



Nancy Cristina Domingues Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Comprimidos Orodispersíveis: Enquadramento regulamentar de acordo com a EMA versus FDA” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Sandra Lopes de Almeida, da Dra. Daniela Monteiro e do Professor Doutor João José Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nancy Cristina Domingues Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Comprimidos Orodispersíveis:  
Enquadramento regulamentar de acordo com a EMA versus FDA” referentes à Unidade  
Curricular “Estágio”, sob orientação do Professor Doutor João José Sousa e da Dra. Sandra  
Lopes de Almeida e da Dra. Daniela Monteiro apresentados à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado  
Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Nancy Cristina Domingues Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012132040, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Comprimidos Orodispersíveis: Enquadramento regulamentar de acordo com a EMA versus FDA” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 1 de setembro de 2018.

Nancy Cristina Domingues Marques

(Nancy Cristina Domingues Marques)

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.”

Marthin Luther King

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor João José Martins Simões Sousa, pela disponibilidade, apoio, paciência, compreensão e por todo o carinho transmitido durante a orientação da elaboração da presente Monografia, agradeço de uma forma muito especial por ter confiado em mim.

Às minhas Orientadoras de Estágio em Indústria Farmacêutica, Dr.<sup>a</sup> Sandra Lopes de Almeida, e em Farmácia Comunitária, Dr.<sup>a</sup> Daniela Monteiro, por todo o apoio, dedicação e profissionalismo demonstrado.

A todos os colaboradores da Bluepharma, em especial à equipa do Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico, pela dedicação e pelos conhecimentos transmitidos através das atividades partilhadas.

A toda a equipa da Farmácia dos Olivais pelo acolhimento, disponibilidade, compreensão e partilha de conhecimentos e experiências, que tão bem me souberam transmitir.

Aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo esforço e empenho com que transmitiram os seus conhecimentos.

Aos meus amigos pela força, coragem e companheirismo, em especial a Ana Parra, Catarina Pechincha, Iolanda Ramos, Joana Marinheira, Mariana Guerra, Melanie Gonçalves, Rafaela Schouten, Vanessa Domingues, Vanessa Pacheco, Diego Neves, Jorge Oliveira, Miguel Martins, Roberto Martins e Rui Almeida por todo o carinho.

À minha família, em especial à minha mãe e pai, pelo apoio incondicional, pelo sacrifício, pelo amor, pela oportunidade de concretizar este sonho e por acreditarem sempre em mim ao longo desta caminhada.

Ao meu irmão Gonçalo por toda a alegria e carinho transmitido durante esta caminhada.

À minha irmã Jenifer por toda ajuda, pela paciência e pela transmissão de confiança.

Ao meu avó Saul, por ser o motivo de toda a minha dedicação e força de vontade, e por nunca me deixar desistir. À minha avó Flávia por sempre acreditar em mim, pelo apoio, pela disponibilidade e pela compreensão.

A ti, Coimbra!

A todos, um Sincero Obrigada!

## Índice

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. A Farmácia dos Olivais.....	11
3. Análise SWOT fundamentada .....	12
3.1 Pontos Fortes .....	13
3.1.1 Integração na Equipa.....	13
3.1.2 Planificação do estágio.....	13
3.1.3 Sifarma 2000® .....	14
3.1.4 Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ) .....	14
3.1.5 Projeto VALORMED .....	15
3.2 Pontos Fracos.....	15
3.2.1 Organismos de Participação .....	15
3.2.2 Dificuldade de associação entre princípio ativo e respetivo nome comercial .....	15
3.2.3 Receitas Manuais.....	16
3.3 Oportunidades .....	16
3.3.1 Integração da aprendizagem.....	16
3.3.2 Formação contínua.....	17
3.3.3 Realização de tarefas em contexto real .....	17
3.4 Ameaças.....	22
3.4.1 Administração de Vacinas e Injetáveis .....	22
3.4.2 Dificuldade no aconselhamento e indicação farmacêutica .....	22
3.4.3 Pouca prática durante o MICE.....	23
4. Conclusão .....	24
5. Referências Bibliográficas.....	25
ANEXOS .....	27
Anexo 1 - Caso Prático A .....	27
Anexo 2 - Caso Prático B.....	28

### Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas .....	30
1. Introdução.....	31
2. Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.....	32

3. Análise SWOT fundamentada .....	33
3.1 Pontos Fortes .....	34
3.1.1 Integração na Equipa e Formação Interna .....	34
3.1.2 Aquisição de Conhecimentos sobre Validação, Implementação e Revalidação de Métodos Analíticos .....	34
3.1.3 Atividades no Âmbito da Revalidação de Métodos Analíticos.....	36
3.1.4 Interação com Outros Setores .....	38
3.1.5 Promoção do Sentido Crítico .....	38
3.1.6 Ganho de Autonomia.....	39
3.2 Pontos Fracos.....	39
3.2.1 Componente Laboratorial.....	39
3.2.2 Duração do Estágio.....	39
3.3 Oportunidades .....	39
3.3.1 Conhecimento do Funcionamento do Desenvolvimento Analítico.....	39
3.3.2 Desenvolvimento galénico de formulações sólidas destinadas ao uso oral .....	40
3.3.3 Integração de Conhecimentos Adquiridos no MICF.....	40
3.4 Ameaças.....	41
3.4.1 Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica.....	41
3.4.2 Pouca referência ao papel do farmacêutico no Desenvolvimento Analítico .....	41
4. Conclusão .....	42
5. Referências Bibliográficas.....	43

### **Parte III – Monografia**

Resumo .....	46
Abstract .....	47
Lista de Abreviaturas .....	48
1. Introdução.....	49
2. Legislação farmacêutica – Breve Contextualização .....	51
2.1 Legislação Farmacêutica nos Estados Unidos da América.....	51
2.2. Legislação Farmacêutica na Europa.....	51
3. Comprimidos Orodispersíveis nos EUA.....	53
3.1 Definição.....	53
3.2 Vias regulamentares que permitem a submissão de pedidos para obtenção de uma AIM .....	53

3.3 Estratégia do pedido de submissão de acordo com ODT .....	54
3.3.1 Ensaios de Biodisponibilidade de forma a estabelecer Bioequivalência entre ODT e MR.....	55
3.3.1.1 Estudos de Bioequivalência .....	55
3.3.1.1.1 Definição do protocolo de um Estudo de Bioequivalência .....	55
3.3.1.1.2 Características físico-químicas que permitem dispensar os estudos de bioequivalência ( <i>BCS-based on Biowaivers</i> ) .....	57
3.4 Considerações finais sobre a estratégia de submissão de um pedido AIM para um ODT .....	58
3.5 Product-specific bioequivalence guidance: Olanzapina (5,10,15, 20 mg).....	59
4. Comprimidos Orodispersíveis na UE .....	60
4.1 Definição de Comprimidos Orodispersíveis .....	60
4.2 Vias regulamentares que permitem a submissão de pedidos para obtenção de uma AIM .....	60
4.3 Estratégia do pedido de submissão de acordo com o ODT .....	60
4.3.1 Ensaios de Biodisponibilidade de forma a estabelecer Bioequivalência entre ODT e MR.....	62
4.3.1.1 Estudos de Bioequivalência .....	62
4.3.1.1.1 Definição do protocolo de um Estudo de Bioequivalência .....	62
4.3.1.1.2 Características físico-químicas que permitem dispensar os estudos de bioequivalência ( <i>BCS-based on Biowaivers</i> ).....	65
4.4 Considerações finais sobre a estratégia de submissão de um pedido AIM para um ODT .....	67
4.5 Product-specific bioequivalence guidance: Cápsulas duras de Zonisamida (25, 50 and 100 mg) como MR e ODT de Zonisamida (25, 50, 100 and 300 mg).....	68
5. Conclusão .....	69
6. Referências Bibliográficas.....	71
ANEXOS .....	75
Anexo 1 – Alterações ao MR que podem ser consideradas dentro do âmbito da via regulamentar 505(b)(2) (15).....	75
Anexo 2 – Biopharmaceutics Classification System (28).....	76
Anexo 3 – Condições padronizadas para a realização de estudos in vivo de BE de acordo com a FDA (31) .....	77

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **Lista de Abreviaturas**

**ANF** - Associação Nacional de Farmácias

**APCER** - Associação Portuguesa de Certificação

**COE** - Contraceção Hormonal de Emergência

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

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

**IVA** - Imposto sobre o Valor Acrescentado

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PIM** - Preparação Individualizada de Medicamentos

**PVF** - Preço de venda à farmácia

**PVP** - Preço de venda ao público

**RSP** - Receita Sem Papel

**SGQ** - Sistema de Garantia da Qualidade

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SOP** - *Standard Operating Procedure* / Procedimento Operacional Padronizado

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

## I. Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular, incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). A frequência dos estágios curriculares proporciona aos estudantes um primeiro contacto com a prática profissional permitindo a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, num contexto prático e real, permitindo uma adequada transposição para o mercado de trabalho atual.

A Farmácia Comunitária corresponde à saída profissional com maior visibilidade da atividade farmacêutica, pois é o local onde o farmacêutico contacta com a comunidade, numa posição de elevada responsabilidade e proximidade com o utente. Este contacto com o utente é fundamental na atividade do Farmacêutico Comunitário pelo que é requisito essencial uma boa capacidade comunicativa. A atividade do Farmacêutico Comunitário centra, ainda, funções na prevenção da doença, na promoção de adesão à terapêutica e na gestão do uso correto e racional do medicamento. Acresce ainda, o facto de que o farmacêutico no exercício da sua profissão deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência (1). Dada a importância do Farmacêutico para a comunidade e a especificidade na realização de tarefas, a realização de um estágio curricular nesta área é essencial para uma boa preparação do futuro profissional de saúde.

No dia 2 de abril de 2018 iniciei o estágio na Farmácia dos Olivais, tendo finalizado no dia 9 de Julho do mesmo ano, sob a distinta orientação da Dr.<sup>a</sup> Daniela Monteiro.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), no qual irei realizar uma análise interna, onde se incluem os pontos fortes e fracos do estágio, e uma análise externa, onde se incluem as oportunidades e ameaças. Pretendo, deste modo, efetuar uma análise retrospectiva e uma reflexão crítica e pessoal, no que respeita ao meu desempenho, integração da aprendizagem teórica e de que modo esse conhecimento se refletirá e impactará no meu futuro profissional.

## **2. A Farmácia dos Olivais**

A Farmácia dos Olivais localiza-se na rua Bernardo de Albuquerque nº141, na freguesia de Santo António dos Olivais, concelho de Coimbra e tem como proprietária Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unip. Lda. sendo a Direção Técnica assumida pela Dr.<sup>a</sup> Ana Filipa Gomes Ferreira Agria. Trata-se de uma farmácia de referência que apresenta uma forte afluência e elevada taxa de fidelização dos utentes, não só pela qualidade da sua equipa técnica mas também pela boa localização e disponibilidade de horário. A farmácia é também sócia da Associação Nacional de Farmácias (ANF) e do um grupo de compras, o Grupo Mais Farmácia.

Esta farmácia encontra-se em funcionamento 365 dias por ano. A farmácia está aberta ao público todos os dias da semana, sendo a hora de abertura 8h30 (a exceção de sábados, domingos e feriados, sendo a hora de abertura às 9h00 e 10h30, respetivamente) e a hora de encerramento 00h00.

A Farmácia dos Olivais conta com uma equipa técnica competente, dedicada e motivada constituída por seis farmacêuticos, designadamente, Dr.<sup>a</sup> Ana Filipa Agria, Dr.<sup>a</sup> Anabela Rocha, Dr.<sup>a</sup> Ana Brandão, Dr.<sup>a</sup> Daniela Monteiro, Dr.<sup>a</sup> Inês Gonçalves e Dr.<sup>a</sup> Rita Mendes; uma técnica de farmácia, a Dr.<sup>a</sup> Andreia Figueiredo e uma técnica de limpeza, Sr.<sup>a</sup> Fátima Frias, que desempenham as suas tarefas com o devido rigor para o bom funcionamento da farmácia e satisfação dos utentes.

Relativamente às suas instalações, a farmácia apresenta as seguintes divisões: sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias, gabinete de atendimento personalizado, zona de recolhimento e gabinete da direção técnica, de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho (2).

### 3. Análise SWOT fundamentada

Para a elaboração do presente relatório realizei uma avaliação crítica do estágio e da minha prestação, bem como dos conhecimentos e competências que adquiri ou que aprofundei no decorrer do estágio, e para tal procedi a uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada. A análise SWOT é uma ferramenta de gestão, que contempla duas dimensões, a análise interna, pontos fortes e pontos fracos, e a análise externa, oportunidades e ameaças. No esquema abaixo encontra-se representado um esquema da análise SWOT realizada e, de seguida, será devidamente fundamentada.

Tabela I – Análise SWOT em esquema

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•Integração na Equipa</li><li>•Planificação do estágio</li><li>•Sifarma 2000®</li><li>•Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ)</li><li>•Projeto VALORMED</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Organismos de participação</li><li>•Dificuldade de associação entre princípio ativo e respetivo nome comercial</li><li>•Receitas Manuais</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•Integração da aprendizagem</li><li>•Formação contínua</li><li>•Realização de tarefas em contexto real:<ul style="list-style-type: none"><li>-Aquisição e receção de encomendas</li><li>-Armazenamento e controlo dos prazos de validade</li><li>-Devoluções</li><li>-Reconstituição de preparações extemporâneas</li><li>-Preparação de manipulados</li><li>-Intervenção Farmacêutica, Serviços e Cuidados Farmacêuticos</li></ul></li><li>-Atendimento ao público</li><li>-Conferência de Receituário</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Administração de Vacinas e Injetáveis</li><li>•Dificuldade no aconselhamento e indicação farmacêutica</li><li>•Pouca prática durante o MICEF</li></ul>

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Integração na Equipa**

No primeiro dia de estágio na Farmácia dos Olivais fui apresentada à equipa técnica e também tomei conhecimento dos diferentes espaços da farmácia. Foram ainda referidos os serviços realizados pela farmácia, o local destinado à sua prestação, assim como os locais de arrumação dos diferentes produtos.

A equipa da Farmácia dos Olivais é composta por colaboradores competentes, dinâmicos, dedicados e onde o espírito de cooperação, respeito mútuo e profissionalismo estão presentes. Todos os membros me proporcionaram uma integração muito boa e mostraram-se, desde início, disponíveis para me prestar o apoio necessário e esclarecer as minhas dúvidas, quer relacionadas com o funcionamento da farmácia, quer com o aconselhamento farmacêutico. Este espírito de integração e disponibilidade demonstrada pela equipa, bem como o seu forte espírito pedagógico foram fatores preponderantes para a aquisição de novos conhecimentos e para o sucesso do estágio curricular.

#### **3.1.2 Planificação do estágio**

O meu estágio foi bem estruturado e organizado, pelo que houve uma rentabilização do tempo e uma aprendizagem gradual com consolidação de conhecimentos, durante o período de tempo disponível para a realização do estágio.

As tarefas iniciais foram realizadas no *BackOffice*, na zona de entrada e receção de encomendas, o que permitiu um primeiro contacto com os medicamentos comercializados na farmácia e os locais onde estão arrumados, refletindo-se mais tarde, numa capacidade mais fácil de identificar rapidamente os medicamentos e os produtos, saber distinguir os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) dos Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e o respetivo local onde se encontram arrumados.

O organograma funcional da farmácia encontra-se dividido em vários sectores e a responsabilidade sobre estes é subdividida internamente, contudo é de salientar que todos os elementos da equipa legalmente habilitados devem ser capazes de desempenhar as funções inerentes a estes, e ainda que os procedimentos adequados a adotar estão devidamente descritos, verificados e aprovados em Procedimentos Operacionais Padronizados (SOP) internos. Os sectores consistem em Aquisições/Compras, *Marketing*, Serviços Farmacêuticos, Receituário, Logística, Receção de encomendas, Controlo de *stocks*, Devoluções, Controlo de prazos de validade e Atendimento ao Público. Os colaboradores

efetuaram uma contextualização teórica acerca das funções realizadas em cada um, pelo que me foram incumbidas algumas tarefas, sempre com cuidada supervisão.

### **3.1.3 Sifarma 2000®**

Atualmente, a utilização de um programa informático é essencial para a gestão e funcionamento de uma farmácia. A Farmácia dos Olivais utiliza o Sifarma 2000®.

O Sifarma 2000® é um programa informático que permite fazer a gestão dos produtos, desde a sua entrada na farmácia até à saída; produz informações detalhadas e organizadas sobre cada medicamento, tem a vantagem de fazer a leitura de receitas médicas eletrónicas, permite o acompanhamento do histórico medicamentoso do utente e a deteção de contraindicações, interações medicamentosas e efeitos secundários. Além destas ferramentas tem ainda outras ferramentas adequadas para a boa gestão de uma farmácia, nomeadamente, controlo de *stocks*, gerar e rececionar encomendas, gerar devoluções, fazer a gestão de prazos de validade e etiquetagem, emitir listas de histórico de vendas, fecho e emissão de lotes e faturação, reservas, entre muitas outras funcionalidades.

O Sifarma 2000® permite que o atendimento seja eficiente, célere e com menor incidência de erros. O Sifarma 2000® é um programa com o qual ainda não tinha contactado em meio profissional, contudo considerei-o bastante intuitivo e de fácil utilização. Assim sendo, considero que este não se tornou uma barreira à minha aprendizagem, pelo contrário, tornou-se uma mais valia a aquisição de conhecimentos sobre as diferentes funcionalidades do mesmo.

### **3.1.4 Sistema de Garantia da Qualidade (SGQ)**

A Farmácia dos Olivais é orientada para a melhoria contínua e para a qualidade de prestação dos seus serviços. Como tal orienta-se nos princípios de gestão de qualidade como focalização nos clientes, liderança, melhoria contínua, envolvimento das pessoas, abordagem por processos, abordagem à gestão através de um SGQ, abordagem à tomada de decisão baseada em factos e relações com os fornecedores com benefícios mútuos (3). O SGQ acrescenta valor e credibilidade, uma vez que para além de uniformizar e agilizar processos, incrementa o grau de satisfação e confiança do utente e garante também qualidade na prestação de serviços e cuidados de saúde.

Durante o estágio acompanhei a monitorização de alguns processos, tais como: o controlo das reservas, procedimento adotado quando a farmácia não tinha o produto em *stock* no momento da requisição por um utente e ser necessário encomendar o mesmo,

sendo posteriormente confirmada a chegada à farmácia e a entrega do produto em questão ao utente; ainda, a correção do receituário, o que permite a deteção atempada do erro, e a eventual correção, proporcionando uma melhor gestão de tempo. Outras atividades que também pode acompanhar foram o procedimento interno anual de verificação dos equipamentos de medição e, ainda, o registo das temperaturas e humidade, quer ambiente quer de frigorífico, de forma a poder garantir a qualidade, segurança, e, por conseguinte, eficácia dos medicamentos armazenados na farmácia.

### **3.1.5 Projeto VALORMED**

O projeto VALORMED resulta da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias no sentido da responsabilização com os resíduos de medicamentos fora de uso (4). A Farmácia dos Olivais participa no projeto VALORMED, na recolha de embalagens e de medicamentos fora de prazo de validade ou fora de uso após consumo, incentivando os utentes para o uso racional do medicamento de modo a prevenir danos ambientais.

Este projeto demonstra o papel pró-ativo e ecológico do farmacêutico, preocupado com o meio ambiente e com o bem-estar da população, o qual procura sensibilizar os utentes para a importância da colaboração deste projeto. Enquanto estagiária foi uma enorme satisfação reconhecer que este projeto se evidencia numa aproximação do farmacêutico ao utente.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Organismos de Participação**

Existem vários organismos de participação e anteriormente à realização do estágio não tinha contactado com esta realidade. Considero que esta foi uma das minhas dificuldades.

### **3.2.2 Dificuldade de associação entre princípio ativo e respetivo nome comercial**

Apesar de já ter conhecimento de algumas designações comerciais de medicamentos, numa fase inicial do estágio foi notório o desconhecimento da maior parte das designações comerciais. O conteúdo lecionado ao longo do MICEF, no que diz respeito ao estudo de fármacos, foca-se na designação das moléculas ativas, não sendo dada ênfase à designação comercial.

Com a ajuda das colegas fui melhorando esta lacuna, assim como através da utilização do Sifarma 2000<sup>®</sup>. A realização deste estágio contribuiu imenso para um melhor conhecimento da vasta quantidade de medicamentos de diferentes designações comerciais. Considero este conhecimento importante, uma vez que se traduz numa maior celeridade do atendimento.

### **3.2.3 Receitas Manuais**

Considerando os avanços tecnológicos e a necessidade de modelos ambientais mais sustentáveis e ecológicos, é expectável que as farmácias acompanhem este progresso, e que ocorram algumas mudanças, visíveis por exemplo, na redução significativa do gasto de papel (5). Com a desmaterialização da receita, designada por receita sem papel (RSP), há um circuito da informação sem papel, desde a prescrição até à dispensa do medicamento.

Contudo, a prescrição de medicamentos pode, excepcionalmente, realizar-se por via manual nas seguintes situações: a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) Prescrição ao domicílio; d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (6).

Na leitura de receitas prescritas por via manual denotei dificuldade, acrescia ainda o facto de se tornar mais lenta a conferência de receitas e de faturação das mesmas, o que não se verifica com as RSP.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Integração da aprendizagem**

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de aplicar e consolidar conhecimentos que adquiri ao longo do MICEF, bem como de desenvolver novas capacidades, em contexto de prática profissional. Destaco os conhecimentos adquiridos no âmbito de Farmacologia que me permitiram compreender as terapêuticas farmacológicas prescritas pelo médico. Com igual relevância, saliento a unidade curricular de Intervenção Farmacêutica em Auto-cuidados de Saúde e Fitoterapia, em que são lecionadas bases para o aconselhamento de MNSRM, bem como a promoção de medidas não farmacológicas ao utente, nas situações aplicáveis.

Ainda, os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Deontologia e Legislação Farmacêutica e Organização e Gestão Farmacêutica estiveram presentes no

quotidiano do meu estágio, nomeadamente possibilitando o enquadramento de procedimentos e questões legais no âmbito do ato farmacêutico, e relativamente à gestão dos recursos existentes na farmácia, respetivamente.

### **3.3.2 Formação contínua**

Durante o estágio tive também a oportunidade de frequentar ações de formação organizadas pelos laboratórios, realizadas quer dentro das instalações da farmácia quer fora. Dentro das instalações destaco as formações organizadas pela Pharma Nord subjacentes ao tema BioActivo® Selénio + Zinco e BioActivo® Q10 Forte 100 mg e pela Farmodietética no âmbito da Dieta do pH; fora das instalações destaco as formações realizadas pela Pharma Nord no âmbito de apresentação de todo o portfólio do laboratório, e pela Cosmética Ativa: Vichy®, La Roche Posay® e Ceravé®, subjacentes a temas como a proteção solar e apresentação do respetivo portfólio pelas marcas, ainda assisti à formação subordinada ao tema Olho Seco e Alergia Ocular, promovida pelo laboratório BAUSCH + LOMB. A participação nestas ações de formação foi vantajosa, na medida que me permitiu aumentar conhecimentos sobre os diferentes produtos existentes no mercado e novos produtos comercializados, assim como as suas indicações e modo de utilização, sendo úteis no aconselhamento farmacêutico.

Ainda, durante o estágio e como parte integrante da minha formação foi-me proposta a resolução de casos clínicos comuns no quotidiano de um aconselhamento farmacêutico. A resolução destes casos permitiu fomentar o sentido crítico, raciocínio lógico e comunicação simulada com o utente, culminando assim num ganho de autonomia, confiança e maior conhecimento em indicação farmacêutica.

### **3.3.3 Realização de tarefas em contexto real**

Durante o estágio curricular pude acompanhar todo o circuito do medicamento, desde a sua aquisição aos fornecedores até a sua dispensa ao público. O estágio inicialmente decorreu no *BackOffice*, principalmente na receção de encomendas, numa segunda fase prestei assistência no atendimento ao público e efetuei a resolução de casos clínicos e, por fim, efetuei atendimento ao público.

De seguida farei uma breve exposição acerca das atividades realizadas bem como, da informação adquirida.

### **Aquisição e receção de encomendas**

Na fase inicial do estágio, tomei conhecimento dos fornecedores principais da farmácia e do procedimento de receção de encomendas. A aquisição dos produtos pode ser feita a distribuidores grossistas ou diretamente aos laboratórios farmacêuticos, por intermédio dos delegados de informação médica.

As encomendas diretas aos laboratórios são vantajosas para a gestão económica da farmácia, nomeadamente por serem efetuados descontos e bonificações, contudo exigem a aquisição de grandes quantidades e acresce ainda o facto de o prazo de entrega ser mais demorado relativamente aos distribuidores grossistas. Em relação aos distribuidores por grosso, não há a exigência de adquirir quantidades mínimas e, dada a sua ampla distribuição nacional, realizam a entrega das encomendas no próprio dia, podendo ser efetuada a encomenda mais que uma vez por dia. Este modo de aquisição é o mais frequente, uma vez que permite dar maior resposta às necessidades dos utentes devido à celeridade na entrega dos produtos. As encomendas são entregues na farmácia acompanhadas da respetiva fatura ou guia de remessa em duplicado. A receção da encomenda segue um procedimento detalhado, verificando-se todos os produtos recebidos, no que diz respeito ao tipo de produto, quantidades enviadas e pedidas, preço, prazo de validade e estado da embalagem e, por fim, procede-se à introdução dos mesmos no Sifarma 2000<sup>®</sup>, sendo realizada individualmente, por leitura ótica.

Em relação aos produtos cujo preço de venda ao público (PVP) não é regulado, estes carecem ainda de marcação de preço, sendo este calculado com base no preço de venda à farmácia (PVF), na taxa de Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e nas margens de comercialização legais.

Esta etapa é fundamental pois permite adquirir um conhecimento inicial acerca dos medicamentos e produtos de saúde, possibilita a associação das designações comerciais aos princípios ativos, relembrar indicações terapêuticas, familiarização com as dosagens comercializadas, e ainda dos produtos existentes em *stock* bem como o seu local de arrumação. Adicionalmente, permite um primeiro contacto com o Sifarma 2000<sup>®</sup>, e ainda obter agilidade com o programa informático.

### **Armazenamento e Controlo dos prazos de validade**

Após a receção de encomendas, procede-se ao armazenamento dos produtos nos respetivos locais, segundo o princípio *First Expired, First Out* e respeitando as condições corretas de temperatura e humidade, de modo a garantir a rotatividade e a qualidade dos mesmos. Os produtos de frio são armazenados no frigorífico a uma temperatura entre os

2°C e os 8°C. E os produtos armazenados à temperatura ambiente são armazenados a uma temperatura inferior a 25°C e humidade inferior a 60%.

Para que o medicamento chegue ao utente com a qualidade requerida, para além do correto armazenamento, é necessário verificar os prazos de validade. O eficiente controlo dos prazos de validade é, por isso, um procedimento importante que deve ser feito mensalmente. A utilização do Sifarma 2000<sup>®</sup> torna esta tarefa mais simples, pois possibilita a elaboração de listagens de produtos cujo prazo de validade expira nos 3 meses seguintes. Os produtos cujo prazo de validade esteja a expirar devem ser segregados dos demais e, posteriormente, devolvidos ao respetivo fornecedor.

### **Devoluções**

Outra atividade realizada foi a devolução de produtos aos fornecedores. Vários motivos podem levar à devolução de um produto, designadamente, prazo de validade reduzido ou expirado, pedido por engano, embalagem danificada, retirada do mercado de um produto pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) ou laboratório fornecedor. Nestes casos é emitida uma nota de devolução em triplicado, sendo que o original e o duplicado acompanham o produto devolvido, e o triplicado é arquivado na farmácia.

### **Reconstituição de preparações extemporâneas**

No laboratório, tive a oportunidade de reconstituir algumas preparações extemporâneas, nomeadamente antibióticos como o Clamoxyl<sup>®</sup> e Zoref<sup>®</sup>.

Estes produtos são comercializados em forma de pó e é necessário reconstituir a preparação com a quantidade de água indicada no rótulo. Uma vez que são formulações aquosas, apresentam uma estabilidade reduzida, risco de contaminação e de degradação elevado, e portanto destinam-se a ser utilizadas num curto período de tempo. Assim, no ato da dispensa, é importante alertar o utente relativamente à posologia, às condições de conservação (temperatura ambiente ou frigorífico), do prazo de utilização após reconstituição/abertura, e das precauções de utilização como, agitar o frasco antes de cada utilização, caso se trate de uma suspensão.

### **Preparação de manipulados**

A Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, define como medicamento manipulado, qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de

um farmacêutico, e manipulação, como o conjunto de operações de carácter técnico, que englobam a elaboração da forma farmacêutica, a sua embalagem e o seu controlo (7).

O laboratório da Farmácia dos Olivais está devidamente equipado para a manipulação de diversas formas farmacêuticas, entre as quais, pós, cremes, pomadas, pastas, soluções, suspensões, xaropes, que constituem uma solução para muitos doentes uma vez que permitem, em determinados casos, individualizar a terapêutica.

Durante o estágio tive a oportunidade de colaborar na preparação de medicamentos manipulados, uma atividade que permitiu ter contacto com as matérias-primas e o conhecimento dos procedimentos inerentes à preparação destes medicamentos, desde a elaboração da “Ficha de Preparação” (onde constam informações relativas às matérias-primas, quantidades utilizadas, método de preparação, condições de conservação e prazo de utilização, aparelhos utilizados, acondicionamento e rotulagem, bem como os resultados do controlo de qualidade que atestam a conformidade do medicamento e cálculo do PVP) até ao registo de saída das matérias-primas. O cálculo do PVP de medicamentos manipulados é efetuado com base nos honorários da preparação, matérias-primas e materiais de embalagem, de acordo com a Portaria 769/2004, de 1 de Julho (8).

### **Intervenção Farmacêutica, Serviços e Cuidados Farmacêuticos**

A Farmácia dos Olivais disponibiliza diversos serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes, de acordo com a Portaria n.º 69/2018, de 9 de abril (9), entre eles a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, Cuidados na prevenção e tratamento do pé diabético, consultas de nutrição e determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Ao longo do estágio realizei a determinação de alguns destes parâmetros, entre os quais a medição da pressão arterial, de colesterol total e glicémia. É importante ter diversos cuidados durante a execução destes procedimentos, nomeadamente, a adoção de medidas que previnam a contaminação. Os resultados devem ainda ser corretamente avaliados e interpretados. Salientar a importância de educar o utente para hábitos de vida saudáveis, no sentido da promoção da melhoria de qualidade de vida. Durante o estágio decorreu um rastreio cardiovascular na Farmácia dos Olivais, no qual tive a oportunidade de colaborar e aplicar os meus conhecimentos acerca destas determinações.

### **Atendimento ao Público**

A fase de atendimento ao público é fundamental para a integração dos conhecimentos adquiridos, quer no MICEF quer durante o estágio. O momento da dispensa

consiste na cedência de medicamentos ou outros produtos de saúde, mediante uma prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica. No ato da dispensa é importante ter capacidade de comunicação, por forma a transmitir informação indispensável para o uso correto do medicamento, com vista a minimizar a ocorrência de erros na sua utilização.

#### ✓ Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

A maioria das pessoas que se dirigem à farmácia tem como objetivo levantar uma receita e, por isso, os MSRM são os principais produtos dispensados na farmácia. Durante o estágio verifiquei que a prescrição eletrónica desmaterializada está perfeitamente implementada, de acordo com o estabelecido pelo Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro, que tornou obrigatória a prescrição exclusiva através de receita eletrónica desmaterializada (10), o que é vantajoso, na medida em que esta forma de prescrição diminui o erro humano associado à dispensa da medicação. No entanto, fui ainda confrontada com a prescrição eletrónica materializada e por via manual.

No caso das receitas eletrónicas desmaterializadas, o Sifarma 2000® valida e regista a receita no momento da prescrição, porém as receitas eletrónicas materializadas e manuais requerem validação no momento da dispensa, segundo os critérios definidos pela Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (5). Durante a cedência é importante fazer uma avaliação crítica da receita de modo a identificar potenciais erros, como é exemplo a posologia prescrita.

#### ✓ Indicação Farmacêutica

O Farmacêutico é um profissional de saúde com conhecimento técnico e científico, de modo que é legalmente habilitado a dispensar medicamentos sujeitos a receita médica, que são de dispensa exclusiva em farmácia, MNSRM e produtos de venda livre, de forma a promover o uso e gestão racional de medicamentos. Na fase de atendimento ao público deparei-me ainda com a solicitação de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de aconselhamento farmacêutico para o tratamento de problemas de saúde passageiros e sem gravidade. Os MNSRM constituem uma mais-valia na resolução de situações clínicas simples e auto-limitadas. O farmacêutico desempenha um papel importante no aconselhamento, de modo a que a indicação farmacêutica seja o mais correta possível. A indicação farmacêutica de MNSRM é bastante desafiante, pois é fundamental conhecer os sintomas dos utentes ou as necessidades que desejam satisfazer, existência de patologias concomitantes, historial medicamentoso, uma vez que estes medicamentos podem ser

contraindicados de acordo com a história clínica do utente. Em anexo, exponho alguns casos clínicos de indicação farmacêutica comuns em farmácia comunitária.

### **Conferência do receituário**

Outra atividade do quotidiano de uma farmácia na qual tive oportunidade de colaborar foi a conferência do receituário. Apenas as receitas manuais e as receitas prescritas eletronicamente materializadas necessitam de ser conferidas.

Após a dispensa da medicação prescrita, quando as receitas são prescritas pelas vias referidas, são impressos no verso da receita os respetivos documentos de faturação, onde constam os números da receita, de lote e de série. Ainda, aquando da verificação, são analisados alguns campos obrigatórios, nomeadamente validade da receita, assinatura do médico, vinheta do mesmo, número de beneficiário, número do Sistema Nacional de Saúde (SNS), assinatura do utente, medicação prescrita e posologia, carimbo da farmácia, data e rubrica do farmacêutico. Esta tarefa é essencial, uma vez que permite detetar erros antecipadamente.

## **3.4 Ameaças**

### **3.4.1 Administração de Vacinas e Injetáveis**

De acordo com a Deliberação nº139/CD/2010 (11), é necessária uma formação complementar específica reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, para que o farmacêutico possa administrar vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação. Tive oportunidade de assistir à administração de injetáveis na farmácia, sendo notório o elevado grau de confiança dos utentes no farmacêutico.

Durante o MICF não realizei nenhuma formação promovida pela Ordem dos Farmacêuticos no âmbito da administração de vacinas e injetáveis e, portanto apenas observei este procedimento. É uma mais-valia para o Farmacêutico comunitário a realização desta formação.

### **3.4.2 Dificuldade no aconselhamento e indicação farmacêutica**

As farmácias dispõem ao público, para além de medicamentos e substâncias medicamentosas, uma variedade de outros produtos de saúde, nomeadamente produtos veterinários, produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura, e produtos de conforto. Durante

a frequência do MICF temos pouco contacto com estes produtos, e como tal considero uma ameaça o desconhecimento dos mesmos, dificultando o seu aconselhamento. Esta foi uma área na qual me foram transmitidos novos conhecimentos durante o estágio.

### **3.4.3 Pouca prática durante o MICF**

Apesar da versatilidade e abrangência do plano de estudos do MICF, senti que algumas atividades práticas propostas no estágio poderiam ter sido realizadas com melhor desempenho se tivesse sido confrontada com as mesmas, aplicando os conceitos teóricos à prática. Para mim foi uma barreira a comunicação com o utente, na medida em que o discurso deve ser adaptado ao utente, isto é, a informação científica a ser transmitida deve ser mais o mais simples e objetiva possível de modo a que o utente entenda a mensagem. Assim considero de extrema importância a aplicação da componente teórica à prática durante o curso, de forma a serem trabalhadas também as técnicas de comunicação.

#### 4. Conclusão

Este estágio representou para mim uma experiência muito enriquecedora e desafiante enquanto futura farmacêutica. Grande parte do conhecimento advém da aplicação em contexto real e com a experiência adquirida, sendo por isso vantajoso a realização de um estágio curricular de forma a facilitar a transição da universidade para o mercado de trabalho. Pude compreender melhor o contexto atual das farmácias comunitárias, além de consolidar e ter alargado os meus conhecimentos, contactando com inúmeros produtos, utentes, situações e experiências no atendimento.

A intervenção farmacêutica é um mundo de oportunidades e penso que a valorização do farmacêutico no futuro passará pela implementação de serviços de acompanhamento farmacoterapêutico e preparação individualizada da medicação. Ainda a implementação de ferramentas de gestão eficientes como o projeto *Kaizen* permitem otimizar processos no sentido da melhoria contínua. Numa perspetiva futura e face à evolução tecnológica que temos assistido, inclusivamente na área da saúde, o papel do farmacêutico em farmácia comunitária, irá enfrentar alguns desafios em demonstrar o valor da nossa profissão na saúde pública. O setor farmacêutico tem de estar preparado para a evolução e prover-se de ferramentas que o preparem para a mudança.

A passagem pela Farmácia dos Olivais proporcionou-me ferramentas inestimáveis para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, pelo que estou satisfeita pela formação de excelência que tive oportunidade de ter e onde pude desempenhar as mais diversas funções que me permitiram conhecer o quotidiano de uma farmácia comunitária.

Para finalizar, não posso deixar de agradecer a toda a equipa da Farmácia dos Olivais por toda a disponibilidade, pelo acompanhamento prestado e pela transmissão de conhecimentos.

## 5. Referências Bibliográficas

- (1) DIÁRIO DA REPÚBLICA – **Decreto-Lei n.º 288/2001**, de 10 de novembro. Ministério da Saúde. 2001. [Acedido a 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada//lc/75088190/201704081051/exportPdf/normal//cacheLevelPage?\\_LegislacaoConsolidada\\_WAR\\_drefrontofficeportlet\\_rp=índice](https://dre.pt/web/guest/legislacao-consolidada//lc/75088190/201704081051/exportPdf/normal//cacheLevelPage?_LegislacaoConsolidada_WAR_drefrontofficeportlet_rp=índice)
- (2) INFARMED, I.P. – **Deliberação n.º 1502/2014**, de 3 de julho. Legislação Farmacêutica Compilada (2014). [Acedido a 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5\\_Delib\\_1502\\_2014\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf)
- (3) SAÚDE & SEGURANÇA – **Sistema de Gestão da Qualidade**. [Acedido a 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.apcergroup.com/portugal/index.php/pt/certificacao/40/iso-9001>
- (4) VALORMED – **Quem Somos**. [Acedido a 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- (5) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 224/2015**, de 27 de julho. Diário da República: Série I, n.º 144 (2015) [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/69879582>
- (6) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 284-A/2016**, de 4 de novembro. Diário da República: Série I, n.º 212 (2016) [Acedido a 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>
- (7) INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 594/2004**, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada (2004). [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)
- (8) INFARMED, I.P. – **Portaria n.º 769/2004**, de 1 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada (2004). [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d)
- (9) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 97/2918**, de 9 de Abril. Diário da República: Série I, n.º 69 (2018). [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/115006162/details/maximized>

- (10) INFARMED, I.P. – **Despacho n.º 2935-B/2016**, de 24 de fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada (2016). [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A2\\_Desp\\_2935-B\\_2016\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf)
- (11) INFARMED, I.P. – **Deliberação n.º 139/CD/2010**, de 21 de Outubro. Ministério da Saúde. 2010. [Acedido a 20 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139\\_CD\\_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a)
- (12) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento – Norlevo® 1,5 mg comprimido**. [Acedido a 19 de julho 2018], Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=40160&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40160&tipo_doc=rcm)
- (13) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Imodium® Rapid**. [Acedido a 19 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4444&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm)
- (14) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - UL-250®**. [Acedido a 19 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=8814&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8814&tipo_doc=rcm)
- (15) Ordem dos Farmacêuticos – **Norma de Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência**. [Acedido a 14 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ofnorte.pt/upload/documentos/497172-Contracepcao-emergencia.pdf>

## **ANEXOS**

### **Anexo I - Caso Prático A**

LN dirige-se à farmácia para adquirir a pílula do dia seguinte – contraceção hormonal de emergência (COE), no sentido de evitar uma gravidez indesejada. Em conversa refere ter ocorrido uma relação sexual na noite anterior e que efetuava habitualmente a contraceção hormonal, contudo tinha esquecido a toma no dia anterior à relação sexual.

No sentido de averiguar a necessidade da toma questioneei em que semana do ciclo menstrual estava, ao que LN responde na primeira semana. Questionei, também, se LN tinha algum problema de saúde, se tomava algum tipo de medicação e se alguma vez tinha tomado a COE, sendo todas as respostas negativas.

Visto que seria uma gravidez indesejada e se encontrava na primeira semana, aconselho então a utilização de COE, cedendo Norlevo® (1,5 mg de levonorgestrel) (12), informando de que toma era única e que o fizesse o mais rapidamente possível. Alertando, também LN para possíveis efeitos secundários, tais como náuseas, tonturas ou dores pélvicas assim como perturbações menstruais, que são muito frequentes, podendo antecipar ou atrasar a menstruação seguinte. Adverti ainda para o facto de que se ocorressem vômitos nas três horas após a toma, seria necessário repetir a toma quanto antes. Por fim, salientei que a COE não deve substituir um método contraceptivo de uso regular e que não previne a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis e, ainda devem ser utilizados outros métodos contraceptivos nas relações sexuais durante o mesmo ciclo menstrual em que se realizou a toma da COE, pelo que deve continuar a administração da contraceção oral habitual e ainda usar um método barreira (15).

## Anexo 2 - Caso Prático B

MM, 45 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de episódios de diarreia, referindo que os mesmos tinham começado no dia anterior e que “não conseguia parar de ir à casa de banho”. Neste sentido solicitou um medicamento que resolvesse rapidamente o seu problema, já que não podia faltar ao trabalho.

Ao ser questionada, a utente referiu que não tinha febre, as fezes não apresentavam sangue, e não existia nenhuma patologia ou medicamento que pudesse estar na origem da diarreia e mais ninguém em casa estava com este problema, apesar de todos terem tido as mesmas refeições.

Posto isto, recomendei a toma de Imodium Rapid® (2 mg de Loperamida), um modificador da motilidade intestinal, com a seguinte posologia: 2 comprimidos orodispersíveis como dose inicial e 1 após cada dejeção diarreica, até um máximo de 8 comprimidos por dia (13), alertando para o facto de que este medicamento só deve ser usado em situações pontuais. Aconselhei ainda a toma de UL-250® (250 mg de células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*), uma espécie de probióticos, para reposição da flora intestinal (14), com a seguinte posologia: 1 saqueta 3 vezes ao dia, deitando o conteúdo da saqueta num copo de água ou sumo de fruta (14).

Como medidas não farmacológicas, aconselhei a ingestão de muita água, para manter o estado de hidratação, e referi o cuidado que deveria ter com determinado tipo de alimentos, nomeadamente evitar derivados lácteos, café, alimentos com alto teor em gordura e condimentados, bebidas alcoólicas ou gaseificadas. Por último, alertei que se não sentisse melhorias nos próximos dias, surgisse febre ou sangue nas fezes deveria consultar o médico.

## **Parte II**

### **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

## **Lista de Abreviaturas**

**API** - *Active Pharmaceutical Ingredient* / Princípio ativo

**cGMP** - *Current Good Manufacturing Practices* / Boas Práticas de Fabrico

**CQ** - Controlo de Qualidade

**CTD** - *Common Technical Document* / Documento Técnico Comum

**DA** - Desenvolvimento Analítico

**DAG** - Desenvolvimento Analítico e Galénico

**DG** - Desenvolvimento Galénico

**DMF** - *Drug Master File*

**EST** - Estabilidades (Setor)

**ICH** - *International Conference on Harmonisation* / Conferência Internacional de Harmonização

**ID** - Investigação e Desenvolvimento

**IF** - Indústria Farmacêutica

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OoS** - *Out-of-Specification* / Resultado fora da especificação

**OoT** - *Out-of-Trend* / Resultado fora de tendência

**PSA** - Produto Semi-acabado

**SWOT** - *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats* / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

**USP** - *United States Pharmacopoeia* / Farmacopeia Americana

## **I. Introdução**

O estágio representa a unidade curricular final que compõe o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e é uma etapa fundamental no percurso académico, ao promover um contacto inicial com a prática profissional, prévio à entrada no mercado de trabalho.

Esta unidade curricular permite o conhecimento e a experiência do quotidiano de uma área de atividade da profissão farmacêutica. É, sem dúvida, uma unidade de grande importância, pois o estágio permite a consolidação de conhecimentos teóricos e práticos adquiridos no decorrer do curso bem como, a sua aplicação em contexto real, assim como o desenvolvimento de competências, capacitando o estudante de uma melhor preparação para a posterior entrada no mercado de trabalho.

Optei pela realização de um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), adicionalmente ao de Farmácia Comunitária, com o objetivo de complementar a minha formação numa área de atividade farmacêutica com a qual nunca tinha contactado. Esta opção resultou do facto de diversas unidades curriculares do MICF terem abordado o papel do farmacêutico na indústria, o que me despoletou grande interesse e motivação em aprofundar os meus conhecimentos sobre esta área profissional, tendo sido ponto de partida para a escolha da Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A. como local para a realização do primeiro estágio curricular.

Devido ao meu particular interesse pela área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, realizadas a montante da produção industrial, decidi, assim, realizar um estágio curricular na Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A, no departamento do Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG), que decorreu no período entre 8 de janeiro e 29 de março de 2018, sob a orientação de Sandra Lopes de Almeida, Responsável pelo sector de Revalidação Analítica do DAG, e co-orientação de Cláudia Corker Arranja, Técnica do DAG.

## **2. Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.**

A Bluepharma é uma empresa farmacêutica nascida em 2001, na sequência da aquisição duma unidade industrial pertencente à multinacional Bayer, por um grupo de profissionais ligados ao setor farmacêutico, tendo a sua sede em São Martinho do Bispo, Coimbra (1).

Atualmente, a empresa dedica-se ao fabrico de medicamentos próprios e para terceiros, à investigação, ao desenvolvimento e à comercialização de medicamentos genéricos, percorrendo, assim, toda a cadeia de valor do medicamento desde a Investigação e Desenvolvimento (ID) até ao mercado (1-3).

Tendo em conta que a missão da empresa é investir para inovar e inovar para internacionalizar (4), o desenvolvimento de novos medicamentos genéricos consiste num dos seus pilares. A Bluepharma subdivide-se em três sectores, designadamente, Desenvolvimento de Produto, Operações e Administração (2).

O desenvolvimento de medicamentos genéricos é um dos grandes pilares da empresa e, por conseguinte, o trabalho no departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico e no departamento de Investigação & Inovação compreende este mesmo objetivo, localizando-se as suas funções a montante na cadeia de valor do medicamento, ou seja no sector de Desenvolvimento do Produto (2,4).

O DAG está subdividido em três setores, os Desenvolvimentos Galénico (DG) e Analítico (DA) e as Estabilidades (EST), cujas principais atividades consistem no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, no desenvolvimento e validação de métodos analíticos, na execução de estudos de transposição de escala e em estudos de estabilidade, e na produção e embalamento de medicamentos experimentais para uso humano (5).

No estágio estive inserida no setor do DA e as minhas atividades foram realizadas, sobretudo, no âmbito da revalidação de métodos analíticos utilizados em análises de rotina de matéria-prima (princípio ativo) e produto final (semi-acabado e acabado).

### 3. Análise SWOT fundamentada

O presente relatório consiste numa avaliação crítica do estágio e da minha prestação, bem como dos conhecimentos e competências que adquiri ou que aprofundei no decorrer do estágio. Para tal, procedi a uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) fundamentada, sendo esta uma ferramenta de gestão, que contempla duas dimensões: a análise interna - pontos fortes e pontos fracos; e a análise externa - oportunidades e ameaças. Na tabela I encontra-se representado um esquema da análise SWOT realizada, que de seguida, será devidamente fundamentada.

Tabela I – Análise SWOT em esquema

<p style="text-align: center;"><b>Pontos Fortes</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Integração na Equipa e Formação Interna;</li><li>•Aquisição de conhecimentos sobre validação, implementação e revalidação de métodos analíticos;</li><li>•Atividades no âmbito da revalidação de métodos:<ul style="list-style-type: none"><li>-Atualização de uma lista de métodos analíticos</li><li>-Elaboração de relatórios de decisão</li><li>-Gestão do ciclo de vida de um método analítico;</li></ul></li><li>•Interação com outros setores;</li><li>•Promoção do sentido crítico;</li><li>•Ganho de autonomia.</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>Pontos Fracos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Componente laboratorial;</li><li>•Duração do estágio.</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Oportunidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Conhecimento do funcionamento do desenvolvimento analítico;</li><li>•Desenvolvimento galénico de formulações sólidas destinadas ao uso oral;</li><li>•Integração de conhecimentos adquiridos no MICF.</li></ul>	<p style="text-align: center;"><b>Ameaças</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica;</li><li>•Referência ao papel do farmacêutico no Desenvolvimento Analítico.</li></ul>

### **3.1 Pontos Fortes**

#### **3.1.1 Integração na Equipe e Formação Interna**

O cumprimento de um plano individual de integração, na primeira semana de estágio, foi essencial para o meu enquadramento na realidade da IF. Este plano consistiu, inicialmente, numa visita às instalações, nomeadamente a todos os departamentos e setores da empresa.

O plano compreendeu ainda, a realização de sessões de formação sobre conceitos fundamentais para a minha integração nas atividades do quotidiano da empresa, entre os quais a sua evolução histórica, a utilização do seu sistema de tecnologias informáticas, o sistema de gestão documental e de gestão de processos, Boas Práticas de Fabrico (cGMP), normas internas sobre Ambiente, Saúde e Segurança no Trabalho e sua aplicação no seio da empresa, sistema de melhoria contínua, sistema de gestão integrado que compreende a Investigação, Desenvolvimento e Inovação, e finalmente, noções básicas de farmacovigilância. Todas estas sessões de formação teóricas contribuíram para o conhecimento do funcionamento desta IF, o que contribuiu para a minha fácil integração.

O estágio destacou-se pela oferta formativa, quer nas primeiras semanas através do plano de integração, quer ao longo do estágio, nomeadamente através de participação em apresentações e ainda, elaboração de apresentações por mim realizadas para os elementos do DAG, com o objetivo de integração nas atividades de revalidação e ainda a longo prazo, com o intuito de criar um sistema eficaz para a gestão do ciclo de vida de um método analítico. É de realçar, ainda, as diversas explicações e partilhas de experiência e de saber dos profissionais, enaltecendo a sua disponibilidade, receptividade e simpatia.

#### **3.1.2 Aquisição de Conhecimentos sobre Validação, Implementação e Revalidação de Métodos Analíticos**

O estudo dos processos de validação, implementação e revalidação de métodos analíticos foi imprescindível para a realização das principais tarefas que me foram propostas. Apesar da noção de validação analítica não me ser desconhecida, no início do estágio tive a oportunidade de estudar este processo com maior detalhe por forma a adquirir novos conhecimentos, relativos aos conceitos de validação, implementação e revalidação de métodos analíticos.

Como resultado dos conhecimentos que adquiri, exponho, a seguir, uma breve descrição sobre estes processos analíticos.

A validação analítica é o processo através do qual se demonstra que as características de desempenho de um método analítico cumprem os requisitos pré-determinados para a finalidade a que se destina e, conseqüentemente, que o método analítico é adequado e permite obter resultados consistentes, fiáveis, seguros e exatos. Assim, numa validação analítica, são avaliadas as características de desempenho do método analítico, designadamente a exatidão, a especificidade, os limites de deteção e quantificação, a linearidade, a gama (intervalo entre a menor e a maior concentração de analito na amostra para o qual o método tem exatidão, precisão e linearidade adequados), a robustez e a precisão do método (repetibilidade, precisão intermédia e reprodutibilidade). O processo de validação analítica aplica-se tanto a métodos qualitativos como a quantitativos, salientando-se os métodos cromatográficos, os espectrofotométricos e os potenciométricos, aos quais se recorre para fazer avaliação de conteúdos, testes de identificação, substâncias relacionadas, análise de dissoluções, entre outros.

Na Bluepharma os métodos analíticos correntemente utilizados poderão ter diferentes origens: são desenvolvidos e validados internamente; são métodos das farmacopeias ou são métodos transferidos de outros laboratórios. A extensão da validação analítica varia em função do tipo de método que se pretende validar, sendo que para os métodos desenvolvidos internamente, pelo DA, a validação será mais completa do que para os métodos desenvolvidos por um cliente e que, portanto, se encontram descritos no “*Common Technical Document*” (CTD) do medicamento ou no “*Drug Master File*” (DMF) de um princípio ativo (*Active Pharmaceutical Ingredient* - API), que por sua vez é mais extensa do que para os métodos analíticos incluídos em monografias oficiais farmacopeicas. Nestas duas últimas situações, considera-se que os métodos foram já validados por uma entidade externa, pelo que, ao invés de se executar uma validação completa, avaliam-se e ajustam-se, se requerido para cumprimento dos critérios de adequabilidade do sistema e segundo os ajustes permitidos nas farmacopeias, apenas algumas características de desempenho, num processo que se designa por Implementação de Metodologia Analítica.

No que respeita à revalidação de um método analítico, trata-se do processo mediante o qual se assegura que o método se mantém adequado para o seu propósito analítico, após ter sido introduzida uma alteração (13). No entanto, uma revalidação apenas é requerida quando se procede a uma alteração que seja crítica, isto é, quando se trate de uma alteração no método ou no produto e quando a alteração esteja fora do âmbito original do método analítico. A extensão da revalidação é definida tendo em conta a alteração introduzida num dado método previamente validado ou implementado, pelo que é avaliada caso a caso.

É de notar que uma revalidação analítica pode ser desencadeada por três motivos: a pedido de autoridades ou de clientes; devido a uma alteração crítica no método; por decisão interna ou aquando da avaliação periódica da performance do método analítico, no sentido da melhoria contínua dos processos da empresa. Neste último caso, pode proceder-se à revalidação de um método analítico quando se verifica um mau desempenho do método, uma tendência nos resultados analíticos devida exclusivamente ao método, ou quando se adapta o método às novas tecnologias disponíveis. Por conseguinte, segundo norma interna da empresa, periodicamente deve proceder-se a uma avaliação da performance do método analítico, de modo a determinar se o método requer ou não uma alteração e, conseqüentemente, uma revalidação, com o objetivo final de melhoria contínua.

### **3.1.3 Atividades no Âmbito da Revalidação de Métodos Analíticos**

Após o estudo dos conceitos de validação, implementação e revalidação de métodos, integrei e apliquei os conhecimentos adquiridos, ao executar tarefas de revalidação de métodos analíticos por decisão interna.

#### **Atualização de uma Lista de Métodos Analíticos**

Primeiramente foi-me proposta a colaboração na atualização de uma lista de métodos analíticos, com o intuito de inferir quantos e quais os métodos, para cada princípio ativo (API) ou produto semi-acabado (PSA), requerem avaliação do seu desempenho.

A lista correspondeu a uma sistematização de todos os métodos de análise, para cada API ou PSA, distinguindo os métodos analíticos validados ou implementados pela empresa dos métodos de farmacopeia, assim como de dados dos seus relatórios de validação ou implementação mais recentes e da data limite em que se deverá proceder à avaliação da performance analítica de cada um deles. Nesse sentido, houve necessidade de consultar uma variedade de documentos, o que me permitiu contactar com vários setores e departamentos, e ainda conhecer o sistema documental da empresa.

Através da análise de uma tabela *pivot*, respeitante a esta lista, é possível determinar quantos e quais os métodos que requerem avaliação do seu desempenho e, possivelmente, revalidação, e respetivas datas limite.

A tabela *pivot* assume enorme importância na revalidação de métodos, por facilitar a identificação dos métodos cujo desempenho será avaliado em cada ano e, ao ditar o número de métodos a avaliar em cada ano, permite uma melhor gestão de recursos para a avaliação do desempenho dos métodos e garantir o cumprimento de normas.

## **Elaboração de Relatórios de Decisão**

Para se proceder à revalidação de um método analítico, é fundamental avaliar o histórico de desempenho do método e conseqüentemente elaborar relatórios de decisão, atividade em que consistiu parte do meu estágio, elaborando os referidos relatórios que posteriormente são revistos pela responsável do sector de Revalidação Analítica. Nestes relatórios é realizada uma compilação de todos os resultados fora da especificação e fora de tendência (OoS e OoT) reportados pelo departamento do Controlo de Qualidade (CQ) e pelo setor das Estabilidades respeitantes à análise de API, PSA ou produto final, e identificam-se aqueles que se devem ao método analítico, e ainda registam-se os problemas associados aos métodos reportados pelos analistas. Com base nesta avaliação do desempenho, o relatório termina com as conclusões e a decisão a tomar, podendo optar-se por manter o método ou por proceder a uma alteração no método e a uma posterior revalidação, caso a alteração introduzida assim o exija.

A elaboração destes relatórios de decisão contribuiu para o conhecimento das dificuldades e erros que podem surgir na execução de um método analítico, e alertar para a importância de que um protocolo analítico deve ser claro, conciso e objetivo, para que todos os analistas procedam de igual forma durante a execução de um método.

## **Gestão de ciclo de vida de um método analítico**

Foi-me proposta a realização de uma apresentação no âmbito das estratégias de gestão do ciclo de vida de um método analítico, que compreendesse as atividades de desenvolvimento até à revalidação de um método analítico. Assim, fazendo um paralelismo entre *Quality by Design (International Conference on Harmonisation-ICH Q8) (7)*, *Quality Risk Management (ICH Q9) (8)*, *Pharmaceutical Quality System (ICH Q10) (9)* apresentei uma estratégia designada *Analytical Quality by Design*, já exposta também em algumas publicações como o *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (6)* e em alguns *Stimuli to the revision process* pertencentes à Farmacopeia Americana (USP) - *Validation and Verification Expert Panel (10,11,12)*.

O referido paralelismo é considerado se partirmos do pressuposto que o procedimento analítico é semelhante a um processo de produção e o valor reportável é equivalente ao produto final de um processo de produção. Assim, aquando do desenvolvimento de um método analítico, é crucial decidir o perfil analítico (nomeadamente, o objetivo do método, precisão, exatidão, a gama, entre outros). A aplicação desta estratégia subdivide-se em três: Desenvolvimento do desenho inicial do método e identificação e compreensão de todas as potenciais variáveis e avaliação da robustez do método, através de

testes de *screening* (*Design of Experiments*) e otimização; Qualificação do desempenho do método, demonstrando que em condições de uso em rotina, o método continua adequado ao uso; Verificação do desempenho do método: monitorização do método em rotina (OoS e OoT), observação das variações e melhoria contínua do método (Revalidação).

Esta estratégia é vantajosa, na medida em que, em primeiro lugar traz uma enorme mais-valia no sentido de se ganhar conhecimento dos métodos desenvolvidos, permitindo diminuir custos do desenvolvimento através do método de *Design of Experiments* possibilitando estabelecer um *Design Space*, a montante. A jusante, permite ter confiança no método analítico e seus resultados, na medida em que o seu desempenho é continuamente avaliado. Comercialmente, permite transmitir uma maior certeza dos resultados ao cliente, e reciprocamente este depositará maior confiança na empresa.

### **3.1.4 Interação com Outros Setores**

A colaboração entre setores é crucial em IF devido à interdependência entre eles e, no decorrer do estágio pude verificar esta cooperação, tendo sido, inclusive, fundamental para a realização de algumas tarefas.

A interação com o departamento do CQ foi determinante para que eu pudesse participar na atualização da lista de métodos analíticos, já que é este o departamento responsável pela implementação dos mesmos e, por isso, foi no CQ que tive acesso a dados referentes a este processo. Esta interação permitiu-me, ainda, adquirir mais conhecimentos relativos às implementações. Ainda, para a avaliação do desempenho dos métodos, foi necessário compilar os resultados OoS, OoT e os problemas na execução de métodos reportados pelos analistas do CQ e do setor das Estabilidades, demonstrando, mais uma vez, a importância da partilha de informação e conhecimento entre setores.

### **3.1.5 Promoção do Sentido Crítico**

O sentido crítico é uma característica fundamental para a atividade de um farmacêutico, e foi fundamental na elaboração de relatórios de decisão, tanto para a avaliação da necessidade de revalidar o método, bem como para a sugestão de introdução de alterações nos métodos analíticos, com base nos problemas reportados pelos analistas, nomeadamente referidos nos relatórios de OoS e OoT e eventualmente atribuíveis ao método. A proposta de melhorias aos métodos requer o conhecimento das técnicas analíticas bem como dos produtos em causa.

### **3.1.6 Ganho de Autonomia**

Previamente à realização das tarefas no âmbito da revalidação de métodos analíticos, a minha orientadora enquadrou-me no tema da revalidação de métodos e explicou-me qual a metodologia a aplicar para executar as tarefas propostas. Após este enquadramento, pesquisei sobre o tema e realizei as atividades com autonomia e com uma atitude proativa, sendo de salientar que me foi esclarecida qualquer dúvida que tenha surgido. A liberdade e confiança que me foram concedidas permitiu-me ganhar confiança, de modo a executar as tarefas com autonomia.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Componente Laboratorial**

Durante a elaboração de relatórios de decisão pude verificar a complexidade inerente à interpretação dos resultados OoS, OoT e dos problemas reportados pelos analistas durante a execução de um método. Assim, e dado que o estágio teve essencialmente um carácter teórico, as minhas interpretações e sugestões para proceder ou não a alterações nos métodos analíticos estiveram limitadas pela minha falta de experiência na execução laboratorial dos mesmos.

### **3.2.2 Duração do Estágio**

A duração do estágio limita a possibilidade de o estagiário integrar mais do que um setor ou departamento da IF de forma proveitosa. Esta possibilidade seria uma vantagem, na medida em que se poderia ganhar mais conhecimento e experiência acerca do papel do farmacêutico nos diversos setores na cadeia de valor do medicamento e, assim, adquirir uma visão mais abrangente da IF e enriquecer ao máximo a formação. Contudo, a duração de 3 meses torna inviável que tal ocorra, pois iria possibilitar um conhecimento apenas superficial desses departamentos, sem se integrar devidamente.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Conhecimento do Funcionamento do Desenvolvimento Analítico**

O estágio realizado no setor do DA permitiu-me ter a oportunidade de conhecer um setor vital para uma IF que centra a sua atividade no desenvolvimento de medicamentos genéricos. Este setor apresenta um papel essencial no desenvolvimento de novos

medicamentos, devido a duas principais atividades: por um lado o desenvolvimento e a subsequente validação de métodos analíticos e, por outro, o apoio ao DG. O DA é responsável por desenvolver métodos analíticos para PSA que estejam a ser desenvolvidos pelo DG e para API cuja monografia oficial seja inexistente. Após validação analítica, os métodos estão aptos a ser executados, em rotina, pelo departamento do CQ e pelo setor das Estabilidades. Além do referido, o DA é responsável pela análise de diversos parâmetros de formulações galénicas que estejam em desenvolvimento, fornecendo os dados que permitem orientar o DG no sentido de desenvolver aquela que será a formulação final mais adequada. O DA realiza, ainda, a avaliação do desempenho dos métodos analíticos, a revalidação de métodos e a realização de investigações do foro analítico com o intuito de solucionar questões ou problemas reportados ou de otimizar métodos.

Apesar do foco do estágio ter sido a realização de atividades no âmbito da revalidação, a minha presença diária no DA e a presença nas reuniões semanais do departamento foi fundamental para uma melhor compreensão do funcionamento do setor.

### **3.3.2 Desenvolvimento galénico de formulações sólidas destinadas ao uso oral**

No estágio tive, ainda, a oportunidade de participar numa atividade que não se encontra no domínio do DA, nomeadamente a preparação de formulações sólidas destinadas ao uso oral, designadamente comprimidos revestidos por película, atividade da responsabilidade do setor de desenvolvimento galénico.

As formulações foram preparadas com o objetivo de estudar a composição mais adequada, variando apenas a quantidade de excipiente em cada *trial* galénico. O estudo realizou-se no laboratório de formulações. Inicialmente procedeu-se à pesagem, seguida de tamisação, mistura, granulação por via húmida e finalmente, a secagem. As seguintes tarefas (compressão e revestimento), por incompatibilidades com o plano de estágio, não me foram possíveis acompanhar.

### **3.3.3 Integração de Conhecimentos Adquiridos no MICF**

Durante o estágio foi possível integrar alguns conhecimentos adquiridos no MICF e consolidá-los. Relativamente à validação de métodos analíticos, considero que a unidade curricular de Bromatologia e Análises Bromatológicas facultou os conceitos teóricos básicos para compreender mais facilmente este processo. Durante o estágio tive a oportunidade de estudar com maior detalhe o processo de validação, assim como os processos de implementação e revalidação de métodos.

Ainda, durante a atualização da lista de métodos analíticos, contactei com um grande número de protocolos analíticos onde se descrevem várias metodologias analíticas, o que me permitiu relembrar conhecimentos abordados em diversas unidades curriculares, nomeadamente nas unidades curriculares de Métodos Instrumentais de Análise I e II.

Para a fase de compilação dos OoS e OoT reportados bem como, das causas a eles atribuídas, na avaliação do desempenho dos métodos, considero que a unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade foi relevante, na medida em que já tinha conhecimento acerca dos conceitos de resultado OoS e OoT e ainda, de procedimentos de investigação para apurar as causas destes resultados.

As unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica foram também úteis na preparação das formulações sólidas orais, assim como para mais facilmente entender a função de cada componente na formulação.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1 Não reconhecimento de estágio curricular em Indústria Farmacêutica**

Considerando que a IF constitui uma das saídas profissionais dos estudantes do MICF em várias áreas, seria de todo importante que estes estágios, para além de integrarem uma das alternativas como local de realização de estágio curricular dos estudantes do MICF, passassem a ser reconhecidos.

#### **3.4.2 Pouca referência ao papel do farmacêutico no Desenvolvimento Analítico**

Em diversas unidades curriculares do MICF foi abordado o papel do farmacêutico de indústria. Contudo, seria útil que, ao longo do MICF, se aprofundasse um pouco mais o papel do farmacêutico na área do DA, pois esta é uma saída profissional em IF à qual não tem sido dado tanto ênfase e o farmacêutico é um profissional com conhecimento multidisciplinar de grande importância nestas atividades pois conjuga conhecimentos galénicos, químicos, bioquímicos e analíticos fundamentais no desenvolvimento de um método. Assim, considero que, aquando da exposição e da realização de técnicas analíticas durante o MICF, seria vantajoso os alunos serem mais sensibilizados para a sua importância quanto à perspetiva profissional, nomeadamente através da demonstração da sua aplicabilidade em áreas como o desenvolvimento e validação de métodos analíticos, e não somente a execução do método.

#### **4. Conclusão**

Como o farmacêutico é o especialista do medicamento, a sua intervenção pode concretizar-se em qualquer uma das etapas do ciclo do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento, até à produção, comercialização e gestão do seu ciclo de vida.

O estágio em IF constituiu uma oportunidade para conhecer o quotidiano desta área profissional e, de um modo particular, para experienciar o setor do DA, setor imprescindível para uma indústria que aposte na investigação e desenvolvimento, algo que é uma vantagem competitiva e inovadora no panorama atual da IF.

Para além de ter integrado e consolidado conhecimentos teóricos e teórico-práticos adquiridos no MICF, o estágio permitiu-me adquirir competências pessoais, bem como de novos conhecimentos, tendo culminado no meu enriquecimento pessoal e do meu futuro profissional. Contudo, pude também perceber que os conhecimentos de formação académica são insuficientes, sendo importante uma formação contínua para um bom desempenho enquanto profissional.

O estágio constituiu uma oportunidade única no meu percurso académico, e uma vantagem competitiva na entrada no mercado de trabalho. Contribuiu, ainda, para a minha crescente evolução como Farmacêutica.

Para finalizar, não posso deixar de agradecer novamente à Bluepharma, em particular à equipa que integrei, por todo o acompanhamento prestado e transmissão de conhecimentos e experiências, contribuindo assim na minha formação e desenvolvimento pessoal e profissional.

## 5. Referências Bibliográficas

- (1) BLUEPHARMA – **About**. [Acedido a 23 março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
- (2) BLUEPHARMA - **Bluepharma Group**. [Acedido a 23 março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/bluepharmagroup.php>
- (3) BLUEPHARMA – **Innovation**. [Acedido a 27 março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/>
- (4) BLUEPHARMA – **Mission**. [Acedido a 23 março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php>
- (5) BLUEPHARMA – **Development**. [Acedido a 27 março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/development.php>
- (6) PARR, M., SCHMIDT, A., *Life cycle management of analytical methods, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 147(2018) 506-517.
- (7) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Q8: Pharmaceutical Development**., Geneva, August 2009. [Acedido a 27 março 2018]. Disponível na Internet: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf)
- (8) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Q9: Quality Risk Management**, Geneva, November 2005. [Acedido a 27 março 2018]. Disponível na Internet: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)
- (9) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Q10: Pharmaceutical Quality System**, Geneva, June 2008. [Acedido a 27 março 2018]. Disponível na Internet: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)
- (10) B. Kimber L. et al, Stimuli to the revision process: Analytical Target Profile: Structure and Application Throughout the Analytical Lifecycle, USP Validation and Verification Expert Panel.
- (11) M. Gregory P et al, Stimuli to the revision process: Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification, USP Validation and Verification Expert Panel.

(12) K. Elisabeth et al, Stimuli to the revision process: Analytical Control Strategy, USP Validation and Verification Expert Panel.

(13) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics**. Silver Spring, 2015. [Acedido a 30 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm386366.pdf>

# **Parte III**

## **Monografia**

**Comprimidos orodispersíveis:**

**Enquadramento regulamentar de acordo com  
EMA *versus* FDA**

## Resumo

As formas farmacêuticas orodispersíveis são uma forma farmacêutica relativamente recente no mercado farmacêutico. Contudo pelas vantagens terapêuticas que apresentam, nomeadamente na eliminação de alguns problemas de adesão à terapêutica e maximização do potencial terapêutico em diversos nichos de mercado, nomeadamente na população pediátrica e geriátrica, a investigação pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento destas formas farmacêuticas é crescente.

Para a colocação no mercado de medicamentos, estes tem que cumprir os requisitos regulamentares de acordo com a legislação farmacêutica vigente regulamentada pelas autoridades competentes. Assim, serão apresentadas e discutidas as vias regulamentares para a obtenção de uma autorização de introdução no mercado nos Estados Unidos da América e na União Europeia.

Considerando que a Indústria Farmacêutica tem uma elevada presença nos Estados Unidos da América e na União Europeia e o mercado farmacêutico é um mercado global, e atendendo ao objetivo de obtenção de uma autorização de introdução no mercado tanto num mercado como noutro, é de extrema importância harmonizar os aspetos regulamentares subjacentes à colocação no mercado de comprimidos orodispersíveis.

Esta harmonização permitirá facilitar o trabalho pelos requerentes de autorização de introdução no mercado e diminuir os custos associados ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica, simplificando o papel da indústria farmacêutica na criação de valor de toda a cadeia do medicamento, modificando e atualizando o estado de arte da indústria farmacêutica. Ou seja, é fundamental a harmonização dos procedimentos para obtenção de uma autorização de introdução no mercado, para que as formas farmacêuticas desenvolvidas satisfaçam as mesmas especificações em diferentes mercados.

Ainda, se procura perceber quais as questões regulamentares subjacentes às mesmas, e quais as oportunidades que estas podem oferecer.

**Palavras-chave:** comprimidos orodispersíveis, requisitos regulamentares, bioequivalência indústria farmacêutica, biodisponibilidade.

## **Abstract**

Orodispersible dosage forms are a relatively recent form in the pharmaceutical market. However, due to their therapeutic advantages such as the elimination of some problems of adherence to therapy and maximization of therapeutic potential in various market niches, in particular the pediatric and geriatric population, the pharmaceutical industry's research for the development of these particular forms is increasing.

In order to be placed on the market these medicinal products have to meet the regulatory requirements in accordance with the current pharmaceutical legislation regulated by the competent authorities. Thus, the regulatory procedures for obtaining a marketing authorization in the United States of America and in the European Union will be presented and discussed.

Considering that the Pharmaceutical Industry has a high presence in the United States of America and the European Union, the fact that the pharmaceutical market is a global one, and given the objective of obtaining a marketing authorization for both those markets, it is highly important to harmonize the regulatory aspects underlying the placing on the market of orodispersible tablets.

This harmonization will facilitate the work of marketing authorization applicants and reduce the costs associated with the development of a pharmaceutical form by simplifying the role of the pharmaceutical industry in creating value for the whole drug chain, modifying and updating the state of the art of the pharmaceutical industry. In other words, harmonizing the procedures in order to obtain a marketing authorization is therefore essential so that the developed dosage forms can meet the same specifications in different markets.

Moreover, it seeks to understand what regulatory issues lie behind them, and which opportunities they can offer.

**Key-words:** orodispersible tablets, pharmaceutical industry, regulatory requirements, bioavailability, bioequivalence.

## Lista de Abreviaturas

**AC** - Autoridades competentes

**AIM** - Autorização de Introdução no Mercado

**ANDA** - *Abbreviated New Drug Applications* / Submissão de Pedidos Resumidos de Novos Medicamentos

**API** - *Active Pharmaceutical Ingredient* / Princípio Ativo

**AUC<sub>0-t</sub>** - Área sob a curva (concentração plasmática *versus* tempo) desde a administração até ao último tempo observado

**AUC<sub>0-72h</sub>** - Área sob a curva (concentração plasmática *versus* tempo) desde a administração até às 72 horas

**BA** - *Bioavailability* / Biodisponibilidade

**BCS** - *Biopharmaceutics Classification System* / Sistema de Classificação Biofarmacêutico

**BE** - Bioequivalência

**CE** - Comissão Europeia

**CHMP** - *Committee for Medicinal Products for Human Use*

**C<sub>max</sub>** - Concentração plasmática máxima

**CTD** - *Common Technical Document* / Documento Técnico Comum

**EEE** - Espaço Económico Europeu

**EM** - Estados Membros

**EMA** - *European Medicines Agency* / Agência Europeia do Medicamento

**EUA** - Estados Unidos da América

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**FF** - Forma Farmacêutica

**IF** - Indústria Farmacêutica

**MG** - Medicamento Genérico

**MI** - Medicamento Inovador

**MR** - Medicamento de Referência

**NDA** - *New Drug Applications* / Submissão de Pedidos de Novos Medicamentos

**ODT** - *Orodispersible tablets* / Comprimidos Orodispersíveis

**t<sub>max</sub>** - Tempo ao qual a concentração máxima é atingida

**t<sub>1/2</sub>** - Tempo de semi-vida

**TP** - *Test Product* / Produto teste

**UE** - União Europeia

**USP** - *United States Pharmacopoeia* / Farmacopeia Americana

## I. Introdução

“Medicamento», toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”, (Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto) (1).

A Indústria Farmacêutica (IF) corresponde a um setor com um elevado nível de regulamentação no panorama atual. Esta necessidade de imposição de requisitos para a colocação de medicamentos no mercado é resultado da evolução científico-tecnológica, assim como dos acontecimentos trágicos marcados na história da utilização de medicamentos. Por conseguinte, a avaliação da qualidade, segurança e eficácia é um trinómio fundamental no processo de registo de medicamentos por forma a garantir o uso correto do medicamento e salvaguardar a saúde pública.

Apesar da maior exigência regulamentar na IF, continua a ser objetivo desta dar resposta à crescente necessidade de melhorar ou preencher lacunas na área farmacêutica. Maximizar o potencial terapêutico de determinados princípios ativos (API) e melhorar a adesão à terapêutica por parte dos doentes é também um desafio da IF. O investimento da IF não só em novos API, mas também no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (FF), como as formas farmacêuticas orodispersíveis, consiste numa estratégia que permite eliminar alguns problemas de adesão à terapêutica e maximizar o potencial terapêutico.

As FF líquidas (xaropes, suspensões e soluções) podem ser facilmente engolidas e, na maioria dos casos garantem uma maior biodisponibilidade (BA), contudo a precisão da dose é limitada. Para ultrapassar esta limitação surgiram as saquetas de dose única, contendo uma dose definida de pó, grânulos ou comprimidos efervescentes, sendo necessário a sua dissolução ou dispersão em água, no entanto exigem a ingestão de quantidades apreciáveis de líquidos. A presença dos comprimidos e cápsulas no mercado atual é dominante, dada a sua precisão de dose e a sua viabilidade económica de produção, contudo, apresentam inúmeros problemas de deglutição e asfixia, não sendo aceites por um número crescente de doentes, causando problemas de adesão à terapêutica (2). Grupos de pessoas onde este facto é relevante são as crianças, idosos, doentes com disfagia (dificuldade em engolir) (2), doentes com desordens neurológicas, doentes não colaborantes e ainda, doentes com dieta baseada na baixa ingestão de líquidos (insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo) (3).

Os comprimidos orodispersíveis (ODT), um exemplo de uma FF orodispersível tem inúmeras vantagens ao eliminar os problemas de deglutição ao mesmo tempo que tem uma precisão de dose adequada e, ainda, dispensam a ingestão de líquidos ou necessidade de mastigar. Estes são definidos como uma FF destinada a ser colocada na boca, onde o API se liberta rapidamente em contacto com a saliva, produzindo uma suspensão ou solução na saliva, devido à desintegração rápida da FF (4,12).

Atendendo às propriedades físico-químicas do API, nomeadamente a solubilidade na cavidade oral, este pode ser facilmente absorvido a partir da boca, faringe e esófago (via pré-gástrica), permitindo um início de ação mais rápido do que as FF convencionais de libertação imediata. Ainda, se o API for absorvido maioritariamente pela via pré-gástrica, o efeito de primeira passagem hepática é diminuído e, por conseguinte, os efeitos adversos diminuídos (4). Contudo, é de notar que o API pode ser insolúvel nos fluidos das cavidades da via pré-gástrica e só se dissolve no trato gastrointestinal, estando depois disponível para absorção.

Para a colocação no mercado de medicamentos estes tem que cumprir os requisitos regulamentares de acordo com a legislação farmacêutica vigente. Assim, serão apresentadas e discutidas as vias regulamentares para a obtenção de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na União Europeia (EU) e nos Estados Unidos da América (EUA). Ainda, se procura perceber quais as questões regulamentares subjacentes às mesmas, e quais as oportunidades que estas podem oferecer.

## **2. Legislação farmacêutica – Breve Contextualização**

### **2.1 Legislação Farmacêutica nos Estados Unidos da América**

As leis nos EUA são organizadas por assunto no Código dos EUA. O *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)* é parte integrante do Código e pode ser localizado no capítulo 9 do título 21 (5).

A primeira lei federal relativa a medicamentos, alimentos e bebidas foi implementada em 1906, aquando de ocorrências de casos resultantes de exposições nocivas a medicamentos. Esta lei apenas requeria a avaliação da pureza e dosagem dos medicamentos, contudo em 1938 foi substituída. A partir de 1938 os fabricantes passaram a ter que submeter um pedido de registo à *Food and Drug Administration (FDA)*, previamente à colocação do medicamento no mercado, tendo que demonstrar que o mesmo era seguro. Na sequência do aparecimento de casos de malformações congénitas resultantes da administração de talidomida a grávidas em 1962, foram aprovadas emendas ao *FD&C Act*. Estas emendas previam que também a eficácia dos medicamentos passasse a ser demonstrada através de estudos bem controlados, antes da sua colocação no mercado (6).

Ainda, após estas emendas, a FDA aprovou medicamentos, sem requerer novos dados que demonstrassem a eficácia e segurança, sendo apenas necessário que o fabricante demonstrasse que o seu produto era um duplicado de um medicamento já aprovado pela FDA. Estes medicamentos foram os primeiros medicamentos genéricos (MG) a serem aprovados por uma entidade regulamentar (6).

Em 1984, surgiu uma nova alteração ao *FD&C Act*, através da criação do *Drug Competition and Patent Restoration Act*, que formalizaram a política “*NDA paper*” e definiram duas novas vias regulamentares para a submissão de pedidos de aprovação de medicamentos – *Abbreviated New Drug Applications (ANDA)* e *New Drug Applications (NDA)*, submetidas sob a secção 505(j) e 505(b)(2) do *FD&C Act*, respetivamente. Esta emenda estabelece procedimentos para a aprovação de MG, tornando disponível medicamentos a um baixo preço em relação ao medicamento de referência (MR) (7).

### **2.2. Legislação Farmacêutica na Europa**

A primeira legislação criada com o intuito de regulamentar a introdução e utilização de medicamentos na UE surgiu, também, no decorrer dos acontecimentos devidos à exposição nociva à talidomida, em 1962 (8). Por este motivo, em 1965, através da criação e implementação da Diretiva 65/65/EEC, todos os medicamentos necessitavam de uma AIM

para serem introduzidos na UE. Uma AIM é concedida pelas autoridades competentes (AC) de um dos seus Estados Membros (EM), antes de serem comercializadas no espaço económico europeu (EEE) (9). Desde então tem sido desenvolvidas novas diretivas (nomeadamente a diretiva 75/319/CEE), entidades e procedimentos, com o objetivo de harmonizar os procedimentos dentro da UE de forma a criar um “mercado comum” para os medicamentos no EEE (10).

Em 1993, foi instituída a Agência Europeia do Medicamento (EMA) (designação posterior designação à designação de Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos) pela Diretiva EEC/2309/93 (10). Esta agência tem como missão proteger a saúde pública, bem como, uniformizar os procedimentos entre as diferentes AC dos EM na UE (11).

A EMA contrariamente à FDA, não é responsável pela aprovação de todos os pedidos submetidos na UE para a obtenção de uma AIM. Na UE estes pedidos podem ser aprovados não só pela EMA, como também pela Comissão Europeia (CE) e pelas diferentes AC dos diferentes EM (11).

### **3. Comprimidos Orodispersíveis nos EUA**

#### **3.1 Definição**

Nos EUA a designação mais aproximada para ODT é comprimido de desintegração oral (*Orally disintegrating tablet*). De acordo com a *United States Pharmacopoeia* (USP) estes são definidos como preparações destinadas a desintegrar rapidamente dentro da boca para formar uma dispersão antes do doente engolir, sendo o API destinado a ser dissolvido e absorvido no trato gastrointestinal (13).

Contudo as *guidelines* da FDA definem ODT como preparações sólidas orais que desintegram rapidamente na cavidade oral, e baseando-se no ensaio de desintegração ou alternativo da USP definem ainda, que o tempo de desintegração *in vitro* é igual ou inferior a 30 segundos. Esta proposta adicional para a definição é devida ao raciocínio lógico acerca do produto e à experiência da FDA, nomeadamente as recentes submissões de pedidos de aprovação, revisão da literatura e informação sobre os estudos laboratoriais, que na maioria indicava um tempo de desintegração inferior a 30 segundos (14).

#### **3.2. Vias regulamentares que permitem a submissão de pedidos para obtenção de uma AIM**

Nos EUA, um requerente pode submeter um pedido de aprovação de um medicamento à FDA por uma das três vias regulamentares seguidamente apresentadas (15).

1. “*Stand-alone NDA*” submetidos sob a secção 505(b)(1) – o requerente tem que apresentar à FDA relatórios completos dos ensaios de segurança e eficácia efetuados, por forma a demonstrar que o medicamento é seguro e efetivo na indicação e modo de utilização proposto (7).

2. ANDA submetidos sob a secção 505(j) – o requerente tem que apresentar informação que demonstre que o produto é bioequivalente ao MR utilizado nos ensaios de bioequivalência (BE). Dispensa a apresentação de novos dados clínicos e não clínicos relativos à segurança e eficácia (7).

3. NDA submetidos sob a secção 505(b)(2) – o requerente tem que apresentar alguns relatórios referentes a estudos de segurança e eficácia, contudo parte da documentação requerida é respeitante a ensaios não realizados pelo requerente (7). A documentação é baseada em literatura publicada ou conclusões da FDA sobre a efetividade e segurança de um medicamento já aprovado e a informação específica é referente a ensaios clínicos ou

estudos em animais (15). De notar que o requerente não tem direito de referência por parte de quem realizou/ para quem foram realizados esses ensaios (16).

### **3.3. Estratégia do pedido de submissão de acordo com o ODT**

Todo o medicamento pode entrar no mercado como um “*stand-alone NDA*”, contudo requer à IF um elevado investimento financeiro, do ponto de vista regulamentar pela exigência de realização de ensaios clínicos e não clínicos completos. Assim os processos regulamentares resumidos para a aprovação de medicamentos permitem diminuir os custos para a sua colocação no mercado e, ainda, permitem agilizar o processo, pois dispensam a repetição/duplicação de ensaios clínicos extensivos (15).

Para colocar um medicamento no mercado é portanto preferencial submeter um pedido resumido pelas questões já referidas. Assim, um ODT também pode seguir esta via regulamentar se tiver as condições para tal, designadamente o mesmo API e indicação terapêutica que o MR, sendo este por exemplo, uma FF convencional de libertação imediata de administração oral (15). Recorre-se a FF convencionais de libertação imediata destinadas à administração oral pois os ODT são uma FF relativamente nova no mercado, de forma que ainda não existem ODT disponíveis para serem usados como MR (4,30).

A legislação nos EUA contempla duas vias regulamentares para submeter um processo resumido (15). Atendendo às especificidades dos ODT (comprimidos que desintegram na cavidade oral em menos de 30 segundos (14)) e às características físico-químicas do API, este pode ser absorvido na via pré-gástrica ou no trato gastrointestinal (4). Segundo o local de absorção do API formulado sob a FF de um ODT e as características físico-químicas do API, este pode ser submetido a estudos de Bioequivalência (BE). Se ODT e o MR forem considerados bioequivalentes, pode ser submetido para aprovação do ODT um pedido resumido sob a secção 505(j) (15).

Contudo, se o MR e o ODT não forem bioequivalentes, se nas condições aplicáveis (ver Anexo I), o pedido de aprovação do ODT poderá ser submetido sob a secção 505(b) (2), podendo ser necessário a apresentação de estudos adicionais de eficácia e segurança (7,15).

### **3.3.1. Ensaios de Biodisponibilidade de forma a estabelecer Bioequivalência entre ODT e MR**

Os estudos de BE são exigidos pela FDA aquando da submissão de um pedido de obtenção de uma AIM para um ODT sob a secção 505(j), contudo também poderão ser apresentadas para a submissão de um pedido sob a secção 505(b)(2) (7).

A BA pode ser definida como a taxa e a extensão de absorção do API, bem como a sua disponibilidade no local de ação, para medicamentos que são destinados a ser absorvidos para a corrente sanguínea. Desta forma, estabelece-se a BE entre um ODT (destinado a ser absorvido pela corrente sanguínea) e um MR, demonstrando-se que não existe uma diferença significativa na taxa e extensão de absorção, quando administrados na mesma dose molar de API e semelhantes condições experimentais, tanto em administração única como em administrações múltiplas (17).

A FDA recomenda diversas estratégias de acordo com as características físico-químicas do API, local de absorção do fármaco e FF em questão. De seguida são expostas as estratégias recomendadas para um estudo de BE entre um ODT e uma FF convencional destinada a administração oral, como são exemplo os comprimidos ou cápsulas duras.

#### **3.3.1.1 Estudos de Bioequivalência**

##### **3.3.1.1.1 Definição do protocolo de um Estudo de Bioequivalência**

Demonstrar que dois produtos são bioequivalentes é importante, na medida que diferenças no perfil da concentração sistémica entre o produto teste (TP) e o MR podem implicar que o TP pode não produzir a mesma resposta clínica que o MR (18).

Segundo a FDA, um requerente deve usar a abordagem mais exata, sensível e reproduzível para demonstrar BE. Para estabelecer BE podem ser usados métodos *in vivo* e *in vitro*. Na generalidade a ordem de preferência é por ordem decrescente: métodos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, clínicos e estudos *in vitro*. Nos métodos farmacocinéticos para estabelecimento de BE é necessário recolher amostras fisiológicas, como o sangue, plasma, soro de forma a indicar a libertação do API para a circulação sistémica. Após análise das amostras determinam-se *endpoints* farmacocinéticos como a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva (AUC) que refletem a taxa e extensão de absorção, respetivamente. O tempo ao qual a concentração máxima é atingida ( $t_{max}$ ) também pode fornecer informações importantes acerca de quanto tempo demora a

surtir efeito o medicamento. Para FF de libertação imediata a BE pode ser geralmente demonstrada pela  $C_{max}$  e pela AUC (31).

A FDA recomenda que para uma FF cujo API seja destinado a ser libertado para a corrente sistêmica sejam realizados estudos de cruzamento (*crossover*), de dose única, dois tratamentos, dois períodos e duas sequências usando voluntários saudáveis. Neste *design*, cada voluntário deve receber o tratamento (MR e TP) numa ordem aleatória. Ainda, sugere que para produtos de libertação imediata, como sejam os ODT, a realização de dois estudos: (1) de dose única e em jejum comparando a dosagem mais elevada do TP e do MR; (2) de dose única, após ingestão de alimentos, comparando também a dosagem mais elevada do TP e do MR. Isto porque a coadministração de um medicamento oral e alimentos pode influenciar os estudos de BE. Assim, quando um medicamento tem indicação para ser administrado em jejum, num estudo de BE *in vivo* para um medicamento de libertação imediata também é recomendado realizar o estudo após ingestão de alimentos, à exceção de quando os alimentos interferem com a BA do API (dados da literatura). Ainda, quando um medicamento tem indicação para ser administrado apenas com alimentos, também é recomendado realizar estudos em jejum e após ingestão de alimentos, à exceção de poderem ocorrer efeitos adversos sérios quando o medicamento é administrado em jejum. Durante a realização dos estudos de BE são recomendadas diversas abordagens por forma a padronizar as condições de realização dos ensaios (ver Anexo 3) (31).

Um estudo de BE *in vivo* pode ser realizado a uma dosagem que não a dosagem mais elevada por razões de segurança, desde que sejam cumpridas as seguintes condições: (i) cinética de eliminação linear ao longo da margem terapêutica recomendada; (ii) as dosagens mais elevadas do TP e do MR são proporcionalmente semelhantes às correspondentes dosagens mais baixas; (iii) a comparação dos perfis de dissolução para a dosagem mais elevada do TP e do MR é aceitável (31).

O requerente pode dispensar (*waived*) a realização de estudos de BE *in vivo* para uma ou mais dosagens se tiver estabelecido BE entre o MR e o TP a uma determinada dosagem, se te tiver perfis de dissolução aceitáveis para todas as dosagens e se a proporção dos excipientes da formulação for semelhante em todas as dosagens (31).

Ainda para API muito solúveis, permeáveis, que dissolvem rapidamente, que são administrados oralmente e a sua libertação é imediata, dados *in vitro* podem ser aceitáveis para demonstrar BE. Esta dispensa de realização de estudos de BE *in vivo* é baseada no sistema de classificação biofarmacêutica – *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) e será abordado e fundamentado seguidamente (31).

### 3.3.1.1.2 Características físico-químicas que permitem dispensar os estudos de bioequivalência (*BCS-based on Biowaivers*)

A BCS é um sistema para classificar as substâncias quanto à solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal (ver Anexo 2). A solubilidade, permeabilidade (BCS) e a rapidez de dissolução são os três maiores fatores que influenciam a taxa e extensão de absorção de API a partir de uma FF (19).

As diferenças observadas *in vivo* na taxa e extensão de absorção de um API a partir de duas FF sólidas equivalentes destinadas à administração oral podem ser devidas a diferenças na dissolução do API *in vivo*. Quando a dissolução *in vivo* de uma FF sólida de libertação imediata destinada à administração oral é rápida ou muito rápida em relação ao esvaziamento gástrico, e o API é muito solúvel, a taxa e a extensão de absorção do API é muito improvável de ser dependente da dissolução e / ou do tempo de trânsito gastrointestinal. Assim, a demonstração *in vivo* de BA e BE pode ser desnecessária para API de classe BCS I e III (ver Anexo 2), desde que os excipientes não interfiram significativamente com a absorção do API. Por conseguinte, esta abordagem pode ser utilizada pelo requerente para dispensar a realização de estudos *in vivo* de BE para FF sólidas de libertação imediata destinadas à administração oral – *Biowaivers based on BCS*. Esta abordagem apenas é aplicável ao TP em que o API é absorvido a nível gastrointestinal, excluem-se os API que são absorvidos na cavidade oral e, ainda os API com margem terapêutica estreita (19).

Para API de classe BCS I é necessário demonstrar que o API é muito solúvel, muito permeável, que o TP e o MR se dissolvem rapidamente e, ainda que o TP não contém nenhum excipiente que afeta a taxa e extensão de absorção do API (19).

Para API de classe BCS III é necessário demonstrar que o API é muito solúvel, o TP e o MR se dissolvem rapidamente e, ainda que a formulação do TP é qualitativamente igual e quantitativamente semelhante ao MR (19).

O requerente quando justifica um *Biowaiver* para um API de classe BCS I deve ter em consideração que os excipientes podem afetar a absorção do API. Usando excipientes que fazem parte das FF sólidas de libertação imediata destinadas à administração oral já aprovadas pela FDA à partida não afetará a absorção. Assim, para suportar a justificação, a quantidade de excipientes deve ser consistente com a função pretendida e quando novos excipientes ou quantidades atípicas são usadas deve ser fornecida informação adicional (19).

Relativamente à justificação de um *Biowaiver* para um API de classe BCS III, os excipientes do TP e do MR devem ser iguais qualitativamente e semelhantes

quantitativamente, isto porque os excipientes podem ter um grande impacto na absorção de API pouco permeáveis (19).

Para o TP para o qual se pretende substituir os estudos de BE *in vivo* por estudos *in vitro*, por exemplo por estudos dissolução / libertação do API, baseando-se numa abordagem BCS – *based on Biowaivers* para API de classe BCS I e III, é necessário apresentar documentação relativa à solubilidade, permeabilidade e dissolução. Relativamente à documentação que suporta a solubilidade é necessária descrição dos métodos analíticos, informação sobre a estrutura química, peso molecular, natureza do API (ácido, base, anfotérico ou neutro) e constantes de dissociação, resultados das análises (tabela que resume o pH da solução, solubilidade do API, volume de meio necessário para dissolver a dosagem mais elevada) e, ainda uma representação gráfica da solubilidade *versus* pH. A documentação respeitante à permeabilidade consiste na descrição dos métodos, lista dos modelos selecionadas com dados sobre a extensão de absorção do API em humanos, uma representação gráfica da extensão de absorção em função da permeabilidade, entre outros. Em relação aos dados que suportam a dissolução rápida ou muito rápida, é necessário apresentar uma descrição dos métodos, uma descrição do TP de libertação imediata e dados de dissolução obtidos com doze unidades individuais do TP e do MR. A informação adicional a apresentar é relativa ao processo de fabrico, lista, quantidade e função dos excipientes usados. De notar que para os API de classe BCS III é necessário apresentar uma comparação quantitativa dos excipientes entre o MR e o TP (19).

### **3.4 Considerações finais sobre a estratégia de submissão de um pedido AIM para um ODT**

Um ODT é uma FF que desagrega rapidamente na boca. Assim a colocação na boca e o tempo de contacto podem ser aspetos críticos em casos em que o API é também dissolvido na boca e pode ser absorvido através da mucosa bucal. Contudo, se o API não se dissolve e for absorvido na cavidade oral, a absorção através do trato gastrointestinal também pode ocorrer.

Se o API for absorvido para a circulação sistémica na cavidade oral, o ODT pode para obtenção de AIM ser submetido sob a secção (b)(2), dado que não é bioequivalente (ver Anexo I) a nenhuma FF convencional existente no mercado pois o local de absorção de API é na cavidade oral e nas FF convencionais é no trato gastrointestinal (15,18).

Se for demonstrado que o API não é absorvido na cavidade oral, mas sim absorvido no trato gastrointestinal, o produto pode ser considerado para um estudo de BE. Se forem

bioequivalentes, pode ser submetido sob a secção 505(j). Se o API for da classe BCS I ou III pode ser considerada a dispensa de realização de estudos de BE *in vivo*, segundo a abordagem *BCS-based on biowaiver*. Contudo, se o API for de classe BCS II ou IV, os estudos de BE devem ser realizados em ensaios clínicos em humanos (7,31).

### **3.5 Product-specific bioequivalence guidance: Olanzapina (5,10,15,20 mg)**

A olanzapina tem como indicações terapêuticas o tratamento da esquizofrenia em adultos, sendo eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento. A olanzapina esta também indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave em adultos (29).

Para o estudo de BE para um medicamento cujo API é a olanzapina, a FF um ODT e a via de administração é oral a FDA recomenda dois estudos. O *design* de ambos os estudos consiste em uma única dose, dois tratamentos e *crossover in vivo* durante dois períodos; usando a dosagem mais baixa (5 mg); os voluntários são indivíduos do sexo masculino e feminino saudáveis. A FDA salienta que por razões de segurança os estudos deverão ser realizados usando a dose mais baixa. A única diferença no estudo é o estado de ingestão de alimentos: em jejum e após administração de alimentos (25).

A quantificação do analito será realizada através da determinação das concentrações plasmáticas de olanzapina (25).

É requerida a dispensa da realização de testes *in vivo* para as dosagens 10 mg, 15 mg e 20 mg baseada nos estudos de BE aceitáveis para a dosagem de 5 mg, na semelhança quantitativa proporcional das formulações em todas as dosagens e, ainda nos dados aceitáveis dos testes de dissolução *in vitro* para todas as dosagens (25).

## **4. Comprimidos Orodispersíveis na UE**

### **4.1. Definição de Comprimidos Orodispersíveis**

Segundo a Ph. Eur. 9.1, ODT são comprimidos não revestidos destinados a serem colocados na boca, onde dispersam rapidamente, antes de serem engolidos. O tempo de desintegração indicado para o ensaio de desintegração desta forma farmacêutica é inferior a 3 minutos (32).

### **4.2. Vias regulamentares que permitem a submissão de pedidos para obtenção de uma AIM**

Na Europa, contrariamente ao que sucede nos EUA, pelo facto de não ser a EMA a avaliar todos os pedidos de obtenção de AIM, existem duas classificações dos registos realizados: quanto ao procedimento e quanto ao tipo de registo de medicamento.

Existem quatro tipos de procedimentos diferentes: procedimento centralizado, descentralizado, nacional e de reconhecimento mútuo (10).

Quanto ao tipo de registo podem ser classificados em duas categorias: o registo completo e o registo resumido. Os registos completos devem ser de acordo com o artigo 8 da diretiva 2001/83/EC e no seu *Common Technical Document (CTD)* devem incluir informação completa relativa à qualidade química, farmacêutica e biológica do medicamento (módulo 3 do CTD), aos ensaios pré-clínicos relativos aos testes toxicológicos e farmacológicos do API e do produto acabado (módulo 4 do CTD) e aos ensaios clínicos (módulo 5 do CTD) (21). Contudo, para registos resumidos, estabelecidos no artigo 10 da diretiva 2001/83/EC, o requerente pode não necessitar de fornecer os resultados (ou fornecer apenas em parte) de ensaios clínicos ou pré-clínicos, sob determinados requisitos (10).

### **4.3. Estratégia do pedido de submissão de acordo com o ODT**

Um medicamento para entrar no mercado como um MI, requer à IF um elevado investimento financeiro, do ponto de vista regulamentar pela exigência de realização de ensaios clínicos e não clínicos completos para submissão de um pedido completo de aprovação de AIM. Assim os processos regulamentares resumidos para a aprovação de medicamentos permitem diminuir os custos para a sua colocação no mercado e, ainda, permitem agilizar o processo, pois dispensam a repetição/duplicação de ensaios clínicos extensivos, como já referido.

Para colocar um medicamento no mercado é portanto preferencial submeter um pedido resumido pelas questões já referidas. Assim, um ODT, também pode seguir esta via regulamentar se cumprir os requisitos para submissão como genérico. Segundo o artigo 10(2)b da Diretiva 2001/83/EC um MG é um medicamento que tem que ter a mesma composição qualitativa e quantitativa em API que o MR, ter a mesma FF que o MR e cuja BE com o MR tenha sido demonstrada através de estudos de BA adequados. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros ou complexos derivados de um API devem ser considerados como o mesmo API, a não ser que as propriedades de segurança e eficácia sejam significativamente diferentes, sendo nestes casos necessário fornecer informação adicional (22).

Contudo, de acordo com o artigo 10(3) da Diretiva 2001/83/EC em alguns casos é necessário que o requerente apresente testes pré-clínicos ou ensaios clínicos. Este tipo de pedido consiste num pedido para um medicamento híbrido, e é baseado em parte nos resultados de testes pré-clínicos e ensaios clínicos de um MR e em parte, também em novos resultados. Os casos em que é necessário apresentar dados adicionais são: quando a definição de MG não é completamente cumprida; quando os estudos de biodisponibilidade não demonstram BE com o MR; e quando existem alterações no API, indicação terapêutica, dosagem, forma farmacêutica e via de administração do MG comparado com o MR (23).

Tendo em conta que as várias FF de libertação imediata são consideradas como a mesma FF, isto se a via de administração for igual, é então possível recorrer a FF convencionais de libertação imediata destinadas à administração oral (por exemplo, comprimidos ou cápsulas) como MR para poder submeter um pedido de obtenção de AIM segundo um pedido resumido (22).

Atendendo às especificidades dos ODT (comprimidos não revestidos destinados a serem colocados na boca, onde dispersam rapidamente, antes de serem engolidos, cujo tempo de desintegração indicado é inferior a 3 minutos) e às características físico-químicas do API, este pode ser absorvido na via pré-gástrica ou no trato gastrointestinal (4). Segundo o local de absorção do API formulado sob a FF de um ODT e as características físico-químicas do API, este pode ser submetido a estudos de BE, conforme recomendado pela *guideline* do *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Se ODT e o MR forem considerados bioequivalentes e cumpridos os restantes requisitos, este pode ser submetido para aprovação como um MG (22).

Contudo, se o MR e o ODT não forem bioequivalentes ou se outros requisitos não forem cumpridos, o pedido de aprovação do ODT poderá ser submetido sob a forma de um medicamento híbrido, sendo necessário a apresentação de estudos adicionais. Ainda o

pedido de aprovação de um ODT pode ser submetido sob a forma de um pedido completo de AIM, sendo necessário estudos clínicos e não clínicos completos (23).

#### **4.3.1. Ensaios de Biodisponibilidade de forma a estabelecer Bioequivalência entre ODT e MR**

Os estudos de BE são exigidos pela EMA e pelas outras AC dos EM aquando da submissão de um pedido resumido de obtenção de uma AIM para um ODT, existem algumas exceções em que não é necessário apresentar estudos de BE desde que o requerente demonstre que o MG cumpre os requisitos relevantes. Sempre que um medicamento e um MR não sejam bioequivalentes é obrigatório apresentar estudos pré-clínicos e ensaios clínicos (22).

Dois medicamentos contendo o mesmo API são considerados bioequivalentes, se eles forem equivalentes farmacêuticos ou alternativos farmacêuticos, e se as suas BA (taxa e extensão de absorção) após administração da mesma dose molar estiverem dentro dos limites aceitáveis pré-definidos. De notar que equivalentes farmacêuticos são medicamentos que contém a mesma quantidade do mesmo API na mesma FF que cumprem os mesmos ou comparáveis padrões, e alternativos farmacêuticos são medicamentos com diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, mistura de isómeros, complexos ou derivados do mesmo API, ou que diferem na FF ou na dosagem. Nos estudos de BE geralmente determina-se as concentrações plasmáticas ao longo do tempo de forma a avaliar a taxa e extensão de absorção, calculando parâmetros farmacocinéticos e comparando com os limites de aceitação (24).

O conceito de BE é fundamental para obter uma AIM para um MG segundo o artigo 10(1) da Diretiva 2001/83/EC. Ao demonstrar BE entre um MG e um MR é possível dispensar a realização de testes pré-clínicos e ensaios clínicos. Os ensaios de BE também poderão ser utilizados para obter uma AIM para pedidos híbridos (24).

A EMA recomenda diversas estratégias de acordo com as características físico-químicas do API, local de absorção do fármaco e FF em questão. De seguida são expostas as estratégias recomendadas para um estudo de BE para obter uma AIM para um ODT (24).

##### **4.3.1.1 Estudos de Bioequivalência**

###### **4.3.1.1.1 Definição do protocolo de um Estudo de Bioequivalência**

O número de estudos e o *design* do estudo depende das características físico-químicas e propriedades farmacocinéticas do API e, ainda da proporcionalidade entre a

quantidade de API e excipientes. É ainda importante esclarecer a linearidade da farmacocinética, a necessidade de estudos em jejum ou após uma refeição, necessidade de estudos com ou sem ingestão de água, necessidade de análises da enantioseletividade e, ainda a possibilidade de dispensar estudos para dosagens adicionais (*waiver*) (24).

O *design* do estudo deve ser realizado de forma a detetar o efeito das variações na formulação. O modelo padrão para a comparação de duas FF consiste num estudo aleatório, dois períodos e estudo cruzado (*crossover*) de dose única de duas sequências. Os períodos de tratamento devem ser separados por um período de lavagem suficientemente longo para assegurar que a concentração de API é inferior ao limite de quantificação do método analítico em todos os voluntários. Podem ser aceites *designs* alternativos em alguns casos, por exemplo replicações no caso de existir uma grande variabilidade farmacocinética ou estudos de múltiplas doses no caso do estudo não poder ser realizado em voluntários saudáveis devido a motivos de tolerância (24).

As condições de realização dos estudos de BE devem ser padronizadas de forma a minimizar a variabilidade. Assim é recomendado padronizar a ingestão de água, fluidos e a realização de exercício. Geralmente num estudo de BE a administração deve ser realizada em jejum pois é a condição mais sensível para detetar diferenças potenciais na formulação, contudo estas condições serão em função do MR e das pretendidas para o TP. Se for independente a ingestão de alimentos então a administração dos produtos deve ser realizada em jejum. Se for necessário informação sobre ambos os casos é aceitável realizar o estudo segundo o *design two separate two-way cross-over studies* ou *four-way cross-over study* (24).

Quando o requerente pretende submeter um pedido de AIM para diferentes dosagens, pode ser suficiente estabelecer BE para apenas uma ou duas dosagens, dependendo da composição proporcional em excipientes e as diferentes dosagens. As dosagens a ser avaliadas dependem também da linearidade do perfil farmacocinético do API. No caso de o perfil ser não linear, a correspondência entre as dosagens e a sensibilidade para detetar as potenciais diferenças entre o MR e o TP pode estar alterada. Se a BE for demonstrada para a dosagem que é mais sensível a detetar uma diferença potencial entre as formulações, os estudos de BE *in vivo* para as outras dosagens podem ser dispensados (*Waived*). Os requisitos para dispensar os estudos *in vivo* para uma dosagem são:

- a) Os produtos farmacêuticos são fabricados segundo o mesmo processo de fabrico;
- b) A composição qualitativa das diferentes dosagens é igual;
- c) A composição das diferentes dosagens é quantitativamente proporcional, ou seja a razão entre cada excipiente e o API é igual para todas as dosagens (à exceção dos componentes de revestimento, cápsula, agentes de cor e sabor para produtos de libertação

imediate). Contudo, se ocorrer algum desvio na condição c, esta pode ser na mesma considerada cumprida se a condição i) e ii) ou i) e iii) forem aplicadas à dosagem para a qual se realizou o estudo de BE e para a dosagem para a qual se pretende dispensar o estudo *in vivo* de BE:

- i) A quantidade de API é inferior a 5% do peso do núcleo do comprimido;
- ii) A quantidade dos diferentes excipientes do núcleo são as mesmas, tendo mudado apenas a quantidade de API;
- iii) A quantidade de um preenchimento é alterada para levar em conta a alteração na quantidade de API, sendo que as quantidades dos outros excipientes permanece inalterada.
- d) Dados de estudos de dissolução *in vitro* devem confirmar a adequabilidade da dispensa da realização de estudos adicionais *in vivo* (24).

#### **Farmacocinética linear:**

Para produtos em que as condições de a) a d) são cumpridas são suficiente estabelecer BE usando uma única dosagem. Assim o estudo de BE deve ser realizado com a dosagem mais elevada. Para produtos muito solúveis também é aceitável realizar o estudo com a dosagem mais baixa, justificando que por problemas de segurança/tolerância a dosagem mais elevada não pode ser administrada a voluntários saudáveis (24).

#### **Farmacocinética não linear:**

Para API caracterizados por um aumento mais do que proporcional na área sob a curva (AUC) com o aumento da dose ao longo do intervalo de dose terapêutica, o estudo de BE deve ser realizado com a dosagem mais elevada. Ainda, para produtos muito solúveis também é aceitável realizar o estudo com a dosagem mais baixa, justificando que por problemas de segurança/tolerância a dosagem mais elevada não pode ser administrada a voluntários saudáveis (24).

Para API com um aumento menos que proporcional na AUC com o aumento da dose ao longo do intervalo de dose terapêutica, os estudos de BE devem ser realizados com a dosagem maior e com a dosagem menor, sendo assim necessário dois estudos de BE (24).

Se a farmacocinética não linear não é causada por uma baixa solubilidade mas é devida, por exemplo, à saturação dos transportadores e, desde que, as condições de a) a d) sejam cumpridas e o MR e o TP não tenham excipientes que alterem a motilidade gastrointestinal ou os transportadores, é suficiente demonstrar BE com a dosagem mais baixa (ou outra dosagem num intervalo linear) (24).

#### **Abordagem Bracketing**

Aplicável quando é necessário a avaliação de BE a mais do que duas dosagens, por exemplo por desvio da composição proporcional. Nesta situação é aceitável realizar dois

estudos de BE, se as dosagens escolhidas representam os extremos (as que diferem mais na composição ou a dosagem mais elevada e a mais baixa), sendo assim possível detetar as diferenças na composição das formulações. Se é necessário estudos em jejum e após ingestão de alimentos e duas dosagens, pode ser aceitável realizar os estudos apenas para uma dosagem em jejum e após ingestão de alimentos. A dispensa de estudos em jejum e após ingestão de alimentos pode ser considerada, se a justificação for baseada na literatura e em dados de ensaios de dissolução, escolhendo o estado que é mais sensível para detetar diferenças entre os produtos (24).

Relativamente à avaliação de estudos de BE após administração de uma dose única, os parâmetros a ser analisados são a  $AUC_{0-t}$  ou quando relevante,  $AUC_{0-72h}$  e a concentração máxima ( $C_{max}$ ), sendo estes indicativos da extensão e taxa de absorção respetivamente. Para FF de libertação imediata a determinação do tempo ao qual a concentração máxima é atingida ( $t_{max}$ ) é clinicamente relevante devido à importância do rápido início de ação (24).

Como os ensaios de dissolução *in vitro* são imprescindíveis para se poder dispensar os estudos de BE *in vivo* é importante que estes sejam realizados a tampões de pH diferentes (pelo menos, 1.2, 4.5 e 6.8) e um meio de dissolução adequado. Os ensaios de dissolução *in vitro* devem confirmar a adequabilidade para dispensar estudos adicionais de BE *in vivo* de forma a demonstrar a semelhança entre diferentes formulações de um mesmo API em relação a um MR. A semelhança entre os perfis de dissolução e as conclusões retiradas, como é exemplo a justificação para *biowaiver* são consideradas válidas, se o perfil de dissolução tiver sido satisfatoriamente caracterizado e se for usado um número suficiente de *time points*. Assim devem ser recolhidas amostras pelo menos a cada quinze minutos, sendo mais frequente no período de maior variação no perfil de dissolução, contudo, para APIs que se dissolvem rapidamente com dissolução completa em trinta minutos, as recolhas devem ser realizadas em intervalos de cinco a dez minutos. Para FF de libertação imediata, quando mais de 85% do API se encontra dissolvido dentro de 15 minutos, os perfis de dissolução são aceites sem cálculos adicionais. Quando mais de 85% do API se encontra dissolvido dentro de 30 minutos, são necessários pelo menos três tempos de colheita: antes dos 15 minutos, aos 15 minutos e quando a libertação é próxima de 85% (24).

#### **4.3.1.1.2 Características físico-químicas que permitem dispensar os estudos de bioequivalência (BCS-based on Biowaivers)**

A abordagem *Biopharmaceutics Classification System – based on biowaiver* (BCS – based on *Biowaivers*) tem como objetivo reduzir os estudos de BE *in vivo*, sendo justificada a BE

baseando-se em estudos de dissolução *in vitro*. Esta abordagem é restritamente aplicável a FF sólidas de libertação imediata destinados à administração oral e a API muito solúveis com absorção a nível gastrointestinal em humanos conhecida e que não tenham uma margem terapêutica estreita. Para ODT esta abordagem apenas pode ser aplicada quando a absorção na cavidade oral pode ser excluída (24).

A abordagem BCS – *based on Biowaivers* para FF de libertação imediata é aplicável se o API for muito solúvel e a absorção for completa (BCS classe I, ver Anexo 2); e se dissolução *in vitro* for muito rápida (85% em 15 min) ou rápida (85% em 30 minutos); e se os excipientes que podem afetar a biodisponibilidade são qualitativa e quantitativamente iguais. Também pode ser aplicável, se o API for muito solúvel e a absorção limitada (BCS classe III, ver Anexo 2); e se dissolução *in vitro* for muito rápida (85% em 15 min) ou rápida (85% em 30 minutos); e se os excipientes que podem afetar a biodisponibilidade são qualitativa e quantitativamente iguais e os outros excipientes são qualitativa e quantitativamente semelhantes (24).

Geralmente, conhecimentos baseados na literatura são aceitáveis para compostos conhecidos de forma a descrever o API. A abordagem BCS – *based on Biowaiver* pode ser aplicada quando o API no TP e no MR são idênticos, e também quando contém sais diferentes, desde que ambos pertençam à classe BCS I e III. Contudo, não é aceitável quando o TP contém um diferente éster, éter, isómero, mistura de isómeros, complexos ou derivado do API do MR, pois a BA pode ser diferente (24).

Ainda, as investigações relacionadas com o produto devem assegurar as propriedades de libertação imediata e provar a semelhança entre os produtos em investigação. Embora o impacto dos excipientes em FF de libertação imediata sobre a BA de API altamente solúveis e completamente absorvíveis (BCS classe I) seja considerado bastante improvável, não pode ser completamente excluído. Assim, mesmo nos API de classe BCS I é recomendado usar a mesma quantidade dos mesmos excipientes no TP e no MR (24).

Para os API de classe BCS I e III devem ser usados excipientes de uso bem estabelecido e nas quantidades usuais e, ainda deve ser discutido e analisado possíveis interações que afetam a BA e/ ou a solubilidade do API. Os excipientes que podem afetar a BA do API devem ser identificados e estudado o seu possível impacto na motilidade gastrointestinal, suscetibilidade a interações com o API, permeabilidade e interações com os transportadores membranares. Os excipientes que afetam a BA devem ser qualitativa e quantitativamente iguais no TP e no MR (24).

#### 4.4 Considerações finais sobre a estratégia de submissão de um pedido AIM para um ODT

Um ODT é formulado para dispersar rapidamente na boca. Assim a colocação na boca e o tempo de contacto podem ser aspetos críticos em casos em que o API é também dissolvido na boca e pode ser absorvido através da mucosa bucal. Dependendo da formulação do ODT, engolir o ODT antes de desagregar é também possível (tempo de desagregação inferior a 3 minutos), e por conseguinte, a absorção através do trato gastrointestinal também pode ocorrer. Pode ainda ocorrer a absorção gastrointestinal se o API for insolúvel nos fluidos da cavidade oral. Se for demonstrado que o API não é absorvido na cavidade oral, mas sim absorvido no trato gastrointestinal, o produto pode ser considerado para um estudo de BE. Se não poder ser demonstrado, os estudos de BE devem ser realizados em ensaios clínicos em humanos (24).

É recomendado que os estudos de BE para um ODT sejam realizados em 3 períodos, de forma a avaliar a administração do ODT com e sem ingestão de fluidos. Contudo, se for demonstrada BE entre o ODT administrado sem a ingestão de fluidos e o MR administrado com ingestão de fluidos num estudo de BE de 2 períodos, a BE do ODT administrado com água pode ser assumida (24).

Se o ODT é um genérico ou híbrido de um MR aprovado devem ser aplicadas as seguintes recomendações:

i) se o MR pode ser administrado com ou sem água, a BE deve ser demonstrada sem a ingestão de fluidos. Isto é especialmente importante se o API for dissolvido e absorvido na cavidade bucal. Se a BE é demonstrada sem a ingestão de água, a BE quando administrado com água pode ser assumida;

ii) se o MR é administrado de uma única forma (só com água ou sem ingestão de água), o estudo de BE deve ser realizado nesta condição (*design: 2-way crossover*);

iii) se o MR é administrado de uma única forma e o TP pretende a aprovação para formas adicionais de administração, a forma convencional e o novo método de administração do produto em teste devem ser comparadas com a forma convencional de administração do MR (*design: 3 tratamentos, 3 períodos, 6 seqüências*) (24).

Em estudos que avaliam a administração do ODT sem água, é recomendado molhar a boca, engolindo 20 ml de água antes da administração do ODT. É também recomendado não ingerir líquidos 1 h antes da administração do ODT (24).

Assim, se o API for absorvido para a circulação sistémica na cavidade oral, terá que ser submetido para obtenção de AIM um pedido completo para o ODT.

Se for demonstrado que o API não é absorvido na cavidade oral, mas sim absorvido no trato gastrointestinal, o produto pode ser considerado para um estudo de BE. Se forem bioequivalentes, pode ser submetido um pedido resumido para aprovação como MG. Se o API for da classe BCS I ou III pode ser considerada a dispensa de realização de estudos de BE *in vivo*, segundo a abordagem *BCS-based on biowaiver*. Contudo, se o API for de classe BCS II ou IV, os estudos de BE devem ser realizados em ensaios clínicos em humanos. Se o TP e o MR não forem bioequivalentes e se outras condições forem aplicáveis, poderá ser submetido um pedido resumido para aprovação como medicamento híbrido (22,23 e 24).

#### **4.5 Product-specific bioequivalence guidance: Cápsulas duras de Zonisamida (25,50, 100 mg) como MR e ODT de Zonisamida (25,50,100,300 mg)**

A zonisamida tem como indicações terapêuticas o uso em monoterapia no tratamento de crise epiléticas parciais com ou sem generalização secundária, em doentes adultos com diagnóstico recente de epilepsia, e na terapêutica adjuvante no tratamento de crises epiléticas parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com seis anos de idade ou mais (27).

Os requisitos para um estudo comparativo de demonstração de BE entre um TP (ODT) e um MR (cápsulas duras) consistem em primeiramente classificar o API quanto ao sistema BCS, para posteriormente definir o *design* do estudo e avaliação dos resultados obtidos. Salientar ainda, a importância das informações relativas ao analito (26).

Quanto à classificação BCS, a Zonisamida é classificada como não sendo de classe I e III, segundo os critérios BCS. Ainda, o API é um composto com absorção completa, mas pouco solúvel de acordo com os critérios BCS (ver Anexo 2) e portanto um BCS *biowaiver* não é aplicável (26).

Assim, o *design* do estudo é um estudo *crossover* de dose única, sendo os voluntários saudáveis e em jejum antes da administração. Como o API tem uma farmacocinética linear mas é pouco solúvel, as dosagens a serem testadas são as mais elevadas, isto é, 100 mg de API para o MR e 300 mg para o ODT. Quanto ao número de estudos: estudo de dose única para cada dosagem em estudo. Ainda, é importante que a administração do ODT seja sem ingestão de água. Quanto às determinações do analito em estudo serão realizadas no plasma/soro, não será usado um método analítico para a determinação da enantiosseletividade, e ainda o analito a determinar será a forma ativa principal (26).

Em relação à avaliação serão determinadas a  $AUC_{0-72H}$  e  $C_{max}$ , sendo a razão entre o ODT em teste e o MR entre 80 – 125%, com um intervalo de confiança de 90% (26).

## 5. Conclusão

A FF ODT é relativamente recente, contudo pelas vantagens terapêuticas que apresenta, sobretudo na melhoria de adesão à terapêutica e rápido início de ação, é de esperar que os ODT venham a ter uma maior presença no mercado farmacêutico.

Tendo a IF uma elevada presença nos EUA e EU, e com o objetivo de obter uma AIM tanto num mercado como noutra, é de extrema importância harmonizar os aspetos regulamentares subjacentes aos ODT, por forma a facilitar o trabalho pelos requerentes de AIM e diminuir os custos associados ao desenvolvimento de uma FF. Ou seja, é fundamental a harmonização dos procedimentos para obtenção de uma AIM, para que os TP desenvolvidos satisfaçam as mesmas especificações em diferentes mercados.

Tendo em conta que a desintegração e dissolução de um ODT são aspetos críticos a ser avaliados durante o desenvolvimento de um ODT (12), e ainda a importância que representam na substituição de estudos de BE *in vivo* por estudos *in vitro*, segundo a abordagem BCS – *based on Biowaiver*, é fundamental que as definições de ODT, bem como as especificações para ensaios de desintegração e dissolução sejam harmonizadas. De salientar ainda, a importância de harmonização das *guidelines* da EMA e FDA referentes à BE para FF de libertação imediata. Dado os aspetos galénicos da FF é, ainda importante que a FDA elabore uma secção relativa aos ODT, tal como a EMA.

Sendo esta FF uma FF sólida de libertação imediata destinada à administração oral o *design* dos estudos recomendados pela FDA e EMA são semelhantes. Ambas as agências regulamentares recomendam estudos clínicos e não clínicos adequados quando a absorção é pré-gástrica. Contudo, quando a absorção é gastrointestinal recomendam a realização de estudos de BE em substituição dos ensaios clínicos e não clínicos completos e, ainda recomendam a abordagem BCS – *based on Biowaiver* para API de classe BCS I e III. Contudo as especificações referentes à administração com ou sem alimentos divergem: a EMA recomenda a realização dos estudos na maioria dos casos em jejum, enquanto a FDA recomenda a realização dos estudos com e sem alimentos, salvo algumas exceções. Relativamente à administração da FF com ou sem líquidos, a FDA não ressalva nenhuma particularidade enquanto a EMA recomenda especificamente para os ODT estudos com e sem a administração de água. Ambas as agências regulamentares definem condições padronizadas para a realização dos ensaios clínicos, sendo estas essencialmente semelhantes (18,24).

Salientar, ainda que os critérios de aplicabilidade da abordagem *BCS-based on Biowaiver* de acordo com a EMA e a FDA são iguais: aplicável a FF de libertação imediata para API de

classe BCS I e III e de dissolução rápida ou muito rápida, contudo não aplicável para API de margem terapêutica estreita e API absorvidos na cavidade oral (19,24).

Sendo a desintegração e dissolução aspetos críticos durante o desenvolvimento da FF, no controlo de qualidade e para substituição de estudos *in vivo* de BE é importante que a EMA, farmacopeia europeia, FDA e USP definam e harmonizem as especificações relativas a estes dois aspetos críticos, designadamente a farmacopeia europeia e a USP, pois os tempos de desintegração são inferior a 3 min e inferior a 30 segundos, respetivamente. Estes tempos devem ser harmonizados de acordo com a FF e com a sua forma de utilização (32).

Tendo em conta que o mercado farmacêutico é um mercado global, as características atribuídas aos medicamentos deveriam ser as mais aproximadas possíveis. Seria assim imprescindível um esforço das agências regulamentares no sentido da harmonização dos procedimentos regulamentares, de forma a facilitar o papel da IF na criação de valor de toda a cadeia do medicamento, modificando e atualizando o estado de arte da IF.

## 6. Referências Bibliográficas

- (1) DECRETO-LEI Nº 176/2006 – **Estatuto do Medicamento**. Lisboa, 2006. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_11ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_11ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
- (2) PATEL, A., – Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *International Journal of Drug Development & Research*, 2 (2010) 232-246.
- (3) SEAGER, H., – Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50 (1998) 375-382.
- (4) CILURZO F., SELMIN, F., MINGHETTI, P., – Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discovery Today* (2017) 2098-2106.
- (5) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **Regulatory Information: Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)**. Silver Spring, 2015. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/federalfooddrugandcosmeticactfdact/default.htm>
- (6) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – **About FDA: Promoting Safe and Effective Drugs for 100 years**. In FDA Consumer Magazine. Silver Spring, 2006. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/CDER/UCM586463.pdf>
- (7) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – **Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application Guidance for Industry**. Silver Spring, 2017. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm579751.pdf>
- (8) EUROPEAN COMISSION – **50 years – EU Pharmaceutical Regulation and Milestones**. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/humanuse/50years/docs/50years\\_pharma\\_timeline\\_v3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/humanuse/50years/docs/50years_pharma_timeline_v3.pdf)
- (9) CONSELHO DA COMUNIDADE ECONÓMICA EUROPEIA – **Diretiva 65/65/EEC**. Bruxelas, 1965. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A31965L0065>

- (10) PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO - **Directiva 2001/83/CE**. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
- (11) EUROPEAN MEDICINES AGENCY – **About Us: History of EMA**. London, 2015. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp&mid=WC0b01ac058087add)
- (12) DEY, P., MAITI, S., - Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 1,1 (2010) 2-5.
- (13) Pharmaceutical dosage forms. *In United States Pharmacopoeia* 40-NF35.USP
- (14) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets**. Silver Spring, 2008. [Acedido a 26 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070578.pdf>
- (15) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Applications Covered by Section 505(b)(2)**. Rockville, 1999. [Acedido a 27 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm079345.pdf>
- (16) **Section 355(b)(2), Chapter 9, Title 21 of US Code**. [Acedido a 27 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/pdf/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.pdf>
- (17) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations**. Rockville, 2002. [Acedido a 5 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm154838>
- (18) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations**. Silver Spring, 2013. [Acedido a 7 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>

(19) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - **Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry** . Silver Spring, 2017. [Acedido a 7 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf>

(20) EUROPEAN COMISSION – **Notice To Applicants: Procedures For Marketing Authorization**. 2A, Chapter 1. (2016) p.15-28. [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_rev6\\_201612.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf)

(21) EUROPEAN COMISSION – **Notice To Applicants: Presentation and Content of the Dossier**. 2B, Chapter 1. (2006). [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

(22) EUROPEAN COMISSION – **Notice To Applicants: Procedures For Marketing Authorization**. 2A, Chapter 1. (2016) p.31-32. [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_rev6\\_201612.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf)

(23) EUROPEAN COMISSION – **Notice To Applicants: Procedures For Marketing Authorization**. 2A, Chapter 1. (2016) p.33. [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap1\\_rev6\\_201612.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev6_201612.pdf)

(24) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE – **Guideline on the Investigation of Bioequivalence**. London, 2010. [Acedido a 5 de abril de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

(25) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance on Olanzapine**. 2008. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm089213.pdf>

(26) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE – **Zonisamide hard capsules 25, 50 and 100 mg, orodispersible**

**tablets 25, 50, 100 and 300 mg product - specific bioequivalence guidance \***. London, 2016. [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/05/WC500207118.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/05/WC500207118.pdf)

(27) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Zonisamida** ®. [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=600239&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=600239&tipo_doc=rcm)

(28) DAHAN A., MILLER J., AMIDON G., - Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal*, 11 (2009) 740-746.

(29) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Olanzapina** ®. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53693&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53693&tipo_doc=rcm)

(30) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry: Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs**. Silver Spring, 2011. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM134846.pdf>

(31) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Guidance for Industry: Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA**. Silver Spring, 2013. [Acedido a 1 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm377465.pdf>

(32) Tablets monograph. In *European Pharmacopoeia* (9<sup>th</sup> edition), Council of Europe.

## ANEXOS

### Anexo I – Alterações ao MR que podem ser consideradas dentro do âmbito da via regulamentar 505(b)(2) (15)

#### III. WHAT ARE SOME EXAMPLES OF 505(B)(2) APPLICATIONS?

Following are examples of changes to approved drugs for which 505(b)(2) applications should be submitted. Please note that in particular cases, changes of the type described immediately below may not require review of information other than BA or BE studies or data from limited confirmatory testing.<sup>7</sup>

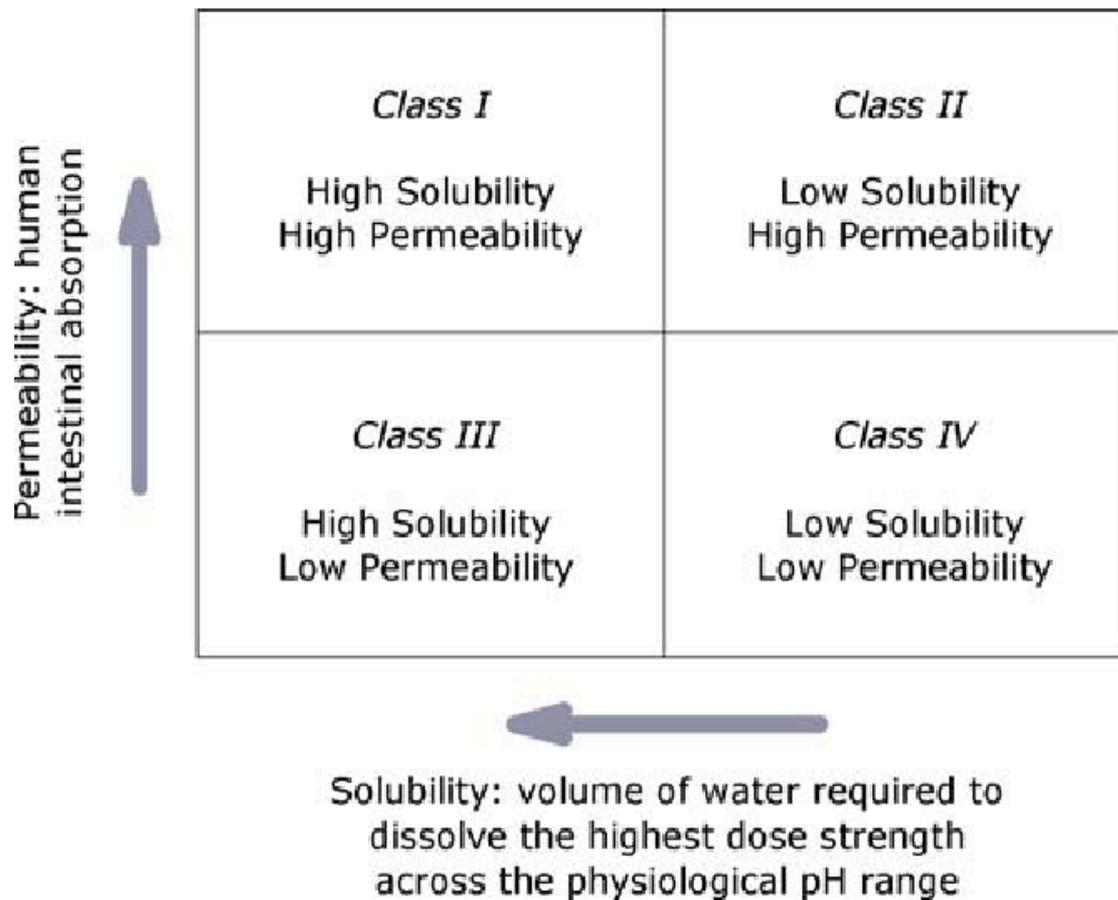
In those particular cases, approval of the drug may also be sought in a 505(j) application based on an approved suitability petition as described in section 505(j)(2)(C) of the Act. The descriptions below address the situation in which the application should be filed as a 505(b)(2) application because approval of the application will require review of studies beyond those that can be considered under section 505(j). Some or all of the additional information could be provided by literature or reference to past FDA findings of safety and effectiveness for approved drugs, or it could be based upon studies conducted by or for the applicant or to which it has obtained a right of reference.

- *Dosage form.* An application for a change of dosage form, such as a change from a solid oral dosage form to a transdermal patch, that relies to some extent upon the Agency's finding of safety and/or effectiveness for an approved drug.
- *Strength.* An application for a change to a lower or higher strength.
- *Route of administration.* An application for a change in the route of administration, such as a change from an intravenous to intrathecal route.
- *Substitution of an active ingredient in a combination product.* An application for a change in one of the active ingredients of an approved combination product for another active ingredient that has or has not been previously approved.

past FDA findings of safety and effectiveness for approved drugs, or it could be based on studies conducted by or for the applicant or to which it has obtained a right of reference.

- *Formulation.* An application for a proposed drug product that contains a different quality or quantity of an excipient(s) than the listed drug where the studies required for approval are beyond those considered limited confirmatory studies appropriate to a 505(j) application.
- *Dosing regimen.* An application for a new dosing regimen, such as a change from twice daily to once daily.
- *Active ingredient.* An application for a change in an active ingredient such as a different salt, ester, complex, chelate, clathrate, racemate, or enantiomer of an active ingredient in a listed drug containing the same active moiety.
- *New molecular entity.* In some cases a new molecular entity may have been studied by parties other than the applicant and published information may be pertinent to the new application. This is particularly likely if the NME is the prodrug of an approved drug or the active metabolite of an approved drug. In some cases, data on a drug with similar pharmacologic effects could be considered critical to approval.
- *Combination product.* An application for a new combination product in which the active ingredients have been previously approved individually.
- *Indication.* An application for a not previously approved indication for a listed drug.
- *Rx/OTC switch.* An application to change a prescription (Rx) indication to an over-the-counter (OTC) indication.
- *OTC monograph.* An application for a drug product that differs from a product described in an OTC monograph (21 CFR 330.11), such as a nonmonograph indication or a new dosage form.
- *Naturally derived or recombinant active ingredient.* An application for a drug product containing an active ingredient(s) derived from animal or botanical sources or recombinant technology where clinical investigations are necessary to show that the active ingredient is the same as an active ingredient in a listed drug.
- *Bioequivalence.* Generally, an application for a pharmaceutically equivalent drug product must be submitted under section 505(j) of the Act and the proposed product must be shown to be bioequivalent to the reference listed drug (21 CFR 314.101(d)(9)). Applications for proposed drug products where the rate (21 CFR 314.54(b)(2)) and/or extent (21 CFR 314.54(b)(1)) of absorption exceed, or are otherwise different from, the 505(j) standards for bioequivalence compared to a listed drug may be submitted pursuant to section 505(b)(2) of the

**Anexo 2 – Biopharmaceutics Classification System (28)**



### **Anexo 3 – Condições padronizadas para a realização de estudos *in vivo* de BE de acordo com a FDA (31)**

#### **Study conduct:**

- The test or RLD products can be administered with about 8 ounces (240 mL) of water to an appropriate number of subjects under fasting conditions, unless the study is a fed BE study.
- Fed Treatments: We recommend that subjects start the recommended meal 30 minutes before administration of the drug product following an overnight fast of at least 10 hours. Study subjects should eat this meal in 30 minutes or less and the drug product should be administered 30 minutes after start of the meal. The drug product should be administered with 8 fluid ounces (240 mL) of water.
- No food should be allowed for at least 4 hours postdose. Water will be allowed as desired except for 1 hour before and after drug administration. Subjects should receive standardized meals scheduled at the same time in each period of the study.
- Generally, the highest-marketed strength can be administered as a single unit. If warranted to achieve sufficient bioanalytical sensitivity, multiple units of the highest strength can be administered, provided the total single dose remains within the labeled dose range and the total dose is safe for administration to the study subjects.
- An adequate washout period (e.g., more than five half-lives of the moieties to be measured) should separate each treatment.
- The lot numbers of both test and RLD products and the expiration date for the RLD product should be stated. We recommend that the assayed drug content of the test product batch not differ from the RLD product by more than +/- 5 percent. The applicant should include a statement of the composition of the test product and, if possible, a side-by-side comparison of the compositions of test and RLD products. In accordance with 21 CFR 320.63, study drug test article of the test and RLD products must be retained for five years. For additional information, please refer to the guidance for industry *Handling and Retention of Bioavailability and Bioequivalence Testing Samples*.<sup>29</sup>
- Before and during each study phase, we recommend that subjects: (1) be allowed water as desired, except for 1 hour before and after drug administration, (2) be provided

standardized meals no less than 4 hours after drug administration, and (3) abstain from alcohol for 24 hours before each study period and until after the last sample from each period has been collected.

#### **Fed studies test meal composition:**

We recommend that applicants conduct fed BE studies using meals that provide the greatest effects on gastrointestinal (GI) physiology and systemic drug availability. We recommend a high-fat (approximately 50 percent of total caloric content of the meal), high-calorie (approximately 800 to 1000 calories) test meal for fed BE studies. This test meal should derive approximately 150, 250, and 500-600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively.<sup>30</sup> The caloric breakdown of the test meal should be provided in the study report.

#### **Sample collection and sampling times:**

We recommend that under normal circumstances, applicants sample blood, rather than urine or tissue. In most cases, drug or metabolites are measured in serum or plasma. However, in certain cases, whole blood may be more appropriate for analysis. We recommend drawing blood samples at appropriate times to describe the absorption, distribution, and elimination phases of the drug. For most drugs, we recommend collecting 12 to 18 samples, including a predose sample, per subject, per dose. This sampling should continue for at least three or more terminal elimination half-lives of the drug. The exact timing for sample collection depends on the nature of the drug and the rate of input from the administered dosage form. The sample collection can be spaced in such a way that the maximum concentration of drug in the blood ( $C_{max}$ ) and terminal elimination rate constant ( $K_{el}$ ) can be estimated accurately. At least three to four samples should be obtained during the terminal log-linear phase to obtain an accurate estimate of  $\lambda_z$  from linear regression. We recommend recording the actual clock time when samples are drawn as well as the elapsed time related to drug administration.

#### **Subjects with predose plasma drug concentrations:**

If the predose concentration is  $\leq 5$  percent of  $C_{max}$  value in a subject with predose plasma concentration, you can include the subject's data without any adjustments in all pharmacokinetic measurements and calculations. We recommend that if the predose value is greater than 5 percent of  $C_{max}$ , you drop the subject from all BE study evaluations.

#### **Data deletion because of vomiting:**

We recommend that data from subjects who experience emesis during the course of a BE study for immediate release products be deleted from statistical analysis if vomiting occurs at or before 2 times median  $T_{max}$ . For modified release products, we recommend deleting data from the analysis if a subject vomits during a period of time less than or equal to the dosing interval stated