



Marta Isabel de Melo Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Process Analytical Technology: principles and applications” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Diogo Luxo, do Dr. Ricardo Andrade e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A referência bibliográfica relativa à imagem de capa encontra-se em “III - Bibliography”
(adaptado de SAHA T., 2017).

Marta Isabel de Melo Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Process Analytical Technology: principles and applications” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. Diogo Luxo, do Dr. Ricardo Andrade e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Marta Isabel de Melo Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012131827, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Process Analytical Technology: principles and applications” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de setembro de 2017.

Marta Isabel de Melo Silva

(Marta Isabel de Melo Silva)

O mais sincero agradecimento,

À minha orientadora, Professora Doutora Carla Vitorino, pela ideia desafiante, pelos conhecimentos transmitidos e por todo o apoio no desenvolvimento da monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e todo o seu corpo docente e não-docente, por todas as orientações prestadas durante o meu percurso académico.

Ao Dr. Diogo Luxo e restante equipa técnica da Farmácia Miranda, pelos ensinamentos e compreensão, pela amizade e integração. Não escolheria outro local ou equipa para travar este desafio.

Ao Dr. Ricardo Andrade e a toda a equipa da Owlpharma, pela oportunidade na realização deste estágio e pela experiência enriquecedora que me proporcionaram. Muito obrigada por todos os momentos.

Ao Duarte e à Sara, não poderia ter pedido melhores companheiros de estágio. Agradeço toda a entreeajuda e espírito de equipa, todas as gargalhadas e desabafos mas, acima de tudo, a amizade que ficou.

A todos os meus amigos, por estarem sempre presentes.

Ao Francisco, por toda a ajuda e motivação, pela paciência e compreensão, por ter sempre a palavra certa para que pudesse ultrapassar os momentos mais desafiantes.

À Sara e à Regina, por serem a presença constante ao longo destes anos, por toda a força que me deram e pela amizade inagualável.

À minha Mãe, ao meu Pai e à minha irmã, por todo o apoio e por serem os responsáveis por todos os objetivos atingidos. A vocês, dedico a realização deste sonho.

A Coimbra, cidade dos estudantes, que levo comigo para a vida.

ÍNDICE GERAL

I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária: Farmácia Miranda	5
II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica: Owlpharma – Consulting, Lda.....	32
III – Process Analytical Technology: principles and applications.....	48

**I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária:
Farmácia Miranda**

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES	9
2.1.1 Localização e Horário de Funcionamento	9
2.1.2 Equipa Técnica	10
2.1.3 Utentes da Farmácia	11
2.1.3.1 Cartão Cliente e Fidelização	11
2.1.3.2 Fins de semana e Feriados	12
2.1.4 Estágio de Verão.....	12
2.1.5 Estruturação do Plano de Estágio	13
2.1.5.1 Armazenamento e Receção de Encomendas.....	13
2.1.5.2 Serviços Farmacêuticos de Promoção de Saúde.....	14
2.1.5.3 Atendimento ao Público.....	15
2.1.6 Programa Informático: <i>Sifarma 2000</i> [®]	17
2.1.7 Projeto Valormed e Reciclagem de Radiografias.....	18
2.2 PONTOS FRACOS.....	18
2.2.1 Intensidade de Trabalho.....	18
2.2.2 Descredibilização por parte dos Utentes	19
2.2.3 Lacunas no Plano Curricular	19
2.2.4 Preparação de Medicamentos Manipulados	20
2.3 OPORTUNIDADES.....	20
2.3.1 Aplicação de Conhecimentos Teóricos	20
2.3.2 Participação em Formações	21
2.3.3 Dermocosmética, Veterinária e Suplementos Alimentares.....	21
2.4 AMEAÇAS	22
2.4.1 Dificuldade na Interpretação de Receitas Manuais	22
2.4.2 Informação de Preços na Guia de Tratamento	22
2.4.3 Automedicação e Publicidade de MNSRM	23
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
4. BIBLIOGRAFIA.....	25
5. ANEXOS.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteróides
AMI	Assistência Médica Internacional
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
GAU	Gabinete de Apoio ao Utente
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico, sendo o profissional de saúde especialista do medicamento, tem um papel essencial na sociedade, sendo através deste que a população estabelece o primeiro contacto com esta área da saúde, isto é, medicamentos e outros produtos de saúde. A atual conjuntura do nosso país levou a que farmacêutico tivesse a necessidade de demonstrar a relevância da profissão e promover a sua evolução, não sendo a sua função limitada à dispensa de medicamentos, mas focando-se, cada vez mais, no aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico dos seus utentes e na prestação de serviços de saúde.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária representa a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, revelando-se de extrema importância para os estudantes de hoje, formando os farmacêuticos de amanhã. Após quatro anos e meio de formação académica na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a realização do estágio é a primeira experiência que o estudante finalista tem no exercício da atividade farmacêutica. Tal permite a aplicação dos conhecimentos teóricos num contexto real e a aquisição de experiência profissional, que cada vez mais é um fator essencial para a integração no mundo do trabalho. Adicionalmente, é neste contexto que estabelecemos o primeiro contacto com a comunidade, estando muito próximos dos utentes, e percebemos como os farmacêuticos são os principais responsáveis na prevenção da doença e no reforço da adesão à terapêutica, dois pontos críticos da saúde pública.

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Miranda, na Mealhada, entre os dias 10 de abril e 28 de julho de 2017, sob orientação do farmacêutico Dr. Diogo Luxo, o qual, juntamente com toda a equipa, me ajudaram a enquadrar os conceitos teóricos na prática profissional, representando, para mim, um exemplo de profissionalismo que procurei alcançar ao longo de todo o estágio. A escolha da farmácia teve em conta, em acréscimo à sua proximidade com a minha área de residência, a realização prévia de um estágio de verão nessa farmácia, onde, desde essa altura, foram dadas a conhecer todas as qualidades de todos os trabalhadores enquanto profissionais prestadores de cuidados farmacêuticos e, também, por ser uma referência pelos excelentes serviços que presta à comunidade, adotando sempre uma postura pró-ativa e de constante inovação.

2. ANÁLISE SWOT

O objetivo do presente relatório, e tal como requerido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é apresentar e descrever a minha experiência como estagiária na Farmácia Miranda, fazendo-o sob a forma de uma análise SWOT. Esta é uma ferramenta que engloba duas dimensões, permitindo realizar uma autoanálise relativamente a competências adquiridas e a aspetos internos e externos a uma empresa que interferem na evolução e na prática do exercício profissional. Assim, realizarei uma abordagem crítica e construtiva, apresentando os pontos fortes (*strengths*), os pontos fracos (*weaknesses*), as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*) aplicados ao período de realização do meu estágio curricular, confrontando-os com a minha formação académica e refletindo quanto à qualidade das atividades realizadas. Complementarei com alguns exemplos práticos que demonstrem os conhecimentos por mim adquiridos, esperando que, se possível, este relatório possa melhorar a experiência de futuros estudantes que tenham a oportunidade de estagiar na Farmácia Miranda.

2.1 PONTOS FORTES

2.1.1 Localização e Horário de Funcionamento

A Farmácia Miranda (Fig.1) localiza-se na rua Dr. José Cerveira Lebre, no centro da cidade da Mealhada e, portanto, numa zona bastante movimentada. Sendo esta cidade relativamente pequena, onde todos os estabelecimentos acabam por ser próximos uns dos outros, a farmácia assume, assim, uma posição privilegiada. Estando próxima de uma extensão de saúde e de um hospital que apresenta diversos serviços, clínicas dentárias e oftalmológicas, comércio local, restauração e escolas, a farmácia caracteriza-se por receber uma elevada afluência de utentes e, paralelamente, utentes bastante heterogéneos (desde utentes mais jovens, seja bebés ou crianças, a idosos). Assim, foi constante a minha aprendizagem no atendimento personalizado a utentes muito diferentes e na realização de um serviço de saúde pública de excelência.



Fig.1 Farmácia Miranda.

Como complemento a este factor, surge o horário de funcionamento da farmácia, o qual difere consoante seja a farmácia de serviço na semana em questão (o estatuto de farmácia de serviço, no qual o atendimento é realizado 24 horas por dia durante a semana completa, é dividido semanalmente com a outra farmácia existente na cidade). O

estabelecimento estende o seu horário de funcionamento durante os dias úteis (das 8h30m às 20h) para os sábados, encerrando apenas ao domingo. Tal facto destaca-se como ponto forte pois, ao estar aberta a um dia de fim de semana, em que, teoricamente, a população terá mais disponibilidade, promove uma maior afluência nestes dias, melhorando a experiência de estágio.

Para terminar, deve ser referido que a proximidade de outra farmácia nunca constituiu uma verdadeira ameaça, pois o atendimento de excelência oferecido, o horário alargado e a constante inovação surgem como fatores diferenciadores, determinando a fidelização de clientes que elegem a Farmácia Miranda como uma referência.

2.1.2 Equipa Técnica

A equipa técnica da Farmácia Miranda é um dos pontos fortes que mais destaque deste percurso, tendo sido esta que me orientou e me ajudou a consolidar todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de quatro anos e meio de formação, adequando-os e aplicando-os à prática profissional.

A equipa técnica, respeitando as orientações estabelecidas pelo Decreto-Lei nº307/2007, é constituída pela diretora técnica, três farmacêuticos, cinco técnicos de farmácia e uma pessoa responsável pelo *back-office* da farmácia (Decreto-Lei nº307/2007, 2007). A organização do trabalho executado rege-se pela atribuição articulada de tarefas distintas (que vão desde o atendimento ao público até ao *back-office*) a cada profissional, permitindo que cada um se possa dedicar às suas funções de forma mais completa, maximizando o rendimento em todas as vertentes. Por outro lado, para mim, enquanto estagiária, tal representou uma vantagem pois sabia a quem me deveria dirigir consoante a dúvida ou problema que surgisse.

Trata-se de uma equipa de trabalho muito completa e com bastante experiência que, desde o primeiro dia, fez tudo para que me sentisse integrada, motivada e confiante no desempenho das minhas funções. O facto de, durante a fase inicial, ser constante a presença de um deles ao meu lado, a supervisionar e a auxiliar-me nas primeiras interações com os utentes, foi preponderante para o processo de aprendizagem e para que conseguisse prestar um serviço de excelência. A transmissão de conhecimentos foi constante ao longo deste estágio, sempre com o máximo rigor científico e profissional, o que promoveu a consolidação das minhas competências pessoais e profissionais e o desenvolvimento de uma atitude autónoma e responsável, que levarei para o meu futuro enquanto profissional de saúde.

2.1.3 Utentes da Farmácia

São vários os fatores que levam os utentes da Mealhada, e das suas localidades limítrofes, a escolher a Farmácia Miranda como a sua farmácia de escolha. Para além da sua localização e do facto de ter horários prolongados de funcionamento, a equipa técnica surge como uma condição bastante influente, não só pela sua qualidade profissional, mas também por ali trabalharem há vários anos, conhecendo já a maioria dos utentes de um ponto de vista pessoal. Tal traduz-se, então, na grande afluência populacional supracitada, existindo uma grande heterogeneidade nos utentes fidelizados que frequentam a farmácia. Tive a oportunidade de interagir com pessoas de todas as faixas etárias e diferentes níveis de literacia, permitindo uma aprendizagem contínua e uma adaptação a contextos diferentes, culminando numa melhor interação farmacêutico-utente.

Devo, no entanto, destacar o facto de ser a população mais idosa que mais frequenta a farmácia, representando o maior grupo de utentes fidelizados, sendo a que mais necessita devido às doenças crónicas ou comorbilidades que possuem, e à polimedicação de que são alvo. As várias dúvidas que colocavam promoveram a minha capacidade de interpretação e, igualmente, de aconselhamento, tendo tentado sempre esclarecer todas as dúvidas que tinham e transmitir alguma palavra de conforto quando, para além do apoio profissional, procuravam também apoio mais pessoal.

2.1.3.1 Cartão Cliente e Fidelização

Sendo a satisfação do utente um dos pontos mais importantes dos cuidados de saúde prestados numa farmácia, e tendo em conta a grande afluência populacional, a criação de um Cartão de Cliente (Fig.2) tornou-se uma ferramenta de trabalho essencial, principalmente para os utentes que tantas vezes frequentam a Farmácia Miranda. Qualquer utente pode aderir ao cartão da farmácia, não tendo este ato qualquer custo, e, por cada compra, um determinado valor em dinheiro é acumulado no cartão, sem data limite de utilização. Mais especificamente, pelo total de receitas dispensadas de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) num dia, é acumulado uma espécie de “*valor simbólico de visita à farmácia*”; e, por cada medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM), suplemento alimentar, produto de dermofarmácia e cosmética, produto veterinário ou dispositivo médico, é acumulado, no cartão, uma percentagem do valor do produto. No final, o valor disponível no cartão pode ser descontando em todos os produtos da farmácia, à exceção de MSRM.



Fig.2 Cartão de Cliente da Farmácia Miranda.

Tive a oportunidade de fazer, inúmeras vezes, o desconto associado ao cartão, tendo sido, assim, introduzida a um novo programa informático, que me era desconhecido até então, e às suas múltiplas funcionalidades.

2.1.3.2 Fins de semana e Feriados

O facto de ter estagiado vários feriados e um fim de semana revelou-se uma excelente oportunidade para conhecer a dinâmica de funcionamento da farmácia nesses dias e quais as diferenças, relativamente aos dias úteis, quer no que toca ao perfil dos utentes quer às necessidades a serem satisfeitas.

Primeiramente, havendo, nestes dias, um número mais reduzido de colaboradores presentes na farmácia, existiram momentos em que havia um grande número de utentes para ser atendido, o que contribuiu para o desenvolvimento da minha capacidade de trabalho sobre pressão. Tentei sempre prestar o aconselhamento devido, passando toda a informação necessária de forma calma para que o utente conseguisse perceber mas, ao mesmo tempo, tentando não demorar tempo em demasia, uma vez que um tempo de espera maior entre atendimentos culmina na insatisfação dos utentes.

Foi possível perceber que os utentes eram de faixas etárias mais jovens, comparando com a maioritária população idosa que procura a farmácia durante a semana, e que procuravam produtos pontuais, no sentido em que não seriam medicamentos de utilização frequente, mais precisamente, produtos de dermocosmética. Considero que foi de extrema importância, tendo-me permitido desenvolver as minhas capacidades nessa área de atuação e reforçar o meu aconselhamento. Nestas situações, o papel do farmacêutico como profissional de saúde destaca-se, devendo proporcionar todos os esclarecimentos para o utente não sair da farmácia com qualquer dúvida sobre o produto ou sobre as circunstâncias em que o poderá, ou não, utilizar.

2.1.4 Estágio de Verão

No meu quarto ano do curso, realizei um Estágio de Verão na Farmácia Miranda, tendo sido aí que estabeleci o primeiro contacto com a área de farmácia comunitária, com os medicamentos e com o programa *Sifarma 2000*[®]. Durante o mês de estágio na farmácia, não só realizei tarefas relativas à receção e armazenamento de encomendas, à medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, mas também me foi permitido assistir a alguns atendimentos para começar a entender as suas exigências. Assim, considero que esta primeira experiência foi extremamente importante, tendo-me dado uma perspetiva mais

clara do que me iria ser exigido. A realização do estágio curricular foi, assim, facilitada, uma vez que já conhecia a farmácia, a sua equipa técnica e alguns dos seus utentes.

2.1.5 Estruturação do Plano de Estágio

A excelente organização que rege a Farmácia Miranda, enquanto espaço público de saúde, e a sua equipa de trabalho estende-se aos seus estagiários. Esta farmácia aceita estagiários há vários anos, tendo determinado um plano de estágio sequencial que estabelece a sua passagem por várias funções, para que o estagiário compreenda a dinâmica de funcionamento da farmácia, culminando na interação farmacêutico-utente.

Assim, e tendo em conta que o trabalho do farmacêutico comunitário não se restringe ao atendimento ao público, realizando inúmeras tarefas no *back-office*, foi aqui que iniciei o meu estágio. Seguindo uma evolução lógica de tarefas, iniciei o trabalho na receção e conferência de encomendas, e conseqüente armazenamento dos produtos recebidos, iniciando a minha aprendizagem no que é uma gestão correta de encomendas e como tal afeta a farmácia. Posteriormente, evolui para a execução de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e, eventualmente, para o atendimento ao público, tanto na vertente de dispensa de MSRM como na vertente de Indicação Farmacêutica. De referir que, apesar de as descrever de forma faseada, no decorrer do estágio fui sempre executando as tarefas que a seguir menciono.

2.1.5.1 Armazenamento e Receção de Encomendas

A primeira tarefa consistiu na receção de encomendas e posterior armazenamento, tendo sido fundamental para conhecer os produtos e a sua localização, associar nomes comerciais de medicamentos, que ainda não eram dominados, aos seus princípios ativos e lembrar quais as indicações terapêuticas e dosagens dos mesmos. Esta etapa foi fulcral para me familiarizar com a maior parte dos produtos, os quais ainda não conhecia.

Relativamente ao armazenamento, a importância deste é evidente considerando como uma organização eficiente dos produtos permite a sua localização mais rápida e uma gestão de *stock* facilitada. Numa possibilidade de existirem erros no armazenamento ou no *stock* de um produto, o utente tem que se submeter a um tempo de espera para que o farmacêutico/técnico de farmácia encontre o produto ou, no caso de tal não ocorrer, encomende um novo, resultando na sua insatisfação. Paralelamente, é fundamental fazer a verificação da validade de todos os produtos aquando da sua arrumação, respeitando o princípio “*First expire, First out*”, isto é, escoando, primeiramente, os produtos de validades

mais curtas, assegurando, sempre, a segurança, qualidade e eficácia dos mesmos, salvaguardando a saúde do doente.

A gestão de *stocks* foi um conceito adquirido durante a receção de encomendas, começando a perceber a relevância da quantidade de unidades que era rececionada de cada produto e conhecer quais tinham maior e menor rotação de *stock*. Permitiu-me um conhecimento mais profundo dos diferentes fornecedores e das condições oferecidas inerentes a cada um, dos preços, do cálculo das margens ou dos produtos esgotados.

Tal passo foi, igualmente, fundamental para que me pudesse adaptar, novamente, ao sistema informático *Sifarma 2000*[®], adquirindo mais destreza e autonomia na sua utilização, tanto nas janelas dedicadas à execução e receção de encomendas, como da ficha de produto, nomeadamente em relação aos *stocks* e históricos de vendas e encomendas.

2.1.5.2 Serviços Farmacêuticos de Promoção de Saúde

No âmbito da educação para a saúde, citada na Norma 7 do manual de Boas Práticas Farmacêuticas, a Farmácia Miranda tem disponível um medidor de tensão arterial e uma balança que indica o peso e a altura, que o utente pode utilizar de forma independente (Ordem dos Farmacêuticos, 2009). No entanto, a maior parte dos utentes prefere realizar a medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos no Gabinete de Apoio ao Utente (GAU), muito devido à privacidade que este oferece. Assim, foi neste contexto que tive o primeiro contacto com os utentes, onde tive a oportunidade de fazer a medição de, para além da pressão arterial, parâmetros como a glicémia, colesterol total e triglicéridos. A monitorização destes parâmetros deu-me oportunidade de, enquanto estagiária, consolidar a técnica necessária à realização destas medições mas, também, ganhar mais agilidade na comunicação com o utente, tentando sempre prestar o devido aconselhamento a nível de medidas não farmacológicas, sugerindo a adoção de hábitos de vida mais saudáveis, havendo situações em que era possível detetar a não adesão à terapêutica ou o não cumprimento de medidas não farmacológicas. Foi possível concluir que as medições eram realizadas diariamente, havendo uma crescente consciencialização da sua importância por parte dos utentes. De referir que, no decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de participar em rastreios gratuitos de colesterol total e triglicéridos, glicémia, peso, perímetro abdominal, IMC e pressão arterial, no âmbito do projeto “Mês do Coração”, atividade realizada no mês de maio, com o objetivo de alertar a população para a importância do controlo e prevenção de doenças coronárias.

Paralelamente, o GAU é, igualmente, utilizado para a administração de vacinas e injetáveis, devido à privacidade que oferece. Durante o estágio, tive a oportunidade de

observar a administração de medicamentos injetáveis por parte de elementos da farmácia, que foi extremamente importante para perceber o protocolo e processo de administração propriamente dita.

A prestação de serviços farmacêuticos reforçam o elo de proximidade que a equipa da farmácia tem com os seus utentes, sendo, nestas situações, possível controlar patologias já diagnosticadas e avaliar se a medicação está, ou não, a exercer o efeito desejado e, no último caso, encaminhar o utente para o seu médico, sempre com o objetivo de melhoria de qualidade de vida do utente.

Finalmente, a Farmácia Miranda tem, ao dispôr dos seus utentes, serviços de acompanhamento nutricional e acompanhamento na área da podologia, com periodicidade semanal e mensal, respetivamente. Estes serviços destacam-se por promover o bem-estar e a saúde do utente, o qual recebe um aconselhamento individualizado específico para a sua situação. As consultas realizadas por especialistas externos foram importantes para mim, enquanto estagiária, pois permitiram que estabelecesse contacto com produtos nas duas áreas, principalmente na área da nutrição, por mim desconhecidos.

2.1.5.3 Atendimento ao Público

Numa fase inicial, comecei por assistir a atendimentos realizados pelos elementos da equipa, que me explicavam detalhadamente como proceder na dispensa de uma receita médica, adotando sempre uma atitude crítica para detetar possíveis erros de prescrição, interações medicamentosas, entre outros. Foi uma etapa essencialmente observacional, havendo inúmeros pormenores, tanto a nível do programa eletrónico como de discurso, que não dominava, tendo sido essencial visualizar e assimilar para, posteriormente, ser capaz de os aplicar com o máximo rigor e profissionalismo. Aprendi como interagir com o utente e quais as perguntas indicadas a fazer nos diferentes tipos de situação, adaptando-me ao utente que surgia à minha frente, tendo recebido explicações e conselhos a seguir aquando o aconselhamento farmacêutico.

Foi, também, nesta fase, em que assisti ao atendimento feito pelos meus colegas, que tive a oportunidade de relembrar o menu de atendimento do *Sifarma 2000*[®], com a equipa a exemplificar cada funcionalidade do mesmo, tendo sido, posteriormente, mais fácil para mim adaptar-me a ele quando realizava o atendimento sozinha, apesar de ser um programa de fácil utilização e, até mesmo, intuitivo.

Posteriormente, e quando já me sentia com confiança suficiente, iniciei o atendimento ao público, primeiro acompanhada e, por fim, sozinha. Em todos os atendimentos realizados, tentei sempre garantir que o aconselhamento era o mais indicado para o utente, explicando

como deveria proceder à toma ou à aplicação do medicamento ou produto de saúde, realçando sempre a importância da adesão à terapêutica para que o resultado desejado fosse alcançado.

Quando o utente se dirige à farmácia com uma receita, é fundamental assumir uma atitude crítica perante a mesma, fazendo uma correta interpretação dos aspetos legais, farmacêuticos e clínicos. Assim, procurei sempre reforçar a ideia de que o medicamento só exerce o efeito terapêutico se for administrado de acordo com as indicações do médico e/ou farmacêutico através de várias formas, como escrever nas embalagens a posologia do medicamento (se em jejum, ao deitar, às refeições ou no intervalo destas) ou advertir, por exemplo, para a toma de antibióticos até ao final da embalagem e sempre à mesma hora. Tendo em conta o número alargado de pessoas que tomam certos grupos de medicamentos, percebi como era preponderante alertar para certos cuidados a ter na sua administração (seja inibidores da bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), colírios, estatinas ou benzodiazepinas). Foi, também, nesta fase, que tive a oportunidade de proceder à preparação individualizada da medicação (PIM) para utentes que não o conseguem fazer sozinhos e requerem a ajuda da farmácia para tal e, paralelamente, realizar a gestão de psicotrópicos no *back-office*.

Inicialmente, senti algumas dificuldades na interpretação imediata das receitas eletrónicas, uma vez que, quando o utente perguntava qual o nome de determinado medicamento prescrito, eu não conseguia responder no imediato pois não associava de forma rápida a substância ativa com o nome de marca. Apesar de, no final do estágio, esta dificuldade não se sentir e conseguir responder a tais questões de forma confiante, devo referir que o facto dos medicamentos serem prescritos pela DCI nas receitas eletrónicas ajudou a fazer tais associações numa primeira fase, uma vez que ao inserir o CNPEM do medicamento no sistema informático, surgem todos os medicamentos genéricos e de marca com o mesmo princípio ativo, dosagem e tamanho de embalagem (Despacho n.º 4322/2013, 2013).

Paralelamente, e não sendo o atendimento exclusivo à dispensa de receitas, apliquei os meus conhecimentos de aconselhamento farmacoterapêutico em situações que o utente requisitava automedicação. Na indicação farmacêutica, é preponderante compreender qual a situação clínica presente para podermos prestar o aconselhamento mais adequado e promover o uso correto e racional dos medicamentos, seja de um ponto de vista humano ou veterinário. Assim, no atendimento, começava por recolher todos os dados fundamentais, como idade, estado fisiopatológico e as terapêuticas já seguidas. Seguiu-se uma avaliação dos sinais e/ou sintomas apresentados pelo utente, a duração dos mesmos e a sua

gravidade, havendo três opções a seguir: caso não necessitasse de MNSRM, optaria por aconselhar medidas não farmacológicas; caso a situação carecesse de MNSRM, indicaria as várias opções presentes numa relação benefício-risco-custo, escolhendo o esquema terapêutico mais seguro e eficaz; e, caso a situação fosse mais grave, recomendaria a ida a uma consulta médica. Na sugestão de um MNSRM, é fundamental oferecer aconselhamento sobre a utilização do medicamento (como posologia, duração de tratamento e possíveis efeitos secundários relevantes), contribuindo para o aumento da adesão à terapêutica e um uso racional desta. Um último pormenor que fazia sempre questão de mencionar, era a necessidade do utente voltar à farmácia e dar um *feedback* da resposta ao tratamento, uma vez que, caso os sintomas permanecessem, aconselharia o encaminhamento para o médico.

Destaco, no Anexo I, algumas situações, a título de exemplo, em que apliquei os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio e faculdade. Considero que a minha prática profissional ficou bastante enriquecida nesta vertente, o que se deve, também, à grande afluência de utentes na Farmácia Miranda e que permitiram o contacto com situações tão variadas.

Esta foi, sem dúvida, a fase mais exigente do meu estágio, quer a nível intelectual, quer a nível social. Foi crucial aperfeiçoar as minhas técnicas de comunicação, demonstrando interesse pelo que me diziam, e empatia, sendo, também, necessário reunir todos os conhecimentos por mim adquiridos ao longo da formação académica e do estágio, de modo a prestar todos os esclarecimentos de forma mais correta.

2.1.6 Programa Informático: Sifarma 2000®

Como já mencionado anteriormente, a Farmácia Miranda trabalha com o *software* desenvolvido pela Glintt®, *Sifarma 2000®*, ferramenta de trabalho que foi, sem dúvida, um ponto forte do meu estágio. Sendo a plataforma bastante intuitiva, o processo de aprendizagem do seu funcionamento foi facilitado, permitindo uma maior rapidez, facilidade e efetividade na realização de diversas tarefas. O *Sifarma 2000®* está preparado para realizar diversas funções, como o atendimento propriamente dito, gestão e receção de encomendas, gestão de *stocks*, devoluções, organização e gestão do receituário, gestão de psicotrópicos, entre outros. O facto de conter informação técnico-científica constantemente atualizada sobre todos os medicamentos aprovados pelo INFARMED, I.P. foi fundamental, principalmente nas situações em que estava perante uma substância ativa desconhecida, pois conseguia recolher as informações necessárias, a nível de posologia, contra-indicações ou interações medicamentosas, e efetuar um atendimento completo e correto.

2.1.7 Projeto Valormed e Reciclagem de Radiografias

A Farmácia Miranda participa ativamente na sensibilização e educação ambiental dos seus utentes, através do serviço de recolha de medicamentos ou resíduos de embalagens (de uso humano ou veterinário) cujo prazo de validade já se encontre ultrapassado, e do serviço de recolha de radiografias com mais de cinco anos ou sem valor de diagnóstico, isto é, através do Projeto Valormed e do Projeto Reciclagem de Radiografias (AMI), respetivamente.

Através da colaboração e envolvimento dos projetos supracitados na farmácia, percebi que os utentes estão cada vez mais sensibilizados para a recolha e tratamento correto dos resíduos de medicamentos e de radiografias e, conseqüentemente, para a preservação do meio ambiente. Tive a oportunidade de promover tal consciencialização juntos dos utentes através da entrega de caixas ECOMED (Fig.3), percebendo que os utentes reagem de forma



Fig.3 Caixa ECOMED.

positiva e com vontade de aderir à nova vertente do Projeto Valormed. As caixas ECOMED são caixas de cartão oferecidas aos utentes, e que estes levam consigo para recolha de embalagens vazias e medicamentos de uso doméstico que já não sejam necessários ou que tenham validade expirada. Posteriormente, e uma vez cheias, as caixas devem ser levadas para a farmácia, onde o seu conteúdo é despejado no contentor VALORMED aí existente, levando-a, o utente, de volta para o seu domicílio.

2.2 PONTOS FRACOS

2.2.1 Intensidade de Trabalho

O facto de estar localizada no centro da cidade e de ter uma elevada fidelização por parte dos seus utentes, faz com que o volume de trabalho na farmácia e a diversidade de situações a que somos sujeitos seja alta, estando todos os elementos da equipa sempre dispostos a ajudar-me. No entanto, em dias em que o movimento era de tal forma elevado, apesar de saber que teria ajuda caso surgisse alguma dúvida, evitava ao máximo pedi-la. De referir que, apesar disto, nunca coloquei em causa o bom desempenho das minhas funções e o bom aconselhamento aos utentes, sendo que, se não conseguisse resolver a situação, recorria ao colega que estivesse ao meu lado e questionava sobre a melhor forma de proceder. Enquanto estagiária, que tem dúvidas frequentes, considero tal um ponto fraco. No entanto, este aspeto foi desvanecendo ao longo do tempo e, com o aumento da experiência, na fase final do estágio não senti que o elevado movimento da farmácia afetasse o meu trabalho, mas sim que a minha ajuda era necessária e essencial nesses momentos.

2.2.2 Descrédibilização por parte dos Utentes

Considerando que a Farmácia Miranda é bastante solicitada para receção de estagiários, os seus utentes já estão habituados a serem atendidos por estes e, na maior parte das vezes, têm tendência a querer ajudar o estagiário que está à sua frente, seja através do seu número de ficha do *Sifarma 2000*[®], para que cheguemos mais facilmente aos seus dados, ou alertando para o facto de possuírem uma complementaridade ao SNS.

No entanto, alguns utentes, estando habituados a um certo tipo de atendimento e aconselhamento por parte de determinado farmacêutico, procuram ser novamente atendidos por esse profissional. Assim, durante o meu estágio, ao estar em contacto com uma estagiária e, portanto, alguém inexperiente, alguns utentes optaram por ser atendidos pelos colaboradores efetivos, negando o atendimento por parte de uma estagiária. Tais situações foram excecionais, tendo tido a oportunidade de realizar inúmeros atendimentos a utentes que mostravam confiança nas minhas competências enquanto futura farmacêutica.

2.2.3 Lacunas no Plano Curricular

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é bastante diversificado, permitindo-nos a aquisição de conhecimentos em variadas áreas científicas essenciais para a nossa carreira futura como farmacêuticos. No entanto, a realização do estágio curricular em análise permitiu-me ter uma nova perspetiva e conseguir analisar a existência de algumas lacunas do MICEF, quando em aplicação dos conhecimentos em contexto prático.

Assim, destaco a falta de conhecimentos e dificuldades com que me deparei, enquanto estudante finalista de Ciências Farmacêuticas, durante o aconselhamento de produtos em áreas diariamente abordadas numa farmácia comunitária, seja suplementos alimentares, dietética, higiene oral, afeções oftalmológicas e ginecológicas, puericultura, dermofarmácia e cosmética. Devo referir a importância que a unidade curricular de “Dispositivos Médicos”, se fosse de carácter obrigatório, teria na preparação dos estudantes antes do início do estágio curricular, ensinando conhecimentos relativos a material ortopédico, seringas, adesivos, entre outros (sendo uma unidade curricular de carácter opcional, o meu nível de conhecimentos nestas áreas era reduzido).

Considero que algumas destas vertentes deviam ser abordadas de forma mais específica e enquadradas à realidade do aconselhamento na farmácia comunitária, com a concretização de mais casos práticos, elevando a formação dos estudantes a um nível de excelência.

2.2.4 Preparação de Medicamentos Manipulados

A prática de preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir com a evolução da indústria farmacêutica, sendo muito poucos os pedidos e/ou receitas que chegam à farmácia com tais medicamentos. Ainda assim, tive a oportunidade de preparar, várias vezes ao longo do estágio, um medicamento manipulado de uso veterinário, tendo-me sido explicado todo o procedimento para a sua preparação, começando pelos dados das matérias-primas e embalagens, o método de realização, o cálculo de PVP (de acordo com a Portaria nº769/2004) e o rótulo do manipulado com todos os dados necessários.

Considero um ponto forte ter tido a oportunidade de realizar, diversas vezes, tal medicamento, devendo referir, no entanto, que considero um ponto fraco não ter havido uma maior diversidade de medicamentos para preparar.

2.3 OPORTUNIDADES

2.3.1 Aplicação de Conhecimentos Teóricos

Ao longo de quatro anos e meio, os estudantes do MICF recebem uma formação teórica excecionalmente completa e extensa, com uma grande heterogeneidade de unidades curriculares lecionadas. Aplicar num contexto prático, isto é, no estágio curricular final, tudo o que aprendemos é de extrema importância pois permite o desenvolvimento de conceitos e competências essenciais para um futuro profissional de saúde.

Devo destacar algumas unidades curriculares, como “Farmacologia I”, “Farmacologia II” e “Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde e Fitoterapia”, que proporcionaram conhecimentos essenciais para a minha prestação de esclarecimentos ao utente sobre os medicamentos e correlacionar os mesmos com as patologias, bem como a sugestão de medidas não-farmacológicas que poderiam ser úteis numa coadjuvação com a terapêutica farmacológica.

Por fim, devo enaltecer a importância que a experiência numa farmácia comunitária tem para o desenvolvimento de certas competências. O contacto constante com um número elevado de pessoas muito diferentes entre si requer que o profissional tenha capacidade de analisar a pessoa que está à sua frente, adaptar-se a ela, tanto de um ponto de vista empático como de apropriação linguística, e aplicar os seus vastos conhecimentos a situações específicas. Neste contexto, advirto para a necessidade de atividades práticas, como complemento em algumas unidades curriculares na faculdade, que mimetizem o aconselhamento ao balcão e preparem os alunos para este passo tão importante do atendimento.

Para além desta capacidade comunicativa que tive de ampliar, devo citar como esta experiência fomentou a minha capacidade de entreaajuda, espírito de equipa, e autonomia e organização do desempenho de diversas funções.

2.3.2 Participação em Formações

O farmacêutico tem obrigação de estar constantemente atualizado sobre os novos produtos lançados no mercado farmacêutico e, adicionalmente, de relembrar a informação relativa a produtos já conhecidos para proporcionar o melhor aconselhamento possível aos seus utentes. Assim, a equipa técnica da Farmácia Miranda é presença constante em inúmeras formações promovidas ao longo do ano. No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar a equipa em várias formações, fossem externas à farmácia ou realizadas dentro do seu espaço físico.

Participei, então, em formações de diversas indústrias e/ou gamas de produtos, nomeadamente, Pierre Fabre[®] (mais precisamente, Eau Thermale Àvene[®]), Grupo Tecnimede[®] (“Doenças Venosas – Os primeiros passos na identificação, avaliação e aconselhamento”; Curaprox[®]), Velvet Med[®] (todas as gamas), GSK[®] (“Cross & Up Selling na Farmácia / A Dor em Portugal”), RB[®] (gamas das marcas Scholl[®], Optrex[®] e Durex[®]), Omron[®], Papillon[®] – London Cosmetics for Men.

Tais oportunidades contribuíram para alargar os meus conhecimentos teóricos dos produtos da marca em questão, não só relativamente a técnicas de venda (conjungado com *cross-* e *up-selling*), mas de um ponto de vista científico (função, mecanismo de ação, constituição, posologia ou contra-indicações), cuja informação era sempre consolidada com a sua aplicação em casos práticos.

2.3.3 Dermocosmética, Veterinária e Suplementos Alimentares

É ao iniciar o seu percurso numa farmácia comunitária, que o estagiário estabelece contacto com inúmeros produtos até então desconhecidos para si. Torna-se fundamental aprender e assimilar o máximo de conhecimentos possível para que, num futuro atendimento, o aconselhamento seja realizado com maior destreza e confiança.

A Farmácia Miranda dispõe de várias marcas e, conseqüentemente, de diversos produtos em várias áreas terapêuticas, sendo que destaco as mais solicitadas pelos utentes: dermocosmética, veterinária e suplementos alimentares. Ainda que sejam áreas abordadas em unidades curriculares, nomeadamente a dermocosmética e a veterinária, enquanto estagiária e com reduzida experiência, ao ser confrontada com tais produtos, não me sentia confortável para o seu aconselhamento. Não conhecendo todas as marcas nem,

paralelamente, todos os produtos das várias gamas, destaco o papel dos meus colegas da farmácia que me passaram imensos conceitos que, aliados aos conhecimentos adquiridos na faculdade, promoveram a minha aprendizagem.

Terminei o estágio curricular com um conhecimento mais vasto nas áreas de atuação acima mencionadas, permitindo-me alcançar a segurança necessária para o correto aconselhamento de tais produtos.

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Dificuldade na Interpretação de Receitas Manuais

Atualmente, a maioria das receitas prescritas são-no no formato eletrónico, sendo poucas as receitas manuais que chegam às farmácias para serem dispensadas (em casos excecionais, o médico pode prescrever receitas manuais) (INFARMED, I.P., 2014).

Nas primeiras, o sistema interpreta automaticamente a receita, sendo que basta aceder à prescrição através dos seus códigos de acesso para surgir todos os medicamentos prescritos e as comparticipações serem automaticamente estabelecidas. Por outro lado, a interpretação das receitas manuais é da total responsabilidade do farmacêutico (Anexo 2), requerendo mais atenção devido a vários fatores: qual o plano de comparticipação a ser aplicado; estar em falta uma vinheta ou o número de utente de saúde; a prescrição estar incorreta ou incompleta (mais do que 4 embalagens por receita, não referência à dosagem do medicamento ou à quantidade de unidades da embalagem); estar ilegível.

A minha inexperiência neste tipo de receitas foi, inicialmente, algo negativo, sentindo, frequentemente, necessidade de pedir ajuda a um colega da farmácia para a sua correta interpretação. Posteriormente, com a aquisição de mais experiência, a minha capacidade de interpretação foi aumentando, perdendo menos tempo na dispensa das receitas e participando ativamente na correta terapêutica dos utentes.

2.4.2 Informação de Preços na Guia de Tratamento

Durante os diversos atendimentos que realizei, houve algumas situações que puseram em causa o meu desempenho enquanto farmacêutica, nomeadamente questões relativas a preços de medicamentos. Mais precisamente, no guia de tratamento ao utente, consta a informação de que o medicamento custará até um certo valor, valor esse que se refere ao produto mais barato do mercado e que, na maior parte das vezes, não se encontra comercializado. Tal informação gera dúvidas por parte dos utentes, que não percebem porque tais medicamentos não estão disponíveis. Na maior parte das vezes, os utentes percebiam a explicação e agradeciam o esclarecimento. No entanto, em alguns casos,

manteve-se alguma desconfiança da sua parte por estar a pagar um valor acima do mencionado no guia de tratamento, prejudicando a relação farmacêutico-utente.

Paralelamente, e também relativamente a preços, os utentes sentiam alguma revolta quando surgia uma alteração do preço de alguns medicamentos, especialmente quando essa alteração se traduzia num aumento. Tal sentimento era mais visível nos utentes idosos, que, por vezes, responsabilizavam a farmácia por tais aumentos, o que criava alguns obstáculos para que o atendimento decorresse de forma plena.

2.4.3 Automedicação e Publicidade de MNSRM

A utilização de medicamentos ou suplementos alimentares, por decisão própria ou por recomendação de pessoas não habilitadas, representa, atualmente, um grande perigo para a saúde pública. A visualização indiscriminada de anúncios publicitários, acrescida à vontade de serem responsáveis pela sua própria saúde, promove uma atitude irresponsável por parte dos utentes, que solicitam medicamentos que poderão não ser os mais indicados ou seguros para si. Durante o meu estágio, presenciei várias situações em que os utentes requisitavam alguns produtos, ou porque tinham visto a sua publicidade ou porque certas celebridades também o usavam e, se a farmácia não tinha, culminava na sua insatisfação. O farmacêutico tem a responsabilidade de conseguir avaliar cada caso específico e perceber se o MNSRM ou suplemento alimentar solicitado é o indicado para o utente em questão, podendo, se for necessário, aconselhar outro produto que seja mais adequado. Adicionalmente, é fundamental explicar que a efetividade de um produto é frequentemente variável e, tendo exercido determinada função noutro utente, pode não alcançar os mesmos resultados em si.

É importante destacar o papel do farmacêutico, como profissional de saúde, na promoção do uso correto e racional de MNSRM e outros produtos. A venda destes produtos em locais externos às farmácias, nomeadamente nas parafarmácias e hipermercados, promoveu uma automedicação irresponsável e o uso incorreto dos medicamentos, não havendo um profissional de saúde com conhecimentos suficientes para avaliar as possíveis reações adversas, contra-indicações e interações medicamentosas, tal como estabelecer um acompanhamento farmacoterapêutico. Perante tal situação, verifica-se uma desvalorização crescente, não só dos medicamentos, mas do papel do farmacêutico.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico surge como o profissional de saúde mais disponível para a população e as funções por si assumidas traduzem-se numa afirmação crescente de que o seu papel ultrapassa a responsabilidade enquanto técnico do medicamento. Os serviços farmacêuticos personalizados são fundamentais na promoção da saúde pública, sendo nestes o último contacto que o utente possui com um profissional de saúde antes de iniciar determinada terapêutica.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária teve um papel crucial no meu desenvolvimento como futura farmacêutica a diversos níveis, permitindo: a aquisição de inúmeros conhecimentos no âmbito da farmácia comunitária e a aplicação prática de conhecimentos teóricos já adquiridos; o desenvolvimento de competências pessoais, nomeadamente na relação com o utente e colegas de trabalho; o desenvolvimento de uma identidade profissional; e a consciencialização da responsabilidade que a profissão exige.

Foi uma experiência extremamente desafiante, em que o contacto com o utente e a aplicação dos conhecimentos revela-se muito exigente mas, culminando na contribuição para a melhoria da sua qualidade de vida, torna-se um motivo de grande satisfação, tanto profissional como pessoal. A realização deste estágio permitiu-me confirmar a importância da atualização técnico-científica que a profissão exige, cujo objetivo será a prestação contínua de um aconselhamento de excelência às necessidades individuais dos utentes. Tal promoveu a consciência, após ingresso no mundo de trabalho, da necessidade constante de aperfeiçoar as minhas capacidades.

Considero que o Estágio foi bastante enriquecedor, a nível profissional e pessoal, o que se comprova pela prevalência de pontos fortes e oportunidades em detrimento de pontos fracos e ameaças. Ao fim de quatro meses na Farmácia Miranda, termino com a sensação de dever cumprido, sabendo que assimilei todos os conhecimentos transmitidos e aprendi com todas as experiências ultrapassadas. Deixo presente um forte agradecimento à equipa da Farmácia Miranda, por todo o apoio e companheirismo ao longo do estágio, e pela integração que me fez sentir parte da equipa desde o primeiro dia – graças a eles, hoje, sinto que estou verdadeiramente preparada para ser uma melhor farmacêutica e profissional de saúde.

A confiança depositada pelos utentes nos farmacêuticos só demonstra a importância da profissão e valoriza o nosso papel na sociedade, nomeadamente na educação para a saúde, prevenção da doença e uso racional do medicamento, que são, a par de outros profissionais de saúde, os objetivos principais.

4. BIBLIOGRAFIA

Decreto-Lei nº307/2007. *Regime Jurídico das farmácias de oficina*. [em linha] **INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso**. [Acedido a 01 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720

Decreto-Lei nº4322/2013. **D.R. 2ª série**. 59 (2013.03.25). 10427.

DGAMV. Resumo das Características do Medicamento – Cortavance. [em linha] (2007a). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/2416>

DGAMV. Resumo das Características do Medicamento – Seresto coleira. [em linha] (2007b). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/3789>

INFARMED, I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. [em linha] (2014). [Acedido a 01 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o_20151029.pdf/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872

INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Allergodil. [em linha] (2010). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9556&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Daflon 500. [em linha] (2015). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2302&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Procto-Glyvenol. [em linha] (2007). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7131&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. Resumo das Características do Medicamento – Rinerge. [em linha] (2009b). [Acedido a 29 de julho de 2017]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7581&tipo_doc=rcm

Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). **Conselho Nacional da Qualidade**. 3ª Edição. (2009).

Portaria nº768/2004. [em linha] **INFARMED – Gabinete Jurídico e Contencioso**. [Acedido a 01 de julho de 2017]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d

5. ANEXOS

Anexo I: Segue-se uma descrição de alguns casos práticos, os quais possibilitaram a aplicação de conceitos teóricos num contexto real, através do aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde.

Caso I: Uma utente dirigiu-se à farmácia e reportou que estava bastante desconfortável e com dores devido ao que suspeitava ser o aparecimento de uma hemorróida. Após algumas questões, percebi que se tratava de uma hemorróida externa e que a senhora apresentava sintomas de prurido, ardor e dor, sem presença de sangue. Tentei que a utente seguisse uma conjugação entre uma terapêutica farmacológica e não farmacológica. Primeiramente, aconselhei a aplicação externa do creme Procto-Glyvenol® (tribenosido e lidocaína), um medicamento que tem uma associação entre o tribenosido, uma substância que reduz a permeabilidade capilar e melhora o tónus vascular, para além de possuir propriedades anti-inflamatórias e redutivas da dor, e o cloridrato de lidocaína, um anestésico local que permite aliviar o prurido, ardor e dor causadas pelas hemorróidas. Seguindo a sua posologia recomendada, indiquei a sua utilização 2 vezes por dia, de manhã e à noite, após higiene local, e, após redução dos sintomas agudos, passar a fazer apenas 1 vez ao dia (INFARMED, I.P., 2007). Aconselhei, também, a utilização de toalhetes higiénicos húmidos Hemofarm Plus® (hamamélia, castanha-da-índia, aloé vera), indicados para a higiene e cuidado da zona anal aquando da presença de fissuras e/ou hemorróidas. Têm, como substâncias ativas, a hamamélia, com propriedades anti-inflamatórias, anti-hemorragicas, venotónicas e adstringentes, a castanha-da-índia, com indicação terapêutica de insuficiência venosa e anti-inflamação, e a aloé vera, substância cicatrizante e regeneradora. Por fim, sugeri a toma de Daflon® (bioflavonóides) que, ao seguir uma posologia específica para tais situações, ia diminuir a distensibilidade e estase venosa e normalizar a permeabilidade capilar, ajudando o tratamento sintomático da crise hemorroidária (INFARMED, I.P., 2015).

Paralelamente a estes produtos, é importante alertar o utente para a necessidade de ingestão de fibras e água, uma vez que a passagem de fezes muito volumosas e endurecidas pode causar lesões nas hemorróidas e piorar os sintomas.

Este foi um caso em que o meu aconselhamento acabou por ser posto em causa, não por não aceitação por parte da utente, mas porque, ao aperceber-se do custo a que lhe ficaria todos os produtos, esta optou por levar a medicação que considerou ser a mais “essencial”, não levando o Daflon®.

Caso 2: Um utente deslocou-se à farmácia, queixando-se de algumas dificuldades em respirar devido à sensação de “nariz entupido” que o acompanhava há alguns dias, tendo eu, após algumas questões, concluído que se tratava de congestão nasal associada a rinite alérgica. Posto isto, recomendei a aplicação de um descongestionante nasal, o Rinerge® (oximetazolina), que, atuando na redução do edema, da congestão e da hipersecreção da mucosa, é indicado para alívio rápido e prolongado da congestão nasal associada a rinite. Referi a posologia adequada, isto é, 2 a 3 nebulizações em cada narina, 2 vezes por dia (de manhã e à noite), alertando para o facto do medicamento não dever ser utilizado por um período de tempo prolongado (neste caso, 3 dias), prevenindo o efeito *rebound*, característico do uso excessivo destes medicamentos (INFARMED, I.P., 2009). Em associação, aconselhei a utilização de água do mar – Rhinomer® Força 3 (água do mar isotónica e esterilizada) – uma vez que, humidificando as fossas nasais e removendo as partículas potenciais causadoras de alergias, esta prepara a mucosa para a aplicação da medicação local. Para além da sua aplicação em cada narina antes da nebulização do descongestionante nasal, este produto pode ser utilizado com a frequência desejada/necessária ao utente, (normalmente, 4 aplicações diárias), reforçando a limpeza diária das vias aéreas superiores.

Caso 3: Uma utente chegou à farmácia e explicou que, devido ao contacto que teve recentemente com um ambiente rico em pó e outras partículas aéreas, sentia um grande desconforto nos olhos associado a prurido. Após tal descrição, pude concluir que estava perante um caso de conjuntivite alérgica. Assim, propus a utilização de um colírio indicado para o tratamento de sintomas de conjuntivite alérgica, o Allergodil® (azelastina), cuja substância ativa pertence ao grupo dos medicamentos anti-histamínicos, com a aplicação de 1 gota em cada olho, 2 vezes ao dia (caso fosse necessário, aumentar a posologia para 4 vezes ao dia). Deve-se alertar para que a utilização desta solução não ultrapasse as 6 semanas, recomendando a sua aplicação apenas durante o tempo necessário (INFARMED, I.P., 2010). Para complementar a terapêutica, referi que era essencial repôr a hidratação dos olhos, uma vez que a secura dos olhos pode ser outro fator preponderante para causar a sua irritação, através da aplicação de um colírio hidratante, Systane® Ultra (polietilenoglicol e propilenoglicol), constituído por dois lubrificantes que garantem que os olhos se mantenham hidratados e lubrificados durante um tempo prolongado, aliviando os sintomas de ardor e irritação nos olhos. A sua utilização consiste na aplicação de 1 a 2 gotas em cada olho, 2 a 3 vezes por dia, podendo ser sugerido que a utente o use nos intervalos de tempo entre as aplicações do primeiro colírio.

Caso 4: Um utente idoso dirigiu-se à farmácia e indicou que tinha um calo no pé que o incomodava bastante, solicitando algo para o remover. Referiu, ainda, que já tinha levado pensos impregnados com ácido salicílico mas que, devido ao seu tamanho reduzido, acabavam por se deslocar não atuando sobre o local desejado – ou seja, o utente levava o produto certo, mas na forma farmacêutica errada. Comecei por confirmar que o senhor não era diabético (já tendo, previamente, levado pensos com ácido salicílico, seria de assumir que não), uma vez que o ácido salicílico possui uma ação queratolítica. Os doentes diabéticos não podem utilizar este tipo de pensos para remover calos uma vez que, tendo elevado risco de desenvolver problemas na cicatrização de feridas, devem evitar qualquer ferimento a nível dos pés. Após confirmação, aconselhei, então, a solução cutânea de uso externo Verrufilm® (ácido salicílico), que proporciona um tratamento não doloroso e descamativo do tecido epidérmico, favorecendo o desaparecimento do calo. Expliquei ao senhor que deveria colocar o pé em água morna durante alguns minutos, favorecendo a amolecimento da pele, e secar. De seguida, aplicar um creme gordo ou vaselina em volta da área afetada para proteger a pele saudável de um eventual contacto e, posteriormente, com a ajuda do aplicador, colocar 1 a 2 gotas do produto no centro da área afetada. Após secagem, seria possível verificar a formação de uma película a cobrir o calo. A área deve, então, ser coberta com um adesivo, deixando o produto atuar durante 24 horas. Passado o tempo mencionado, deve-se lavar novamente com água morna para conseguir retirar a película de Verrufilm® que se formou, e raspar a zona com um dispositivo abrasivo, como por exemplo, uma lima de pele. No fim da explicação, chamei a atenção do senhor para a necessidade de repetir o tratamento todos os dias, até ao desaparecimento completo do calo.

Caso 5: Uma jovem deslocou-se à farmácia, pedindo ajuda na obtenção de um produto que ajudasse o seu animal de estimação. A rapariga explicou que o seu cão, mesmo após a desparasitação externa com as pipetas (segundo o protocolo de desparasitação externa de 4 em 4 semanas), continuava infestado com pulgas e a coçar-se imenso, tendo, inclusive, já surgido algumas feridas tóxicas na zona da cauda. Após questionar que tipo de desparasitantes já havia utilizado, a utente respondeu que, até então, apenas tinham usado as pipetas. Assim, lembrei que é fundamental proceder à limpeza do ambiente, uma vez que os ovos podem permanecer neste e, em contacto diário com o animal, contribuem para uma nova infestação. Posteriormente, e após a sugestão de repetir o banho, aplicando um champô próprio para a eliminação de eventuais pulgas e ovos que estivessem na pelagem do animal, sugeri a utilização de um desparasitante diferente, uma vez que uns cães respondem melhor a certos dispositivos do que outros, nomeadamente uma coleira Seresto®

(imidaclopride e flumetrina). Contém duas substâncias, imidaclopride e flumetrina, que matam as pulgas, as suas larvas e piolhos, e que matam larvas ninfas e carraças adultas, respetivamente, oferecendo uma proteção contínua até 8 meses (DGAMV, 2007b). Chamei a atenção para o facto das coleiras poderem perder efeito quando em contacto com a água, alertando para que evitasse tal contacto. Fiz questão de relembrar que alguns animais, dependendo do nível de exposição aos parasitas, requerem a associação de dois desparasitantes externos, como os mencionados (a coleira e as pipetas).

Para finalizar, mencionei que poderia ser feita a aplicação de Cortavance® (hidrocortisona) nas feridas que o animal apresentava na zona da cauda. Sendo constituído por um corticóide tópico, a pulverização do produto promoveria o alívio da inflamação e prurido, conduzindo a uma melhoria das lesões dermatológicas pruriginosas observadas. Alertei para o facto da pulverização dever ser feito a uma certa distância da pele. A pulverização pode ser feita duas vezes por dia, devendo o tratamento ser repetido diariamente durante 7 dias consecutivos (DGAMV, 2007a). No entanto, aconselhei a utente que deveria levar o animal ao veterinário para confirmar a aplicação do produto, uma vez que este é um medicamento sujeito a receita médica veterinária.

Anexo 2: Segue-se a apresentação de alguns conceitos relativos a Receitas Manuais.

O receituário, atualmente, adota um modelo informático uniforme e que é transversal a todas as unidades de saúde do país, baseado nas indicações da legislação em vigor.

A informatização instaurada nas farmácias veio diminuir o erro humano. No entanto, ainda se verificam erros de preenchimento e de dispensa das receitas manuais, o que é prejudicial para o bom funcionamento da farmácia. Torna-se, então, fundamental a verificação de todas as receitas quer no ato da dispensa, quer posteriormente no final do dia de trabalho, de modo a detetar erros e se poder entrar em contacto com os intervenientes para se proceder à reversão do erro.

Periodicamente, há uma última revisão do receituário por farmacêuticos destacados para tal. No final do mês, é emitida a Relação Resumo de Lotes e faturas, sendo as receitas enviadas para o Centro de Conferências de Faturas (CCF) da Administração Central dos Sistemas de Saúde (ACSS). No caso de receitas que contenham organismos não pertencentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), são enviadas para a ANF.

The image displays two versions of a Portuguese medical prescription form, annotated with numbers 1 through 16 to identify key components:

- Form 1 (Left):** A standard medical prescription.
 - 1: Barcode for the prescription number.
 - 2: Patient name field.
 - 3: R.C. (Residência) field.
 - 4: Specialization and telephone number fields.
 - 5: Barcode for the patient's identification number.
 - 6: Barcode for the pharmacy.
 - 7: Medication list table with columns for DDI, name, dosage, and quantity.
 - 8: Barcode for the medication.
 - 9: Barcode for the medication.
 - 10: Validity date field.
 - 11: Signature of the prescribing doctor.
- Form 2 (Right):** A 'Guia de tratamento para o utente' (Treatment Guide for the patient).
 - 12: Title of the document.
 - 13: Prescribing doctor's name.
 - 14: Access code.
 - 15: Prescription code.
 - 16: Cost information for the patient.

Legenda

- 1 Identificação ótica com número de Receita Médica.
- 2 Elementos identificativos do utente.
- 3 Número de beneficiário do utente.
- 4 Elementos identificativos do médico prescriptor.
- 5 Código identificativo do médico.
- 6 Elementos identificativos do local da prescrição.
- 7 Elementos informativos sobre o medicamento prescrito.
- 8 Quantidade de embalagens prescritas.
- 9 Identificação ótica do medicamento prescrito.
- 10 Data e validade da receita.
- 11 Assinatura do médico prescriptor.
- 12 Guia de tratamento para o utente.
- 13 Elementos identificativos sobre o local, médico prescriptor e nome do utente.
- 14 Código de acesso à receita eletrónica.
- 15 Código direito de opção.
- 16 Informação sobre os encargos para o utente.

**II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica:
Owlpharma – Consulting, Lda.**

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	34
1. INTRODUÇÃO	35
2. ANÁLISE SWOT	36
2.1 PONTOS FORTES	36
2.1.1 Equipa de Trabalho e sua Integração	36
2.1.2 Formações Internas	37
2.1.3 Diversidade de Tarefas Realizadas.....	37
2.1.4 Desenvolvimento de Competências	39
2.1.5 Autonomia, Responsabilidade e Confiança na Realização de Tarefas	40
2.2 PONTOS FRACOS.....	41
2.2.1 Trabalho Diário Dependente dos Clientes	41
2.2.2 Duração do Estágio.....	41
2.2.3 Acompanhamento de Auditorias e Formações	42
2.2.4 Curso XEVMPD.....	42
2.3 OPORTUNIDADES.....	42
2.3.1 Aplicação de Conhecimentos Teóricos	42
2.3.2 Realização de Estágio Curricular em Áreas Diversificadas	43
2.3.3 Introdução à Indústria Farmacêutica.....	44
2.4 AMEAÇAS	44
2.4.1 Fraca Abordagem das Áreas Durante o Curso.....	44
2.4.2 Não Obrigatoriedade de Estágio Curricular	45
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
4. BIBLIOGRAFIA.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CTD	Documento Técnico Comum
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento
eMC	<i>Electronic Medicines Compendium</i>
FI	Folheto Informativo
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
OWLPHARMA	Owlpharma – Consulting, Lda.
PDF	<i>Portable Document Format</i>
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SMUH-ALTER	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Submissão Eletrónica de Pedidos de Alteração aos Termos de AIM
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i>
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
XEVMPD	<i>eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary</i>

I. INTRODUÇÃO

Ao finalizar os estudos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com uma grande diversidade de conhecimentos adquiridos, e ao preparar a integração no mercado de trabalho, um estudante acaba por passar por um processo de consciencialização das possíveis saídas profissionais que todo este ciclo de estudos possibilita a futuros farmacêuticos. Para além do serviço prestado como farmacêutico comunitário, e segundo o descrito no Decreto-Lei nº 131/2015 relativo a alterações no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, são reconhecidas as especialidades, e, portanto, podendo enveredar-se por tal, de áreas como farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica ou assuntos regulamentares (esta área já sendo um campo englobado na indústria farmacêutica, para qual o farmacêutico pode obter tal especialização) (Decreto-Lei nº 131/2015, 2015).

Com o culminar de cinco anos de aprendizagem académica, o recém-licenciado atinge uma nova etapa, na qual ele deve decidir a sua área de vocação para integrar o mercado laboral. Torna-se, assim, de extrema importância que o estudante procure, ao longo do curso, informação acerca de todos os setores que terá ao seu dispor, seja através de estágios ou formações, não só para poder adquirir e tornar os seus conhecimentos mais abrangentes, mas também para reconhecer com o qual se identificará mais. Nesta fase essencial, destaco a realização de Estágios Curriculares no final do curso, essenciais para promover o conhecimento, integração e adaptação ao funcionamento da atividade profissional, desconhecida até então, contribuindo para a construção de um futuro profissional de saúde de excelência.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, trabalhando sempre para o benefício dos seus formandos, apresenta vários protocolos com diversas entidades através dos quais estes podem escolher a integração de outros estágios curriculares, para além do de Farmácia Comunitária, nos diversos setores profissionais que o curso oferece. Estes protocolos entre a Faculdade e as empresas são de louvar, proporcionando-nos uma grande experiência e conhecimentos mais abrangentes.

O meu percurso pela Faculdade de Farmácia propiciou a minha crescente curiosidade pela indústria farmacêutica e ciclo de vida do medicamento, culminando com o meu interesse pela área de Assuntos Regulamentares, após frequentar a unidade curricular em questão. Perante a oportunidade de adquirir experiência nesta área, decidi realizar um estágio curricular numa consultora farmacêutica, a Owlpharma – Consulting, Lda. Para além de satisfazer o meu interesse pela área referida, fomentou o meu desenvolvimento em atividades na segurança do medicamento, uma vez que as suas áreas de atuação, para além da regulamentar, incluem Farmacovigilância e Garantia da Qualidade.

Finalizando, exponho o presente relatório com o objetivo de apresentar as atividades por mim realizadas durante este estágio curricular, orientado pelo Dr. Ricardo Andrade, no período de 09 de janeiro a 31 de março de 2017, na consultora Owlpharma – Consulting, Lda.

2. ANÁLISE SWOT

O objetivo do presente relatório, e tal como requerido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é apresentar e descrever a minha experiência como estagiária na Owlpharma, fazendo-o sob a forma de uma análise SWOT. Esta é uma ferramenta que engloba duas dimensões, permitindo realizar uma autoanálise relativamente a competências adquiridas e a aspetos internos e externos a uma empresa que interferem na evolução e na prática do exercício profissional. Assim, realizarei uma abordagem crítica e construtiva, apresentando os pontos fortes (*strengths*), os pontos fracos (*weaknesses*), as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*) aplicados ao período de realização do meu estágio curricular, confrontando-os com a minha formação académica e refletindo quanto à qualidade das atividades realizadas. Complementarei com alguns exemplos práticos que demonstrem os conhecimentos por mim adquiridos, esperando que, se possível, este relatório possa melhorar a experiência de futuros estudantes que tenham a oportunidade de estagiar na Owlpharma.

2.1 PONTOS FORTES

2.1.1 Equipa de Trabalho e sua Integração

A Owlpharma – Consulting, Lda. é uma empresa de consultoria direcionada para o setor farmacêutico, e sediada na Incubadora de Empresas do Instituto Pedro Nunes (Fig.1), em Coimbra, uma incubadora de empresas jovens orientadas para a ciência e inovação. De um ponto de vista estrutural, a Owlpharma é constituída por três departamentos principais,



Fig.1 Incubadora – Instituto Pedro Nunes.

não sendo estes totalmente indiferenciados, e a sua equipa de trabalho, constituída por 11 elementos, é jovem, competente e dinâmica, o que permitiu que a minha integração e adaptação, enquanto estagiária, fosse facilitada.

Como já referido, existem três departamentos envolvidos no funcionamento da consultora - Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia da Qualidade - e, sendo uma empresa em crescimento, apresenta uma equipa ainda relativamente pequena. Assim, durante o meu estágio, tive a oportunidade de exercer funções em várias áreas de atuação

da empresa e de trabalhar com todos os colaboradores em diferentes projetos. A oportunidade de integrar a sua rotina e cooperar com estes profissionais levou a uma aquisição de conhecimentos mais diversificada da minha parte, tendo tentado aproveitar ao máximo a experiência da equipa para elucidar todas as dúvidas que fossem surgindo e ampliar a aprendizagem. Assim, desenvolvi competências para realizar trabalhos muito distintos, sempre com o profissionalismo, responsabilidade e excelência incutidos pela equipa da Owlpharma, desde o primeiro dia.

Adicionalmente, deve ser referido que a equipa da Owlpharma é constituída exclusivamente por farmacêuticos, logo com grande perceção dos conhecimentos e lacunas que um estudante de MICEF traz na sua formação ao sair do ambiente universitário, permitindo que o apoio, conhecimentos e conselhos prestados ao estagiário sejam bastante precisos e úteis.

2.1.2 Formações Internas

A realização de um estágio na Owlpharma requer que, numa fase inicial, os estagiários recebam formações internas por parte dos seus colaboradores, facilitando a integração no ambiente de trabalho.

Assim, no primeiro dia de estágio, foi-nos dada uma formação acerca de farmacovigilância e as tarefas realizadas nesta área, por parte da Dra. Ana Grilo. Posteriormente, recebemos duas formações adicionais, estas sobre a regulamentação e normas legais da publicidade a medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, e sobre assuntos regulamentares e os seus serviços prestados, apresentadas pelo Dr. Ricardo Andrade e pela Dra. Ana Margarida Andrade, respetivamente.

Considereei estas formações extremamente importantes e úteis, tendo-me permitido obter uma contextualização da empresa e dos serviços por ela prestados. Para além disso, estas formações permitiram-me relembrar conceitos adquiridos ao longo do percurso académico e introduziram-me a novos conceitos e conteúdos, com os quais viria, eventualmente, a trabalhar.

2.1.3 Diversidade de Tarefas Realizadas

Como supracitado no ponto 2.1.1, com a integração na rotina diária da empresa, a obtenção de conhecimentos e capacidade de trabalhar em diversas áreas é incutida aos estagiários. Assim sendo, e tendo em conta que a programação do trabalho diário vai sofrendo alterações consoante os prazos a cumprir, tive a oportunidade de desempenhar

tarefas nos diferentes serviços, nomeadamente de Farmacovigilância e Assuntos Regulamentares, durante os três meses de estágio, que descreverei a seguir.

No departamento de Farmacovigilância, realizei tarefas como: pesquisa nacional e internacional de nova informação relativa a Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) e outras informações de segurança sobre vários princípios ativos, com periodicidade semanal e mensal; colaboração no processamento de casos de RAMs através do preenchimento de formulários CIOMS; colaboração no processamento e elaboração de SUSARs; colaboração na elaboração de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS); colaboração da elaboração de Relatórios Mensais de Farmacovigilância.

No âmbito de Assuntos Regulamentares, destaco as seguintes funções: elaboração e/ou revisão de textos (incluindo tradução de inglês para português) de Resumos de Características do Medicamento (RCM), Folhetos Informativos (FI) e rotulagens, sempre sob as orientações QRD; revisões de artes gráficas de FI e rotulagens; colaboração na elaboração de Adendas Não Clínicas (módulo 2.4 – *Non-clinical overview*) e Clínicas (módulo 2.5 – *Clinical overview*), nomeadamente pesquisa de bibliografia, para inclusão num Documento Técnico Comum (CTD) para efeitos de renovação de AIM; colaboração na preparação de alterações a módulos de CTD; colaboração na preparação de alterações aos termos de AIM, através da plataforma *online* do INFARMED, I.P., SMUH-ALTER; colaboração na elaboração de *Bridging reports*.

Simultaneamente ao exposto, foi essencial desenvolver e aprofundar conhecimentos a nível de diversas plataformas informáticas, obrigatórias para que o trabalho das áreas em que exerci funções fosse realizado com o maior rigor científico possível, como por exemplo, no Dicionário MedDRA e na plataforma *ATC/DDD Index* – nomeadamente na farmacovigilância -, nas bases de dados eMC e *Standard Terms – EDQM*, e na *Pharmacopeia Online* – estas essências para a área regulamentar.

O trabalho foi distribuído segundo uma lógica sequencial, sendo inicialmente mais simples e, gradualmente, tornando-se mais complexo e exigente acompanhando a formação que nos era transmitida, coordenação a qual permitiu que as nossas dúvidas e limitações fossem sendo ultrapassadas em combinação com uma aprendizagem constante. Não obstante, tentei que todo o trabalho por mim realizado fosse feito com o máximo rigor, competência e profissionalismo que assim o exigia.

Devo salientar que não haver a definição de um rotina específica e existir alguma imprevisibilidade das tarefas a realizar a cada semana (que considerei um ponto fraco, tal como mencionado no ponto 2.2.1), acabava por ser um fator de motivação para mim, enquanto estagiária, uma vez que a realização de uma tarefa de grau de dificuldade mais

elevado acabava por ser uma forma de colmatar certas dúvidas e promover o conhecimento adquirido.

Como é perceptível, esteve sempre inerente a necessidade de apresentar uma grande versatilidade e enquadramento nas duas áreas referidas, tendo sido fundamental para me preparar para o exercício de funções e futura entrada no mercado de trabalho. Foi um estágio deveras enriquecedor, por todos os conhecimentos adquiridos e por todos os objetivos alcançados enquanto parte integrante da equipa de trabalho da Owlpharma.

2.1.4 Desenvolvimento de Competências

Adicionalmente a toda a aprendizagem adquirida durante a realização do estágio, este permitiu a consolidação e aperfeiçoamento de várias competências essenciais para as áreas de trabalho em questão, nomeadamente informáticas, linguísticas e bibliográficas.

Destaco a minha evolução a nível de competências informáticas. Atualmente, e com o progressivo desenvolvimento da tecnologia e a diversidade de ferramentas informáticas essenciais para a realização do trabalho concebido diariamente, todas as tarefas relativas ao medicamento são realizadas em formato informático. A utilização constante do computador durante o tempo de estágio, devido às exigências do trabalho realizado, permitiu que tivesse contacto com inúmeras novas funcionalidades do Microsoft Office, nomeadamente do Microsoft Word® e Microsoft Excel®, do Adobe Acrobat e, até mesmo, introdução a uma aplicação que permite a união e divisão de ficheiros em formato *Portable Document Format* (PDF).

Para além do contacto com as diversas plataformas informáticas referidas no ponto 2.1.3, realço, ainda, a introdução à plataforma *online* SMUH-ALTER do INFARMED, I.P., essencial em assuntos regulamentares para a submissão de alterações aos termos de AIM, e o aperfeiçoamento dos métodos de pesquisa na base de dados PubMed®.

Paralelamente, outra capacidade essencial no contexto de uma consultora farmacêutica é o domínio do inglês, seja para realização de trabalho ou para atualização de conhecimentos. A tendência atual é para que haja uma harmonização da regulamentação relativa a todo o ciclo de vida do medicamento entre os vários países, a qual é disponibilizada por entidades como a Agência Europeia do Medicamento (EMA) ou a Conferência Internacional de Harmonização (ICH), entidades internacionais. No decorrer do meu estágio, a maioria dos trabalhos que realizei requeria conhecimento de inglês, nomeadamente no âmbito de pesquisa na literatura através da análise de artigos científicos relevantes nacionais e internacionais, na redação e análise de documentos, que são maioritariamente redigidos na língua inglesa, em traduções de documentação de inglês para

português e vice-versa ou na realização de determinadas atividades para as quais era necessário utilizar como base *guidelines* da EMA ou ICH, sendo um fator preponderante conhecê-las e saber como as consultar numa ocasião futura.

Este fator salienta-se ainda mais, tendo em conta que a empresa trabalha com clientes nacionais e internacionais, sendo um requisito que os documentos sejam elaborados em inglês, para além do contacto constante que tem que ser estabelecido com clientes e/ou prestadores de serviços internacionais. Consequentemente, o contacto diário que me foi exigido com a língua inglesa permitiu o seu aperfeiçoamento e domínio.

Finalmente, refiro o desenvolvimento de competências bibliográficas, obtidas através das extensas pesquisas na literatura realizadas, não só para as pesquisas de RAMs e para as Adendas Não Clínicas (módulo 2.4 – *Non-clinical overview*) e Clínicas (módulo 2.5 – *Clinical overview*) de um CTD, mas também para Relatórios Periódicos de Segurança. Como já referido, tais tarefas permitiram o desenvolvimento de métodos de pesquisa avançada na base de dados PubMed®. Para além disto, tive a oportunidade de aprender a organizar as referências mencionadas segundo diferentes estilos bibliográficos, nomeadamente a Norma Portuguesa (NP) 405 e o estilo Vancouver.

Este é um dos pontos fortes que mais destaque, uma vez que, e tendo iniciado o estágio com conhecimentos nas três vertentes referidas acima, terminei-o com um domínio muito maior e mais abrangente, o qual será necessário e me acompanhará durante todo o meu futuro percurso profissional.

2.1.5 Autonomia, Responsabilidade e Confiança na Realização de Tarefas

No decorrer do meu estágio curricular, independentemente do trabalho que me era destinado, foi-me sempre prestado o auxílio necessário para que o realizasse de forma correta e para que todas as dúvidas que fossem surgido durante a sua realização fossem esclarecidas, fomentando a minha evolução. Paralelamente a isto, com os conhecimentos e experiência que ia adquirindo, começou a estar inerente alguma autonomia nas tarefas que ia exercendo, tendo sempre em mente que todo o trabalho seria revisto por um elemento da equipa para avaliação e correção de possíveis erros, intrínsecos a fases de aprendizagem, que estivessem presentes.

Como resultado deste processo, a responsabilidade que sentia na realização de cada tarefa foi aumentando, fosse pela exigência de cada trabalho ser realizado consoante os requisitos de cada cliente ou pela obrigação de cumprimento dos prazos estabelecidos, que, por vezes, requer uma melhor gestão e aproveitamento do tempo de trabalho.

Todos estes fatores, eventualmente, tornaram-me numa profissional com maior confiança na realização e entrega do trabalho exigido, sempre com maior qualidade e competência.

2.2 PONTOS FRACOS

2.2.1 Trabalho Diário Dependente dos Clientes

O trabalho diário exercido numa consultora farmacêutica não pode ser previsível, uma vez que depende dos serviços para os quais a empresa é contratada. Assim, e integrando a rotina diária da equipa da Owlpharma, não me foi aplicado um estágio curricular com um programa definido, variando o tipo e quantidade de tarefas que me eram atribuídas. Isto traduz-se no facto do trabalho realizado por mim diariamente, durante os três meses de estágio, depender dos projetos que eram requeridos pelos clientes, ou seja, houve dias de trabalho intensivo e, por outro lado, alguns dias com pouco trabalho. Acrescentando a este fator o período de estágio em questão e a presença de um colega estagiário, aquando da divisão de trabalho, em determinados dias poderia acontecer um de nós não ter tarefas para executar. Não obstante, os dias com menor intensidade de trabalho surgiram como uma oportunidade para aprofundar os meus conhecimentos, através da consulta de *guidelines* e ferramentas a utilizar em diversas tarefas, seja na farmacovigilância (*guideline* sobre Boas Práticas de Farmacovigilância, elaboração de CIOMS, entre outros) ou assuntos regulamentares.

É, no entanto, importante referir que há tarefas que, por sua vez, podem ser previstas, uma vez que são realizadas com periodicidade já definida, seja semanalmente, mensalmente ou trimestralmente, como as pesquisas na literatura nacional e internacional de informação de segurança sobre determinados princípios ativos.

2.2.2 Duração do Estágio

O ponto fraco que destaco nesta avaliação é, sem dúvida, a curta duração do estágio. Tendo em conta a duração obrigatória do estágio curricular em Farmácia Comunitária, é perceptível que este estágio, de domínio opcional, tenha que decorrer durante um período de meses mais reduzido.

Considero que beneficiei o máximo possível dos três meses de estágio, tendo aproveitado para adquirir o máximo de conhecimentos possível nas três áreas de atuação da empresa, fomentado as minhas competências e a perceção da realidade profissional, possivelmente facilitando a minha futura entrada no mercado de trabalho enquanto profissional de saúde. Ainda assim, julgo que o tempo de passagem pela Owlpharma foi

pequeno, sentido que, e tendo tido uma oportunidade de estágio com duração mais prolongada, haveria mais conceitos a aprender, mais competências a fundamentar e mais lacunas a colmatar.

2.2.3 Acompanhamento de Auditorias e Formações

Entre as várias funções e objetivos da Owlpharma, destacaria o papel relevante que esta desempenha na realização de auditorias e formações, nomeadamente nos âmbitos de Garantia da Qualidade e Farmacovigilância, serviços os quais são prestados às empresas que assim o requisitem.

Enquanto estagiária, não tive a oportunidade de acompanhar e assistir a uma auditoria e/ou formação, considerando tal como um ponto fraco do meu estágio, pois seria uma atividade que influenciaria a minha formação e traria mais experiência. Por conseguinte, deixo a sugestão da inclusão deste item no programa de estágio, uma vez que permitiria ao aluno ganhar outra perspetiva sobre o trabalho realizado nestas vertentes e um contacto com outros locais e profissionais de saúde.

2.2.4 Curso XEVMPD

A *Eudravigilance* é uma plataforma *online* utilizada para a submissão de informação sobre todos os medicamentos registados e autorizados na União Europeia. A utilização desta plataforma é obrigatória para todos os Titulares de AIM e, assim sendo, o seu domínio é essencial por parte dos responsáveis de Assuntos Regulamentares para a submissão de informação sobre os medicamentos de cada indústria. É possível obter formação relativamente ao uso desta plataforma através de um curso *e-learning* em XEVMPD (EMA, 2017).

Durante o período de estágio, não tive a oportunidade de realizar este curso, não tendo sido possível adquirir e, posteriormente aplicar, conhecimentos relativos à submissão de informação, fosse na atualização de RCMs ou introdução de Certificados de AIM de diversos medicamentos. Considero que teria sido vantajoso para a minha formação, dando-me conhecimentos e experiência nesta função da área regulamentar.

2.3 OPORTUNIDADES

2.3.1 Aplicação de Conhecimentos Teóricos

O plano curricular do MICF é bastante diversificado, permitindo-nos adquirir bases essenciais e conhecimentos em variadas áreas científicas fundamentais para a nossa futura carreira como farmacêuticos.

Assim, e considerando a realização do meu estágio numa consultora farmacêutica cuja atividade incide nas áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia da Qualidade, destaco a extrema importância que as unidades curriculares de ‘Assuntos Regulamentares do Medicamento’ e ‘Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia’ (as duas áreas sob as quais o estágio incidu, como referido no ponto 2.1.3), lecionadas no 4º e 5º anos do curso, respetivamente, tiveram no enquadramento geral das áreas em questão e na introdução de muitos conhecimentos teóricos base que facilitaram a minha integração no estágio.

Devo referir, ainda, a importância da aplicação de fundamentos obtidos noutras unidades curriculares nos setores de trabalho da empresa, nomeadamente a nível de Farmacologia e Tecnologia Farmacêutica, facilitando a perceção e o estudo de reações adversas e interações medicamentosas, e a compreensão do circuito do medicamento e os passos de produção do mesmo.

Considerando que estas são áreas em constante evolução, e que o contacto direto e prática profissional permitem uma grande aprendizagem, devo referir que o trabalho desenvolvido na Owlpharma permitiu a aquisição de novos conhecimentos mais reais no âmbito do ambiente de trabalho e a conexão dos conceitos teóricos com a prática.

2.3.2 Realização de Estágio Curricular em Áreas Diversificadas

Um estudante que finaliza o curso de MICE possui uma diversidade de opções nas quais pode enveredar quanto à sua carreira profissional sendo que tal transição, por parte do finalista, é iniciada com a realização do estágio curricular no final do curso.

Os diversos protocolos que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra tem criado ao longo do tempo com todas as entidades atualmente envolvidas, permite, exatamente, a experiência de realizar um estágio curricular para além do estágio em Farmácia Comunitária. Tal apresenta-se como uma oportunidade muito vantajosa, quer pelo nível de conhecimentos adquiridos, quer pela experiência única que proporcionam aos estudantes da Universidade de Coimbra de realizar estágio em áreas nas quais seria impossível realizar noutras Universidades do país, nomeadamente a nível da Indústria Farmacêutica, individualizando-os e destacando-os aquando da entrada no mercado laboral.

Da minha parte, enquanto estudante finalista, a escolha deste estágio curricular foi feita com base no interesse e curiosidade que sentia pela área de Assuntos Regulamentares, adquiridas durante o curso, tendo sido uma experiência extremamente enriquecedora, tendo-me permitindo o contacto com a realidade profissional não só da Owlpharma, mas

também de outras empresas devido ao contacto diário com outras entidades inerentes à rotina de uma empresa que presta consultadoria.

Adicionalmente, sendo a Owlpharma uma consultora farmacêutica, acabei por ter a oportunidade de trabalhar nas outras áreas nas quais a empresa presta serviços aos seus clientes, nomeadamente, Farmacovigilância e Garantia da Qualidade, acabando por obter um espectro alargado de conhecimentos nos diversos domínios em questão.

Para além da grande diversidade de tarefas que realizei durante os três meses de estágio e das competências que adquiri e melhorei durante esse tempo, devo mencionar como um plano de estágio tão abrangente me preparou melhor e me proporcionou inúmeros conceitos e aprendizagens que poderei aplicar no futuro.

2.3.3 Introdução à Indústria Farmacêutica

A Owlpharma – Consulting, Lda., sendo uma consultora farmacêutica relativamente nova e em atual e constante crescimento, tem estabelecido cada vez mais acordos com clientes do mercado não só nacional, mas também internacional. Perante tal situação, tive a oportunidade de realizar tarefas para empresas num conceito nacional e internacional, adquirindo conhecimentos mais profundos relativamente ao mercado farmacêutico geral, relativamente ao início do estágio.

Ganhar este tipo de experiência e de conhecimentos é fundamental para o aluno que começa a criar perspetivas futuras a nível de atividade profissional, começando a perceber não só como funciona a realidade da indústria farmacêutica, o tipo de oportunidades que poderá haver, mas o tipo de competências que devemos adquirir e desenvolver para que nos destaquemos na competitiva entrada na área de indústria farmacêutica.

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Fraca Abordagem das Áreas Durante o Curso

Como referido em pontos acima, a Owlpharma presta serviços em três áreas específicas, Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia da Qualidade. Os estudantes de MICE da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra têm contacto com estas três áreas de atuação da empresa nos 4º e 5º anos, onde estas são abordadas em três unidades curriculares. Estas são três áreas muito específicas e muito abrangentes, percebendo, após este estágio, que a aprendizagem advém de estudo e atualização de conhecimentos contínuo e experiência.

Assim, apesar de considerar de extrema importância a inclusão destas unidades curriculares no plano curricular do MICE, tal como referido no ponto 2.3.2, o facto de não haver um maior aprofundamento destas acabou por se tornar uma desvantagem.

Considero que deveria ser refletida a inclusão de unidades curriculares adicionais direcionadas às áreas referidas, promovendo a aquisição de um leque de conhecimentos mais vasto, uma formação focada e uma preparação mais segura dos estudantes para a entrada profissional nestas áreas. Esta abordagem curricular, na minha opinião, seria muito importante, tendo em conta a colocação recente de estudantes de MICE em empresas nesta área.

2.4.2 Não Obrigatoriedade de Estágio Curricular

O Ato Farmacêutico, descrito no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, integra uma variedade de competências e atividades que vão para além da área de Farmácia Comunitária, seja o setor de Farmácia Hospitalar ou Indústria Farmacêutica (Ordem dos Farmacêuticos, s.d.).

Ora, no entanto, paralelamente a esse leque variado de atividades que poderão ser realizadas por um farmacêutico, para que haja o reconhecimento do título de farmacêutico na Comunidade Europeia, a Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais, estabelece que a formação de farmacêutico requer o ensino a tempo inteiro, durante quatro anos, de componentes teórica e prática numa universidade e, após isso, a realização de um estágio curricular exclusivamente em Farmácia Comunitária ou em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, não sendo o estágio em Indústria Farmacêutica reconhecido (Directiva 2005/36/CE, 2002).

Considerando que é através da realização de estágios curriculares que é iniciada a transição do estudante para a atividade profissional e que este adquire experiência para sua futura integração, julgo que a não obrigatoriedade da realização de um estágio curricular na área de indústria acaba por se tornar uma ameaça para os estudantes e até para as empresas, que têm um interesse cada vez mais crescente em contratar recém-licenciados. Associado a isto, surge o facto de que, aquando do início do exercício profissional, recém-licenciados com experiência, ainda que apenas de três meses, acabam por ser favorecidos, mostrando conhecimentos e aprendizagens obtidos no estágio curricular.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o término do meu estágio, deixo presente um agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela oportunidade que me proporcionou, de realizar um estágio curricular na área de Indústria Farmacêutica, e a toda a equipa da Owlpharma pela receção, integração e pelo acompanhamento prestado.

Apesar da duração deste estágio ter sido limitada, a transmissão de conhecimentos foi constante ao longo destes três meses, com o máximo rigor científico e profissional, permitindo-me consolidar competências que obti ao longo de quatro anos e meio de aprendizagem teórica, e adquirir novos conhecimentos. Sinto-me muito grata por toda a aprendizagem e espero ter correspondido a toda a confiança em mim depositada para as tarefas que me foram atribuídas.

A integração na rotina diária de uma consultora farmacêutica permitiu adquirir uma melhor perceção do trabalho que é realizado nos departamentos de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia da Qualidade e, também, obter competências que me acompanharão no meu futuro como profissional de saúde. Tal como perceptível pelos pontos fortes e oportunidades referidos neste relatório, termino este estágio com um conhecimento mais abrangente relativamente à realidade vivida por um profissional da Indústria Farmacêutica, bem como um conhecimento mais estruturado sobre o funcionamento do mercado farmacêutico em geral, o qual poderei eventualmente aplicar no meu futuro profissional.

A realização deste estágio foi extremamente enriquecedor e importante no meu processo formativo, contribuindo, no futuro, para a entrada e boa prestação no mercado de trabalho, uma vez que estagiar numa consultora farmacêutica que vive em atual processo de crescimento, como a Owlpharma, permitiu que a minha experiência fosse ainda mais abrangente e completa. Apesar de ser algo que todos os farmacêuticos sabem e têm obrigação de fazer, estes três meses confirmaram a necessidade da procura constante de novas experiências e conhecimentos, respondendo às crescentes expectativas desta área, destacando-me, sendo ambiciosa e competente.

Estágios na área de Indústria Farmacêutica, e os campos que esta engloba, têm um papel cada vez mais fundamental dada a exigência do mercado de trabalho, o qual é fortemente regulamentado e vigiado pelas autoridades competentes, e a sua forte competitividade. Posto isto, espero que o presente relatório sirva como base para melhorar a experiência do estágio de futuros estudantes finalistas e para colmatar lacunas do plano de estudos do MICEF - que apesar de ser muito completo, pode ser aperfeiçoado -, para que a formação seja ainda mais eficiente, formando, cada vez mais, profissionais de excelência.

4. BIBLIOGRAFIA

Decreto-Lei nº 131/2015. **D.R. 1ª série.** 173 (04.09.2015) 7010-7048.

Directiva 2005/36/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. **Jornal Oficial da União Europeia.** L 255 (30.09.2002) 22-142.

European Medicines Agency. Eudravigilance. [em linha]. [Consultado a 02 de março de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp

Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (s.d.). [em linha] [Consultado a 30 de abril de 2017]. Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf

III – Process Analytical Technology: principles and applications

CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS	50
RESUMO	51
ABSTRACT	52
1. INTRODUCTION	53
2. QUALITY BY DESIGN	54
2.1 Quality by Testing vs. Quality by Design	56
3. PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY	57
3.1 PAT Tools	59
3.2 Examples of PAT	62
3.3 Applications of PAT	65
3.3.1 Preformulation Studies	65
3.3.2 Development and Manufacturing	66
3.3.2.1 Active Pharmaceutical Ingredient	66
3.3.2.2 Dosage Forms	67
3.3.2.3 Process Monitoring and Control	68
3.4 PAT Benefits	70
4. OUT TO IMPLEMENTING PAT	71
5. FUTURE PERSPECTIVES	72
6. CONCLUSIONS	73
7. REFERENCES	74
8. ANNEXES	79

LIST OF ABBREVIATIONS

ACPS	Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences
API	Active Pharmaceutical Ingredient
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
FBRM	Focused Beam Reflectance Measurement
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Council for Harmonisation
IR	Infrared
Mid-IR	Mid-Infrared
NIR(S)	Near-Infrared (Spectroscopy)
PAC	Process Analytical Chemistry
PAT	Process Analytical Technology
PCA	Principal Component Analysis
PCR	Principal Component Regression
QbD	Quality by Design
QbT	Quality by Testing
R&D	Research and Discovery
SOP	Standard Operating Procedure
TDLAS	Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy
US	United States
UV-Vis	Ultraviolet-Visible

RESUMO

Atualmente, no processo de fabrico farmacêutico, a qualidade é testada com base no sistema de *quality by testing*, segundo o qual esta é avaliada em passos do fabrico pré-determinados e no produto final. A FDA, no sentido de mudar tal paradigma, introduziu o sistema de *quality by design* (QbD), cujo principal objetivo é compreender os parâmetros dos materiais e processos, bem como a forma como estes podem afetar o perfil de qualidade dos produtos finais. Neste contexto, todos os passos do fabrico são monitorizados, à medida que são realizados, acompanhando a evolução da qualidade ao longo do processo. Este conceito promove a alteração do atual princípio do sistema de qualidade, reforçando que “a qualidade não pode ser testada em produtos; deve ser construída ou considerada por concepção”.

A tecnologia analítica em processo (do inglês, PAT), uma das ferramentas do QbD, é um sistema para a concepção, análise e controlo de processos de fabrico, através da análise de parâmetros críticos de desempenho e qualidade em tempo real. Consiste na implementação de quatro principais ferramentas que, ao promoverem a compreensão e controlo dos processos, permitem que a qualidade seja garantida desde o início do fabrico. Tal resulta numa eficiência aumentada e numa diminuição dos custos. Embora o sistema das PAT e a sua integração sejam complexos, o número de indústrias a adotar esta abordagem está em crescimento. Tal tem vindo a ser apoiado pelas agências regulamentares e pelo estabelecimento de projetos educacionais, que têm contribuído para a formação a nível das indústrias, mas também num contexto académico. O principal objetivo é que, no futuro, todas as indústrias farmacêuticas tenham processos suportados em PAT, que proporcionem a transição de um fabrico convencional por lotes para um processo contínuo. Esta alteração resultará num melhor rendimento, estando associada a uma qualidade melhorada e a uma maior eficiência nos processos.

Palavras-chave: *Quality by Design*, QbD, Tecnologia analítica em processo, PAT, Espectroscopia de infravermelho-próximo, NIR, Libertação em tempo-real, Processo contínuo de fabrico.

ABSTRACT

Currently, in the pharmaceutical manufacturing process, quality is tested under a quality by test system, where the product quality is evaluated at fixed manufacturing steps and in the end product. The FDA, in order to change such paradigm, introduced the quality by design (QbD) system, whose main goal is to understand the process and material parameters and how they affect the quality profile of final products. In this context, all manufacturing steps are monitored as they are carried out, following the evolution of quality throughout the entire process. This concept promotes the change of the current quality system principle, highlighting that “quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design”.

Process analytical technology (PAT), one of the tools of QbD, is a system for the design, analysis and control of manufacturing processes, through the analysis of critical parameters of performance and quality in real time. It consists of the implementation of four main tools that, by prompting understanding and control of the operations, allows the quality to be guaranteed from the beginning of the manufacture process. This results in enhanced efficiency and decreased costs. Although the system and its integration are complex, the number of industries adopting PAT is growing. This is sustained by the support of regulatory agencies and educational projects that have been established for training manufacturers but also in an academic setting. The aim is that, in the future, all pharmaceutical industries will have a full PAT implementation for their industrial process, providing the resources to move from a batch production system to a continuous manufacturing process – enabling improved yields, along with enhanced quality and efficient processes.

Keywords: Quality by Design, QbD, Process analytical technology, PAT, Near-infrared spectroscopy, NIR, Real time release, RTR, Continuous manufacturing.

I. INTRODUCTION

The main goal of the pharmaceutical industry is to establish innovative drug development and manufacturing technologies, and reduce the risk to patients (NASR M. *et al.*, 2008). Over the years, pharmaceutical industry has faced serious challenges, either from an economic or social point of view. Some well-known obstacles arise from patent expirations, the low productivity of research and discovery (which means that there is less chemical entities being launched each year with the cost of R&D increasing and no return of investment), the competition with generic products and price establishment (SCOTT B., WILCOCK A., 2006).

Another major challenge is the conventional pharmaceutical manufacturing system used by industries, which is currently not responding to the growing demand for medicines. Under the current quality system, the final product quality is assured by several tests that are performed at specified times (whether on raw material or end product) and, if they are in compliance with the regulatory agencies' specifications, the drug product enters the market (YU L.X., 2008). If that is not the case, the possible causes of failure must be processed, understood and addressed. This ends up in a negative efficiency-cost relationship, taking into account that it is difficult in some cases to know those causes, and in variations of product, both resulting in low safety of the drug (ZHANG L., MAO S., 2016). Therefore, considering all factors above, the pharmaceutical sector should seek for an alternative manufacturing process control.

In order to help the industries achieving the mentioned goal, the United States Food and Drug Administration (FDA) presented an initiative offering changes to the regulatory principles of pharmaceutical manufacturing. It proposed the introduction of technologies and risk-based approaches to the life cycle of a drug product, proving that the number of tests did not improve quality, but instead the timing and type of those tests to do (YU L.X. *et al.*, 2014). These technologies, termed process analytical technologies (PAT), must be implemented to help understand and control the manufacturing process itself and all factors that can impact the product profile, ensuring the quality of the product from the beginning, i.e., they ensure that the quality is built into the product (FDA, 2004a).

The alliance between a quality system by design and PAT, and the level of knowledge obtained with such framework, besides the creation of more flexible regulatory approaches, can enable, in the future, product development for personalized healthcare (the understanding of manufacturing processes, dosages forms or packaging can help customize a drug product to specific patient needs or groups), continuous-processing in pharmaceutical

product manufacture, quantitative risk assessment for pharmaceutical development and life cycle management (AKSU B. *et al.*, 2012).

The present monograph aims to describe process analytical technologies, their principles and applications, also presenting examples of the technologies employed, the way to implement them and prospects of their use in pharmaceutical industry.

2. QUALITY BY DESIGN

According to the definition of ICH Guideline Q8 (R2), quality is “the suitability of either a drug substance or a drug product for its intended use. This term includes such attributes as the identity, strength, and purity.” (ICH, 2004).

During the past few years, cost saving issues stopped being the most prominent criteria, with the pharmaceutical industry starting to address quality and reliability as the two top priorities regarding drug products (WALKER N., 2016). The main goal is to design a product that meets the patients’ needs and has the intended performance, that is, a product that has quality. For this purpose, the pharmaceutical community has made efforts to defend that there must be a great understanding of the drug product and the development, manufacturing and regulatory processes, creating not a product that has its quality tested at the end of the pharmaceutical process, but a product in which quality is built into – quality by design (QbD).

Quality by design is a concept first developed by the quality pioneer Dr. Joseph M. Juran, who defined that quality must be designed into a product and that the way a product is designed is the reason for many quality problems (JURAN J.M., 1992). Dr. Janet Woodcock, the FDA Center for Drug Evaluation and Research Director, described a high quality product as one that “consistently and reliably deliver the clinical performance and other characteristics stated on the label”, is free of contamination and is always available for whoever needs it (WOODCOCK J., 2004).

In 2002, the US FDA initiated a campaign with the aim of improving the current status of the pharmaceutical sector, whether regarding the high costs of quality and regulatory compliance, the strong barriers to improve innovation and efficiency, or the general flaws on manufacturing and adaptability (namely scale-up and process transfer). All of these factors are important to be considered, especially following the constant change and improvement of technologies. FDA’s ICH guideline Q8 (R2) states that pharmaceutical QbD is a “systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.” (KOZLOWSKI S., 2009; ICH, 2004).

The development of the QbD initiative mentioned above has allowed the application of its principles to several areas of the pharmaceutical industry, whether in the small-molecule pharmaceutical process development, such as synthesis of the active pharmaceutical ingredient (API) and formulation, or in the biopharmaceutical process development (VOGT F.G., KORD A.S., 2011). QbD consists in a systematic and scientific approach to the development of analytical methods, linking science to product manufacturing process, allowing to understand and identify the variables that affect method performance sooner. In a very simple way, this framework identifies characteristics the drug product should possess and the ones which will affect its quality. Additionally, it helps to establish which are the critical elements of the process, their range of variation and how they affect quality attributes (IBM, 2005; BONDI R.W., DRENNEN J.K., 2011). Such can be achieved through the use of several tools: risk assessment, design of experiments and process analytical technology (PAT). PAT, one of the most important components to ensure that QbD system is followed properly, will be explored in what follows, since it will be the focus of the present monograph.

There are four main goals of QbD: the achievement of product quality specifications based on clinical performance; the enhancement of product and process design/understanding/control to increase process capability and reduce product variability and defects (it is very important to develop a method to identify and control the factors that can influence and be possible causes of quality failures); the improvement of the development capability, speed and formulation design, transferring all the resources “from a downstream corrective mode to an upstream proactive mode”; and, finally, to make post-approval changes management more flexible. The latter will allow the introduction of changes without prior approval and, in addition, will enable the replacement of end-product batch testing by real-time release (YU L.X. *et al.*, 2014).

Despite the difficulties in implementing QbD to the pharmaceutical development, it has proved to present a number of benefits. For instance, it contributes to the development of a more flexible regulation, facilitates decision making by supporting it on a risk-based analysis, improves manufacturing process since working within the approved design space (without requiring regulatory review, thus reducing post-approval submissions), and enables real-time quality control, which leads to less end-product testing and a much faster end-product release (ICH, 2004).

2.1 Quality by Testing vs. Quality by Design

Although the current trend is towards the implementation of the quality by design system in pharmaceutical industry, the conventional manufacturing paradigm has been based on a different framework, quality by testing, which turns out to be a simpler development approach. The main differences between the two frameworks are described in Appendix I, Table I.

In the quality by testing (QbT) system, the product quality is evaluated by batch processing through the collection of samples at predefined time intervals and processing steps, namely of raw material (drug substances, excipients), intermediate and end product testing, that are further analyzed (FDA, 2004a). The development of a new process or product and the respective scale-up usually involves five steps: design of the product or process, development of analytical methods and controls, accumulation of process knowledge, transfer of technology and production of batches on an industrial scale (BLUMENSTEIN J., 2002). What happens in these steps is that the parameters tested must be aligned with predetermined strict specifications, proposed by the manufacturer and approved by the regulatory authority or pharmacopeias' standard ranges/limits, making sure the industrial procedures are consistent. In this case, only the final drug product batches are tested for quality. If they meet the specifications, they are approved; if not, they are rejected. Generally, it is hard to discover the root causes for the failure to meet the specifications, which means the manufacturer can lose the product or, on the other hand, he can request a review of the acceptance criteria to the agency. Additionally, the manufacturer cannot change the batch operating specified parameters or other process without the regulatory authority's approval (FDA, 2004b). In order to make sure this traditional system meets the specifications and, therefore, quality, it uses tools like process/method/equipment validation, process control by standard operating procedures (SOPs) and process instructions, and off-line testing of samples at the end of each batch (CHRISHOLM R.S., 2002). It is important to understand that, under this system, the specifications are not flexible and the release of some products with acceptable clinical performance may not be allowed, because of the limited characterization of variability, inadequate understanding to identify and quantify critical process parameters, and the caution revealed by the regulators (WOODCOCK J., 2004).

In summary, according to this framework, product quality and performance are guaranteed by the inflexibility in the manufacturing steps and by end product testing. The specifications are obtained using test data from one or more batches (i.e. not at production scale) and no importance is given to the mechanistic understanding. Moreover, the

implementation of improvement of manufacturing processes and continuous real-time assurance of quality is blocked by the regulatory requirements for supplements if a manufacturer wants to change a manufacturing process. Finally, all products are treated equally with no distinction for their risk to the consumer, which takes away resources from high-risk products to low-risk products (FDA, 2016).

In turn, as already mentioned, QbD is a systematic risk-based, proactive, scientific approach to pharmaceutical development with predefined objectives, in which the main goals are achieved through the complete understanding of the product and manufacturing process. This means the design and development of formulations and manufacturing processes are carried out in order to ensure the product is produced with inherent quality. As opposed to quality by testing, in this framework, the pharmaceutical quality is assured from the first step, by the understanding and control of formulation and manufacturing variables. Unlike in QbT, end product testing is not performed to verify if it has quality, but instead to confirm such quality, not being part of the manufacturing consistency or process control (Appendix I, Fig.A1) (YU L.X., 2008). Another aspect that characterizes this approach is robustness. Robustness is the “ability of a process to demonstrate acceptable quality and performance while tolerating variability in inputs”, which can be applied both to formulation (quantitative and qualitative composition of raw materials – API and excipients) and process design (manufacturing steps, equipment settings, environmental conditions). Choosing the right manufacturing technology can help to manage process performance and variability, reducing possible human mistakes, thus contributing to enhance the robustness (GLODEK M. *et al.*, 2006).

The majority of industries still has QbT as their manufacturing basis. Such trend is expected to change over time, with more manufacturers starting to adopt QbD framework, privileging quality of their products. In Portugal, Hovione[®] is the leading industry in this field, being the first company implementing PAT in its processes.

3. PROCESS ANALYTICAL TECHNOLOGY

The concept of process analytical method has evolved over time, from a method used to directly measure chemical or physical characteristics to a method that encompasses all factors that can influence the quality and efficiency of a process. Its principles have been integrated in several industries for decades under the name of process analytical chemistry (PAC). With the incorporation of PAC, the analysis and understanding of processes have evolved, with the change from off-line and at-line analysis to on-line and, even, to in-line and non-invasive analysis. This terminology is used until now, having been transferred to other

areas, specifically to the pharmaceutical industry, under the name of process analytical technology. The transition of process analytics from chemical to pharmaceutical industry did not occur without its configuration to the pronounced technical and regulatory differences between the two sectors (Appendix 2) (BAKEEV K.A., 2005).

Process analytical technology (PAT), as defined by the FDA's guidance for industry, released in 2004, is a scientific, risk-based system for designing, analyzing and controlling manufacturing through timely measurements of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality (ICH, 2004). These measurements should be coordinated in an integrated approach and should include chemical, physical, microbiological, mathematical and risk analysis. The main goals of this framework, according to the FDA, are to enhance the understanding and control of the manufacturing process and product, always according to the drug quality systems, and to help the pharmaceutical industry to change the principles it has followed for several years. Likewise QbD, PAT holds on the principle: "quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design." (FDA, 2004a).

As already mentioned, PAT is considered one of the required tools for the successful application of QbD in the pharmaceutical sector. According to the ICH Q8, after the development of the design space (a combination of variables and parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality), PAT should be implemented to monitor process and to ensure the product stays within the defined design space (ICH, 2004).

When considering QbT, the endpoint of a certain process is time defined, for example, after a particular time period of blending – however, the process follows established pharmacopeial specifications, which may not consider chemical identity or purity differences of materials. By controlling the manufacturing process and the physical, chemical and biological attributes over time with PAT, the manufacturer knows the moment where the desired material attributes are achieved and, therefore, the moment where to stop the manufacturing phase. The endpoint is defined relying on the product characteristics and on the effect of factors, such as temperature, raw material and humidity variability. But time is still important and, within a manufacturing process, the time to achieve the final features can vary. These variations should be evaluated, a range of acceptable process times to be achieved should be defined and how to act when there is a significant deviation from those acceptable process times should be addressed.

The use of PAT arises, essentially, as an effort to increase the monitoring with the main goal of improving the level of knowledge about each step or unit operation of the different processes - process development, process analysis and process control - that is, the

most relevant phenomena with an impact on quality attributes of the final product. This relies on relevant multi-factorial relationships among material, manufacturing process, environmental variables and their effects on quality. For instance, the use of this system in the initial stages of the process, e.g., on raw material analysis, can help predict which process and environmental parameters affect quality and, such knowledge in advance, will allow to prevent fails in the development.

From a PAT perspective, a process is well understood when there is a comprehensive knowledge about the process and product, when all critical sources of variability are identified and explained, variability is managed by the process, product quality attributes can be accurately predicted over the design space established for the different parameters (materials, manufacturing, environmental, and so on) and, finally, when one can predict over a certain manufacturing process. These features will reduce/replace the need to test product quality previous to its release by allowing it to be built into the product.

When a process is considered to be well understood, with control strategies and use of PAT tools, the manufacturing process enters in the dynamic of risk-based approach, i.e., if a quality system is in place, the risk of producing a drug product with poor quality is lower. This enables the manufacturer to take risk-based regulatory and innovative decisions, supported by less restrictive measures from the regulatory agencies (FDA, 2004a).

On the other hand, process understanding and scientific risk-based approaches ensuring quality attributes enable real time release, which corresponds to a parametric release that can be applied to new and established products, and not only to products terminally sterilized in their final containers by steam, dry heat or ionizing radiation (EMA, 2012; EMA, 2001). Real time release, that is, “the ability to evaluate and ensure the acceptable quality of in-process and/or final product based on process data”, arises as an important component of PAT, which can be accomplished by the combined evaluation of material attributes and process controls (FDA, 2004a).

The knowledge of a certain process (through PAT tools) and its optimization, scale-up, technology transfer and control is fundamental to obtain a solid manufacturing process and, consequently, a stable drug product. However, it is important to recognize that the learning process must be continued and updated over time, since there is always the possibility to find out new variables.

3.1 PAT Tools

The process and product understanding consists in a learning process that goes throughout the entire product life cycle and it can be obtained through implementation of

the four main PAT tools: multivariate tools for design, data acquisition and analysis; process analyzers; process control tools; and continuous improvement and knowledge management tools. Some or all of these four tools can be combined between themselves to be applied to a single-unit operation or, moreover, to an entire manufacturing process and its quality assurance.

For the optimization of a formulation and a certain manufacturing process, it should be noted that pharmaceutical dosage forms and processes are complex multi-factorial systems, either from a physicochemical or microbiological point of view. Besides, the knowledge that comes out from the study of these data is going to be the basis of product and process design. According to the FDA's PAT Guidance, this knowledge must be acquired from scientific data and understanding of the most relevant multi-factorial relationships, and it should be possible to evaluate its applicability in several scenarios. These aspects, combined with knowledge management tools, allow achieving such goals (FDA, 2004a). Some examples of multivariate tools are statistical design of experiments (DoE), principal components analysis (PCA), process simulation and pattern recognition approaches, multiple linear regression, statistical process control charts, or library construction for spectroscopic technologies (mentioned in section 3.2.) (HUSSAIN A.S., 2002).

Design of experiments is a QbD tool to identify the interactions among API attributes and process parameters and how they influence outputs of a process. Moreover, a combination of variables or factors that contain the highest variability within the sample range can be identified by PCA (allows visualization of high dimensional data and data processing) and further analyzed by other multivariate tools, reducing the number of components in study (BALBONI M.L., 2003). Finally, multiple linear regression consists in the analysis of two or more variables as a linear combination of the dependent variables. These can be combined with PCA, resulting in principal components regression (PCR), which performs regression on different variables (BLANCO M., VILLAROYA I., 2002).

Unlike the traditional experimental approach that studies all the factors separately, the use of mathematical tools based on statistical principles allows to identify and interpret a combination of chemical information - chemometrics. This information could be used to identify, along with the variables, possible failure mechanisms and how they can affect the final product quality and its performance.

In a drug product manufacturing, some parameters may need to be analyzed, such as pH, temperature or pressure. In the conventional approach, there are different tests for each parameter and characteristic. With QbD, it becomes fundamental to have instruments to take multivariate process measurements for these parameters. The tools used for these

analyses have advanced significantly over the years. In fact, such advances have made possible real time control during the manufacturing process. These devices, termed process analyzers, can supply biological, chemical and physical attributes information of the materials that are being processed (FDA, 2004a). They are able to collect both qualitative (e.g., microbial identification) and quantitative (e.g., moisture content, particle size, microbial counts) data in a nondestructive and non-invasive way, with minimal sample preparation and a fast and real-time response (SHABUSHNIG J.G., 2002).

Three main types of process measurements are described: at-line, on-line and in-line (Fig.1). In at-line measurements, the sample is removed, isolated from, and analyzed in close proximity to the process stream; in on-line, the sample is redirected from the manufacturing process, and may be returned to the process stream; and, finally,

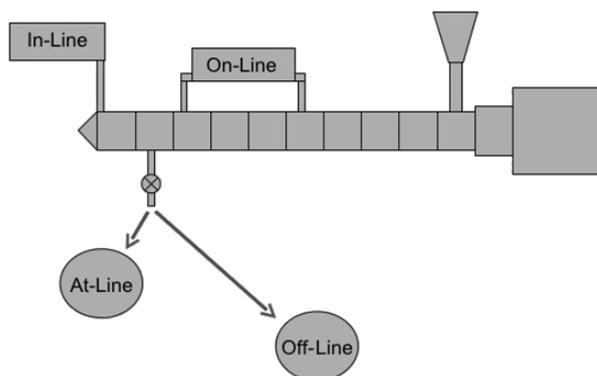


Fig.1 Different types of process analyzers incorporation (adapted from KORTOKRAX L., 2012).

in in-line measurements, the sample is not removed from the process stream and can be invasive or noninvasive. When the sample is removed, isolated from and analyzed away from the process stream as in a laboratory environment, it is considered an off-line measurement.

Process analyzers usually generate large amounts of data, some of which can be very important for routine quality assurance, but also to assist in regulatory decisions (FDA, 2004a). Unlike at-line and off-line measurements, the use of on-line and in-line process analyzers reduces sample handling and preparation errors, which results in a decrease of cycle times, operating costs, and, subsequently, improved quality (CLEVETT K.J., 1994). Besides, sometimes mathematical correlations need to be supported by stronger analysis or justification, and the data acquired from process analyzers can be used to do so. Robust design and construction of the process equipment, the analyzer and their interfaces, reliability and ease of operation are important characteristics. The installation of process analyzers on existing equipment must be done after risk analysis, in order to guarantee it does not adversely affect process or product quality (FDA, 2004a).

Another major factor regarding PAT is the existence of process monitoring and control tools. These are essential to monitor the state of a process and manipulate it to maintain a certain state of control. The control strategies should include measurements of attributes of input materials and process parameters, the ability and reliability of process analyzers and the achievement of process endpoints. This way, the desired quality of the

output materials and the final product quality specifications are ensured (FDA, 2004a). One example of a process control tool is an image probe - process analyzer - used to monitor and control a high-shear granulation process. Through changes of the high-shear granulation conditions, it was possible to simulate normal variations of the manufacturing process and the results allowed to prevent excessive granule growth (WATANO S. *et al.*, 2001).

There are some steps related to drug product formulation and manufacturing that can be integrated within PAT. This includes the identification and measurement of critical material and process attributes related to product quality; the design of a process measurement system to allow real time monitoring of critical attributes; the design of process controls to provide adjustments to ensure control of critical attributes; the development of mathematical relationships between product quality attributes and measurements of critical material and process attributes (FDA, 2004a).

By applying PAT, the amount of data of in-process materials and final product evaluated will significantly increase and the final quality will be enhanced. The process, procedure, equipment, material or system must be rigorous, in order to guarantee it can be repeatedly used and produce a result within the expected specification, i.e., it should be validated. Being PAT such a complex system, it is important to follow several stages of validation: analytical method validation, sensor calibration, computer system validation, equipment qualification and process validation (SCOTT B., WILCOCK A., 2006). A process must be continually monitored, evaluated and adjusted, in order to ensure validation. Process analytical technology allows, as demonstrated, a better understanding and control of the process and critical parameters, and monitoring of a range of properties, whether is physical, biological or even environmental. This means that its implementation can, in fact, reduce process validation activities.

Finally, one more important tool that must always be present is the constant knowledge and information acquisition, not only about the life cycle of a product, but also about technology evolution. This continuous improvement and learning is very important to justify possible proposals for post-approval changes and to facilitate scientific sharing and communication with the regulatory agencies (FDA, 2004a).

3.2 Examples of PAT

It is becoming clearer the need to employ efficient systems to better understand the complex pharmaceutical processes and drug product designs. Manufacturers are starting to realize the importance of real-time monitoring tools which, so far, has been applied mainly

to tablet manufacturing processes – this trend is starting to change and PAT tools will soon be used in manufacturing of other dosage forms (ZHANG L., MAO S., 2016).

All pharmaceutical industry activities related to raw materials, production itself and their control are strictly guided by regulatory agencies. The most suitable techniques for this control (i.e. activities where analytical technologies are applied) and, therefore the most used, are the spectroscopic techniques. Traditionally, process analysis is performed by chromatographic methods which, however, present disadvantages as the potential to promote waste that can impact the environment or the need for careful sample preparation. Since spectroscopic methods overcome such problems (besides being water- and reagent-free, do not requiring additional chemicals and specialized qualification), they appear as ideal techniques for monitoring different processes and industry quality control, providing quality results (BAKEEV K.A., 2005; METROHM, 2013).

Several spectroscopy techniques have been widely used for analytical processes, such as UV-Vis and Raman spectroscopies. Although these are included in pharmaceutical industry, there are other PAT that are more specific to the monitoring of the manufacturing of drug products and its underlying processes, including near-infrared (NIR) spectroscopy, tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) and focused beam reflectance measurements (FBRM) (METROHM, 2013; ZHANG L., MAO S., 2016). They are widely studied for qualitative and quantitative pharmaceutical analysis. The technologies described next are explained and presented in more detail in Appendix 3.

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a spectroscopic method in which the vibration coming from the incidence of radiation to the molecule can result in overtones (transitions between non-adjacent levels) and combinations bands (transitions involving two different vibrations) of fundamental vibrations and electronic absorptions - different from the mid-infrared (mid-IR), where only fundamental vibrations occur. The main molecular vibration involved is the X-H bond vibration (-CH, -NH, -OH, -SH functional groups), although there are other bonds which may contribute to the spectrum (ALMEIDA F., 2009; METROHM, 2013).

Unlike the mid-IR spectrum, which presents definite peaks and a direct interpretation, the spectrum provided by NIRS generates bands of low selectivity and difficult interpretation, having to undergo processing through multivariate calibration in order to distinguish spectral differences - it uses several wavelengths to determine different features. Since the intensity of an absorption band is directly proportional to the concentration of the component causing the band in question, it is possible to make a quantitative determination,

in addition to the qualitative one, by means of a calibration curve (NAES T. *et al.*, 2002; ALMEIDA F., 2009).

NIRS is able to analyze numerous quantitative and qualitative parameters in most matrices (all three physical states are included whether solid, liquid or gaseous), providing information, not only about chemical composition, but also physical data – the spectrum is impacted by physical parameters which makes NIRS suited for the capture of characteristics, such as, particle size, density or moisture content (REICH G., 2005).

Due to the characteristics of the near-infrared region (light-scattering efficiency and absorptivity increase with wavelength, whereas band overlap and penetration depth decrease with wavelength), it must be distinguished the best spectral region to be used in the analysis of a given sample. Such is accomplished by matching the spectral properties of the NIR region with the required analytical performance, sampling requirements and physical properties of the sample. NIR spectroscopy can be used in on-line, at-line or in-line measurements and is the most widely used PAT in the pharmaceutical sector (BLANCO M., VILLAROYA I., 2002).

The second most used technology is Raman spectroscopy. The basis of this technology is the different types of scattering that can occur when the incidence of a monochromatic light in a sample: unlike what happens in most situations, in some cases the incident radiation is dispersed at different frequencies from the one coming from the incident beam (this phenomenon is known as inelastic or Raman scattering) (Appendix 3, Fig.A3). The Raman spectrum comprises three regions: anti-stokes region (less intense), stokes region and, in the middle of these, Rayleigh region (occurring at the frequency of the laser).

Raman spectroscopy, similarly to NIRS, is a spectroscopic technique that provides information on the molecular structure of a sample in several physical states. Its greatest advantage is allowing the study of substances in aqueous solution and, simultaneously, its biggest inconvenience is its low sensitivity. Additional advantages come from the fact samples can be handled remotely and inorganic samples can be analyzed in more detail than with infrared spectroscopy (MANICO R.P., 2016; HÖFELMANN K.C.G., 2013).

The tunable diode laser absorption spectroscopy (TLDAS) is an in-line spectroscopy-based technology that can provide instantaneous concentration measurements of selected gases. This technology can provide monitoring of the mass flow rate, detection of water vapor concentrations or gas velocities. Moreover, the instantaneous measurements can be used to determine product temperature, vial heat transfer coefficient, product mass transfer resistance and primary drying endpoint, i.e., critical product and process parameters. Resistance is obtained via a continuous measurement of the sublimation rate during freeze-

drying whose results are, eventually, worked through chemometric to a final conclusion (AWAOTWE-OTOO D. *et al.*, 2014; GIESELER H. *et al.*, 2007).

The focused beam reflectance measurements (FBRM) technique is used to monitor particle chord length which, being defined as the distance between the two edges of a particle, is a characteristic that allows to track changing particle size and count in real time at full process concentrations. In parallel to the others technologies, the results must be analyzed through specific software to convert the data obtained in the expected outcome (in this case, cord length or, in other words, particle size) (TOK A.T. *et al.*, 2008; KUMAR V. *et al.*, 2013).

When considering spectroscopic methods, specifically NIR and Raman, it is fundamental to construct spectral libraries. A library, built by using known samples, must contain spectra for all the compounds handled by the manufacturer, in order to identify all possible substances, even the most similar molecules, and reduce errors (BLANCO M., ROMERO M.A., 2001).

A summary of advantages and drawbacks of the technologies listed above is presented in Appendix 4.

3.3 Applications of PAT

There have been numerous studies with increasingly more data to support and understand how different PATs can be applied to the lifespan of a product or process, from process research and development to full-scale production.

3.3.1 Preformulation Studies

Some methods can be applied to the initial stages to help identify critical process parameters or product quality attributes. In this phase, also called process optimization, several process analyzers can be used to gain process understanding, not being necessarily transposed for full-scale production, and to find the efficient and robust operating conditions for the manufacturing process (BAKEEV K.A., 2005).

PAT can, for example, be used in preformulation studies, helping identifying the pharmacokinetic profile (absorption, distribution, metabolism, excretion) of the candidate drug compound, the possible interactions it has with other drugs and enzymes of the organism, the exact structural form of the molecule or its polymorphism and how they can vary according to the environment conditions they are inserted on. All of these parameters can alter the drug spectra, enabling the use of spectroscopic techniques, such as NIR and

Raman spectroscopies, both of which have been extensively studied (PAUDEL A. *et al.*, 2015).

3.3.2 Development and Manufacturing

Criteria and techniques, such as those above, can be transposed to the next stage of production, where the API, the dosage form and the process itself must be controlled, as exposed next (in each section, there will be presented examples of parameters to evaluate).

Applying PAT implies frequently test and control the entire process during each step to minimize or control the risk prior to the next step. Such is very different from the conventional approach, where each process is analyzed only after each step, at the time intervals between them (Appendix 5).

3.3.2.1 Active Pharmaceutical Ingredient

Raw materials have to be identified and qualified, confirming their physical properties and suitability for the intended use. Although not yet in majority, several pharmaceutical industries have successfully implemented NIR spectrometers in quality control laboratories for routine identification and qualification of raw materials. Once again, there are studies based on the use of NIR and Raman spectroscopies, for instance, on particle size and polymorphism, two of the most important characteristics to affect product quality and performance.

Particle size and particle size distribution of raw materials and intermediates define bulk physical properties, which impact blending and flow characteristics, density or dissolution rate. The best techniques for its determination have been a subject of various researches, including some that use well-known API and excipients, such as acetaminophen and aspirin, lactose monohydrate, NaCl and sorbitol, among others (REICH G., 2005; PAUDEL A. *et al.*, 2015).

The intramolecular bonds established (responsible for the polymorphism and crystalline structure of the molecule), their corresponding spectra and how they enable quantitative determinations are also being studied, since they have serious impact on the physicochemical and biopharmaceutical material characteristics. A controlled crystallization process can be essential to the achievement of the defined quality attributes, such as polymorphism, particle size distribution, crystal morphology or intended purity. There are a variety of in-situ in-line technologies currently under investigation on how they can help develop, optimize and control crystallization processes (REICH G., 2005; PAUDEL A. *et al.*, 2015).

When considering moisture content, which may affect chemical, physical or biopharmaceutical properties, it must be evaluated the use of NIRS over other technologies. This is because O-H bonds are more intense in the NIR region of the spectrum. Similar to other characteristics analyzed, depending on the amount of water, spectral bands will have different intensities which will allow to conclude about its content in the molecule or, in some cases, conclude on the location and orientation of the water molecules (REICH G., 2005; PAUDEL A. *et al.*, 2015).

3.3.2.2 Dosage Forms

Process analytical technologies also evaluate chemical and physical properties of intact dosage forms, whether solid (tablets, capsules, lyophilized products, implants), semisolid, liquid or gaseous, in addition to the identification of the API. In what follows, it will be described the application of PAT in two of the preferred pharmaceutical forms: tablets and capsules.

Dissolution rate, coating thickness or hardness of tablets are still analyzed through destructive processes. As non-destructive techniques, there are a number of assays showing how process analyzers can be used in tablets. Besides enabling the opportunity to perform quantitative measurements of API in intact tablets, it is possible to analyze film coat uniformity, its consequent gastro-resistance, and even the consequent dissolution rate. The results regarding tablet's hardness (affect bulk handling, coating, packaging, removal from blister and disintegration) are positive, with supplementary information on structural properties of the tablet matrix.

It can also be applied on capsules, but the parameters under evaluation are different, whether it is a hard or soft capsule. Hard capsules manufacturing can be affected by external factors - humidity and temperature - but also by reactions during filling, respectively influencing water content of the gelatin shell and the *in vitro* dissolution rate. NIRS, providing information about the gelatin type, and structural or moisture changes, was shown to be useful to predict capsule shell performance and help control the critical parameters at capsule filling machines. Soft capsules require analyze of hardness, moisture content or dissolution. However, there are some factors that can difficult the analysis of these capsules through PAT. To start, the gelatin shell, which is often colored, strongly absorbs in the NIR region, complicating NIR measurements of target parameters; due to variable shell thickness, seam effects or bicoloring, there may be variation in spectra collection; and, to finalize, environmental conditions can induce changes in the shell, particularly, moisture. The studies indicate that although NIRS may not be the most suitable analytic technology for soft

capsules manufacture control, Raman spectroscopy has been successfully applied in analyzing multi-component capsules in intact forms, due to the lack of interferences from capsule shell signal (REICH G., 2005; PAUDEL A. *et al.*, 2015).

Moisture content analysis through NIRS have also been employed in lyophilized products, in which the main attributes to study are low residual moisture, porosity or polymorphic transformation of molecules. The latter has been studied using in-line Raman spectroscopy, in order to understand the crystallization behavior of different solvent and solute components during several phases of freeze-drying process, or the influence of lyophilization parameters on the degree of protein denaturation. Several assays have been published that prove how TDLAS is likely to be used for such process (freeze-drying) understanding, whether to determine product mass transfer resistance (important to predict drying rate, drying endpoints and for cycle optimization) or water vapor concentration and vapor flow velocity (REICH G., 2005; AWAOTWE-OTOO D., 2014; GIESELER H. *et al.*, 2007).

There are also studies inspecting the application of QbD and PAT frameworks in polymer implants, microspheres or nanomaterials, but also in other pharmaceutical forms as topical application products, such as gels (REICH G., 2005; PAUDEL A. *et al.*, 2015; ROSAS J.G. *et al.*, 2011).

3.3.2.3 Process Monitoring and Control

Finally, process monitoring and control can equally be performed by analytical technologies. There are data evidencing that the monitoring of several manufacturing processes, to enable a real-time monitoring and a better understanding of the processes, can be successfully accomplished by spectroscopic techniques. Powder blending, milling, drying, granulation, pelletization, tableting and capsule-filling, film-coating and packaging, are some of their process applications.

For instance, when blending, the aim is to guarantee content uniformity, i.e., the components of a mixture are homogeneously distributed. It is a critical step in the manufacturing process of both solid and liquid materials, especially considering the *optimal* point of blending depends on material characteristics and blender type. In the mixing of solids, besides content uniformity, it is important to determine particle size and shape (such properties can affect powder flow kinetics) and environmental conditions, leading to determination of the endpoint. Being powder blending a crucial intermediate step for tableting, the monitoring of powder flow assumes critical importance, since its discharge inside the compression machine could be responsible for phenomena, like segregation and

agglomeration. Some investigators have taken advantage of the use of PAT in this phase, through the comparison between several technologies applied to powders mixtures (e.g. in multivitamin products): NIRS, which can be applied in all cases, except when the concentration is low and light-induced fluorescence spectroscopy, which can be used when the compound has fluorescence properties and low concentration (REICH G., 2005; GOSSELIN R. *et al.*, 2015; DURÃO P. *et al.*, 2017). In the case of liquids, it must be considered turbidity and physical characteristics monitoring (REICH G., 2005).

NIRS is very important to the drying process owing to, once again, the O-H bonds and their large absorption in the NIR region. Through the application of process analyzers' probes to the several drying methods available, is possible to evaluate and control moisture content in real-time, and optimize drying times (REICH G., 2005).

It is fundamental to monitor wet granulation process, ensuring the obtainment of a powder flow and compaction desired characteristics, and content uniformity. Evaluating the spectrum, acquired through insertion of a sensor in the mixture, can help to conclude about particle size and composition, the ideal environment temperature or the amount of water required for an effective formation of granules, i.e., allowing an exact endpoint determination (REICH G., 2005; TOK A.T. *et al.*, 2008; PAUDEL A. *et al.*, 2015). In-line FBRM studies were applied on continuous dry granulation process to evaluate its performative efficacy through milled granule particles size analysis. The results proved its feasibility in measurements of chord length, although it showed to be necessary a new type of probe to overcome the major disadvantage it presented: the probe become fouled with small particles and, if not cleaned properly, they end up being counted multiples times giving a false result. This technique has been employed for monitoring and controlling crystallization process, pharmaceutical suspensions or even to control emulsion droplets size (KUMAR V. *et al.*, 2013).

Granule mixtures and powder blends arise as a fundamental procedure when mentioning tableting and capsule-filling, with non-segregation being a relevant factor to ensure content uniformity and consistent dissolution profiles of the final product – there are some difficulties adjacent to this process, since the high velocity at which tablets or capsules are produced hinders spectra collection.

Through at-line or in-line collection of samples at different times, film-coating uniformity of tablets or pellets can be monitored per spectra of the coating formulation (in case it does not have coloration, the spectrum obtained is from the coating polymer), defining the correct endpoint. A functional coating should be spread thickly and uniformly

around the dosage form with the aim to improve taste or swallowing, or to control drug dissolution rate (REICH G., 2005).

The implementation of process analytical technologies in pharmaceutical areas, such as production of sterile or biopharmaceutical products, are under investigation since the major aim is to increasingly obtain products of higher quality in more effective and accurate way, ensuring the safety of drug products. The selection of appropriate PAT tools, and the constant monitoring and testing it provides, can help setting the conversion of batch processes to continuous manufacturing. It translates to a production method where all materials and variables are kept within a continuous stream, which can be controlled through efficient strategies, such as process analyzers. The benefits deeming from this new manufacturing system, i.e., continuous manufacturing, make it a future trend in alignment with PAT (SANTOS S.T. *et al.*, 2015).

One final remark to retain is that these technologies can be associated in one manufacturing process, so the evaluation of different processes and product properties is carried out in the most complete way possible - one example, mentioned in Appendix 6, is the combination of NIRS and FBRM in a co-precipitation process (WU H., KHAN M.A., 2011).

A summary of applications of process analyzers in the pharmaceutical manufacturing process is presented in Appendix 6.

3.4 PAT Benefits

Several benefits are associated with PAT implementation, besides the ones already mentioned above, in particular, process and product understanding, increase in manufacturing process control and quality built into the product (FDA, 2004a). Two of those benefits have high significance from the industry point of view, specifically reduced operating costs and quality improvements. Operating costs can be reduced by increasing the capacity application and operational efficiencies, but it can also be related to continuous process monitoring and real time release (for example, the use of process analyzers reduce sample collection and analysis time, therefore reducing cycle times and accelerating the manufacturing process). Additionally, it can be essential to push the implementation of continuous manufacturing, which contributes to a steady-state operation, reduction of waste, increased profitability and a high degree of automation. The continuous monitoring and use of process control tools can, on the other hand, be responsible for quality improvements. If there is real-time monitoring of batch processing steps, product variability decreases, which reduces the number of batch failures, thus improving batch-to-batch

consistency. These aspects, associated to the fast screening that is performed of raw materials, can significantly reduce the consumer's risk of exposure to poor quality products or products that fall out of the specifications.

Additionally, the combined use of PAT tools enable to warrant the batch-to-batch consistency in real-time, increasing uniformity and ensuring the product follows specifications. The PAT's ability to identify and perform dose uniformity tests on each tablet reduces the risk of possible cross-contamination between products (SCOTT B., WILCOCK A, 2006).

Besides the positive impact on regulatory, and research and development fields, a final advantage encompasses health, safety and environmental benefits. The lower occupational exposure to toxic substances translates in an increased safety (AVVALLONE H., 2002; HAMMOND S., 2002). Finally, the reduction of waste produced by processing and packaging phases, and the monitoring of environment of the facility in real-time, ensuring it follows the specific conditions, helps to achieve the mentioned benefits (SCOTT B., WILCOCK A, 2006).

4. OUT TO IMPLEMENTING PAT

The general perception within pharmaceutical industry is that technological innovation carries a heavy regulatory burden. In order to try to facilitate a paradigm shift in the manufacturing process, FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) created the PAT initiative – FDA and CDER joined forces creating the Advisory Committee for Pharmaceutical Science (ACPS).

PAT strategy starts with the collaboration between a PAT policy development team and the industry to facilitate discussion and propose PAT approaches at an early stage, and support Agency's science and risk-based approach to PAT. Moreover, a PAT review and inspection team (with CMC and GMP knowledge) has to be established, including reviewers, inspectors and compliance officers who have to be trained and certified in the PAT framework.

It is acknowledge the importance of integrating PAT tools and principles during the development phase, which will lead to the creation of opportunities to and encourage manufacturers to establish the mechanistic-based regulatory specifications. The PAT guidance, therefore, emphasizes that PAT implementation plans should be risk-based, risk which will be significantly lower when the process is well understood.

Regarding PAT regulatory approach, there are several implementation plans that can be followed by the manufacturer (the different regulatory paths to implement PAT

framework are shown in Appendix 7). When first developing the guidance, FDA was aware the process would generate some uncertainty about which path is more appropriate. Although the regulatory path to implement PAT should be based on risk analysis, it is recommended to the manufacturer to discuss the options with the PAT policy development team.

The recommendations of the PAT guidance have the aim to satisfy the regulatory needs of PAT-based innovations, through consistent and scientific regulatory assessments, in order to improve the scientific basis for establishing regulatory specifications, to promote continuous improvement and to improve manufacturing while maintaining or enhancing the current level of product quality (FDA, 2004a).

5. FUTURE PERSPECTIVES

Currently, there are not plenty manufacturers that have already implemented PAT, since it has not been easy to introduce the new concept of QbD into the pharmaceutical industry (in a 2004 survey performed by McCormick, 48% of the industries were not even aware of FDA's guidance for industry) – however, that is starting to change (MCCORMICK D., 2004). In addition to the growing perception of the advantages inherent to the process and the implementation of PAT, there are other factors and strategies to help industries adopt this framework.

There are, nowadays, several process analyzer manufacturers supporting pharmaceutical companies worldwide in the installation, upgrading and expansion of process analyzers, chemometric analyzers or collectors. Industries are progressively seeking more PAT solutions from automation industry leaders, which shows this system is increasingly being put into practice and PAT will, eventually, become an industry standard.

Furthermore, considering that pharmaceutical product development and manufacture requires extensive knowledge in several areas, it has emerged the need to develop a more standardized approach. In Europe, dedicated QbD/PAT programs have been introduced in the system education. Specifically in Portugal, QbD and PAT sciences education is centered on the University of Lisbon's Pharmaceutical Engineering Master of Science program, where the students acquire concepts of chemometric, process analytical technology, and bioengineering, among others. The knowledge obtained in these educational and training programs can eventually be applied to introduce newer and better approaches for the development of future medicines (MATAS M. *et al.*, 2016).

The propensity is that industries continue to adopt this system and, with an improved process design and control, they can be lead to new opportunities, like connecting process

operation regimens to specific consumer preferences or create differentiated products. The expectation is that all industries follow the example of leading pharmaceutical manufacturers that have already implemented PAT, such as Pfizer[®], Amgen[®] or Janssen Pharmaceuticals[®] (LANGHAUSER K., 2016).

Finally, several process analyzers have prompt interest and been implemented in other areas, for instance, in the food industry. FDA's PAT can have several applications in the food industry, whether if it is to monitor food contamination (pesticides, bacteria or even nanomaterial) or to study how environmental conditions affect food manufacturing and how they can be controlled. Within the health sector, studies have been published to assess how PAT can be used to pathogen identification or medical diagnostics (for example, cancer detection or molecular diagnosis).

6. CONCLUSIONS

With the current economic and political setting creating new risks to the pharmaceutical industry, and considering both the industry's and regulators' desire to provide affordable quality pharmaceutical products, manufacturers are realizing that the best way to achieve efficiency and quality is through the application of PAT, a QbD's tool. PAT is a complex system whose implementation requires several tools and allows a better understanding, control and monitoring of the process and properties related to the entire life cycle of the drug product.

There are several technologies used as process analyzers, being NIR spectroscopy the most used one. Traditionally, industries have been guided mainly through compendial methods. The fact that the European and United States Pharmacopoeia present chapters on NIRS, explaining how such instrumentation is suitable for pharmaceutical analysis, have encouraged its implementation by many pharmaceutical industries and helped to initiate the introduction of this system.

Application of process analyzers beyond the pharmaceutical sector is starting to be considered and investigated, with a wide range of possible areas where these technologies can help improve quality.

The advantage that stands out in changing the traditional manufacturing paradigm to PAT is that it requires quality control throughout the entire manufacturing process, allowing quality to be built into the product. Therefore, regulatory compliance, capacity and efficiency of the process, and quality are increased, with the drug product being released in shorter time.

7. REFERENCES

- ALMEIDA, F. Espectroscopia de Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier (FT-NIR) na Caracterização de Farinhas para Alimentação Pueril. **Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa.** (2009).
- AKSU, B.; BEER, T.D.; FOLESTAD, S.; KETOLAINEN, J.; LINDÉN, H.; LOPES, J.A.; MATAS, M.; OOSTRA, W.; RANTANEN, J.; WEIMER, M. Strategic funding priorities in the pharmaceutical sciences allied to Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT). **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** 47 (2012) 402-405.
- AVVALLONE, H. Development/Compliance Issues (Tablets). Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**; Rockville, MD. (2002).
- AWAOTWE-OTOO, D.; AGARABI, C.; KHAN, M.A. An Integrated Process Analytical Technology (PAT) Approach to Monitoring the Effect of Supercooling on Lyophilization Product and Process Parameters of Model Monoclonal Antibody Formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** 103 (2014) 2042-2052.
- BAKEEV, K. A. Process Analytical Technology. **Blackwell Publishing Ltd.** (2005).
- BALBONI, M.L. Process Analytical Technology: Concepts and principles. **Pharmaceutical Technology.** 27 (2003) 54-67.
- BLANCO, M.; ROMERO, M.A. Near-Infrared libraries in the pharmaceutical industry: a solution for identity confirmation. **Analyst.** 126 (2001) 2212-2217.
- BLANCO, M.; VILLAROYA, I. NIR spectroscopy: a rapid-response analytical tool. **Trends in Analytical Chemistry.** 21:4 (2002) 240-250.
- BLUMENSTEIN, J. Pfizer. Regulatory Challenges: PAT Application in NDAs. Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**. Rockville. (2002).
- BONDI, R.W.; DRENNEN J.K. Quality by Design and the Importance of PAT in QbD. **Separation Science and Technology.** 10 (2011) 195-224.
- CHIANESE, A.; KRAMER, H.J. Industrial Crystallization Process Monitoring and Control. **John Wiley & Sons.** (2012) 26-27.
- CHRISHOLM, R.S. AstraZeneca. Perspective on Process and Analytical Validation. Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**. Rockville. (2002).
- CLEVETT, K.J. Process analytical chemistry – Industry perspectives – Trends in applications and technology. **Process Control and Quality.** 6 (1994) 81-90.
- DELGADO, J.K. Amount of Carbon Dioxide Fraction Determination by TDLAS: Evidences for a Potential Primary Method Directly Applied in Gas Analysis. **Fakultät für Lebenswissenschaften der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina.** (2006).

DURÃO, P.; FAUTEUX-LEFEBVRE, C.; GUAY, J.M.; ABATZOGLOU, N.; GOSELIN, R. Using multiple Process Analytical Technology probes to monitor multivitamin blends in a tableting feed frame. **Talanta**. 164 (2017) 7-15.

European Medicines Agency CHMP. Guideline on Real Time Release Testing. (2012).

European Medicines Agency CPMP. Note for Guidance on Parametric Release. (2001).

FALLA SOTELO, F. Aplicação da espectroscopia de Infravermelho Próximo na caracterização de petróleo: simulação de uma unidade de destilação atmosférica. **Departamento de Engenharia Química, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo**. (2006).

GIESELER, H.; KESSLER, W.J.; FINSON, M.; DAVIS, S.J.; MULHALL, P.A.; BONIS, V.; DEBO, D.J.; PIKAL, M.J. Evaluation of Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy for In-Process Water Vapor Mass Flux Measurements During Freeze Drying. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 96:7 (2007) 1776-1793.

GLODEK, M., LIEBOWITZ, S., MCCARTHY, R., MCNALLY, G., OKSANEN, C., SCHULTZ, T., SUNDARARAJAN, M., VORKAPICH, R., VUKOVINSKY, K., WATTS, C., MILLILI, G. Process Robustness – A PQRI White Paper. **Pharmaceutical Engineering On-Line Exclusive**. 26 (2006) 1-11.

GOSELIN, R.; DURÃO, P.; ABATZOGLOU, N.; GUAY, J.M. Monitoring the concentration of flowing pharmaceutical powders in a tableting feed frame. **Pharmaceutical Development and Technology**. (2015) 1-7.

HAMMOND, S. Applications and Benefits of PAT. Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**; Rockville, MD. (2002).

HÖFELMANN, K.C.G. Espectroscopia Raman por Transformada de Fourier e análise de molhabilidade nos filmes finos de carbono amorfo hidrogenado. **Centro de Ciências Tecnológicas, Universidade do Estado de Santa Catarina**. (2013).

HUSSAIN, A.S. The Subcommittee on Process Analytical Technology (PAT): Overview and Objectives. Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**. Rockville, M.D. (2002).

IBM Business Consulting Services. Transforming industrialization: A new paradigm for pharmaceutical development. (2005). [Accessed in 05th of April of 2017]. Available on: <http://www-935.ibm.com/services/us/imc/pdf/ge510-3997-transforming-industrialization.pdf>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. (2004).

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q9 Quality Risk Management Briefing Pack – Development. (2006). [Accessed in 08th of September of 2017]. Available on: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/q9-briefing-pack/briefing-pack.html>

- JURAN, J.M. Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services. **New York: The Free Press.** (1992).
- KNOP, K.; KLEINEBUDDE, P. PAT-Tools for process control in pharmaceutical film coating applications. **International Journal of Pharmaceutics.** 457 (2013) 527-536.
- KORTOKRAX, K. Holt Melt Extrusion. **Thermo Fisher Scientific.** (2012).
- KOZLOWSKI, S., CDER. Biotechnology Products and Agenda Initiatives - Well Characterized Biological Products. Bethesda, MD. (2009).
- KUMAR, V.; TAYLOR, M.K.; MEHROTRA, A.; STAGNER, W.C. Real-Time Particle Size Analysis Using Focused Beam Reflectance Measurement as a Process Analytical Technology Tool for a Continuous Granulation-Drying-Milling Process. **The American Association of Pharmaceutical Scientists.** 14:2 (2013) 523-530.
- LANGHAUSER, K. On Solid Ground: Pharma's Most Mature Dosage Form Endures. **Pharmaceutical Manufacturing eBOOK.** (2016). 16-22.
- MANICO, R.P. Espectroscopia de Raman e Imagiologia de Infravermelho no Estudo de Impressões Digitais Latentes e Vestígios de Explosivos Associados. **Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.** (2016).
- MATAS, M.; BEER, T.; FOLESTAD, S.; KETOLAINEN, J.; LINDÉN, H.; LOPES, J.A.; OOSTRA, W.; WEIMER, M.; OHRNGREN, P.; RANTANEN, J. Strategic framework for education and training in quality by design (QbD) and process analytical technology (PAT). **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** (2016).
- MCCORMICK, D. PAT Survey Reflects Optimism, Uncertainty. **Pharmaceutical Technology.** (2004).
- METROHM. NIR Spectroscopy. A guide to near-infrared spectroscopic analysis of industrial manufacturing processes. Herisau, Switzerland: **Metrohm.** (2013).
- NAES, T.; ISAKSSON, T.; FEARN, T.; DAVIES, T. A User-Friendly Guide to Multivariate Calibration and Classification. **NIR Publications.** (2002).
- NASR, M.; MIGLIACCIO, G.; ALLEN, B.; BAUM, R.; BRANNING, R. FDA's pharmaceutical quality initiatives: implementation of a modern risk-based approach. **Pharmaceutical Technology.** 32 (2008) 54-72.
- NEMA, S.; LUDWIG, J.D. Pharmaceutical Dosage Forms – Parenteral Medications. **CRC Press.** 3:2 (2010) 379-381.
- PAUDEL, A.; RAIJADA, D.; RANTANEN, J. Raman spectroscopy in pharmaceutical product design. **Advanced Drug Delivery Reviews.** 89 (2015) 3-20.
- REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews.** 57 (2005) 1109-1143.

ROSAS, J.G.; BLANCO, M.; GONZÁLEZ, J.M.; ALCALÁ, M. Quality by Design Approach of a Pharmaceutical Gel Manufacturing Process, Part 2: Near Infrared Monitoring of Composition and Physical Parameters. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 100:10 (2011) 4442-4451.

SAHA, T. 20 Most Valuable Drugs Under Development in 2017. (2017). [Accessed in 07th of August of 2017]. Available on: <https://news.medgenera.com/20-most-valued-drugs-2017-drugs-development/>

SANTOS, S.T.; GOUVEIA, F.F.; MENEZES, J.C. PAT paves the Way for Continuous Manufacturing. **Pharmaceutical Technology**. 2015:3 (2015) s33-s34.). [Accessed in 06th of September of 2017]. Available on: <http://www.pharmtech.com/pat-paves-way-continuous-manufacturing>

SCOTT, B.; WILCOCK, A. Process Analytical Technology in the Pharmaceutical Industry: A Toolkit for Continuous Improvement. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**. 60 (2006) 17-53.

SHABUSHNIG, J.G. Pharmacia Corporation. Process Analytical Technology: An Industry Perspective. Presented at **FDA's Advisory Committee for Pharmaceutical Sciences, Subcommittee on Process Analytical Technologies (PAT)**. Rockville, M.D. (2002).

TOK, A.T.; GOH, X.; NG, W.K.; TAN, R.B.H. Monitoring Granulation Rate Process Using Three PAT Tools in a Pilot-Scale Fluidized Bed. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**. 9:4 (2008) 1083-1091.

U.S. Food and Drug Administration CDER. Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. (2004a).

U.S. Food and Drug Administration CDER. Guidance for Industry: Changes to an approved NDA or ANDA. (2004b).

U.S. Food and Drug Administration CDER. Question-Based Review (QbR) for Generic Drugs: AN Enhanced Pharmaceutical Quality Assessment System. (2016). [Accessed in 05th of April of 2017]. Available on: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm120973.htm>

VOGT, F.G.; KORD, A.S. Development of Quality-By-Design Analytical Methods. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 100:3 (2011) 797-812.

WALKER, N. Strong Growth Ahead for Contract Manufacturing. **Pharmaceutical Manufacturing eBOOK**. (2016) 2-8.

WATANO, S.; NUMA, T.; KOIZUMI, I.; OSAKO, Y. Feedback control in high shear granulation of pharmaceutical powders. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 52:3 (2001) 337-345.

WIKSTRÖM, H.; ROMERO-TORRES, S.; WONGWERAGIAT, S.; WILLIAMS, J.A.S.; GRANT, E.R.; TAYLOR, L.S. On-Line Content Uniformity Determination of Tablets Using Low-Resolution Raman Spectroscopy. **Applied Spectroscopy**. 60:6 (2006) 672-681.

WILLIAMS, P.; NORRIS, K. Near-Infrared technology in the agricultural and food industries. **American Association of Cereal Chemists**. (1998).

WOODCOCK, J. The concept of pharmaceutical quality. **American Pharmaceutical Review**. 47:6 (2004) 1-3.

WU, H.; KHAN, M.A. Quality-by-Design (QbD): An Integrated Process Analytical Technology Approach to Determine the Nucleation and Growth Mechanisms During a Dynamic Pharmaceutical Coprecipitation Process. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 100:5 (2011) 1969-1986.

YU, L.X. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. **Pharmaceutical Research**. 25:4 (2008).

YU, L.X.; AMIDON, G.; KHAN, M.A.; HOAG, S.W.; POLLI, J.; RAJU, G.K.; WOODCOCK, J. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**. 16:4 (2014).

ZHANG, L.; MAO, S. Application of quality by design in the current drug development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. (2016).

8. ANNEXES

Appendix I: Description of the main differences between the frameworks of Quality by Testing and Quality by Design – Table I and Fig.AI.

<i>Quality by Testing</i>	<i>Quality By Design</i>
Quality is based on tight specifications from manufactured batches;	Quality is based on scientific and mechanistic understanding of manufacturing variables;
Inflexible process restrain specifications changes; the manufacturer must address a supplement to the regulatory authority;	Flexible process allows changes within the design space; the manufacturer does not need to address a supplement to the regulatory authority;
There cannot be any variations.	The process is robust allowing some acceptable variations.

Table I Differences between quality by testing and quality by design in pharmaceutical development.

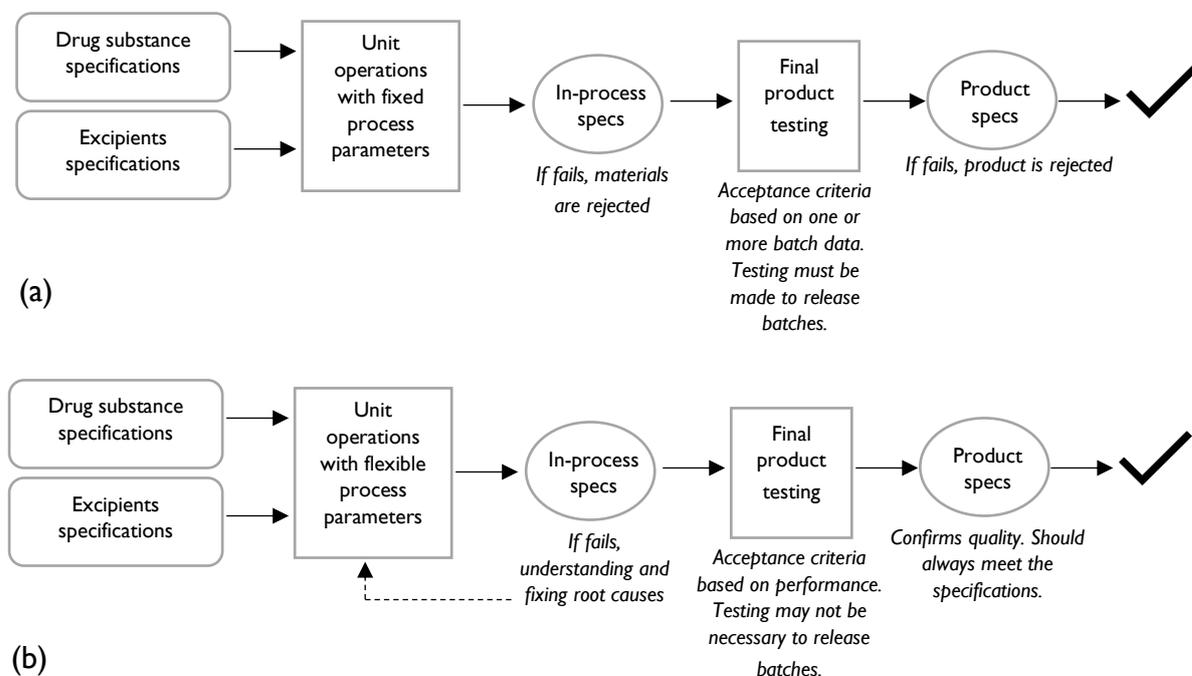


Fig.AI Comparison between QbT (a) and QbD (b) (adapted from YU L.X., 2008).

Appendix 2: Summary of the main differences in the process analytical system between chemical and pharmaceutical industries – Table 2.

<i>Industry</i>	Chemical	Pharmaceutical
<i>Process type</i>	Continuous;	Batch;
<i>Process inputs</i>	Materials with variable properties;	Pure, high-quality raw materials;
<i>Sample type</i>	Homogeneous;	Heterogeneous; frequently blends of different solids;
<i>Control</i>	In-process control with limited final product testing;	Reliance on final product testing (release testing);
<i>Product specifications</i>	Broad range of products adjusted for distinct applications;	Narrow range of product specifications.

Table 2 Differences between chemical and pharmaceutical processes regarding process analytics (adapted from BAKEEV K.A., 2005).

Appendix 3: Detailed description and explanation of the four process analytical technologies listed in the monograph, completing the information presented above.

Near-infrared Spectroscopy

Infrared (IR) spectroscopy, one of the most versatile techniques for measurement of molecular species, has its region of the electromagnetic spectrum defined as the wavelength range from 800 to 200000 nm, which is assigned to molecular vibrations. Within the infrared spectrum, there are two specific regions that were defined according to the wavelength: mid-infrared (mid-IR) and near-infrared (NIR), the latter being applied to process monitoring applications (BAKEEV K.A., 2005).

Near-infrared (NIR) spectroscopy, discovered in 1800 by Herschel, is able to analyze numerous quantitative and qualitative parameters in most matrices (all three physical states are included whether solid, liquid or gaseous) (REICH G., 2005). The NIR region of the electromagnetic spectrum covers the wavelength range adjacent to the mid-infrared and extends up to the visible region, i.e., represents a wavelength range of 780-2500 nm, which corresponds to a wave number range of 12500-4000 cm^{-1} (Fig.A2) (METROHM, 2013).

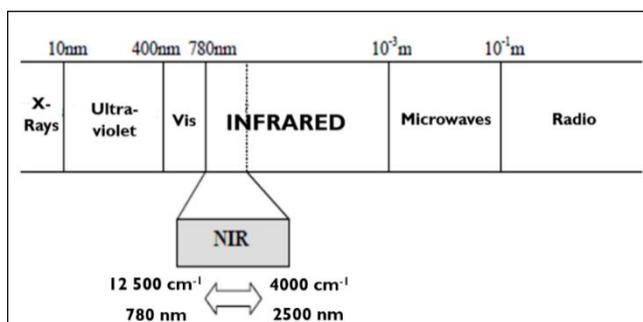


Fig.A2 The electromagnetic spectrum (adapted from FALLA SOTELO F., 2006).

When radiation strikes the molecule, it causes excitation of the vibrational modes, corresponding to the difference between two energetic levels, and the molecule absorbs it in a certain wavelength (i.e. absorptions occur at a wavelength corresponding to the energy of transition) – as in the mid-IR case.

In the case of NIR radiation, the bands that arise in this region are related to changes in the dipole moment (magnitude of the charge differences and distance between two charge centers) of a molecule due to the variation of the electronic distribution around the bonds at the time of application of sufficient energy. For this to occur, the molecules must be heteronuclear, with vibrational excitation present, resulting in overtones (transitions between non-adjacent levels) and combination bands (transitions involving two different vibrations) of molecular vibrations that include the X-H bond vibration (-CH, -NH, -OH, -SH functional groups) (ALMEIDA F., 2009; METROHM, 2013). It should be noted that there are other bonds which may contribute to the spectrum, such as -CC, -CO, -CN and -PO

bonds, although with a weaker signal and, therefore, not as significant as the bonds with the hydrogen atom (BAKEEV K.A., 2005).

Thus, unlike the mid-IR spectrum, which presents definite peaks and direct interpretation, since only fundamental vibration transitions occur, the spectrum provided by NIR spectroscopy is the result of overtones and combinations of fundamental vibrations and electronic absorptions (mid-IR), generating bands of low selectivity and making its direct interpretation difficult. The spectrum has to undergo processing so that it is possible to distinguish spectral differences, for instance, through multivariate calibration, which uses several wavelengths for determination of different features (NAES T. *et al.*, 2002). The intensity of an absorption band is directly proportional to the concentration of the component causing the band in question. By means of a calibration curve (intensity vs. concentration) constructed from standard concentrations of the compound under analysis, it is possible to make a quantitative determination, in addition to the qualitative one (ALMEIDA F., 2009).

Anharmonicity and Fermi resonance are two fundamental characteristics to determine the frequency and intensity of the NIR absorption bands (REICH G., 2005). Anharmonicity is defined as a variation of a model being a harmonic oscillator and, therefore, this is known as an anharmonic oscillator (ALMEIDA F., 2009). The harmonic oscillator model assumes the transition between adjacent vibrational levels, since all levels are equally spaced and the transitions themselves must respect symmetry criteria (WILLIAMS P., NORRIS K., 1998). The model of the anharmonic oscillator predicts decreasing energies between adjacent vibrational levels (distances decrease from level to level), decrease which is proportional to the increase of the vibrational quantum number, enabling the mentioned overtones and combinations. Fermi resonance results from bonds vibrating with similar frequencies, resulting in vibrational coupling – specifically, when a fundamental vibration engages an overtone band. It is characterized by similar absorption bands that do not overlap, but instead split in two peaks of different frequencies (REICH G., 2005).

The NIR bands are about 100 times weaker than the fundamental vibrations in the mid-IR, vibrations from which they result (REICH G., 2005). Besides containing information about the chemical composition of a sample, NIR spectra also provides physical information, for example, regarding particle size. In this case, the larger this is (suspensions or emulsions), the deeper the light penetrates and, therefore, the greater the absorbance. Since the spectrum is impacted by physical parameters, NIRS is suited for the capture of these characteristics, such as, particle size, density and moisture content. In this region of the electromagnetic spectrum, light-scattering efficiency and absorptivity increase with

wavelength, whereas band overlap and penetration depth decrease with wavelength. This means that the way to distinguish the best spectral region to be used in the analysis of a given sample is by matching the spectral properties of the NIR region with the required analytical performance, sampling requirements and physical properties of the sample. NIR spectroscopy can be used in on-line, at-line or in-line measurements (BLANCO M., VILLAROYA I., 2002).

Raman Spectroscopy

In 1928, Chandrasekhara Venkata Raman observed that when a beam of monochromatic light with a certain frequency transposed a material, scattered light was composed not only of radiation with the same frequency, but also of a series of other less intense lines – Raman spectroscopy was discovered, which earned C.V. Raman the Nobel Prize in Physics in 1930.

During his experiments, Raman found that some of the incident radiation line was dispersed inelastically. Upon the incidence of a monochromatic light beam in a sample, although most of the scattered radiation has the same frequency as the incident one (elastic or Rayleigh scattering), part of the incident radiation is dispersed at different frequencies from the one coming from the incident beam (inelastic or Raman scattering) (FigA3). When the incident electromagnetic radiation with an electric field interacts with the material, it will promote a displacement of the electronic cloud in relation to the nuclei, which means the centers of the positive and negative charges will not coincide, inducing the formation of a dipole moment. In order to occur inelastic scattering, it is necessary the presence of a dipole moment (MANICO R.P., 2016; HÖFELMANN K.C.G., 2013).

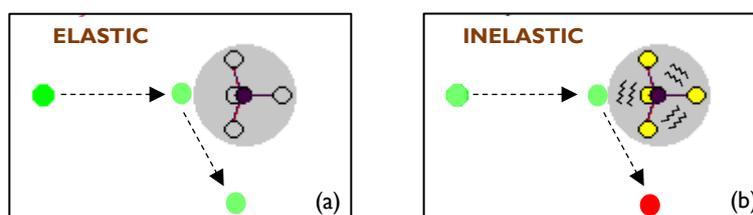


Fig.A3 Representation of the Raman spectroscopy principle. When a molecule is affected by photons, the photon retains all the initial energy it had before the shock, suffering dispersion with the same frequency of onset (the most common situation) – elastic scattering (a). However, during the collision, it can be established an interaction between the photon and the molecule (represented in the picture by the movement of the molecule's atoms), with the photon yielding some of its initial energy: the final frequency of the radiation is different from the initial radiation – inelastic scattering (b) (HÖFELMANN K.C.G., 2013).

The Raman spectrum comprises three regions: the stokes region, the anti-stokes region and, in the middle of these, the Rayleigh region (occurring at the frequency of the

laser). Anti-stokes lines are less intense than stokes lines, implying an initial population of an excited vibration energy level.

Similar to NIR spectroscopy, Raman spectroscopy is a technique that provides information on the molecular structure of a sample in several physical states. Its greatest advantage is allowing the study of substances in aqueous solution and, simultaneously, its biggest inconvenience is its low sensitivity. Additional advantages of using this technique are due to the fact samples can be handled remotely and inorganic samples can be analyzed in more detail than with infrared spectroscopy: the vibrational energies of the bonds are generally in the region of 100 to 700 cm^{-1} , being more easily studied in Raman spectroscopy (MANICO R.P., 2016; HÖFELMANN K.C.G., 2013).

Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy

The tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) is an in-line spectroscopy-based technology that can provide instantaneous concentration measurements of selected gases. Following spectroscopic principles, the sensors transmit a beam of diode laser radiation across the sample of target gas, being absorbed by the sample and detected by a sensor, which generates an electric signal. The laser output wavelength must be adjusted to the samples' absorption lines, to accurately measure the amount of absorbed light as a function of the wavelength (for example, if we want to know water concentrations within a gas stream, we have to use a light beam at the specific resonant wavelength of water in the near infrared region of the electromagnetic spectrum; if water is present in the sample, laser energy will be absorbed). When analyzing the graphic eventually obtained, the area under the absorption line is integrated over the beam's path length and the concentration of the target gas can be determined. This technology can provide monitoring of the mass flow rate, detection of water vapor concentrations or gas velocities. Moreover, the instantaneous measurements can be used to determine product temperature, vial heat transfer coefficient (can influence product temperature), product mass transfer resistance and primary drying endpoint, i.e., critical product and process parameters. Resistance is obtained via a continuous measurement of the sublimation rate during freeze-drying whose results are, eventually, worked through chemometric to a final conclusion. The vapor mass flow rate can reach different results even if under the same process conditions but in a different equipment – hence, the necessity to implement a technology that evaluates vapor mass flow rate over time, during primary drying for laboratory, pilot and production scale equipment (AWAOTWE-OTOO D. *et al.*, 2014; NEMA S., 2010; GIESELER H. *et al.*, 2007).

Focused Beam Reflectance Measurement

The focused beam reflectance measurement (FBRM) technique is used to monitor particle chord length which, being defined as the distance between the two edges of a particle, is a characteristic that allows to track changing particle size and count in real time at full process concentrations. The technology consists in a probe-based instrument that is directly inserted into a suspension or powder bed. A laser beam is projected through a sapphire window of the FBRM probe and it starts a rotary movement, following a path around the circumference of the window. When the focused rotating laser beam contacts the particle, light is reflected and propagated back through the probe sapphire window. The particle will continue to reflect light until rotating focused beam reaches the opposite edge of the particle. The backscatter of the laser beam by the particle is collected by FBRM optics and the software converts it to cord length, or, in other words, to particle size (TOK A.T. *et al.*, 2008; KUMAR V. *et al.*, 2013).

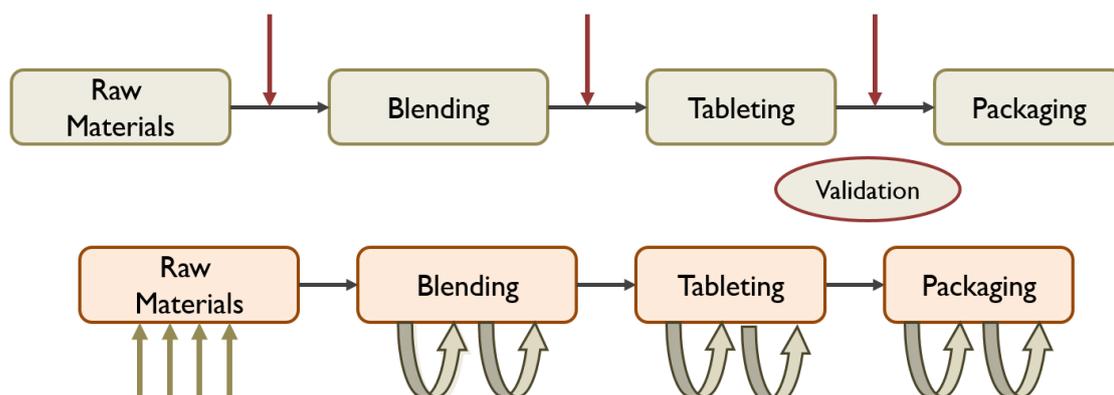
Appendix 4: A summary of advantages and drawbacks of the four process analytical technologies listed in this monograph is following presented.

	Advantages		Drawbacks	Reference
NIR Spectroscopy	<ul style="list-style-type: none"> Noninvasive and nondestructive technique; Requires minimal or no sample preparation or manipulation; Analysis in any matrix (solid, liquid, gaseous); Reagent- and water-free method; 	<ul style="list-style-type: none"> Fast measurements and result delivery (< 30s analysis time); Technique with more chemometric evaluation tools available; A single spectrum allows several analytes to be determined simultaneously; Determination of both chemical and physical parameters; High precision and comparable accuracy regarding other analytical techniques. 	<ul style="list-style-type: none"> NIR measurements are not very selective (complex spectra that are difficult to interpret), thus the importance of chemometric techniques; Construction of NIR models requires substantial investments; In order to obtain an accurate and robust calibration, it should be used a large number of samples in order to incorporate variations in physical and/or chemical properties. 	METROHM, 2013; REICH G., 2005; BLANCO M., VILLAROYA I., 2002.
Raman Spectroscopy	<ul style="list-style-type: none"> Analysis in any matrix (solid, liquid, gaseous); Reagent- and water-free method; 	<ul style="list-style-type: none"> Flexible sample interfaces (various and flexible sampling configurations); Flexible sample size (defined by the optical components of the instrument); Spectra are easy and quick to collect, and easily interpreted; Fast detecting times (can vary from seconds to minutes); Improved analyze of inorganic samples (when comparing to NIRS); Stable and robust equipment. 	<ul style="list-style-type: none"> High background signals (fluorescence hinders the collection of quality Raman spectra); Higher cost when comparing to near-infrared spectroscopy; Its high sensitivity (although lower than other techniques) requires instrument stability (small changes in laser wavelength or instrument environment could be mistaken for chemical changes). 	METROHM, 2013; BAKEEV K.A., 2005.
TDLAS	<ul style="list-style-type: none"> Noninvasive and highly sensitive technique; Implemented on laboratory, pilot and production scale freeze-dryers, providing continuous and real-time measurements (efficient and automatic data collection); Calibration-free technique; Measurements obtained through optical access, not requiring insertion of probes in the dryer equipment; Changes of the optical path length allow measurements from pure to trace levels of concentrations; Selective technique to specific substances (advantage for <i>in-situ</i> measurement of known substances). 	<ul style="list-style-type: none"> Fast measurements and result delivery (< 30s analysis time); Technique with more chemometric evaluation tools available; A single spectrum allows several analytes to be determined simultaneously; Determination of both chemical and physical parameters; High precision and comparable accuracy regarding other analytical techniques. 	<ul style="list-style-type: none"> Complex and expensive instruments, requiring operators with skills and knowledge; Not a universal technique; One laser is useful to detect only one or a couple of substance at once. 	GIESELER H. et al., 2007; DELGADO J.K., 2006.
FBRM	<ul style="list-style-type: none"> Nonintrusive technique; Not affected by moisture content, when comparing to NIRS; High robustness (counts innumerable particles per second), with measurements not being affected by particle shape; Used in a wide range of process conditions (temperature, pressure or solid concentration); Count-based technique, making measurement sensitive to fine particles (it means the technique is suitable to monitor events such as nucleation, breakage and dissolution); Considered a good technology as a process characterization and optimization tool, for monitoring particle system dynamics in terms of rate and degree of change of particle number and dimension. 	<ul style="list-style-type: none"> Fast measurements and result delivery (< 30s analysis time); Technique with more chemometric evaluation tools available; A single spectrum allows several analytes to be determined simultaneously; Determination of both chemical and physical parameters; High precision and comparable accuracy regarding other analytical techniques. 	<ul style="list-style-type: none"> Tendency of the probe system to become fouled with small particles, possibly giving false results; Size, shape and number of particles can affect cord length distribution; Limited efficacy when analyzing transparent particles, where no backscattering or chord splitting may occur. 	TOK A.T. et al., 2008; CHIANESE, A.; KRAMER, H.J., 2012.

Table 3 Differences between four examples of process analytical technologies, their advantages and drawbacks.

Appendix 5: Representative scheme of one example of the different evaluation of the manufacturing process in a QbT vs. QbD system, in which quality is evaluated (and, therefore, PAT is applied) during each manufacturing step, and not only at the end thereof.

Conventional approach: Testing after each step to minimize the risk prior to the next step



PAT: Continuous or more frequent testing and control during each step to minimize/control the risk prior to the next step

Fig.A4 Differences between quality testing times in the conventional approach and the QbD system, with PAT implemented (Adapted from ICH, 2006).

Appendix 6: Summary of applications of different process analyzers in the pharmaceutical manufacturing process.

PAT	PROCESS	ATTRIBUTE ANALYZED	MEASURE-MENT	PRODUCT	CONCLUSIONS	REFERENCE
NIR spectroscopy	Gel manufacturing process.	Physical (viscosity and pH) and chemical properties (API and excipient concentration).	At-line.	Pharmaceutical gel of dexketoprofen.	NIRS successfully monitored the production process for this semisolid pharmaceutical product through the determination of its chemical and physical parameters.	ROSAS J.G. et al., 2011.
-NIR spectroscopy	Fluidized bed granulation.	Particle size, distribution and morphology.	In-line.	Powder mixture of alpha lactose monohydrate and microcrystalline cellulose.	The main goal was to evaluate what was the best technique. The measurements of particle chord length distribution helped to control granulation performance and to define endpoints. FBRM may be better, since is not as much affected by moisture content.	TOK A.T. et al., 2008.
- FBRM						
FBRM	Dry granulation (granulation-drying-milling).	Particle size.	In-line.	Granules of API (not specified), povidone, hypromellose and water.	FBRM helped to ensure a uniform granulation and to optimize granulation during manufacturing process.	KUMAR V. et al., 2013.
Raman spectroscopy	Coating process of tablets.	Film coating.	In-line.	Tablets.		KNOP K., KLEINEBUDD E P., 2013.
Raman spectroscopy	Quality control of dosage form.	Content uniformity.	On-line.	Tablets of acetaminophen.	Raman spectroscopy is a promising tool for monitoring the coating process of solid dosage forms.	WIKSTRÖM H. et al., 2006.
TDLAS	Freeze-drying.	Water vapor concentration and vapor flow velocity.	In-line.	Monoclonal antibody formulations.	TDLAS helped to determine product temperature, sublimation rate, mass resistance and the endpoint of primary drying.	AWAOTWE-OTOO D. et al., 2014.
TDLAS	Freeze-drying.	Water vapor concentration and vapor flow velocity.	In-line.	Mannitol and water.	TDLAS successfully measured the real-time water vapor mass flow rate and allowed the determination of primary and secondary drying endpoints.	GIESELER H. et al., 2007.
- FBRM	Coprecipitation process.	- Nucleation induction.	In-line.	Naproxen and Eudragit L100.	The integration of a real-time process with an off-line product characterization technique enables the understanding of coprecipitation processes and nucleation/growth mechanisms.	WU H., KHAN M.A., 2011.
- NIRS		- Dosage form characteristics evaluation.	Off-line.			

Table 4 Examples of applications of different process analyzers in the pharmaceutical manufacturing process, mentioning the technology of choice, the attribute and product analyzed, the type of measurement and the final conclusion.

Appendix 7: PAT implementation: manufacturers should consult the Agency, in order to discuss the specific PAT plan (it must be risk-based) to put in place but also the possible regulatory path to follow. Therefore, FDA’s guidance for industry proposes possible plans to follow, described in what follows.

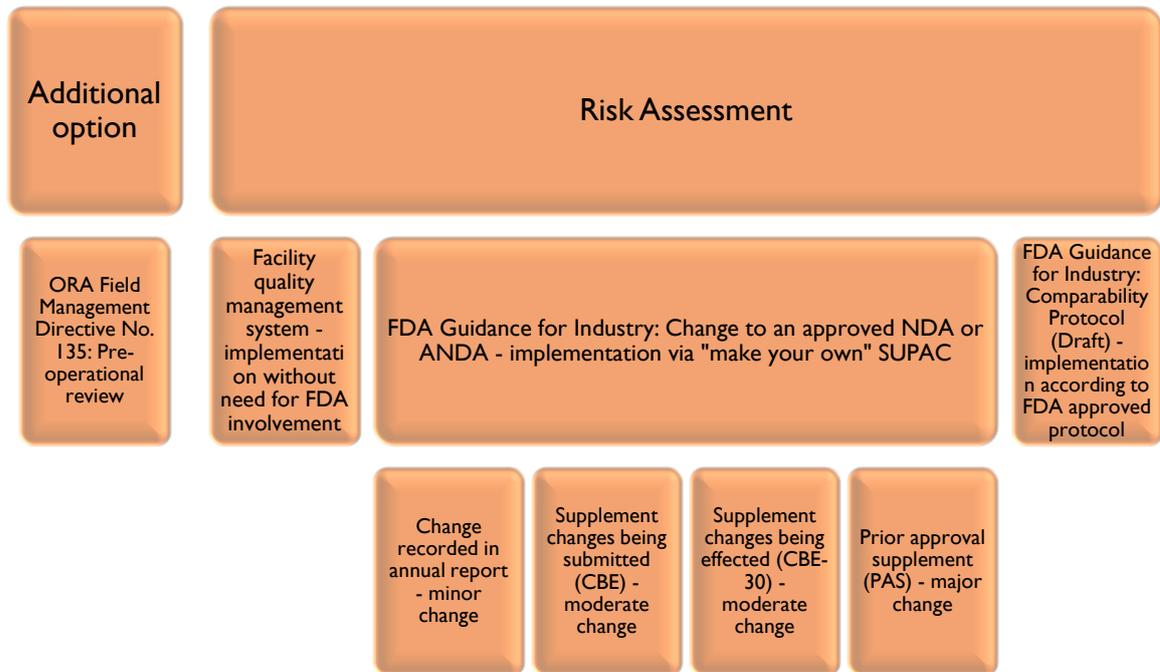


Fig.A5 FDA regulatory paths for the implementation of PAT system, described in the PAT guidance (adapted from FDA, 2004a).