.

De modo a perceber se se trata de uma situação transitória, questiono a duração desta sintomatologia e a existência de algum outro problema de saúde. Pergunto também se foi feita alguma alteração na sua rotina nos últimos dias. O utente responde, dizendo que a situação se prolonga há mais de 1 semana, afirmando só conseguir dormir 2 a 3 horas por noite. Nega a existência de problemas de saúde. Refere que não bebe café, mas que começou a correr ao fim do dia, há cerca de 8 dias. Perante isto, é possível que a prática de exercício físico perto da hora de deitar seja a causa desta dificuldade em dormir. Assim explico ao utente esta situação e aconselho-o a alterar a hora a que costuma correr. O senhor aceita e refere que tenciona experimentar.

Regressa no dia seguinte e afirma que continua com o sono desregulado. Desse modo são-lhe apresentadas duas opções: ZzzQuil Natura Melatonina[®], um suplemento alimentar com 1mg de melatonina, vitamina B6 e extratos de plantas que deve tomar 30 minutos antes da hora de deitar (Vicks, 2023), caso tenha preferência por gomas; ou Valdispert Noite Total[®], também um suplemento alimentar com 1mg de melatonina e extratos de outras plantas, em forma de cápsulas (Vemedica, 2023). O senhor opta pelo Valdispert Noite Total[®], e eu explico que deve tomar 1 cápsula 30 minutos antes da hora de deitar. Termino o atendimento referindo algumas medidas para uma boa noite de sono, nomeadamente evitar beber café à noite, devido à sua atividade estimulante; evitar ecrãs pelo menos 1 hora antes da hora de deitar e tentar determinar um horário regular para dormir e acordar (SPP, 2016).

Caso 2

Uma senhora, de 45 anos de idade, dirige-se à farmácia com queixas de prurido nos punhos e nas dobras dos braços, referindo que a sintomatologia piorava à noite. Eram visíveis escoriações na pele.

Pergunto se tem historial de alergias ou algum animal em casa. A senhora responde, negando. Tendo conhecimento acerca da existência de surtos de escabiose em diversos lares da freguesia, questiono o local onde trabalha. A senhora refere o nome de um lar de idosos, e diz que um utente e uma colega também tinham sintomas similares. Tendo em conta os

sintomas e as circunstâncias serem concordantes e indicativos de sarna, recomendo a aplicação da solução cutânea Acarilbial[®], que tem como API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) benzoato de benzilo, com atividade antiparasitária. Refiro que assim que chegar a casa, deve tomar um banho de imersão e após o mesmo deve secar a pele e aplicar 30mL da solução por todo o corpo. Deve deixar a pele secar e repetir a aplicação novamente. No dia seguinte ou no próximo (entre 24 a 48 horas depois), deve repetir este processo assim como 8 dias mais tarde (INFARMED I.P, 2011). Informo-a que após o tratamento é importante lavar toda a roupa da cama a uma temperatura elevada, assim como toda a roupa de vestir e outros objetos passíveis de estarem contaminados. Menciono também que sapatos que não sejam possíveis lavar é preferível deixar fechados e longe de contacto durante pelo menos 3 dias. Friso que após o tratamento as lesões na pele podem persistir durante algumas semanas, no entanto não significa que continue contagiosa (SNS, 2013).

Caso 3

Uma senhora, com 71 anos apresenta-se na farmácia com o olho direito bastante vermelho e pruriginoso. Questiono se tem produção de remela anormal e interrogo-a acerca de algum sintoma adicional. Refere que não tem remela, mas sente fotossensibilidade e diz sofrer de rinite alérgica. Declara também que coloca gotas hidratantes desde há 1 semana, mas não sente melhorias.

Tendo em conta estes sintomas, sugestivos de conjuntivite alérgica, proponho-lhe Allergodil[®], cujo API consiste num anti-histamínico, o cloridrato de azelastina. Explico que deve aplicar 1 gota em cada olho, 2 vezes ao dia (Infarmed, 2018). Dado que se trata de um órgão sensível, alerto para a lavagem das mãos, aviso para não tocar no olho com o aplicador e para evitar levar as mãos aos olhos.

Caso 4

Um Senhor, com 87 anos dirige-se à farmácia e solicita algo para a tosse, afirmando que está a incomodá-lo bastante.

Pergunto há quanto tempo tem tosse e se é seca ou se é produtiva, isto é, se tem expetoração. Diz que tem expetoração e afirma estar assim há 5 dias. Faço algumas perguntas, se sente dor ao ingerir alimentos e se tem febre, nega ambas as questões. Mediante estas respostas concluo que se trata de facto de tosse produtiva e, sem outro sintoma, recomendo 1 comprimido efervescente de **Fluimucil[®]** 1 vez por dia, de preferência à noite. Este MNSRM apresenta atividade expetorante, dado que a acetilcisteína, o seu API, atua como adjuvante

mucolítico (INFARMED I.P, 2021). Incentivo também o doente a promover uma boa hidratação diária através da ingestão de bastante água, de modo a fluidificar as secreções e facilitar a sua libertação.

Caso 5

Uma senhora de 48 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de sentir vontade frequente de urinar, acompanhada da sensação de peso e ardor. Solicita umas saquetas, que refere já ter tomado uma vez, prescritas pela médica, quando teve os mesmos sintomas.

Entendo que “as saquetas” a que se refere correspondem ao medicamento cuja substância ativa é a fosfomicina, antibiótico com indicação para tratamento de infeções em vias urinárias inferiores (INFARMED I.P, 2020). Considerando que se trata de um MSRM, não me é permitida fazer a sua cedência sem a respetiva prescrição médica. Dessa forma, explico a razão por não poder dispensar o medicamento, recomendando em alternativa o Advancis Uritabs[®], um suplemento alimentar que contém plantas de uso tradicional, como arando e uva-ursina, utilizado em infeções das vias urinárias não complicadas. Indico, que deve tomar 2 comprimidos após o pequeno-almoço e o jantar (Advancispharma, 2023). Questiono se costuma utilizar alguma solução de lavagem para a zona íntima, dado ter mencionado ser uma recorrência. Diz que sim, mas que já não tem em casa. Desse modo proponho a solução de lavagem, Barral Higiene íntima Prevenção[®] (Barral, 2023), indicado para a higiene íntima diária com prebióticos que ajudam a reforçar as defesas naturais. Termino o atendimento, aconselhando algumas medidas não farmacológicas, tais como, promover uma boa hidratação, bebendo água em abundância; evitar a retenção de urina e utilizar vestuário adequado e roupa interior de algodão (Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, 2018).

5. Conclusão

Após a realização do Estágio Curricular, tornou-se incontestável a sua importância no Plano de Estudos de MICF. Estes três meses de Estágio Curricular, além de permitirem a aquisição e desenvolvimento de um amplo conjunto de competências pessoais e profissionais, também possibilitaram a integração dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do meu percurso académico, promovendo uma atitude deontológica aliada ao rigor científico exigido na prática da profissão farmacêutica.

O contacto com esta vertente comunitária, que implica comunicação diária com utentes, foi sem dúvida uma experiência gratificante, que consolidou a minha noção da farmácia como um espaço de saúde e também a importância do farmacêutico na sociedade.

No que respeita à minha formação curricular e académica, foi indubitavelmente uma experiência muito recompensadora, tendo conseguido adquirir diariamente ferramentas imprescindíveis para exercer o meu papel enquanto futura farmacêutica, especialista do medicamento e agente de saúde pública, em permanente formação.

Bibliografia

ADVANCISPHARMA - **Advancis Uritabs - Informação do Produto** [Consult. 5 jun. 2023] Disponível em: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-especificos/uritabs/>,

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR, APMGF - **Guia Prático de Saúde** Disponível em: http://www.arsnorte.min-saude.pt/wpcontent/uploads/sites/3/2019/01/Manual_Saude_Infantil_Juvenil.pdf%0Ahttp://www.apmgf.pt/websites/apmgf/GuiaPraticoSaude.pdf>. ISBN 9789729603945. acedido em 20/06/2023

BARRAL - **Barral íntima prevenção - Informação do Produto** [Consult. 5 jun. 2023] Disponível em: <https://www.barral.pt/product/prevencao>

Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia** (13- 132–170. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>>.

INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Allergodil 0,5 mg/ml, colírio, solução**, atual. (2018).

INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Fosfomicina**. (2020).

INFARMED I.P. - **Resumo das características do medicamento - Fluimucil 600mg Comprimidos efervescentes**. (2021).

INFARMED I.P. - **Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio**. Diário da República. (2012) 1–13.

INFARMED I.P. - **Portaria n.º 1427 / 2007 , de 2 de Novembro**. Legislação Farmacêutica Compilada. (2007) 2–4.

INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Acarilbial**, atual. (2011).

INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Rivotril**. (2022) 14.

INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Zepacla**. (2021) 14.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 30/2011** - Hospitais E.P.E. Diário da República. 43:1ª série (2011) 1274–1277.

MINISTÉRIOS DA ECONOMIA E DO AMBIENTE, Ordenamento Do Território E Energia - **Despacho n.º 9592/2015, de 20 de dezembro**. Diário da República, 2.ª série. (2015).

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma Geral sobre o Farmacêutico e Pessoal de Apoio.** (15- 1-5.)

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas práticas de farmácia comunitária: Norma específica sobre o uso responsável do medicamento.** Norma específica sobre o uso responsável do medicamento. (2018) 1-16.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** Ordem dos Farmacêuticos. 3ªEdição: (2009) 53.

PNEUMOLOGIA, Sociedade Portuguesa De (SPP) - **Dia Mundial do Sono.** (2016).

SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Relatório projeto de proximidade** [Consult. 5 jun. 2023] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc459555-22f1-b039-59350076e9e7>.

SNS - **Escabiose ou sarna.** Ministério da Saúde. 22:(2013) 2013.

VEMEDIA - **VALDISPERTNOITE Total, Informação sobre o produto** [Consult. 5 jun. 2023] Disponível em: https://www.dormirdescansado.pt/product/valdispertnoite-total?gclid=CjwKCAjw-7OIBhB8EiwAnoOEK_-OHvugZ8V6dzLp-OXXQwa9f8T-m989-t-4hWVGqRAugwpbrOLeDBoCbtwQAvD_BwE

VICKS - **ZzzQuil PURE Zzzs Melatonin Gummies** [Consult. 5 jun. 2023] Disponível em: <https://www.zzzquil.com/en-us/product/pure-zzzs-melatonin-gummies>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

**Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra**

Abreviaturas

AUE – Autorização de Utilização Excepcional

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FH – Farmácia Hospitalar

HP – Hospital Pediátrico

HUC – Hospital Universitário de Coimbra

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SGICM – Sistema Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UGAL – Unidade de Gestão, Aprovisionamento e Logística

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

1. Introdução

O ciclo de estudos integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com a realização do Estágio Curricular. Para além da realização obrigatória do estágio em Farmácia Comunitária, existe a possibilidade de experienciar, também em contexto de estágio, outras vertentes da profissão (Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia, 2013). Eu optei pela realização de estágio em Farmácia Hospitalar (FH).

O estágio supracitado decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), durante o período de 02 de maio de 2023 a 30 de junho de 2023, perfazendo um total de 291 horas. Decorreu sob orientação da Doutora Marília João Rocha.

O presente relatório visa apresentar e analisar de forma crítica o meu estágio, sob a forma de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Realçando as experiências e conhecimentos adquiridos ao longo deste estágio, bem como alguns obstáculos e dificuldades sentidos.

2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. adveio da fusão dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E. P. E., Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E. e Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra (Ministério da Saúde, 2011).

Atualmente, o CHUC dispõe de seis polos, por onde distribui a sua atividade: Hospital Universitário de Coimbra (HUC); Hospital Geral, vulgo Hospital dos Covões; Hospital Pediátrico (HP); Unidades Psiquiátricas, também designadas por Hospital do Sobral Cid; Maternidade Daniel de Matos e Maternidade Bissaya Barreto (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 2021).

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são o serviço responsável por assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Integram as equipas de cuidados de saúde e promovem ações de investigação científica e de ensino (Brou *et al.*, 2005). No CHUC, os SFH funcionam 24 horas por dia, 7 dias por semana. São compostos por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Assistentes Técnicos. A sua direção é assegurada pelo Doutor José Feio.

3. Plano de Estágio nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

O Plano de Estágio que me foi atribuído, ilustrado na figura 1, tornou o Hospital Pediátrico o meu primeiro contacto com a realidade da FH. Aí tive a possibilidade de observar a cedência de medicamentos em ambulatório, assistir à elaboração de pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE) e participar na elaboração de folhetos informativos dirigidos aos utentes. Excepcionalmente, devido à realização de obras no HUC, a Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) encontrava-se instalada no HP, onde posteriormente também tive oportunidade de estar.

O Hospital Universitário de Coimbra, foi onde concretizei a generalidade do meu estágio. Foi onde tive possibilidade de experienciar seis diversos setores constituintes dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, nomeadamente Radiofarmácia e Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), subunidades do setor de Farmacotecnia e Controlo Analítico; UGAL (Unidade de Gestão, Aprovisionamento e Logística), Distribuição e Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica. Tive também a possibilidade de observar o Programa de Entrega de Medicamentos em Proximidade (PEMProxi).



Figura 1. Representação esquemática do Plano de Estágio

4. Análise SWOT

4.1 Pontos Fortes – *Strenghts*

4.1.1 Rotatividade entre Setores

A oportunidade de observar e passar por oito setores integrantes dos SFH foi definitivamente um ponto forte durante o meu estágio. Além de ter compreendido a abrangência e amplitude das atividades do Farmacêutico Hospitalar, consegui adquirir uma visão mais realista da profissão farmacêutica.

Tendo em consideração toda a diversidade de setores onde tive possibilidade de estagiar, enriqueci os meus conhecimentos especialmente em áreas menos exploradas durante o curso, nomeadamente na área de Radiofarmácia, do setor de Farmacotecnia e Controlo Analítico, onde tive oportunidade de observar a manipulação e controlo de formas farmacêuticas que exigem cuidados adicionais, pelas suas características inerentes. Nesta unidade, realizei o preenchimento de uma ficha de atividades, que incluo no Anexo I.

4.1.2 Contacto com Medicamentos de Uso Exclusivo Hospitalar

O estágio em FH ofereceu-me a possibilidade de contactar com medicamentos distintos dos existentes no ambulatório externo, com os quais já tinha tido contacto no estágio em Farmácia Comunitária.

Assim, consegui expandir o meu conhecimento não só relativamente a princípios ativos novos, esporadicamente abordados nas aulas, como também em relação a indicações terapêuticas e patologias específicas do contexto hospitalar.

4.1.3 Caderno de Estagiário

O Caderno do Estagiário facultado no primeiro dia, demonstrou ter bastante utilidade no decorrer do estágio. Não só funcionou como uma base de orientação como também me permitiu gerir os objetivos para cada setor. Além do conteúdo programático de cada setor, também era constituído por fichas de atividades, o que permitiu uma maior integração de conhecimentos. Incluo nos Anexos I e 2 algumas destas fichas mencionadas.

É importante referir que na área dos Cuidados Farmacêuticos, a ficha de atividades implicou o estudo de um caso clínico real (Anexo 2), o que foi bastante interessante, uma vez que envolveu pesquisa autónoma em *softwares* do hospital, SGICM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento) e SClinico.

4.2 Pontos Fracos – Weaknesses

4.2.1 Estágio de carácter maioritariamente observacional

Num estágio com a duração de dois meses num Centro Hospitalar de grandes dimensões, compreendo o quão difícil seria não existir uma grande dimensão observacional. Considero, no entanto, que poderia ter uma vertente menos observacional, na medida em que era possível a realização de algumas tarefas de forma autónoma. Embora tenha verificado um esforço, por parte dos farmacêuticos que me acompanharam, na delegação de algumas

tarefas, apenas realizei autonomamente, além dos trabalhos de pesquisa que me foram atribuídos, o preenchimento de folhas de requisição de hemoderivados, no setor de Distribuição (Anexo 3); a revisão de stock de armazém, no Hospital Pediátrico e no setor de Aprovisionamento e Logística; e a rotulagem de preparações, nos setores da UPC e da UMIV.

4.2.2 Parca interação com o doente

Apenas no setor de Radiofarmácia e naqueles que integram a cedência em Ambulatório, tive oportunidade de interagir com o doente. Não tive oportunidade de presenciar a interação do Farmacêutico hospitalar com o doente em internamento, uma vez que não foi possível participar em visitas às enfermarias. Isso impossibilitou-me também de presenciar a interação mais próxima do Farmacêutico Hospitalar com outros profissionais de saúde.

Considero um ponto fraco, na medida em que tinha a expectativa de testemunhar uma vertente mais clínica do Farmacêutico Hospitalar.

4.3 Oportunidades – *Opportunities*

4.3.1 Centro de referência a nível nacional

O CHUC é o maior centro hospitalar de Portugal e desempenha um papel central na estrutura hospitalar da região Centro, com abrangência nacional (Brou *et al.*, 2005). Para mim, isto constituiu uma oportunidade na realização deste estágio na medida em que me permitiu contactar com um maior número de setores que noutra local de estágio hospitalar não seria possível.

Assim, obtive uma visão ampla das atividades realizadas pelo farmacêutico hospitalar e também tive possibilidade de conhecer uma diversidade de patologias e medicamentos respeitantes a um grupo de doentes heterogéneo.

4.3.2 Acesso aos Sistemas informáticos SClínico e SGICM

Os Serviços Clínicos, Serviços Farmacêuticos e Serviços de Enfermagem têm acesso a um sistema informático transversal, o SGICM com acesso consentido aos dados dos doentes, permitindo a permuta de informações entre os diferentes profissionais. O SClínico, possibilita o acesso ao historial clínico do doente, incluindo diagnósticos, internamentos, relatórios e exames. Ambos os softwares constituem auxiliares ao desempenho das várias atividades de FH e permitem uma gestão mais eficiente dos recursos a nível hospitalar.

O facto de ter tido acesso ao processo clínico do doente e às respetivas prescrições e administrações, permitiu analisar prescrições médicas de forma extensiva e desse modo avaliar determinados planos terapêuticos. Contribuiu para o desenvolvimento da minha capacidade de interpretar e validar as prescrições médicas, relacionando-as com as patologias.

4.4 Ameaças – *Threats*

4.4.1 Duração do Estágio

Na medida em que não permitiu o desenvolvimento da minha autonomia, a duração estabelecida para estágio em Farmácia Hospitalar, constitui uma ameaça. Reiterando o que mencionei anteriormente, o reduzido período de estágio tornou-o praticamente apenas observacional.

Um estágio com uma duração superior permitiria não só observar como também participar ativamente nos diferentes setores. Além disso, tornaria concebível a rotação por todos os setores dos SFH e possivelmente pelos diferentes polos (não tive oportunidade em participar em dois setores, no HUC).

4.4.2 Desvalorização do Farmacêutico Hospitalar e Qualificação de outras classes profissionais

Com a crescente qualificação de Técnicos Superiores de Diagnóstica e Terapêutica e outros profissionais em áreas relacionadas com o Medicamento, o Farmacêutico Hospitalar fica numa situação precária relativamente à sua valorização nos Serviços Hospitalares.

A desvalorização do Farmacêutico foi sentida na medida em que presenciei, por diversas vezes, a falta de aceitação das intervenções farmacêuticas, por parte de outros profissionais de saúde. Na minha perspetiva, isto evidencia a necessidade de readaptação de estratégias não só nos SFH, mas também na postura dos próprios farmacêuticos, de modo a demonstrar o valor da profissão farmacêutica e a sua mais-valia para o funcionamento da estrutura hospitalar.

5. Conclusão

O Estágio Curricular nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUC foi indubitavelmente uma experiência marcante no meu percurso acadêmico e uma mais-valia para o meu percurso profissional.

Retrospectivamente, considero que, embora muito completo, o Plano de Estudos de MICF beneficiaria em atribuir mais relevância ao Farmacêutico Hospitalar. Apesar de estarem incluídas algumas unidades curriculares com uma dimensão clínica ao longo do curso, é apenas no quinto ano, com a unidade curricular de Farmácia Hospitalar que somos apresentados, de forma geral, a esta vertente. Acredito que os meus colegas que não tenham optado pela realização deste estágio, não tenham oportunidade de compreender o papel de extrema relevância que o Farmacêutico possui no funcionamento da complexa estrutura de um hospital.

Foi um período extremamente enriquecedor. Com este estágio, compreendi a importância em demonstrar o valor do Farmacêutico, não só como especialista do medicamento, mas também como prestador de cuidados de saúde.

Permitiu a integração de conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos e consolidou as minhas perspetivas para o meu futuro como farmacêutica. No meu futuro profissional espero ser capaz de honrar todos os ensinamentos que me foram transmitidos ao longo deste percurso e contribuir para a dignificação da profissão do Farmacêutico.

Bibliografia


BROU, Maria Helena Lamas et al. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde. ISSN 1098-6596. 2005) 69.

CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA - **Relatório e Contas Ano 2021**. (2021).

Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia** (132–170. Disponível em:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 30/2011 - Hospitais E.P.E. **Diário da República**. 43:1ª série (2011) 1274–1277.

Anexo I

	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
	<i>Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios</i>	Página 35 de 52


Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais /Oficinais

Preparações UPC/UMN:

Fármaco	Trabectedina	Trastuzumab
Dose/ Frequência / Via de administração	85.8mL, 12 horas, IV	348mg, 30 minutos (533,1mL/hora), IV
Indicação	Sarcoma	Cancro da mama
Mecanismo de ação	A trabectedina liga-se ao sulco menor do ácido desoxirribonucleico (ADN), curvando a hélice para o sulco maior. Esta ligação ao ADN desencadeia uma cascata de acontecimentos que afetam diversos fatores de transcrição, proteínas de ligação ao ADN e vias de reparação do ADN, resultando numa perturbação do ciclo celular.	O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao subdomínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade celular dependente de anticorpos.
Componentes	Trabectedina, cloreto de sódio; outros excipientes: Cloridrato de L-arginina, Ácido fosfórico, Hidróxido de potássio.	Trastuzumab, cloreto de sódio; outros excipientes: cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 20.
Lote	958082	2A6C184
Técnica de controlo	Controlo organolético	Controlo organolético
Conservação e Validade	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas.	Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) até 24 horas.

Preparações Radiofarmácia:

Fármaco	^{99m} Tc-HDP (Tecnescan HDP ®)	^{99m} Tc-Nanotop
Dose/ Frequência / Via de administração	Dose única; 13,5 mCi; injeção intravenosa	Dose única ou múltipla (dependendo das áreas anatómicas e do intervalo de tempo entre a injeção e a imagem); 0,5 a 3,0 mCi (Linfocintigrafia) ou 0,1 a 5,4 mCi (Deteção de nódulo sentinela); Via subcutânea
Indicação	Cintigrafia óssea	Linfocintigrafia; Deteção de nódulo sentinela (melanoma maligno/cancro da mama)

	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
	<i>Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios</i>	Página 36 de 52

Componentes	Oxidronato de sódio, cloreto estanoso di-hidratado, ácido ascórbico, cloreto de sódio	Albumina humana, ^{99m} Tc pertecnetato de sódio, cloreto estanoso di-hidratado, glucose anidra, poloxâmoro238, fosfato dissodico di-hidratado, fitato de sódio
Lote	401202	EP822312PT
Técnica de controlo	Cromatografia em Camada Fina ⁴⁾ (Pureza Radioquímica)	Cromatografia em Camada Fina ⁵⁾ (Pureza Radioquímica)
Conservação e Validade	Conservar a temperatura inferior a 25°C, no prazo máximo de 8 horas	Conservar a temperatura inferior a 25°C, ao abrigo da luz, no prazo máximo de 6 horas

⁴⁾ Teste para rendimento da marcação - **Cromatografia em Camada Fina** (Pureza Radioquímica):

Cálculos:

- Subtrair o ruído de fundo aos valores da atividade obtidos em cada secção da tira.
- Calcular a percentagem de ^{99m}Tc hidrolisado a partir dos dados de contagem para a tira A:

$$A = \frac{\text{Atividade da parte inferior da tira A}}{\text{Atividade total da tira A}} \times 100$$

- Calcular a percentagem de ^{99m}Tc livre a partir dos dados de contagem para a tira B:

$$B = \frac{\text{Atividade da parte superior da tira B}}{\text{Atividade total da tira B}} \times 100$$

- Pureza Radioquímica:

$$\text{Pureza Radioquímica} = \frac{\text{Atividade da tira para Rf}(0,0 - 0,1) - \text{fundo}}{(\text{Act. I} - \text{Act. fundo}) + (\text{Act. F} - \text{Act. fundo})} \times 100$$


A Pureza Radioquímica deverá ser superior a 95%.

Informação retirada do RCM do Osteocis, de fevereiro de 2003 e da Ficha de Preparação do CHUC

⁵⁾ Teste para rendimento da marcação - **Cromatografia em Camada Fina** (Pureza Radioquímica):

- Fase Estacionária: Tira ITLC-SA (1x9cm) A linha de partida e de chegada encontram-se a 1 cm das extremidades da tira. Na linha de chegada colocar 1 gota de tinta de caneta de acetato.
- Solvente/Fase móvel: metiletilcetona
- Distância de funcionamento: 5cm
- Tempo de desenvolvimento: 5-10 minutos

Cálculos:

 CHUC <small>CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA</small>	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
<i>Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios</i>		Página 37 de 52


Subtrair o ruído de fundo aos valores da atividade obtidos em cada secção da tira de ITLC-SA.

$$Pureza\ Radioquímica = \frac{Atividade\ da\ tira\ para\ Rf\ (0,0 - 0,1) - fundo}{(Act.\ I - Act.\ fundo) + (Act.\ F - Act.\ fundo)} \times 100$$

O nanocoloide de ^{99m}Tc-albumina permanece no início e o (^{99m}Tc) pertecnetato livre pode ser encontrado perto da frente do solvente. A suspensão injetável pronta a utilizar não deve conter mais do que 5% de (^{99m}Tc) pertecnetato livre.

Informação retirada do RCM do Nanotop, de setembro de 2015e da Ficha de Preparação do CHUC

Anexo 2

	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios		Página 36 de 50

7. Avaliação de atividades de Cuidados Farmacêuticos – (2 no mínimo) (obrigatório para todos)

A. Avaliação da Terapêutica com Insulina ou antidiabético oral

Escolha pelo menos 2 doentes (um de cada), crie um registo em excel e avalie a pauta posológica da insulina instituída. Tendo em atenção nesse registo o tipo de insulina, doses, glicémias apresentadas e outros indicadores que ache pertinentes. Inserindo no final os resultados da tabela neste espaço.

B. Avaliação da Prescrição Terapêutica

Escolha pelo menos 6 prescrições, crie um registo em excel e avalie a prescrição terapêutica de cada doente, tendo em atenção os seguintes pontos: PU, idade, sexo, peso, altura, identificação do médico, data do início do tratamento, nome genérico do medicamento, dose, frequência, forma de administração, duração do tratamento, presença de duplicação, omissão de medicamento, indicação e custo e se caso disso alternativa mais barata. Para a realização desta análise use as tabelas de Beers, de STOP/START, e as ferramentas IPET ou PAI britânicos ou francês e como critérios implícitos use o MAI ou AOU. Se o doente fez doseamentos séricos insira os resultados, e a interpretação farmacêutica dada. Se foram feitos ou deveriam ter sido feitos acertos cinéticos da posologia com ou sem resultados séricos, inclua em tabela e comente. Inserindo no final os resultados em tabelas neste espaço.

C. Elaboração de um Caso Clínico

Nome: [REDACTED] - Processo: [REDACTED]

1. **Data Nascimento:** [REDACTED] (64 anos)

2. **Serviço Internamento:** Pneumologia A Entrada: 18/06/2023

Saída: ---

(informação recolhida até ao dia 27/06/2023)

3. **Diagnóstico:**

- Carcinoma Neuroendócrino de grandes células do pulmão;
- Metastização cerebral múltipla.
- Gastrite
- Cardiopatia valvular com diminuição da Fração de ejeção

Dirige-se ao Serviço de Urgências a 18.06.2023

- Motivo: Dor lombar causada por queda há 1 dia.
- Apresenta em triagem: dispneia; edema de membros inferiores.

INTERNADO por: Pancitopenia com neutropenia e Queixas neurológicas.

4. **Sinais Vitais:**

Dia da medição (às 9:00h)	Tensão Arterial (mmHg)	Frequência Cardíaca (bpm)	Temperatura (°C)	Frequência Respiratória (rpm)	Saturação Oxigénio (%O2)	Monitorização da Dor (escala de 1 a 10)
18/06/2023 22:53h	80/45	80	36	-	97.80	5
19/06/2023	81/46	75	36	-	96	0
20/06/2023	97/62	66	36	-	96	0
21/06/2023	112/68	60	35.7	-	-	0
22/06/2023	122/68	65	36	-	-	0
23/06/2023	103/70	83	35.1	-	-	0
24/06/2023	106/60	59	36	16	-	1
25/06/2023	120/78	65	35.8	-	95	0
26/06/2023	110/65	73	36	-	94	1
27/06/2023	105/62	66	36	-	93	1


5. Exames Complementares:

- Hemograma com fórmula leucocitária
- Tempo de protrombina
- Tempo de tromboplastina parcial activado (APTT)
- Bioquímica
- Radiografia tórax

6. Tratamento médico: Antibioterapia, tratamento analgésico e oxigenoterapia

7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Acetilcisteína	Solução Injetável	300 mg	IV	12/12h	9h - 21h	3 mL	Início a 19/6 e término a 21/6
Bisoprolol	Comprimido	2.5 mg	Oral	1 id	9h		
Buprenorfina	Sistema transdérmico	3.36 mcg	Transdérmica	72/72h	-		19/6; 22/6; 25/6
Dexametasona	Comprimido	8 mg	Oral	2 id	11h-17h		
Dapagliflozina	Comprimido	10 mg	Oral	1 id	10h		
Espironolactona	Comprimido	25 mg	Oral	1 id	12h		
Furosemida	Solução Injetável	20 mg	IV	2 id	7h-19h	2mL	19/6- 20/6 (7h)
Furosemida	Comprimido	40 mg	Oral	1 id	7h		21/6

 CHUC CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
		Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios


Levofloxacina	Solução Injetável	750 mg	Oral	1 id	19h	150mL	Termo em 2023-06-23
Metamizol Magnésico	Solução Injetável	200 mg	IM	SOS até 3id	-		
Metolazona	Comprimido	5 mg	Oral	1 id	7h		24/6; 25/6; 26/6
Oxazepam	Comprimido	15 mg	Oral	1 id	23h		
Paracetamol	Solução Injetável	1000 mg	IV	SOS até 3 id	-		
Pantoprazol	Comprimido	40 mg	Oral	1 id	7h		
Rivaroxabano	Comprimido	20 mg	Oral	1 id	9h		

8. Interações

- Major:

Levofloxacina	Dexametasona	A administração concomitante de corticosteroides pode potencializar o risco de tendinite e ruptura do tendão associado ao tratamento com fluoroquinolonas
----------------------	---------------------	---

Metolazona	Pantoprazol	O uso crónico de IBPs pode induzir hipomagnesémia e o risco pode ser aumentado durante o uso concomitante de diuréticos ou outros agentes que causem perda de magnésio.
Furosemida		
Candesartan	Dexametasona	Os corticosteroides podem antagonizar os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos.
Candesartan Bisoprolol Furosemida Espironolactona Metolazona	Buprenorfina Oxazepam	A coadministração de buprenorfina/oxazepam com agentes hipotensores pode resultar em efeitos sinérgicos na diminuição pressão arterial.
Rivaroxabano Levofloxacina Buprenorfina	Dexametasona	A coadministração de rivaroxabano/levofloxacina/buprenorfina com indutores de CYP450 3A4 (dexametasona) pode diminuir as suas concentrações plasmáticas, dado serem substratos da isoenzima. Isto pode refletir-se numa eficácia reduzida ou sintomas de abstinência podem ocorrer.
Furosemida	Dapgliflozina	Os iSGLT-2 podem potenciar os efeitos diuréticos e hipotensivos dos diuréticos de ansa. Os diuréticos da ansa podem causar hiperglicemia e reduzir os efeitos terapêuticos dos inibidores de SGLT-2.
Dexametasona Levofloxacina	Dapgliflozina	A eficácia da terapêutica antidiabética pode ser diminuída.
Furosemida Metolazona Espironolactona	Dexametasona	O uso concomitante de corticosteróides e diuréticos não poupadores de potássio, pode resultar no aumento do risco de hipocalemia.
Furosemida	Metolazona	A combinação de um diurético da ansa com um diurético tiazídico pode produzir efeitos aditivos ou sinérgicos na diurese e na excreção de eletrólitos, incluindo sódio, potássio, magnésio e cloreto.

	PROCEDIMENTO GERAL DE ESTÁGIO NAS DIFERENTES UNIDADES FUNCIONAIS DOS SERVIÇOS FARMÁCIA HOSPITALAR DO CHUC	PG-07.01 Próxima Revisão Dezembro/2026
<i>Serviços Farmacêuticos-Tutoria de Estágios</i>		Página 39 de 51

9. Orientação Terapêutica a prosseguir:

À data de 27/06/2023, permanece internado.

- Melhorou a nível algico e respiratório + PCR negativa. Como resultado, a levofloxacina foi desprescrita
- Análises revelaram recuperação de Pancitopenia. Foi pedida a realização de Raio X ao tórax para reavaliação.

10. Reconciliação terapêutica - no Internamento:

	Medicamento	Observações
Retirado	Candesartan 8 mg	Retirado no SU, apresentava Hipotensão (ver tabela sinais vitais)
Introduzido	Levofloxacina 700 mg	
Retirado	Levofloxacina 700 mg	Melhorias respiratórias e diminuição da PCR
Introduzido	Buprenorfina 35 mcg	
Introduzido	Paracetamol 1000 mg	SOS até 3id
Introduzido	Metamizol Magnésico 200 mg	SOS até 3id
Introduzido	Acetilcisteína 300 mg	
Substituição	Furosemida 40 mg Comprimidos 1 id	Substituído por Furosemida 20 mg/2 mL Solução injetável 2 id

Anexo 3

Número de série 1504826

VIA SERVIÇO



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Incluir no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de doente do SNS Apor etiquetas autocolantes, colá-las ao auto. Enviar textos autocolantes, com identificação do doente, quantos as unidades requisitadas.	QUADRO A
--	---	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacéutica, via de administração)	QUADRO B
Dose/Freqüência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivados	Quantidade	Lot	Lab. origin./Fornecedor	N.º Cert. AFASED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

Inapropriado, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hematologia

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)

Data	Hemoderivados	Quantidade	Lot/lot. origin.	Assinatura N.º Mec.

(*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.
 Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será levada a devolução, data e assinatura (n.º mecanográfico).

Decreto n.º 1801/2005 (2.ª série), dos Serviços de Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2005.

PARTE III

Monografia

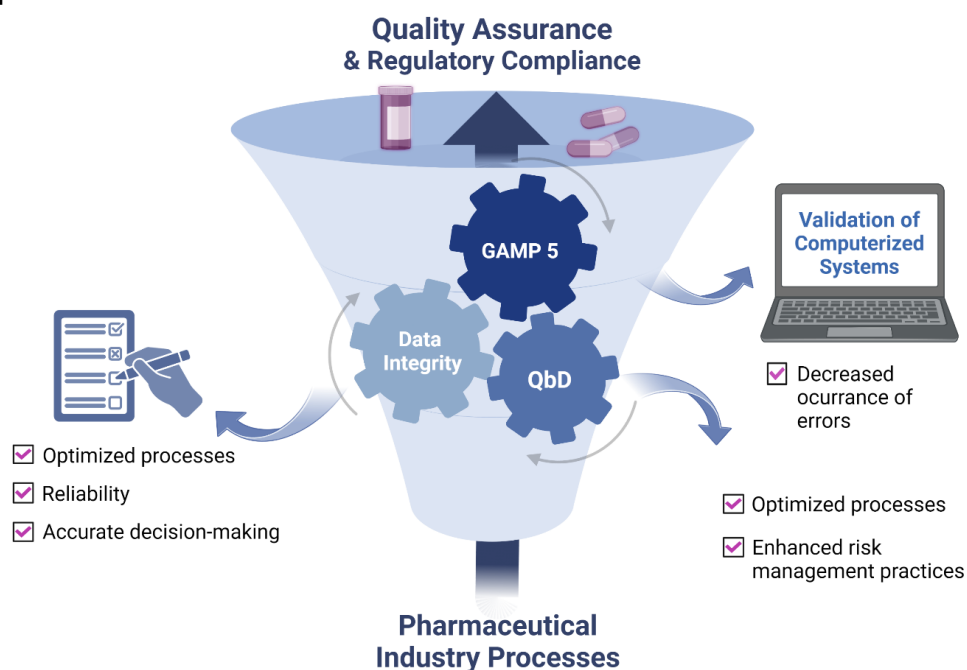
**“Impact of GAMP 5, Data Integrity and QbD on Quality Assurance in
The Pharmaceutical Industry: how obvious is it?”**

Abstract

In the pharmaceutical industry, it is of utmost importance ensuring the safety and efficacy of medicinal products, therefore it is needed a robust quality assurance framework. This monography examines the profound impact of GAMP 5 guidelines and data integrity on quality assurance, while also highlighting the role of Quality by Design principles. GAMP 5, a widely recognized framework for validating automated systems, establishes the foundation for robust quality assurance practices. By adhering to GAMP 5 guidelines, pharmaceutical companies can ensure the proper validation and control of computerized systems, resulting in reliable and compliant processes. Data integrity emerges as a critical component of quality assurance. Upholding data integrity guarantees the accuracy, completeness and reliability of data collected throughout various stages of drug development. This integrity is essential for making informed decisions and drawing valid conclusions. Moreover, the integration of QbD principles contributes to the enhancement of quality assurance in the pharmaceutical industry. It promotes a systematic approach to product and process development, emphasizing a deep understanding of critical quality attributes, risk management and continuous improvement. Their implementation enables organizations to meet regulatory requirements, maintain reliable data and provide safe medications to patients worldwide.

Keywords: Good Automated Manufacturing Practices; GAMP 5; Data Integrity; QbD; Computerized Systems Validation; Pharmaceutical industry; Drug; Quality assurance.

Graphical Abstract



Resumo

Na indústria farmacêutica, é de extrema importância garantir a segurança e eficácia dos medicamentos. Dessa forma, é necessária uma estrutura robusta que assegure qualidade. Esta monografia explora o impacto profundo das *guidelines* GAMP 5 e de *data integrity*, destacando o papel dos princípios de *Quality by Design*. GAMP 5, uma estrutura amplamente reconhecida para validação de sistemas automatizados, estabelece a base para práticas de garantia de qualidade, com robustez. Ao aderir às *guidelines* de GAMP 5, as empresas farmacêuticas conseguem garantir a validação e o controlo adequado de sistemas computadorizados, resultando em processos fiáveis e conformes. *Data integrity* surge como um componente crítico da garantia de qualidade. Manter a integridade dos dados garante a precisão, completude e confiabilidade de informação recolhida em várias fases de desenvolvimento de medicamentos. Essa integridade é essencial para tomar decisões conscientes e tirar conclusões válidas. A integração dos princípios QbD contribui para o aperfeiçoamento da garantia de qualidade na indústria farmacêutica. Ao promover uma abordagem sistemática para o desenvolvimento de produtos e processos, enfatiza uma compreensão profunda acerca dos atributos críticos de qualidade, gerindo riscos e executando medidas de melhoria contínua. A sua implementação permite que as empresas cumpram os requisitos regulamentares, mantenham os dados fidedignos e forneçam medicamentos seguros para utentes em todo o mundo.

Palavras-chave: Good Automated Manufacturing Practices; GAMP 5; Data Integrity; QbD; Validação de Sistemas Computorizados; Indústria Farmacêutica; Medicamentos; Garantia de Qualidade

Abbreviations

AI – Artificial Intelligence

API – Active Pharmaceutical Ingredient

CSV – Computer System Validation

CTIMS – Clinical Trial Image Management System

DI – Data Integrity

eCRF – Electronic Case Report Form

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drugs Administration

GAMP 5 – Good Automated Manufacturing Practices, Fifth Version

GMP – Good Manufacturing Practice

GxP – Good Practice

HPLC – High Performance Liquid Chromatography

ICH – International Council Harmonization

ISPE – International Society of Pharmaceutical Engineering

IT – Information Technology

OOS – Out-of-Specification

PAT – Process Analytical Technology

PCR – Polymerase Chain Reaction

QbD – Quality by Design

QMS – Quality Management System

RBE – Review by Exception

URS – User Requirement Specification

UV – Ultraviolet

I. Introduction

New procedures developed in the areas of Information Technology (IT) and data science are presently disrupting the manufacturing industry. Industry 4.0 is considered to be the fourth industrial revolution and over the past few years, the pharmaceutical industry has begun to show interest in its adoption (Saha *et al.*, 2022). Even though the pharmaceutical industry is still focused on its precursor, digital transformation, it is already being adopted the concept of Pharma 4.0. It can be defined as the employment of cyber–physical technology in any stage of the medical development life cycle (Hariry, Barenji e Paradkar, 2022). It embraces four core elements: Internet of Things, Internet of Services, Cyber-physical Systems and Smart Factory (Wingate *et al.*, 2008).

Pharma 4.0 is the subject of broad and current interest because not only its adoption has the ability to help drug development and clinical research projects to stay ahead of competitors but also has the potential to solve some of the biggest obstacles currently facing the industry, such as the high costs of development, the difficulty in measuring variables, the inefficiency of routine manufacturing processes, among others (Chen, Li e Wang, 2020; Steinwandter, Borchert e Herwig, 2019).

Moreover, big pharmaceutical companies encounter an increasing need for competitive, optimized processes as their current main sources of income, patent-protected products, run out and declining productivity is registered (Sarmah, Giovanni e Giovanni, 2020; Steinwandter, Borchert e Herwig, 2019). Another driver for Pharma 4.0 is the Quality by Design (QbD) tool, demanding data and risk-based approaches for the development and manufacturing of pharmaceuticals, the expected stringent regulatory pathways for approval of new drugs, as well as the increasing focus on patient safety and benefits when bringing new drugs to market (Agbogbo *et al.*, 2019; Reinhardt, Oliveira e Ring, 2020; Zhang e Mao, 2017). Its purpose is to control target product quality profiles in a distinct set of quality parameters (Arden *et al.*, 2021; ICH, 2009).

Pharma 4.0 is not only about the automation and digitalization of processes but also about the automation of decisions (Nurlaela Arief *et al.*, 2022; Saha *et al.*, 2022). Cyber-physical systems are likely to become autonomous, being able to function without manual interventions, and delivering quality by design (Barenji *et al.*, 2019). However, it is necessary to assure that “where a computerized system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality, process control or quality assurance” (European Commission, 2010).

“There should be no increase in the overall risk of the process” (European Commission, 2010). Hence the creation of Good Automated Manufacturing Practices denoted as GAMP. These guidelines should be implemented for the automated systems within processes in the pharmaceutical industry to produce high-quality products and its main goal is to provide an understanding of how pharmaceutical companies should validate their computer systems (Haeusner *et al.*, 2021; Wingate *et al.*, 2008).

Algorithms will be likely to take over many of the decisions currently made by error-prone humans, using all the available data (Steinwandter, Borchert e Herwig, 2019). This fact, along with the continuous development and changes in the pharmaceutical industry as well as stricter legislative requirements for critical stages, confirms the need for data to be traceable and continuous throughout the product life cycle of any pharmaceutical company. In order to make all those steps accessible in the future, they must be documented (Saha *et al.*, 2022).

Therefore, it is crucial to understand data science methods and consider the data sources and scopes along the product life cycle (Ding, 2018). It is of paramount importance to ensure that data meets specific standards such as completeness, accuracy and consistency, defined as Data Integrity (DI), to ensure decisions on meeting product stipulations are accurate and hence assure patient safety and product quality (Alosert *et al.*, 2022).

The pharmaceutical industry has to strategically consider the approach to data integrity in IT systems relating to Good Manufacturing Practices (GMP) in order to meet the regulatory requirements (Leal *et al.*, 2021).

2. GAMP 5

In 1991, to accompany the changing environment of the regulatory and industry initiatives, it was created the first version of GAMP by pharmaceutical professionals (Wingate *et al.*, 2008). It was specifically designed to address industry needs and meet the evolving expectations of the Food and Drugs Administration (FDA) and regulatory frames in Europe for computer system compliance and validation, namely the European Medicines Agency (EMA) (Rantanen & Khinast, 2015).

It was established that this guideline would evolve to meet the needs of the changing environment and in February 2008, it was released GAMP 5, by the International Society for Pharmaceutical Engineering, also known as ISPE, a GAMP partner company (Wakabayashi *et al.*, 2017).

GAMP 5 is the latest standard of the guideline and applies both to the users of automated pharmaceutical products, as well as the manufacturers and is considered the most structured project-based approach that provides guidance on the compliance of computerized systems in regulated industries (McCarthy *et al.*, 2021).

It aims to facilitate the interpretation of regulatory requirements in the manufacturing of computerized pharmaceutical products and to establish a common language and terminology (Su *et al.*, 2019). It also ensures a system life cycle approach that covers all the aspects of production and it clarifies the roles and responsibilities of both users and suppliers along the production line (Rantanen & Khinast, 2015).

GAMP 5 consists of the following five key concepts (Lalasa *et al.*, 2013):

1. Product and Process Understanding

To determine whether a system is suitable for use, it is essential to understand both the product and the process. This helps to establish system requirements and make informed, science-based, and risk-based decisions (Lalasa *et al.*, 2013). In determining suitability for use, emphasis should be placed on aspects that are essential for maintaining patient safety, product quality, and data integrity (Wingate *et al.*, 2008).

2. Lifecycle approach within a Quality Management System (QMS)

The lifecycle approach for computerized systems, which was originally introduced in GAMP 4, has now been expanded to encompass all phases and activities, from conception and implementation to operation and eventual retirement (Huysentruyt *et al.*, 2021). The activities should be clearly defined within the QMS, ensuring a consistent approach across all systems (Wingate *et al.*, 2008).

3. Scalable Lifecycle Activities

According to GAMP 5, lifecycle activities should be scaled according to factors such as the system's impact on patient safety, product quality and data integrity, system complexity and novelty, and supplier assessment results (Lalasa *et al.*, 2013). While there may be other factors to consider, companies should document this assessment process and adhere to established policies and procedures. This way companies can appropriately scale their validation effort and other lifecycle activities (Wingate *et al.*, 2008).

4. Quality Risk Management

The implementation of Quality Risk Management Science Based enables companies to identify critical elements of a computerized system and develop appropriate controls intended to mitigate possible risks (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012). It is essential to have a clear and comprehensive grasp of the product and process in order to identify potential risks that may jeopardize patient safety, compromise product quality and undermine data integrity. It is important to note that this is not the only approach and companies should choose the method that is best suited for their intended use. To erase identified risks, companies may opt to eliminate them by design, reduce them to an adequate level or verify that the risks are reduced to an acceptable level. GAMP 5 outlines a five-step process for risk management based on International Council for Harmonization (ICH) Guidelines (ICH, 2009; Wingate *et al.*, 2008).

5. Leveraging Supplier Involvement

Throughout the lifecycle of a computerized system, regulated companies frequently engage with suppliers. Suppliers hold the experience, knowledge and documentation necessary to support companies throughout the system's lifecycle. GAMP 5 recommends that regulated companies maximize supplier involvement to determine the most correct way to use supplier documentation, including existing test documentation, to avoid unnecessary effort and duplication (Wingate *et al.*, 2008). Companies should assess documentation for suitability, accuracy, and completeness with flexibility concerning adequate format, structure and documentation practices. Suppliers can assist with gathering requirements, creating functional and other specifications, system configuration, testing, support, maintenance, and system retirement (Lalasa *et al.*, 2013). It is paramount to acknowledge that regulated companies bear the obligation of documenting, approving and ensuring compliance of every phase of the computerized system lifecycle. As supplier involvement increases, regulated companies must evaluate whether the supplier has processes in place to ensure product quality (European Commission, 2010; QbD Group, 2022). GAMP 5 includes a section dedicated to supplier activities to help suppliers understand the needs of their customers (Wingate *et al.*, 2008).

In July 2022, the second edition of GAMP 5 was published, incorporating significant updates. Unlike its antecedent, the first edition of GAMP 5, which adhered to a linear approach to software development, this new edition considers that modern software development is mainly non-linear, agile, and cyclical than previously. It acknowledges that software

development is no longer a linear process with clear and distinct phases, but rather a continuous and iterative cycle of planning, development, testing, and deployment (QbD Group, 2022).

One of the main features of the second edition is the introduction of a novel critical thinking methodology at its core. The methodology encompasses a discerning approach to software development, systematically analyzing risks, and making informed decisions throughout the development lifecycle. As a result of including critical thinking principles in GAMP 5, the second edition aims to enhance the overall quality, safety, and integrity of software products. Furthermore, the updated version of GAMP 5 places a stronger focus on patient safety, product quality, and data integrity (QbD Group, 2022; Wingate *et al.*, 2008).

2.1 GAMP 5 Systems Validation

Computer System Validation is defined as the creation of evidence that is recognized and that provides a high degree of guarantee that a specific process will consistently produce a product that meets predetermined stipulations and quality characteristics (QbD Group, 2022; Shin *et al.*, 2019).

The assortment of activities required to validate a computerized system is determined by its GAMP 5 software and hardware classification, GxP (Good Practices) impact, applicable electronic records and electronic signatures requirements, data integrity, and its risk-based lifecycle approach (Lalasa *et al.*, 2013; Wingate *et al.*, 2008).

GAMP categorizes software and hardware components and subdivides computerized systems according to their complexity (Agbogbo *et al.*, 2019). This strategy allows the focus to be on the points where the system presents more risks (Rantanen e Khinast, 2015). The more complex a system is, the greater its risks will be and usually involve data integrity, product quality and patient safety (Grados, 2022).

There are 5 categories in GAMP 5:

- **Category I** includes commercially available layered software used for application development and control, such as database managers and programming languages. It also includes infrastructure software tools that manage computer hardware and network infrastructure, like operating systems and security software (Lalasa *et al.*, 2013).

- **Category 2** firmware is no longer used in GAMP 5 as modern firmware can be too sophisticated for differentiation. Firmware can fit into any of the categories depending on the nature of the embedded software (Agbogbo *et al.*, 2019).
- **Category 3** comprises non-configured off-the-shelf products for business purposes, with supplier assessment and functional and design specifications based on risk (Agbogbo *et al.*, 2019).
- **Category 4** covers configurable products with standard interfaces and functions that can be configured to meet specific business processes (Lalasa *et al.*, 2013).
- **Category 5** involves custom applications designed to address the specific needs of regulated companies, with a more rigorous supplier assessment and full lifecycle documentation (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012; Wingate *et al.*, 2008).

Categories 4 and 5 software should undergo testing in a dedicated environment before installation in the production environment, with Category 5 software also requiring unit testing in the development environment (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012). After this classification, these software and hardware categories are then used along with Risk Assessment and Supplier Assessment to determine a suitable lifecycle strategy (Wingate *et al.*, 2008).

As mentioned before, the life cycle of a computer system employed by GAMP consists of 4 phases: Concept, Project, Operation and Retirement, shown in Figure I. (Huysentruyt *et al.*, 2021). Various activities take place in more than one phase, henceforth a fifth phase, multi-phase, is used to describe these cross-phase activities (Wingate *et al.*, 2008).

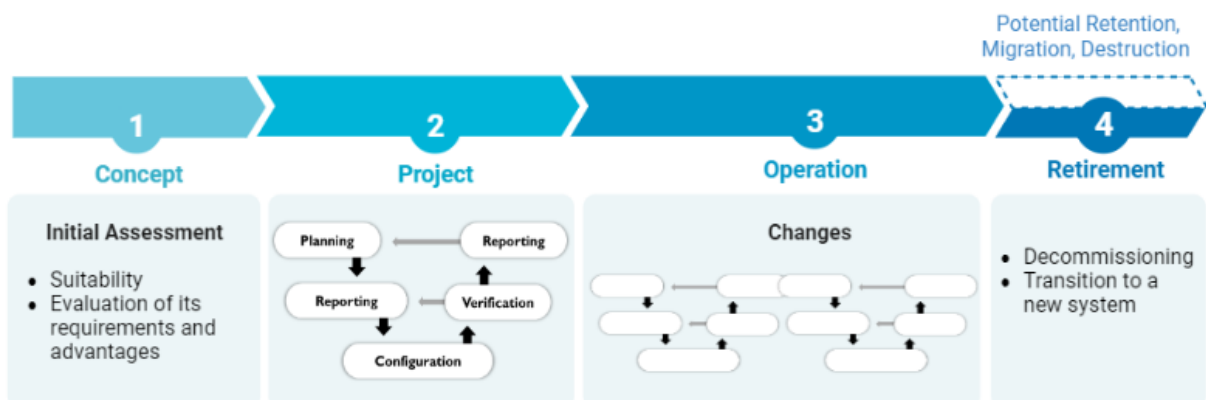


Figure I. Schematic illustration of computerized system life cycle.

The **concept phase** consists of an early assessing whether an automated solution is suitable for facilitating a particular business process, based upon its needs and benefits. It may be considered cost-benefit analyses to justify further investment in pursuing potential computerized solutions. At this phase is also developed some requirements and potential solutions (Huysentruyt *et al.*, 2021; Wingate *et al.*, 2008).

After this stage, the **project phase** covers all aspects of system development and implementation (Wingate *et al.*, 2008). Encompasses the stages of planning, supplier assessment and selection, multiple levels of specification, configuration and verification and culminates in the acceptance and release for operational use. To identify risks and eliminate them is applied Risk Management (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012).

The **operation phase** is the longest and is managed by the use of defined, up-to-date, operational procedures applied by personnel properly trained, educated and experienced. Upholding control and fitness for intended use as well as compliance are fundamental aspects. The management of changes of different impact, scope, and complexity is an important activity during this phase (Wingate *et al.*, 2008).

The final phase is the **retirement** of the system. All systems will eventually reach the end of its productive life, frequently motivated by technological advancements and evolving requirements of the supported business processes. This phase centers on critical activities and factors that are vital for the efficient decommissioning of the system and transitioning to a new system to support. It involves decisions about data retention, migration or destruction. The management of these processes is to ensure its retention is consistent with company policies and regulatory requirements (QbD Group, 2022; Wingate *et al.*, 2008).

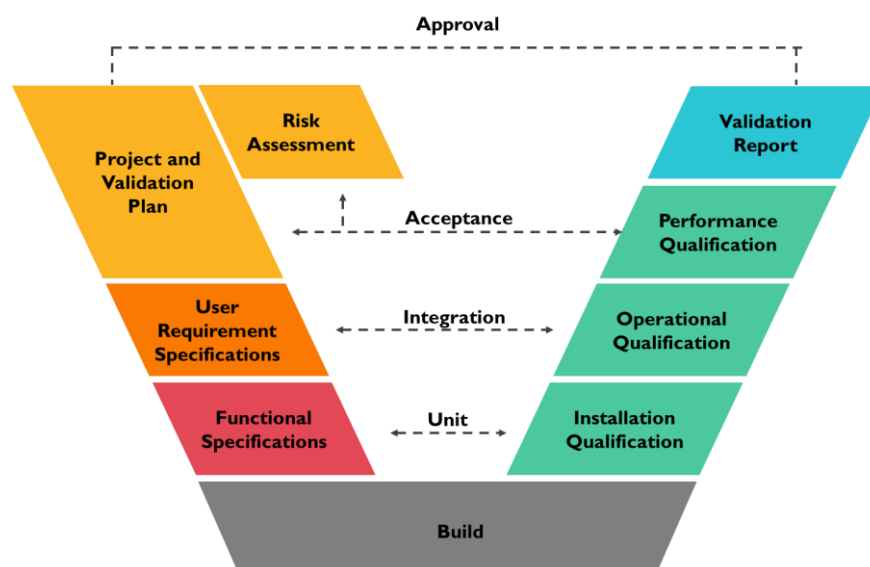


Figure 2. Schematic illustration of V-model framework for computerized system validation.

The GAMP 5 V-model, as shown in Figure 2, represents software development and testing activities, incorporating verification and validation processes (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012). It not only depicts the system's development and testing but also their sequence, interdependencies, and deliverable validation. The V-model selection for each system helps determine the optimal validation strategy, generating required documentation and specifying

test types for each validation stage. It illustrates the logical workflow of system development and verification. To ensure familiarity with the validation strategy, the V-model to be used must be determined beforehand. Several V-models are available, each tailored to a particular context (Lalasa *et al.*, 2013).

The V-model outlines the necessary steps and corresponding deliverables for computerized systems validation or project lifecycle development (Hoffmann *et al.*, 1998). Its name is derived from the V shape of its graphical representation (Wingate *et al.*, 2008).

However, the V-model allows for cycles and features in both a descending (planning, specification, configuration) and ascending (configuration, verification, reporting) phase (Wingate *et al.*, 2008). This process involves collaboration between the customer and the supplier, with customer input informing the implementation of requirements in the descending phase and resulting development being compared to initial input in the ascending phase to ensure customer satisfaction (QbD Group, 2022).

There are several phases involved in the validation of computerized systems (Shin *et al.*, 2019):

- The **planning phase** includes defining the validation strategy, creating a Validation Project Plan and conducting a risk analysis. The system description is prepared and User Requirements Specifications (URS) are developed to outline the operators' needs. Risk analysis is performed to identify and prioritize risks associated with the system (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012).
- In the **specification phase**, user requirements are translated into functions, system interfaces, and descriptions. The link between user requirements and specifications is ensured by a traceability matrix, providing traceability throughout the process (Wada *et al.*, 2023).
- During the **configuration/coding phase**, the supplier implements the specified requirements ensuring the proper implementation of all functionalities (Agbogbo *et al.*, 2019).
- The **verification phase** involves the conducting of multiple tests, such as unit testing, integration testing, functional testing and user acceptance testing. Test reports are generated to compare the obtained results with the specifications' expected values (Lalasa *et al.*, 2013).
- In the **reporting phase**, a validation report is created, summarizing the project's activities and results. The report includes documentation of events, scope changes,

vendor reviews, deviations, corrective actions and statements of "Fit for intended use" (Guebitz, Schnedl e Khinast, 2012).

Overall, these phases ensure a systematic approach to validating computerized systems, providing documented evidence of their validation (Ohmann *et al.*, 2011).

The V-model approach ensures a high level of data integrity by relying on documented steps, including requirements and development and validation (Wingate *et al.*, 2008). Project planning is made more manageable by predetermined durations for each step, allowing for easy management of manpower and time (Hoffmann *et al.*, 1998).

Reliability is ensured by gradually testing in the descending phase of the V-model until development. Together with the control of the ascending phase, this allows for easy detection and correction of any errors (Hariry, Barenji e Paradkar, 2022).

2.2 GAMP 5 in the pharmaceutical industry processes

GAMP 5 is extensively used in the pharmaceutical industry. Its principles are incorporated into several regulatory requirements, including the FDA's 21 Code of Federal Regulations Part 11, which regulates electronic records and signatures (FDA, 2003; Su *et al.*, 2019).

2.2.1 Manufacturing

In pharmaceutical manufacturing, GAMP 5 guidelines are used to ensure that automated systems are designed, developed, implemented, and maintained in a safe and compliant manner (Smith *et al.*, 2019). As it provides a risk-based approach to the design and development of automated systems, a potential risk associated with the system is identified and evaluated, and appropriate measures are taken to mitigate it (Wingate *et al.*, 2008).

Moreover, GAMP 5 provides guidance on how to validate automated systems to ensure that they are operating correctly and producing high-quality products and guidance on the maintenance of this systems over their lifecycle (Su, Moreno e Ganesh, 2018). It is also referred the need of regular maintenance and calibration, as well as the need to perform periodic reviews and audits of the system to ensure that everything is operating in a safe and compliant manner (Rantanen e Khinast, 2015). By following GAMP 5 guidelines in pharmaceutical manufacturing, companies can ensure that their automated systems are designed, developed, and implemented in a way that meets regulatory requirements and helps to ensure the quality and safety of their products (Leal *et al.*, 2021).

Gaspar et al. provided a thorough and detailed account of the quality aspects related to the production of [^{18}F]-fluorodeoxyglucose. In order to elucidate the high reliability of automatic synthesizers, it was conducted long-term monitoring of 2286 commercial synthesis processes and was implemented the utilization of a semi-automated line, with equipment and computerized systems under GAMP 5 standards. The subsequent evaluation by Total Quality Management tools revealed that the manufacturing system operated as an extremely reliable sterile production line, fully compliant with GMP. Moreover, the final product exhibited very high purity levels, further sustaining its compliance with stringent quality standards (Gaspar et al., 2016; Todde et al., 2017).

Within the domain of radiopharmaceuticals, the requirement for compliance with GAMP 5 is emphasized (Ashhar et al., 2023). There are several advantages to the implementation of automated synthesis techniques validated and compliant with GAMP 5 (Todde et al., 2017). Firstly, it reduces operators' radiation exposure, prioritizing their safety. The consistency and reliability of production are enhanced while ensuring robust manufacturing processes. Additionally, automated synthesis provides real-time documentation of the entire production process facilitating compliance with GMP standards (Todde et al., 2017).

Iori et al. assessed the efficiency of a commercial automatic synthesizer for the labeling process of ^{177}Lu - and ^{90}Y -DOTA-conjugated biomolecules used for Targeted Radionuclide Therapy. Its proficiency was compared to both manual and semi-automated approaches. The performance of the instrument was evaluated on several criteria, such as radiochemical yield and purity of the preparations, radiation exposure to the operators as well as reliability and reproducibility of the entire process. The automated synthesizer's computerized system was validated according to GAMP 5 standards. The results showed that the operations involved in the automatic synthesizer were more straightforward, requiring minimal direct intervention from operators. In comparison to the manual approach, the radiation exposure to the operator's hands was also reduced. Even though, the manual method guaranteed the highest radiochemical yield (>95% for yttrium-90 and >98% for lutetium-177, respectively), the fully automated approach assured reproducible and reliable preparations of pharmaceutical grade therapeutic radiopharmaceuticals in a reasonable radiochemical yield (around 83% for both of the preparations) and high reliability and reproducibility of the process. The incorporation of automated synthesis also increases the potential for harmonized and standardized multicenter clinical studies. Which can expedite the introduction of new radiopharmaceuticals and their regulatory approval process (Velikyan, 2014).

In the manufacturing of personalized therapy, GAMP 5 has been demonstrated to be a valuable adjuvant (Lang *et al.*, 2022). A phase I clinical trial aimed to evaluate the efficacy of co-administration of the EVX-01 vaccine with checkpoint inhibitor treatment on patients with advanced melanoma (Kirial *et al.*, 2022). It was assessed the viability of manufacturing the neopeptide vaccine with safety, immunogenicity and clinical responses. The Artificial Intelligence (AI) platform PIONEER™, which underwent GAMP 5 validation, was used to identify the tumor-derived neoantigens and allowed the ranking of potential neoepitopes based on their likelihood to elicit a robust anti-tumor immune response. It involved five patients, one had a complete response and two achieved a partial response from 54% to 77% tumor regression. The results showed that “the vaccine-production was feasible and fast and the treatment was safe” with the ability to elicit T-cell responses in a clinical setting where the patients received simultaneous standard immune therapy. This is evidence that the GAMP 5 validated platform successfully identified immune stimulatory neoantigens (Kirial *et al.*, 2022).

Conversely, there is evidence indicating a lack of precise regulatory guidance from entities such as EMA and the FDA regarding the utilization of AI-driven manufacturing platforms (Clark, Kim e Aphinyanaphongs, 2023). This highlights the pressing need for comprehensive and specific regulatory frameworks in this domain.

Hort *et al.* echoed the aforementioned topic regarding an AI-enabled CAR-T cell manufacturing concept. Although the design has been compliant with GMP standards and the necessary considerations have been made concerning the GAMP guidelines for the software, there is a distinct requirement for clear regulatory guidance from organizations such as FDA and EMA, regarding the utilization of manufacturing platforms driven by AI. This pertains not only to the validation of the functioning of AI algorithms as well as the assurance of their overall trustworthiness within the pharmaceutical industry. It was emphasized that “the regulatory framework is a significant obstacle that needs to be overcome before a wide-scale deployment is possible” (Hort *et al.*, 2022).

There is a lack of standardized FDA guidelines for overseeing AI-based medical devices. Consequently, there is a need for explicit clarification regarding inconsistencies between FDA-approved indications for use and device marketing practices (Clark *et al.*, 2023).

2.2.2 Quality Control

In the pharmaceutical industry, GAMP 5 guidelines are used in quality control to ensure that automated systems used for product testing and analysis are reliable, accurate and compliant with regulatory requirements (ISPE, 2020; Wingate *et al.*, 2008).

For analytical instrumentation, GAMP 5 guides the development and implementation of automated systems used for analytical testing, such as gas chromatography and High-Performance and Liquid Chromatography (HPLC) (Wingate *et al.*, 2008). Regarding the calibration of equipment used for testing and analyzing products, to ensure that the equipment used for product testing is operating in accordance with the guidelines, it is recommended that the equipment be calibrated regularly (Wingate *et al.*, 2008).

Illustrating HPLC testing, there is a study conducted by Lämpchen *et al.*, which aim is to report a consistent, automated procedure for the routine synthesis of [¹⁸F]gefitinib on a modular system. The system, which also includes an HPLC module, is compliant with GAMP 5 and other regulatory requirements, such as FDA's 21 CFR Part 11. The findings demonstrated that the objective was successfully achieved. The radiosynthesis followed by HPLC originated a product of high chemical and radiochemical purity (Lämpchen *et al.*, 2012).

In practical terms, adhering to GAMP 5, entailed that the HPLC system was regularly assessed, the pump flow rate accuracy and the injector reproducibility were evaluated, among other assessments (ISPE, 2020).

Ochs *et al.*, presented the AUTOSTEM™ platform, a GAMP-enabled production suite for the automated and closed synthesis of adherent cells, addressed to advanced therapeutic medicinal products. The study derived from the need to synthesize, cost efficiently, functional therapeutic cells at clinically relevant numbers. It included aseptic control achieved through a fully closed process and in-process checkpoints using real-time, label-free protocols to measure process quality (Ochs *et al.*, 2022). The results showed that it was possible to create a more efficient production system and AUTOSTEM™ represents an important advance in automated therapeutic cell processing to address patient necessities.

The focus of GAMP 5 on process and laboratory instrumentation intends to minimize the risks associated with potential compromises in product and process quality, safety and cost escalation (ISPE, 2020).

Schmidt, M. *et al.* described the automation of a serology laboratory of blood donation services in Germany. The specific objective was to guarantee the successful validation and qualification of PCR equipment and infection serological screening methods while adhering to the principles

and guidelines outlined in GAMP 5. In close collaboration between the IT department and manufacturers, the results showed that the diagnostic sensitivity and specificity of the new methods matched the manufacturer's information. Thus it was successfully introduced a commercial PCR method and two new infection serological screening methods during the course of three years (M. *et al.*, 2018).

In the phase of the product release, GAMP 5 guidelines are used to ensure that automated systems used for product release are compliant with regulatory requirements. For instance, GAMP 5 recommends the validation of automated systems used for batch release to ensure that they produce accurate and reliable results and that the data produced by these systems is securely stored and maintained (Esmonde-White, Cuellar e Lewis, 2022).

Regarding the dissolution test, the USP refers that “visual observations are often helpful for understanding the source of variability and whether the dissolution test itself is contributing to the variability” (USP, 2012). Tieu *et al.* discussed the utility and categorization of video recordings and images in the context of dissolution testing. Three cases were presented: the first one involved using and classifying video as Review by Exception (RBE) data according to GAMP 5, where the video-monitoring system was employed to capture Out-of-Specification (OOS) as supplementary evidence for OOS reporting; the second one involved using video in a research and development setting, “where the video-monitoring system was used to register information used to make formulation decisions in the research and development” phases; and the third using an computer vision platform already available to identify and measure objects in the dissolution vessel, laying the foundation for utilizing image analysis as a quantitative tool in this context (Tieu *et al.*, 2014). The results showed that the amount of manual image review required was limited if the video monitoring systems used to collect images for OOS reporting were categorized as RBE data under GAMP 5. It also showed that by using computer vision, quantitative automation of image review was possible, resulting in the identification of critical quality attributes that had not previously been identified by manually reviewing images (Tieu *et al.*, 2014).

2.2.3 Pharmacovigilance

Pharmacovigilance encompasses the scientific field and activities related to identifying, evaluating, comprehending, and preventing adverse effects or other issues correlated to medicines or vaccines (WHO, 2023).

The application of GAMP 5 principles in pharmacovigilance aids organizations to maintain high-quality standards in adverse event reporting and analysis, ensuring the safety of patients and

the integrity of data. It also facilitates compliance with regulatory requirements and guidelines, such as those set by regulatory authorities. It provides a valuable framework for ensuring the reliability, compliance, and quality of computerized systems used in pharmacovigilance activities

Ohle *et al.* emphasized the importance of standardized safety data collection under real-world conditions, to prevent occurrences of serious adverse events such as endocarditis or multifocal leukoencephalopathy. To illustrate the structure and current setup of the German Multiple Sclerosis registries, an in-depth analysis of data records and their historical context was conducted with the results showcasing the importance of collecting data on a device-independent electronic data capture-system compliant with GAMP 5 and certified for conducting clinical trials. By using GAMP 5 guidance it is ensured data integrity, compliance, and risk management, leading to reliability and accuracy on collected data. These are crucial aspects in a long-term data repository such as the German Multiple Sclerosis Registry (Ohle *et al.*, 2021).

On a study aimed to describe the incidence of adverse effects in Parkinson's Disease patients treated with safinamide, it was conducted an observational, European, multicenter, retrospective-prospective cohort study, called the SYNAPSES trial. The study enrolled 1610 patients, followed up to 12 months. Investigators recorded the data regarding treatments and safety outcomes in electronic standardized Case Report Forms (eCRF) that were validated according to GAMP 5. This data was collected on medical charts and by interviewing the patient at four time points: at the beginning of the treatment, 4, 8 and 12 months later. The results confirmed that safinamide was safe and well tolerated with no major or unexpected safety concerns identified (Abbruzzese *et al.*, 2020).

Applying GAMP 5 to the validation of eCRFs requires the verification of its alignment against the protocol. This ensures comprehensive data collection for statistical analysis. The validation also guarantees that access is controlled, all information from each field is stored correctly in the database, and all data entry checks are correct. Furthermore, since these systems store electronic records and typically use electronic signatures, compliance with Electronic Records/Electronic Signatures regulations is mandatory (European Commission, 2010; FDA, 2003) The data itself has to be verified using automated checks on plausibility (ISPE, 2020).

In a different placebo-controlled, double-blind intervention study, patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome were randomly assigned to parallel groups, with one group receiving increasing doses of solnatide and the other receiving a placebo. The investigational drug administration took place twice daily over the course of 7 days with a

follow-up period of another 21 days. Therefore, the aim of this study was to identify safe doses of solnatide for inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome, in a Phase IIB clinical trial. Similarly, to the trial aforementioned, the investigator staff entered the data demanded by the protocol into the eCRF using software fully validated according to GAMP 5 as well as 21 CFR Part 11 requirements. This guaranteed the accuracy of the data and the continually preserved integrity of data during the clinical trial (Herrmann *et al.*, 2013; Schmid *et al.*, 2022).

Huysentruyt *et al.* conveyed the recent implementation that companies have been proceeding with of robotic process automation to support the management of individual case safety reports. DrugCard PV is a platform that automatically monitors the local literature on drug safety data (Horilyk, Horilyk e Demchun, 2022). Horilyk *et al.* described its development and testing. The mentioned tool used GAMP 5 recommendations to perform its validation and therefore to ensure accuracy, reliability and consistent intended performance throughout the design process (EMA, 2023). During the testing, DrugCard PV screened 150 journals from various therapeutic areas and from different countries, weekly. It automatically searched for predefined keywords such as drug trade names and active substances in published articles. The results presented an increasing proficiency in safety data identification with less time spent on routine activities (Horilyk, Horilyk e Demchun, 2022; Huysentruyt *et al.*, 2021)

Given the extensive integration of technology within the field of pharmacovigilance, it seems to be imperative to expand the understanding and expertise in overseeing the development, validation, and upkeep of AI-based pharmacovigilance systems (Huysentruyt *et al.*, 2021).

3. Data Integrity

The ALCOA acronym was introduced by the FDA in 2013 to emphasize that data must be attributable, legible, contemporaneous, original and accurate. Later, the FDA added more attributes, enduring, available, complete and consistent, which are now commonly referred to as ALCOA+, as displayed in Figure 3 (FDA, 2016). Data is a crucial part of the records managed by any system and it is important to keep in mind that there is a life cycle that is associated with it. This life cycle typically involves several steps and transfers between manual and/or IT systems may occur at various stages. It is essential to ensure that data integrity is maintained throughout this process, especially when the data are relevant for compliance with good practices, serve as evidence of regulatory compliance, or are critical for measuring product quality attributes or ensuring patient safety (Alosert *et al.*, 2022).

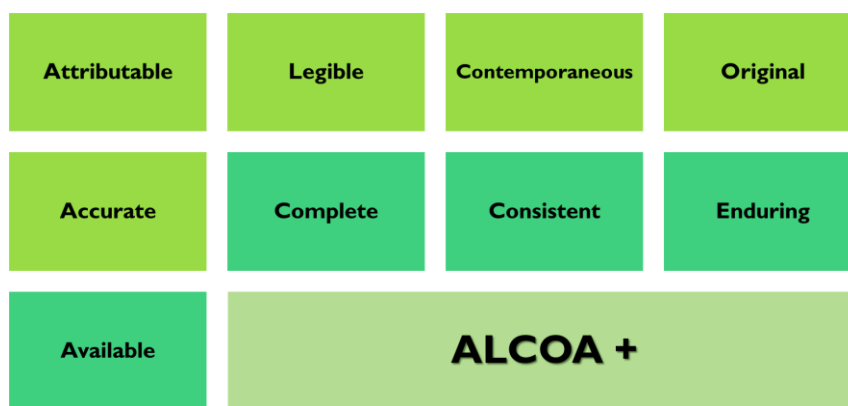


Figure 3. Representative scheme of ALCOA+ principles for Data Integrity.

Data integrity is considered one of the foundations of pharmaceutical quality (Yu *et al.*, 2016). There can be significant risks associated with a system that cannot support and maintain the integrity of the data it manages. This includes the potential for critical data to be falsified, deleted, disclosed without authorization, modified, or denied by the issuer. Data governance plays a crucial role in addressing these risks and maintaining data integrity (Rathore *et al.*, 2022).

An analysis was conducted on a total of 300 FDA warning letters, where one of the most common violations comprised poor documentation practices. The percentage of cases where no further regulatory action was pursued by the FDA, indicating the presence of regulatory violations but no need for immediate action, increased from 51% in 2007 to 71% in 2017. This upward trend has been reported since 2010. Moreover, the percentages of violations that required action taken have shown a decline in recent years, possibly suggesting improvement in compliance (Rathore *et al.*, 2022).

By implementing ALCOA+, data integrity risks can be detected, preventing potential delays or jeopardizing regulatory approval of products. This can result in savings in processing time and materials, making ALCOA+ a cost-effective solution. The ISPE emphasizes the importance of "Data Integrity by Design" as a desirable outcome of digital maturity, making data integrity one of the most significant areas where Pharma 4.0 can contribute (Lallas *et al.*, 2022). Regulators like FDA and EMA have increased their focus on Data Integrity compliance in addition to ALCOA+ principles (Rathore *et al.*, 2022).

Recent guidelines from these regulatory bodies cover a broad range of topics, including staff training in data processing, validation of control strategies and checking internal audit trails. Common violations of DI generally involve data manipulation and falsification, which can result from inattentive documentation due to insufficient training or deficiencies in audit trails leading to incomplete records (Hussain, Gurvich e Morris, 2019). Intentional falsification of records is

also a significant violation, where records are manipulated to produce results that fit the desired specification (Su, Moreno e Ganesh, 2018).

Although computerized systems present certain challenges related to data integrity, issues often arise due to inadequate management of complex data records (Su *et al.*, 2019), such as process analytical technology (PAT) records, and failure to properly validate systems in use (Yu *et al.*, 2016). As biopharmaceutical manufacturing facilities increasingly employ computerized systems, there is a need to transition from paper-based methods to fully electronic systems in order to reduce risks associated with error-prone tasks, such as manual pH records, and to streamline documentation. With DI, the need for middlemen declines and the speed of decision-making concerning information flow and distrust issues increases (Mojtaba, Bamakan e Ghasemzadeh, 2021).

To ensure DI compliance, software must undergo quality checks to verify and validate control strategies before being utilized in GxP environments (FDA, 2016). In addition, conducting regular internal audits and reviewing system logs can help identify areas that do not meet DI standards and enable corrective actions to be taken. An information technology infrastructure that is robust can also facilitate the data review process and successfully manage data storage, transfer and backup. Therefore, the absence of a strong infrastructure has the ability to increase the risk of process interruptions and ultimately leads to the jeopardize of the success of a product if a system malfunctions (QbD Group, 2022).

Establishing systems that ensure data integrity and automated submissions to regulators can bring more trust between the industry and regulators (Weitzel *et al.*, 2021). Additionally, DI is an essential tool for regulatory authorities to use in protecting public health (Charoo, Khan e Rahman, 2023).

3.1 Data Integrity in the pharmaceutical industry processes

Data integrity in clinical trials is a critical issue for the pharmaceutical industry and the research community alike (Khin *et al.*, 2020). By not upholding data integrity, there can be severe consequences, namely rejection of data for marketing applications, the need to conduct additional studies as well as reputational damage. Ethical issues can also arise by exposing research subjects to experimental drugs in clinical trials that were not managed in such a way that ensured that the data could be used. Data integrity has always been fundamental to new drug development programs and clinical research as a whole (Houston, Probst e Martin, 2018).

Aiming to define the relationship between the concentration of oral amodiaquine and its secondary effects, it was conducted an analysis of data from a pharmacokinetic study of the cardiac safety of amodiaquine in Kenyan adults with malaria. It employed non-linear mixed effects modeling to evaluate the relationship between amodiaquine and desethylamodiaquine concentration and its effect on vital signs and electrocardiograph interval outcomes. To ensure data integrity, individual patient data underwent a thorough examination to identify any instances of incompleteness, invalid entries, out-of-range values, or inconsistencies. Any values that deviated from the typically observed in malaria clinical trials were treated as missing. Queries were promptly addressed by engaging with study investigators and resolved to the extent possible. The final results showed that these drugs have concentration-dependent effects on blood pressure, heart rate and ventricular repolarization (Chan *et al.*, 2023). These results are considered valid and reliable since it was maintained data integrity throughout the study. By upholding data integrity, researchers enhanced credibility and confidence in their findings, contributing to accurate interpretations of the results (FDA, 2016; Herrmann *et al.*, 2013).

With the increasing use of imaging endpoints in multicenter clinical trials, the complexity of data and workflow as also increased. In a study conducted by Shin *et al.*, the aim was the development of a comprehensive Clinical Trial Imaging Management System (CTIMS) to meet the present regulatory guidelines. It analyzed the literature and many related regulations and guidelines including ICH, FDA 21, GAMP, among others. Accordingly, it was designed as a CTIMS. One of its modules was the Centralized Imaging Data Storage and Security constructed to guarantee its integrity. Regular backups and an emergency plan were some of the securities implemented. The results showed that while being an all-in-one platform facilitating high-quality clinical trial imaging data it was necessary further research to document the outcomes of its implementation on various types of trials (Shin *et al.*, 2019).

On quality control, it has been made efforts to automate processes to ensure data integrity. The disintegration test is one of those processes. Floryanzia *et al.*, demonstrated an increase in data reliability by using the digital lens and imaging technologies to quantitatively determine disintegration time. Film-coated immediate-release tablets undergoing the disintegration test in an industrial setting were recorded using a standard optical camera to capture disintegration videos. The presence of tablet pieces within the liquid medium, this is, the accuracy of this technology was superior to 99.6%. This study contributed to confirm that despite being well established, the disintegration test presents a risk to data integrity, since visual determination is a process prone to human error and therefore compromising the accuracy of data

(Floryanzia *et al.*, 2022). To maintain the integrity of data, the standards of completeness, accuracy and consistency have to be met as well as the remaining ALCOA+ principles (Alosert *et al.*, 2022).

Regarding chromatography, Butré *et al.* also contributed to the demonstration of the importance of data integrity. In a study which aimed to assess the repeatability and robustness of a benchtop liquid chromatography platform as well as bioinformatics data treatment pipelines, the results evidenced strong interlaboratory consistency across liquid chromatography-mass spectrometry platforms for diverse critical quality attributes. To that effect, different samples were prepared in various laboratories and any variability was analyzed. Data integrity was a decisive factor against the use of more flexible tools, that permitted back corrections but didn't obliged to regulatory requirements and thus, data integrity demonstrated its influence. The fact that data integrity applied to this process guaranteed not only the reliability of the results as well as the validity of the study (Butré *et al.*, 2023).

4. Quality by Design

In order to analytically map the product attributes to the process parameters as closely as possible, the QbD approach must ensure that the product's "Design Space" or the multi-dimensional space made up of the attributes, is known and described (ICH, 2009). By means of specially designed, automatically operating online control systems, this enables online acquisition, evaluation, and maintenance of process parameters and product attributes within preset parameter limits in the event of outside influences altering the attributes of the starting materials and the process parameters (Su *et al.*, 2019). As a result, the effectiveness of this control is of the utmost significance because, with its assistance, follow-up validation can be avoided in a large number of areas. The process's complexity strongly influences the control system's complexity (Zhang e Mao, 2017).

According to a recent analysis of 494 marketing authorization reports between 2014 and 2019, only a mere 38% of full applications for new drugs included QbD elements. In 2018, only 35% reported a Design Space description. A similar trend was observed in the assessment reports of regulatory agencies in Japan. Despite the gradual increase in the inclusion of QbD elements in new applications from 9% in 2009 to 71% in 2018, only a mere 2% of the applications contained a Design Space description (Destro e Barolo, 2022). These findings highlight the limited adoption of QbD and the inclusion of its elements in regulatory submissions.

4.1 QbD in the pharmaceutical industry processes

Yogendrarajah *et al.* showcased the potential application and assessment of QbD principles in the development and optimization of a reliable sample preparation method for a solid pharmaceutical dosage form along with a chromatographic analytical technique. The Active Pharmaceutical Ingredient (API) utilized was shown to be highly susceptible to hydrolysis during analysis, highlighting the need for a systematic approach, meaning a cautious and optimized sample preparation method to avoid any potential degradation or alteration of the API, which could impact patient safety, product efficacy and overall business efficiency. Additionally, the study validated an ultra-high-performance liquid chromatography method with Ultraviolet (UV) detection, which was developed using a design of experiments approach and aligned with regulatory requirements. This systematic approach using QbD principles in analytical measurements is able to deliver guidance to the pharmaceutical industry for the development of sample preparation methods that are robust and applicable to diverse pharmaceutical dosage forms. By reducing risks associated with method transfers at clinical and commercial manufacturing sites, this approach contributes to the overall quality and safety of drug products (Yogendrarajah *et al.*, 2023).

Another situation in which an analytic method was developed following a QbD strategy is described by Modroiu *et al.* The objective of the study was to develop a capillary electrophoresis method for the analysis of silodosin and that controlled the enantiomeric purity of the drug substance. The method was to select a chiral selector and then apply a factorial design to identify the critical process parameters. The optimized conditions were then applied to the analysis of silodosin drug substance as well as a commercial capsule formulation. The method exhibited suitable peak shape and resolution, ensuring accurate determination of enantiomeric purity. This study proved that by following a quality-by-design approach, the critical process parameters were identified and optimized, resulting in the final method conditions. Robustness testing highlighted the importance of careful pH adjustment for the achievement of a suitable peak shape and resolution. Additionally, this capillary electrophoresis has environmentally friendly characteristics. This is in contrast to HPLC methods, which typically need significant quantities of organic solvents that have a higher environmental impact (Modroiu *et al.*, 2023).

On a slightly different note, the objective of the following study was to develop a rapid and non-destructive method for measuring the moisture content in pharmaceutical solids, including raw material and solid dosage forms. The aim was to overcome the challenges associated with moisture control in pharmaceutical development and manufacturing, which

often require sample preparation methods that are time-consuming. To accomplish that, a near-infrared spectroscopic method was employed for the in-situ measurement of moisture content in a pharmaceutical tablet product. Aiming to enhance robustness and ensure continuous improvement of the analytical procedure, QbD principles were used throughout the lifecycle of the method, including method design, qualification, and continued performance verification. By using a risk-based and science-driven approach, it was gained a deeper understanding of the method through its development and validation process. The developed near-infrared spectroscopic method demonstrated rapid and non-destructive measurement of moisture content in pharmaceutical solids, eliminating the need for extensive sample preparation (Patel *et al.*, 2023).

5. Conclusions and future prospects

The impact of GAMP 5, QbD, and data integrity in the pharmaceutical industry is noteworthy. By adhering to the guidelines set forth by GAMP 5, pharmaceutical companies can ensure the proper validation and control of automated systems, resulting in a significant reduction in the risk of errors and ensuring compliance with regulatory standards. Additionally, the implementation of QbD principles enables companies to optimize their processes, leading to improved product quality and enhanced risk management practices. Upholding data integrity guarantees the reliability of collected data and enables accurate decision-making while maintaining regulatory compliance. Computer Systems Validation (CSV) also strives to achieve precisely this, playing a pivotal role in ensuring the integrity, reliability and compliance of computer systems and data used across a wide range of pharmaceutical processes.

These concepts constitute fundamental pillars in the pharmaceutical industry and establish a strong quality assurance framework. Together, they contribute to the development of safer and more effective medicines and the continuous improvement of quality assurance practices. Accordingly, by incorporating these principles into pharmaceutical operations, companies can ensure the highest standards of quality and patient safety. It is crucial to acknowledge that the current integration of GAMP 5, data integrity and QbD within the pharmaceutical industry may require further attention. Moving forward, a concerted effort must be made to emphasize the imperative integration of these three elements. By doing so, the industry can propel itself towards enhanced results, and reinforce its commitment to continuous improvement. All of this will help to adapt to the impending evolution of the regulatory landscape.

Considering the highlighted benefits offered by these methodologies, there is a pressing need to further enhance their implementation within the pharmaceutical industry. The currently

available data indicate a substantial underexploited opportunity for greater use of QbD and data integrity practices that will contribute to significant improvements in the industry. The successful implementation of these tools will raise greater awareness among pharmaceutical industries regarding their benefits. However, additional research studies conducted in this field are vital to further elucidate the benefits, encompassing both quality assurance and economic returns for pharmaceutical companies. Given the rapid growth in the unavoidable use of computerized systems it becomes imperative to adapt the academic curricula to incorporate these tools into academy syllabi. By equipping future professionals with better qualifications and skills, they will be able to effectively disseminate and implement these tools in the pharmaceutical industry sector, contributing to its success and the quality, efficacy and safety of its products.

Bibliography

ABBRUZZESE, Giovanni *et al.* - A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice. **Journal of Parkinson's Disease**. ISSN 1877718X. (2020). doi: 10.3233/JPD-202224.

AGBOGBO, Frank K. *et al.* - Current perspectives on biosimilars. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**. . ISSN 14765535. 46:9–10 (2019) 1297–1311. doi: 10.1007/s10295-019-02216-z.

ALOSERT, Haneen *et al.* - Data integrity within the biopharmaceutical sector in the era of Industry 4.0. **Biotechnology Journal**. . ISSN 18607314. 17:6 (2022). doi: 10.1002/biot.202100609.

ARDEN, N. Sarah *et al.* - Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing: Preparing for the smart factories of the future. **International Journal of Pharmaceutics**. . ISSN 18733476. 602:2021). doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120554.

ASHHAR, Zarif *et al.* - Cyclotron Production of Gallium-68 Radiopharmaceuticals Using the $^{68}\text{Zn} (p, n) ^{68}\text{Ga}$ Reaction and Their Regulatory Aspects. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923 (2023) 1–21. doi: 10.3390/pharmaceutics15010070.

BARENJI, Reza Vatankhah *et al.* - Cyber-physical-based PAT (CPbPAT) framework for Pharma 4.0. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476 567:June (2019). doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.06.036

BUTRÉ, Claire I. *et al.* - Interlaboratory Evaluation of a User-Friendly Benchtop Mass Spectrometer for Multiple-Attribute Monitoring Studies of a Monoclonal Antibody. **Molecules (Basel, Switzerland)**. . ISSN 14203049. 28:6 (2023). doi: 10.3390/molecules28062855.

CHAN, Xin Hui S. *et al.* - Cardiovascular concentration–effect relationships of amodiaquine and its metabolite desethylamodiaquine: Clinical and preclinical studies. **British Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 13652125. 89:3 (2023) 1176–1186. doi: 10.1111/bcp.15569.

CHAROO, Naseem A.; KHAN, Mansoor A.; RAHMAN, Ziyaur - Data integrity issues in pharmaceutical industry: Common observations, challenges and mitigations strategies. **International Journal of Pharmaceutics**. . ISSN 03785173. 631:December 2022 (2023). doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122503.

CHEN, Xu; LI, Shanshan; WANG, Xiaojun - Evaluating the effects of quality regulations on the pharmaceutical supply chain. **International Journal of Production Economics**. . ISSN

09255273. 230:March (2020). doi: 10.1016/j.ijpe.2020.107770.

CLARK, Phoebe; KIM, Jayne; APHINYANAPHONGS, Yindalon - Marketing and US Food and Drug Administration Clearance of Artificial Intelligence and Machine Learning Enabled Software in and as Medical Devices. **JAMA network open**. . ISSN 25743805. 4:12 (2023) e2140758. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.40758.

DESTRO, Francesco; BAROLO, Massimiliano - A review on the modernization of pharmaceutical development and manufacturing – Trends, perspectives, and the role of mathematical modeling. **International Journal of Pharmaceutics**. . ISSN 18733476. 620:February (2022) 121715. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121715.

DING, Baoyang - Pharma Industry 4.0: Literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. **Process Safety and Environmental Protection**. . ISSN 09575820. 119:2018) 115–130. doi: 10.1016/j.psep.2018.06.031.

EMA - Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials Table of contents. 31:March (2023).

ESMONDE-WHITE, Karen A.; CUELLAR, Maryann; LEWIS, Ian R. - The role of Raman spectroscopy in biopharmaceuticals from development to manufacturing. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. . ISSN 1618-2642. 414:2 (2022) 969–991. doi: 10.1007/s00216-021-03727-4.

EUROPEAN COMMISSION - Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 11: Computerised Systems. **EudraLex**. Brussels. . ISSN 1468-5833. 4:June 2011 (2010).

FDA - Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Guidance for Industry. **21 CFR Part 11**. 2003). doi: 10.3109/9780203026779.

FDA - Data Integrity and Compliance With CGMP. **FDA Guidance for Industry**. April 2016 (2016) 20993–2.

FLORYANZIA, Sydney *et al.* - Disintegration testing augmented by computer Vision technology. **International Journal of Pharmaceutics**. . ISSN 18733476. 619:March (2022) 121668. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121668.

GASPAR, Ludovit *et al.* - Long-term quality assurance of [18F] -fluorodeoxyglucose (FDG) manufacturing. **American Journal of Nuclear Medic**. ISSN :2160-8407/ 6:3 (2016) 154–165. PMID: PMC4965520

GRADOS, Ana Valentia - GAMP categories for computerized systems: what are they and what

are they for? **QBD Group**. (2022) 9.

GUEBITZ, Brigitte; SCHNEDL, Hubert; KHINAST, Johannes G. - A risk management ontology for Quality-by-Design based on a new development approach according GAMP 5 . 0. **Expert Systems with Applications**. ISSN 09574174. 39:(2012) 7291–7301. doi: 10.1016/j.eswa.2012.01.089.

HAEUSNER, Sebastian *et al.* - From Single Batch to Mass Production – Automated Platform Design Concept for a Phase II Clinical Trial Tissue Engineered Cartilage Product. **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 8:August (2021) 1–8. doi: 10.3389/fmed.2021.712917.

HARIRY, Reza Ebrahimi; BARENJI, Reza Vatankhah; PARADKAR, Anant - Towards Pharma 4.0 in clinical trials: A future-orientated perspective. **Drug Discovery Today**. . ISSN 18785832. 27:1 (2022) 315–325. doi: 10.1016/j.drudis.2021.09.002.

HERRMANN, Oliver *et al.* - **The Application of GAMP® 5 to the Implementation and Operation of a GxP Compliant Clinical System A Concept Paper by the ISPE GAMP Community of Practice** (2013)

HOFFMANN, Andreas *et al.* - Computer system validation: An overview of official requirements and standards. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**. ISSN 00316865. 6865:97 (1998). doi: 10.1016/S0031-6865(97)00028-9.

HORILYK, A.; HORILYK, D.; DEMCHUN, M. - Challenges of Local Medical Literature Monitoring and Possible Automation. **Drug Safety**. ISSN 01145916. September (2022) 1111–1327.

HORST, Judith P. TER *et al.* - Implementation of Quality by Design (QbD) Principles in Regulatory Dossiers of Medicinal Products in the European Union (EU) Between 2014 and 2019. **Therapeutic Innovation and Regulatory Science**. . ISSN 21684804. 55:3 (2021) 583–590. doi: 10.1007/s43441-020-00254-9.

HORT, Simon *et al.* - Toward Rapid, Widely Available Autologous CAR-T Cell Therapy – Artificial Intelligence and Automation Enabling the Smart Manufacturing Hospital. **Frontiers in Medicine**. . ISSN 2296858X. 9:June (2022) 1–8. doi: 10.3389/fmed.2022.913287.

HOUSTON, Lauren; PROBST, Yasmine; MARTIN, Allison - Exploring Data Quality Management within Clinical Trials. **Applied Clinical Informatics**. ISSN 18690327 (2018) 72–81. doi: 10.1055/s-0037-1621702.

HUSSAIN, Ajaz S.; GURVICH, Vadim J.; MORRIS, Kenneth - White Paper Pharmaceutical B New Prior Knowledge: Twenty-First Century Assurance of Therapeutic Equivalence. **AAPS**

PharmSciTech. ISSN 15309932. (2019) 1–7. doi: 10.1208/s12249-019-1347-6.

HUYSENTRUYT, Kristof *et al.* - Validating Intelligent Automation Systems in Pharmacovigilance : Insights from Good Manufacturing Practices. **Drug Safety** . ISSN 1179-1942. 44:3 (2021) 261–272. doi: 10.1007/s40264-020-01030-2.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION - EMEA/CHMP, 2009, ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development, Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. **European Medicines Agency**. 8:June (2009).

IORI, Michele *et al.* - Labelling of 90 Y- and 177 Lu-DOTA-Bioconjugates for Targeted Radionuclide Therapy : A Comparison among Manual , Semiautomated , and Fully Automated Synthesis. **Contrast Media & Molecular Imaging**. issn 15554309 (2017). doi: 10.1155/2017/8160134 Research.

ISPE - **GAMP Good Practice Guide A Risk-Based Approach to Calibration Management**. ISBN 978-936379-00-2.

KAJIWARA, Eiji; KAMIZATO, Haruki; SHIKANO, Mayumi - Impact of Quality by Design Development on the Review Period of New Drug Approval and Product Quality in Japan. **Therapeutic Innovation and Regulatory Science** . ISSN 21684804. 54:5 (2020) 1192–1198. doi: 10.1007/s43441-020-00146-y.

KHIN, Ni A. *et al.* - Data Integrity in Global Clinical Trials : Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop Data Lifecycle. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. 15326535. 00:0 (2020) 1–15. doi: 10.1002/cpt.1794.

KIRIAL, Sofie *et al.* - Personalized therapy with peptide-based neoantigen vaccine (EVX-01) including a novel adjuvant , CAF ® 09b , in patients with metastatic melanoma. **Oncoimmunology**. ISSN 2162402X 11:1 (2022)1–15. doi: 10.1080/2162402X.2021.2023255

LALASA, P. *et al.* - A Review on applications of GAMP -5 in Pharmaceutical Industries. **Int. J. Drug Dev. & Res.** . ISSN 18720226. 5:3 (2013). doi: 10.1007/s11562-008-0051-1.

LALLAS, Efthymios N. *et al.* - An SQWRL-Based Method for Assessing Regulatory Compliance in the Pharmaceutical Industry. **Applied Sciences (Switzerland)**. . ISSN 20763417. 12:21 (2022). doi: 10.3390/app122110923.

LANG, Franziska *et al.* - Identification of neoantigens for individualised cancer immunotherapy. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 21:4 (2022) 261–282. doi: 10.1038/s41573-021-00387-y. Identification.

LÄPPCHEN, Tilman *et al.* - Automated synthesis of [18F]gefitinib on a modular system. **Applied Radiation and Isotopes**. . ISSN 09698043. 70:1 (2012) 205–209. doi: 10.1016/j.apradiso.2011.09.005.

LEAL, Fátima *et al.* - Smart Pharmaceutical Manufacturing: Ensuring End-to-End Traceability and Data Integrity in Medicine Production. **Big Data Research**. . ISSN 22145796. 24:2021) 100172. doi: 10.1016/j.bdr.2020.100172.

M., Schmidt *et al.* - 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). **Transfusion Medicine and Hemotherapy**. ISSN 14245493. 19.-21. September 2018, Lübeck. (2018). 45(Suppl 1), 1–91. doi.org/10.1159/00049292745

MCCARTHY, D. J. *et al.* - Using model based design as an enabler for digital validation of discrete state machines in regulated manufacturing environments. **Procedia Manufacturing**. . ISSN 23519789. 55:C (2021) 365–370. doi: 10.1016/j.promfg.2021.10.051.

MODROIU, Adriana *et al.* - Quality by design-guided development of a capillary electrophoresis method for the chiral purity determination of silodosin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. . ISSN 1873264X. 222:September 2022 (2023). doi: 10.1016/j.jpba.2022.115117.

MOJTABA, Seyed; BAMAKAN, Hosseini; GHASEMZADEH, Shima - Blockchain-enabled pharmaceutical cold chain: Applications, key challenges, and future trends. **Journal of Cleaner Production**. ISSN 09596526 (302:2021). doi: 10.1016/j.jclepro.2021.127021.

NURLAELA ARIEF, N. *et al.* - Pharma 4.0: analysis on core competence and digital levelling implementation in pharmaceutical industry in Indonesia. **Heliyon**. . ISSN 24058440. 8:8 (2022). doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10347.

OCHS, Jelena *et al.* - Needle to needle robot-assisted manufacture of cell therapy products. **Bioengineering and Translational Medicine**. . ISSN 23806761. 7:3 (2022) 1–15. doi: 10.1002/btm2.10387.

OHLE, Lisa Marie *et al.* - Chances and challenges of a long-term data repository in multiple sclerosis: 20th birthday of the German MS registry. **Scientific reports**. . ISSN 20452322. 11:1 (2021) 13340. doi: 10.1038/s41598-021-92722-x.

OHMANN, Christian *et al.* - Standard requirements for GCP-compliant data management in multinational clinical trials. **Trials**. . ISSN 17456215. 12:1 (2011) 85. doi: 10.1186/1745-6215-12-85.

PATEL, Amrish *et al.* - Measurement of Moisture Content in Pharmaceutical Tablets by

Handheld Near-Infrared Spectrometer : Adopting Quality by Design Approach to Analytical Method Lifecycle Management. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 07317085. 229:March (2023). doi: 10.1016/j.jpba.2023.115381.

QBD GROUP - **A Complete Guide to Computer System Validation (CSV): What is it and why do we need it.** (2022) 105.

QBD GROUP - **GAMP 5 Guide 2nd Edition: what's new?**, atual. 2022. [Consult. 15 mai. 2023]. Disponível em: :<https://qbdgroup.com>>.

RANTANEN, Jukka; KHINAST, Johannes - The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. . ISSN 15206017. 104:11 (2015) 3612–3638. doi: 10.1002/jps.24594.

RATHORE, Anurag S. *et al.* - FDA Warning Letters: A Retrospective Analysis of Letters Issued to Pharmaceutical Companies from 2010–2020. **Journal of Pharmaceutical Innovation**. . ISSN 19398042. 0123456789 (2022). doi: 10.1007/s12247-022-09678-2.

REINHARDT, Ingrid Carla; OLIVEIRA, Dr Jorge C.; RING, Dr Denis T. - Current Perspectives on the Development of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Sector. **Journal of Industrial Information Integration**. . ISSN 2452414X. 18:January (2020) 100131. doi: 10.1016/j.jii.2020.100131.

SAHA, Esha *et al.* - The interplay of emerging technologies in pharmaceutical supply chain performance: An empirical investigation for the rise of Pharma 4 . 0. **Technological Forecasting & Social Change**. . ISSN 0040-1625. 181:April (2022) 121768. doi: 10.1016/j.techfore.2022.121768.

SAHA, Esha *et al.* - The interplay of emerging technologies in pharmaceutical supply chain performance: An empirical investigation for the rise of Pharma 4.0. **Technological Forecasting and Social Change**. . ISSN 00401625. 181:May (2022). doi: 10.1016/j.techfore.2022.121768.

SARMAH, Archita; GIOVANNI, Domenico De; GIOVANNI, Pietro De - Compulsory licenses in the pharmaceutical industry: Pricing and R & D strategies. **European Journal of Operational Research**. ISSN 03772217 (282:2020) 1053–1069.

SCHMID, Benedikt *et al.* - Safety and preliminary efficacy of sequential multiple ascending doses of solnatide to treat pulmonary permeability edema in patients with moderate to severe ARDS in a randomized, placebo-controlled, double-blind trial: preliminary evaluation of safety an. **Trials**. . ISSN 17456215. 23:1 (2022) 1–21. doi: 10.1186/s13063-022-06182-3.

- SHIN, Youngbin *et al.* - A good practice-compliant clinical trial imaging management system for multicenter clinical trials: Development and validation study. **JMIR Medical Informatics**. . ISSN 22919694. 7:3 (2019). doi: 10.2196/14310.
- SMITH, David *et al.* - Towards Automated Manufacturing for Cell Therapies. **Current Hematologic Malignancy Reports**. . ISSN 1558822X. 14:4 (2019) 278–285. doi: 10.1007/s11899-019-00522-y.
- STEINWANDTER, Valentin; BORCHERT, Daniel; HERWIG, Christoph - Data science tools and applications on the way to Pharma 4.0. **Drug Discovery Today**. . ISSN 18785832. 24:9 (2019) 1795–1805. doi: 10.1016/j.drudis.2019.06.005.
- SU, Qinglin *et al.* - A perspective on Quality-by-Control (QbC) in pharmaceutical continuous manufacturing. **Comput Chem Eng**. ISSN 00981354. (2019) 216–231. doi: 10.1016/j.compchemeng.2019.03.001.A.
- SU, Qinglin *et al.* - Data reconciliation in the Quality-by-Design (QbD) implementation of pharmaceutical continuous tablet manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**. . ISSN 18733476. 563:2019) 259–272. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.003.
- SU, Qinglin; MORENO, Mariana; GANESH, Sudarshan - Resilience and risk analysis of fault-tolerant process control design in continuous pharmaceutical manufacturing. **J Loss Prev Process Ind**. ISSN 09504230. (2018) 411–422. doi: 10.1016/j.jlp.2018.07.015.Resilience.
- TIEU, Kinh *et al.* - Regulatory Considerations for the Classification of Video Monitoring in Dissolution Testing. **AAPS PharmSciTech**. . ISSN 1530-9932. 15:6 (2014) 1611–1618. doi: 10.1208/s12249-014-0191-y.
- TODDE, S. *et al.* - Guidance on validation and qualification of processes and operations involving radiopharmaceuticals. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**. ISSN 2365421X . (2017). doi: 10.1186/s41181-017-0025-9.
- The Dissolution Procedure: Development and Validation - Em USP (United States Pharmacopeia). 675–681. (2012)
- VELIKYAN, Irina - Prospective of 68 Ga-Radiopharmaceutical Development. **Theranostics**. ISSN 18387640. 4:1 (2014). doi: 10.7150/thno.7447.
- WADA, Shinsuke *et al.* - A quality management system aiming to ensure regulatory-grade data quality in a glaucoma registry. **PloS one**. . ISSN 19326203. 18:6 (2023) e0286669. doi: 10.1371/journal.pone.0286669.
- WAKABAYASHI, Yumi *et al.* - Developing a Practical Method for Validation of Computerized

Systems Integrated With Smart and/or Wearable Devices for Regulatory Compliance of Clinical Trials. **Therapeutic Innovation and Regulatory Science**. . ISSN 21684804. 51:1 (2017) 118–124. doi: 10.1177/2168479016666585.

WEITZEL, Jane *et al.* - Understanding Quality Paradigm Shifts in the Evolving Pharmaceutical Landscape : Perspectives from the USP Quality Advisory Group. **The AAPS Journal**. . ISSN 1550-7416. 2021) 1–8. doi: 10.1208/s12248-021-00634-5.

WHO - **What is Pharmacovigilance?** [Consult. 15 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int>

WINGATE, Guy *et al.* - **GAMP 5 A Risk-Base Approach to Compliant GxP Computerized Systems**. ISBN 1-931879-61-3. (2008)

YOGENDRARAJAH, Pratheeba *et al.* - Application of design space and quality by design methodologies combined with ultra high-performance liquid chromatography for the optimization of the sample preparation of complex pharmaceutical dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. . ISSN 1873264X. 227:November 2022 (2023). doi: 10.1016/j.jpba.2022.115149.

YU, Lawrence X. *et al.* - Meeting Report Advancing Product Quality: a Summary of the Second FDA/PQRI Conference. **The AAPS Journal**. ISSN 15507416. 18:2 (2016) 528–543. doi: 10.1208/s12248-016-9874-5.

ZHANG, Lan; MAO, Shirui - Application of quality by design in the current drug development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. . ISSN 2221285X. 12:1 (2017) 1–8. doi: 10.1016/j.ajps.2016.07.006.