



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Inovação farmacêutica na era dos medicamentos  
genéricos**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação**

**Ricardo Manuel Martins Resende**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Co-orientador: Doutora Cláudia Liliana de Bastos Sousa Silva

**Covilhã, outubro de 2016**



## Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço aos meus pais por me terem dado esta oportunidade, serem incansáveis, apoiarem-me sempre e por me terem educado e inculcido em mim os valores necessários para me tornar quem sou.

Agradeço ao meu irmão e à Sandrina pelo auxílio, por me aturarem e divertirem quando mais precisava.

Também aos meus familiares que me acompanharam de perto, guiaram e ajudaram durante toda a etapa que me levou à conclusão desta etapa.

Às minhas amigas Cátia, Denise e Joana que me acompanham há muitos anos, muito antes de decidir ser farmacêutico, por toda a compreensão, animo e apoio sempre que necessário, bem como por todos os momentos que partilhamos.

Aos meus amigos que me acompanharam e marcaram neste curso pela sua ajuda, suporte, paciência e força. Não posso deixar de agradecer-lhes pela diversão e loucura, sem a qual este percurso teria sido mais penoso e difícil.

A toda a equipa da Farmácia Senos pela partilha de conhecimentos, pela boa disposição e amizade.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup>. Doutora Adriana Oliveira dos Santos por me aceitar orientar, pela disponibilidade e motivação, um muito obrigado.

À minha co-orientadora Doutora Cláudia Liliana de Bastos Sousa Silva pela disponibilidade prestada e pelo auxílio ao longo deste trabalho.

Um agradecimento geral a todos os que fazem, e fizeram, parte da minha jornada.



## Resumo

Este relatório encontra-se dividido em 2 capítulos, sendo o capítulo 1 intitulado Inovação farmacêutica na era dos medicamentos genéricos e o capítulo 2 Farmácia Comunitária.

No capítulo 1 encontra-se descrito o trabalho de investigação realizado, que teve como objetivo demonstrar a existência de inovação associada aos medicamentos genéricos através do estudo de patentes de alguns casos exemplo. Foram selecionados os seguintes medicamentos de referência: Abilify®, Zyvox®, Avodart® e Provigil®. Em cada caso procuraram-se patentes de empresas que comercializavam os genéricos do medicamento em estudo; foi ainda avaliado, no caso do Abilify® (da Otsuka), os tipos de patentes associadas à substância ativa publicados por outras empresas farmacêuticas. Concluiu-se que existe inovação farmacêutica no desenvolvimento de genéricos, frequentemente em processos, formas cristalinas e formulações, e que muitas das empresas que produzem genéricos patenteiam essas inovações.

O capítulo 2 corresponde à descrição do estágio em farmácia comunitária. O estágio foi realizado na Farmácia Senos, em Ílhavo, e decorreu durante o período de 26 de janeiro de 2016 a 24 de junho do mesmo ano. Sendo que a farmácia comunitária apresenta um papel fundamental na comunidade, é de elevada importância a realização do estágio nesta área, uma vez que vai ajudar na formação de um farmacêutico que compreende, conhece e valoriza o papel do farmacêutico comunitário. Neste estágio tive a oportunidade de ver e executar as funções que o farmacêutico tem numa farmácia, desde a receção, armazenamento e dispensa de medicamentos, implementação de novos serviços bem como a execução dos já existentes, conferência de receituário, e outras mais variadas atividades. Este estágio revelou-se uma mais valia, para mim, fazendo-me crescer muito enquanto farmacêutico, mas também como pessoa.

## Palavras-chave

Inovação, medicamentos genéricos, medicamentos de referência, patentes, farmácia comunitária.



## Abstract

This report is divided in 2 chapters, the first chapter is entitled Pharmaceutical innovation in the age of generic medicines and the second chapter Community pharmacy.

In chapter 1 is described the research work, which aimed to demonstrate the existence of innovation linked to generic medicines through the study of patents of a few example cases. The following reference drugs were selected: Abilify®, Zyvox®, Avodart® e Provigil®. In each case, patents of companies that market the generic of the medicines in study were searched; furthermore, it was evaluated, in the case of Abilify® (from Otsuka), which were the patent types associated with the active substance published by other companies. It was concluded that there is pharmaceutical innovation in the development of generic medicines, usually in processes, crystalin forms and formulation, and many companies that develop generics that also are patenting those innovations.

Concluiu-se que existe inovação farmacêutica no desenvolvimento de genéricos, frequentemente em processos, formas cristalinas e formulações, e que muitas das empresas que produzem genéricos patenteiam essas inovações.

The chapter 2 corresponds to the description of the internship in community pharmacy. This internship was made in Farmácia Senos, in Ílhavo, and took place during the period from January 26, 2016 to June 24, of the same year. Being that the community pharmacy plays a key role in the community, it is of great importance the realization of this internship, once it will help in the creation of pharmacist that understands, knows and values the role of the community pharmacist. In this internship I had the opportunity to see and do the tasks that a pharmacist has in the pharmacy, since the reception, storage and providing of drugs, implementation of new services well as the execution of the already existing, prescriptions checking and various other activities. This internship was revealed an asset, for me, making me grown not only as a pharmacist but also as a person.

## Keywords

Innovation, generics drugs, reference drugs, patents, community pharmacy.



# Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Acrónimos	xv
Capítulo 1. Inovação farmacêutica na era dos medicamentos genéricos	1
1. Introdução	1
2. Desenvolvimento de medicamentos e a sua introdução no mercado	3
3. Adesão aos genéricos e o seu impacto no sector da indústria farmacêutica	7
4. Super genéricos	8
5. Patentes e exclusividade de mercado	9
6. Discussão de exemplos de inovação relacionada com genéricos	13
6.2. Zyvox® (Linezolida)	16
6.3. Avodart® (Dutasterida)	18
6.4. Provigil® (Modafinil)	19
6.5. Abilify® (Aripiprazol) - parte 2 (outras patentes)	20
7. Conclusão	23
8. Referências bibliográficas	24
Capítulo 2. Farmácia comunitária	33
1. Introdução	33
2. História, localização, população e recursos humanos	33
2.1. História, localização e população	33
2.2. Recursos humanos	35
3. Instalações e equipamentos	35
3.1. Área de atendimento ao público	35
3.2. Área de receção de encomendas e área de armazenamento	36
3.3. Gabinete de atendimento personalizado	36
3.4. Laboratório	37
4. Formação, informação e documentação científica	37
5. Sistema informático	38
6. Aprovisionamento	38
6.1. Fornecedores	38
6.2. Gestão de stocks e critérios de aquisição	39
6.3. Encomendas	39

6.4.	Receção de encomendas	39
6.5.	Armazenamento	40
6.6.	Controlo dos prazos de validade	41
6.7.	Devoluções	42
7.	Medicamentos e outros Produtos de saúde	43
7.1.	Dispensa de medicamentos	43
7.1.1	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	43
7.1.3	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	45
7.1.2	Medicamentos sujeitos a legislação especial (Psicotrópicos e estupefacientes)	46
7.2.	Outros Produtos de saúde	46
8.	Serviços	47
9.	Preparação de medicamentos	50
9.1.	Preparação de medicamentos manipulados	50
9.2.	Preparações extemporâneas	50
10.	Processamento de receituário e faturação de entidades participadoras	51
10.1.	Separação e conferência de receituário	51
10.2.	Faturação de entidades participadoras	52
11.	Conclusão	52
12.	Referências bibliográficas	53

## Lista de Figuras

Figura 1.1 Esquema do percurso de um medicamento até ser aprovado para a sua comercialização.	4
Figura 1.2 Modelo da Exclusividade de Mercado na UE [9].	13



## Lista de Tabelas

Tabela 1.1 Quadro resumo da introdução no mercado de medicamentos.	6
Tabela 1.2 Diferentes vias de inovar em substâncias ativas já conhecidas.	9
Tabela 1.3 Evolução das propriedades patenteáveis dos medicamentos.	11
Tabela 1.4 Patentes de aripiprazol associadas a empresas de genéricos comercializados.	16
Tabela 1.5 Patentes de linezolida associadas a empresas de genéricos comercializados.	17
Tabela 1.6 Patentes de dutasterida associadas a empresas de genéricos comercializados.	18
Tabela 1.7 Patentes de modafinil associadas a empresas de genéricos comercializados.	20
Tabela 1.8 Patentes da Otsuka que eram originalmente de outra empresa.	20
Tabela 1.9 Patentes associadas a aripiprazol que não são detidas pela Otsuka.	22



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução do Mercado
ANDA	<i>Abbreviated New Drug Application</i>
ANF	Associação nacional das farmácias
BE	Bioequivalência
BPF	Boas práticas farmacêuticas
CNP	Código nacional do produto
DCI	Denominação internacional comum
DIM	Delegado de informação médica
DSM	Dispensa semanal de medicação
DT	Diretora técnica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPC	<i>European Patent Convention</i>
ERI	Estrutura residencial para idosos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FS	Farmácia Senos
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IND	<i>Investigational New Drug</i>
MD	<i>Medical Dispenser</i>
MM	Medicamento manipulado
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
NDA	<i>New Drug Application</i>
PA	Pressão arterial
PCT	<i>Patent cooperation treaty</i>
PIC	Preço impresso na cartonagem
PIM	Preparação individualizada de medicação
PIPES	Polimorfos, isómeros, pro-fármacos, ésteres e sais
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
SGQ	Sistema de gestão de qualidade
SNS	Sistema nacional de saúde
SPC	<i>Supplementary protection certificate</i>
UE	União Europeia
VAM	<i>Value Added Medicines</i>



# Capítulo 1. Inovação farmacêutica na era dos medicamentos genéricos

## 1. Introdução

Com o aumento da esperança média de vida, com novos meios para tratar doenças, bem como com o envelhecimento da população, os custos para os sistemas de saúde têm vindo a aumentar [1]. Os medicamentos genéricos apresentam uma razão custo-eficácia mais favorável, relativamente aos medicamentos de referência, que correspondem aos medicamentos que foram comercializados pela primeira vez com determinadas substâncias ativas [2,3], sendo portanto uma boa medida para ajudar no controlo das despesas dos sistemas de saúde [4]. Portugal é um exemplo de como os genéricos podem afetar os custos dos sistemas de saúde nacionais. Em 2012 e 2013 o nosso país teve de fazer cortes nas despesas nos cuidados de saúde de 550 e 375 milhões de euros, respetivamente, como contrapartida pela ajuda do Fundo Monetário Europeu da União Europeia - uma das medidas que contribuiu para essas poupanças foi precisamente o aumento do uso de genéricos [5,6].

Do ponto de vista legal, em Portugal, um medicamento genérico é definido no número 1 do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de agosto, com as alterações dos Decretos-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro, na alínea oo), como sendo aquele que apresenta a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias ativas assim como a mesma forma farmacêutica em relação ao medicamento cuja substância ativa foi autorizada e comercializada pela primeira vez no mercado, o medicamento de referência, tendo sido demonstrada bioequivalência entre eles através de estudos de biodisponibilidade. Para além disso, neste mesmo decreto-lei, o número 4 do artigo 18.º indica ser permitido que o resumo das características do medicamento genérico seja diferente do de referência, podendo não incluir indicações terapêuticas ou dosagens que se encontram ainda protegidas por patentes para essa substância ativa. Ainda no mesmo decreto-lei, o número 4 do artigo 19.º possui duas alíneas, a a) e b), que afirmam que «diferentes sais, ésteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância activa são considerados uma mesma substância activa» desde que estas apresentem a mesma segurança e eficácia que a substância ativa autorizada, bem como «diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica». Assim sendo, os medicamentos genéricos não necessitam de ensaios clínicos de eficácia, mas é obrigatória a demonstração da bioequivalência em relação ao medicamento de referência [7].

Esta definição está de acordo com muitas outras [8-11], no entanto alguns autores referem os medicamentos genéricos como sendo puras cópias mas com um preço mais reduzido [12-14]. Mas, como quase sempre é desconhecida a composição quantitativa dos medicamentos de referência e as empresas dos medicamentos de referência podem ter patenteados excipientes, as empresas que desenvolvem genéricos têm que recriar a fórmula para conseguirem produzir um medicamento genérico [15]. Apesar da inovação ser difícil de encontrar associada aos medicamentos genéricos [12], as empresas de genéricos também estão a procurar, cada vez mais, inovar de maneira a focar-se nos doentes, nas suas necessidades e em processos de produção de alta qualidade [16], nos chamados super genéricos.

Existem muitas classificações e divisões que se encontram quando se fala nos diferentes tipos de inovação. Na bibliografia encontrada, e que adotei neste trabalho, distinguem-se três tipos de inovação no que respeita a medicamentos: a inovação radical, a inovação incremental e a re-inovação [16-18].

Na indústria farmacêutica, a inovação radical é aquela que traz medicamentos com novas entidades químicas para o mercado [16] - esta inovação tem por base grandes investimentos em I&D (Investigação e Desenvolvimento) [14]. Muitos dos medicamentos *blockbuster*, que são definidos como medicamentos que são usados no tratamento de doenças com elevada incidência, gerando grandes lucros para as empresas detentoras, tem por base este tipo de inovação [14].

A inovação incremental é aquela que resulta do desenvolvimento de novos produtos usando uma ou mais substâncias já comercializadas por uma ou mais empresas produtos esses que trazem determinados benefícios, como por exemplo em termos de uso e produção [16,19], diminuição dos efeitos adversos (melhorar a segurança), novas indicações terapêuticas e/ou melhorar a forma de administração aumentado a adesão à terapêutica [17]. Um exemplo desta inovação é o Norvir®, ritonavir, em comprimidos, um super genérico desenvolvido pela Abbott Laboratories (mesma empresa que detem as outras formulações de Novir®), sendo que as preparações existentes (cápsulas e solução oral) eram sensíveis ao calor e estes comprimidos não necessitam de refrigeração [20,21].

Assim como na inovação incremental, também a re-inovação tem por base em fármacos já no mercado, ou que já estiveram, e que por utilização de outras inovações, como novas tecnologias, componentes, substâncias, processos de produção, entre outros, vão produzir um medicamento novo e melhorado [16,18]. Exemplo de re-inovação é o caso do Abraxane®, um super genérico do Taxol®, que foi desenvolvido por outra empresa e que ao formular o paclitaxel em nanopartículas do fármaco ligado à albumina diminuiu os efeitos relativamente ao Taxol® [16].

Um medicamento inovador, que resulta de inovação radical, vai ter um custo de desenvolvimento superior de um medicamento que surja por outro tipo de inovação, o tempo para o desenvolvimento e o risco de falha no desenvolvimento são maiores [22]; assim, as indústrias, de genéricos ou outras, que desenvolvam produtos que implicam inovação incremental ou re-inovação reduzem o investimento necessário em I&D para chegar a esses produtos e conseguem reduzir o *time-to-market* [16]. Usando estas duas vertentes de inovação, tanto as empresas de genéricos como as empresas de medicamentos de marca, desenvolvem os chamados super genéricos, designados *Value Added Medicines* (VAM) na Europa.

Neste contexto, surgiu o interesse em demonstrar que existe inovação promovida pela indústria farmacêutica de genéricos, e como esta tem um impacto importante na nossa sociedade. Neste trabalho, o objetivo principal foi o de discutir casos de inovação associada ao desenvolvimento de medicamentos genéricos, que serão apresentados na secção 6. Para melhor se seguir a discussão dos exemplos apresentados, serão primeiramente revistos nas secções 2 a 5 alguns temas que importa ter presentes, tais como o desenvolvimento de medicamentos e a sua introdução no mercado, o impacto dos genéricos e a adesão aos mesmos, super genéricos, patentes e exclusividade de mercado.

## **2. Desenvolvimento de medicamentos e a sua introdução no mercado**

O desenvolvimento de novos medicamentos é um processo moroso e muito dispendioso. Por cada medicamento que chega ao mercado as empresas gastam cerca de 2,5 biliões de euros [23]; no entanto, novos medicamentos podem melhorar a qualidade de vida e aumentar a duração desta, criando uma necessidade insaciável que estimula continuamente a inovação. Assim sendo, a contínua inovação tornou-se uma das suas características mais importantes da indústria farmacêutica [1].

Até um medicamento entrar no mercado tem de, tradicionalmente, passar por muitas fases (Figura 1.1), que encontramos por exemplo descritas como fase de descoberta e desenvolvimento, de ensaios não-clínicos e de ensaios clínicos [17]. Tudo começa na descoberta, em que se estuda uma doença, quais as possíveis causas e procura-se chegar a um alvo terapêutico. Depois tentam-se encontrar compostos que atuem no alvo biológico previamente definido. Este passo, da descoberta de moléculas, está hoje em dia muito melhorado devido aos avanços nas áreas da biorrobótica e bioinformática que permitem mais facilmente determinar estruturas que possam ser usados num determinado alvo terapêutico. Após algumas alterações na estrutura, que levam a compostos mais eficazes, menos tóxicos,

ou que promovam menos interações com outros mecanismos biológicos, surgem muitos candidatos a fármacos, cerca de cinco mil a dez mil, e destes apenas um pode chegar a ser comercializado. Seguem-se os ensaios não-clínicos que visam obter perfis de segurança, toxicidade e eficácia através de ensaios *in vitro* e *in vivo*, no final desta fase podem permanecer apenas um a cinco dos compostos que iniciaram [17].



Figura 1.1 Esquema do percurso de um medicamento até ser aprovado para a sua comercialização.

Para se iniciarem os ensaios clínicos é necessário submeter-se um pedido que autorize a sua realização. No caso dos EUA (Estados Unidos da América) submete-se uma IND (*Investigational New Drug*) na *Food and Drugs Administration* (FDA) e na UE (União Europeia) uma submissão para ensaios clínicos nos estados-membros nos quais se realizem, que tem de ser aprovada pelas diferentes entidades competentes de cada estado-membro, ou por um processo de pedido centralizado que permite os ensaios clínicos em vários países [17,24,25]. Depois de aprovados os ensaios clínicos podem demorar, em média, 6 a 7 anos [17]. Os ensaios clínicos de fase I pretendem determinar a segurança e são realizados em cerca de vinte a cem voluntários saudáveis; os de fase II pretendem demonstrar a eficácia do fármaco e realizam-se em cem a quinhentos doentes; já os ensaios de fase III realizam-se num número muito superior de doentes, cerca de mil a 5 mil, e geram dados, acerca de segurança, eficácia e efeitos adversos, estatisticamente mais significativos [17]. Este é o modelo tradicional que está a cair cada vez mais em desuso em detrimento do modelo translacional, que se baseia no uso de biomarcadores que vão facilitar a prova de conceito em estádios mais iniciais da avaliação clínica dos medicamentos, ajudando na decisão de avançar ou não, reduzindo o risco nas fases seguintes [26].

Completados os ensaios clínicos é necessário requerer autorização para a comercialização do medicamento às autoridades competentes (o processo será descrito mais à frente no texto), sendo que, durante a sua comercialização, continua uma monitorização de efeitos adversos, podendo ser requeridos, por parte da autoridade competente, ensaios clínicos de fase IV com

o objetivo de se avaliar a segurança a longo prazo do medicamento. Podem ainda ser conduzidos mais estudos para encontrar novas indicações terapêuticas [17].

Os requisitos para um medicamento obter autorização para introdução no mercado (AIM) vão ser diferentes dependendo do tipo de medicamento em causa e também dependendo da autoridade regulamentar de cada país [12,16], sendo que os mais referidos na literatura, e mais relevantes para este trabalho, são o caso da UE e dos EUA. Na UE a submissão de AIM pode ser também feita, para além do procedimento nacional, por procedimentos centralizados, de reconhecimento mútuo e descentralizado [24,27].

A utilização do procedimento centralizado é obrigatória para medicamentos derivados de processos biotecnológicos, para medicamentos usados no cancro, contra o vírus da imunodeficiência humana, diabetes, doenças neuro degenerativas e autoimunes e também para os medicamentos órfãos, aqueles que se destinam a tratar doenças raras [24,28]. Neste tipo de procedimento apenas é emitida uma AIM, por parte da comissão europeia após apreçar o relatório de avaliação da EMA (*European Medicines Agency*), que é válida para toda a UE [24,27]. Nos restantes medicamentos pode optar-se pelos outros três procedimentos, sendo o procedimento de reconhecimento mútuo o mais utilizado pela indústria dos medicamentos genéricos [12,24]. Este procedimento baseia-se na existência de uma AIM prévia num estado-membro, o estado-membro de referência, e o pedido nos outros estados-membros será sustentada no AIM já existente [27]. O procedimento nacional pode ser uma opção no caso em que se pretenda que o medicamento seja aprovado apenas num ou num conjunto restrito de estados-membros [24,27]. Como último procedimento temos o descentralizado, que apenas pode ser utilizado quando ainda não existe AIM em nenhum dos estados-membros [27]. A autorização pode ser pedida em vários estados membros, mas apenas um vai emitir uma avaliação do pedido, tornando-se o estado-membro de referência, e os outros estados membros vão criticar essa avaliação, sendo a decisão final tomada por todos os estados membros [24,27].

Quanto ao processo de pedido para comercialização de um medicamento nos EUA é semelhante ao procedimento nacional europeu, uma vez que é só necessário submeter o pedido à FDA, esta avalia e toma a decisão final [16,24].

Também semelhante, entre a UE e os EUA, é o facto de ambos terem legislado e diferenciado o pedido de autorização de introdução de mercado para medicamentos inovadores, genéricos e os super genéricos [12,16], como se pode verificar na tabela 1.1. Uma diferença encontra-se no nome dado ao pedido de comercialização: na UE diz-se, independentemente do tipo de medicamento, AIM, nos EUA existem 2 termos, NDA (*New Drug Application*) para medicamentos inovadores e super genéricos, e ANDA (*Abbreviated New Drug Application*) para medicamentos genéricos [12,16,24].

Tabela 1.1 Quadro resumo da introdução no mercado de medicamentos. Dividida em EUA e UE, indica a forma que cada tipo de medicamento segue para a sua introdução no mercado, incluindo o tipo de aprovação necessária, principal legislação que tem de seguir e exclusividade de mercado que ganha.

Tipo de medicamento	EUA			UE		
	Inovador	Genérico	Super genérico	Inovador	Genérico	Super genérico
Nome da aplicação	NDA	ANDA	NDA	AIM	AIM	AIM
Principal regulamentação	“Federal Food, Drug, and Cosmetics Act”			Directiva 2001/83/CE de 6 de Novembro de 2001		
	505(b)(1)	505(j)	505(b)(2)	Artigo 8.º	Artigo 10.º n. 1 e 2	Artigo 10.º n. 3
Necessidade de estudos científicos	Completa	BE	Parciais	Completa	BE	Parciais
Exclusividade de mercado	5 anos*	n.a.	3 a 5 anos□	10 anos‡	n.a.	n.a.

\* 5 anos para novas entidades químicas, outros períodos de exclusividade encontram-se na subsecção 1.4 [29].

□ Varia consoante o nível de inovação que o medicamento traz [30].

‡ Pode atingir os 11 anos de exclusividade, explicado mais detalhadamente na subsecção 1.4.

NDA - *New Drug Application*; ANDA - *Abbreviated New Drug Application*; AIM - autorização de introdução no mercado; n.a. - não aplicável; BE - Bioequivalência.

Os medicamentos inovadores, tanto nos EUA como na UE, vão necessitar de documentação extensiva com evidência clínica da segurança e eficácia, lista da composição qualitativa e quantitativa do medicamento, método de produção e controlos efetuados, indicações terapêuticas, efeitos adversos, posologia entre muitos outros [3,12,28,31].

Quanto aos medicamentos genéricos, os ANDA nos EUA, e AIM na UE, não necessitam de tantos estudos como para os medicamentos inovadores. Como eles se baseiam num medicamento inovador, que será o medicamento de referência, necessitam de mostrar que são bioequivalentes com o medicamento de referência e apresentar a mesma substância ativa, via de administração, dosagem, forma farmacêutica e qualidade farmacêutica [3,7,12,28,31,32]. Outro ponto importante para a introdução dos genéricos no mercado é o facto de que estes só podem ser introduzidos após o período de exclusividade de mercado e de as patentes que protegem o inovador expirarem, ou não infringindo as patentes que ainda o protegem [3,12,28,31], assuntos que serão explorados no decorrer deste trabalho.

No caso dos EUA, para os super genéricos, tal como para os inovadores, as empresas têm de apresentar uma NDA, e na UE uma AIM, que são contudo mais completas que a dos genéricos, mas menos que a dos inovadores [3,12,31]. Estes pedidos, como têm por base uma substância que já tem medicamentos com uma NDA aprovada, podem-se apoiar nos ensaios já efetuados e não necessitam de os repetir, sendo apenas requeridos os dados necessários sobre as modificações que lhe foram feitas e que comprovem a sua segurança e eficácia [3,12,30,31].

### 3. Adesão aos genéricos e o seu impacto no sector da indústria farmacêutica

O baixo custo dos genéricos é o principal fator para o aumento do uso destes ao longo dos anos [2,33]. A sua promoção pelas autoridades competentes bem como os sistemas de saúde, através de leis e campanhas, ao aumentar o consumo de genéricos está a levar à redução nas despesas dos cuidados de saúde [1,2,4,10,11,22]. Este preço é conseguido, em grande parte, porque as empresas que produzem os genéricos não necessitam de investir tanto dinheiro em I&D e marketing como as empresas dos medicamentos inovadores, para além de que quantos mais genéricos aparecem maior é a competição do mercado e mais os preços baixam [1,10,12,34]. Para além de poupanças nos sistemas de saúde o preço dos genéricos também contribui de uma forma positiva para a situação económica da população, pois proporciona um maior acesso aos medicamentos [1]. Ao tornarem-se mais acessíveis, os genéricos, também estão a contribuir para a uma maior adesão terapêutica e melhoria da saúde dos indivíduos [10].

Apesar do reduzido preço ser uma das principais vantagens dos genéricos também é uma das razões para não serem aceites por algumas pessoas, que associam erradamente o mais baixo custo a uma mais baixa qualidade, eficácia ou segurança que os medicamentos de marca, sendo que é nos países mais desenvolvidos que os genéricos ocupam uma maior cota de mercado [1,2,35]. Outro problema que se coloca quando falamos de genéricos, e em particular da substituição frequente quer de medicamentos de marca por genéricos quer entre genéricos [4], é o fato de que os medicamentos poderem possuir diferentes cores, formas e tamanhos [10], o que pode levar a uma duplicação por parte dos doentes [4,36], bem como a uma diminuição da adesão à terapia [4]. A duplicação e não adesão é terapêutica podem levar ao surgimento de efeitos adversos, potencialmente associados a sérias complicações, ou ao insucesso terapêutico [4].

Alguns estudos, que abordaram o conhecimento da população de vários países sobre os genéricos, indicam que experiências positivas de familiares e o aconselhamento por profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, são dos fatores que levam a uma maior aceitação por parte da população do uso de genéricos em detrimento dos medicamentos de referência [1,2,37]. Em Portugal, para promoção do uso de genéricos contribuiu certamente a criação da obrigação legal, Lei n.º 14/2000, de 8 de agosto, da prescrição por denominação comum internacional da substância ativa e informação da disponibilidade de um medicamento com preço inferior por parte do farmacêutico no ato da dispensa [5].

Quando os medicamentos inovadores perdem as proteções que impedem os genéricos de entrar no mercado e estes aparecem, observa-se uma descida nos preços dos medicamentos

desse grupo; adicionalmente a substituição do medicamento de marca por genéricos leva a que os rendimentos das empresas que comercializem inovadores sejam cada vez menores [38]. Quanto às consequências deste fenómeno as opiniões dividem-se. Por um lado, a diminuição dos lucros por parte das empresas de medicamentos de marca pode ser uma ameaça ao I&D, e conseqüentemente à inovação radical, pois esta é sustentada pelos rendimentos que surgem da venda dos medicamentos inovadores [7,22,39,40]. Assim com o aumento dos custos de I&D [22,40] e devido à redução dos rendimentos das empresas de medicamentos de marca pode-se também enfrentar problemas económicos pela redução de investimento de capital, e de saúde devido a não se produzirem novos medicamentos inovadores [39]. Por outro lado, a concorrência e pressão exercida pelas empresas de genéricos também pode favorecer a inovação, uma vez que as empresas de medicamentos de marca têm de encontrar novas formas de tentar manter inalterada ou aumentar a sua faturação, optando por estratégias diversas como fundirem-se com outras empresas, desenvolver novos medicamentos e explorar outras áreas em que não trabalhavam (como exemplo na área da oncologia ou produtos biotecnológicos), para além de que as empresas de genéricos também investem em I&D [41,42].

Um exemplo de sucesso para equilibrar a disponibilidade de medicamentos mais baratos e o incentivo em promover inovação foi o “The Waxman-hatch Act”, que, nos EUA, promoveu uma via de aprovação de genéricos mais barata e simples ao mesmo tempo que aprovou um tempo de proteção de mercado para os medicamentos inovadores que eram colocados no mercado independentemente de estarem ainda protegidos por patentes ou não [34].

## 4. Super genéricos

Existem produtos que não se inserem nem na categoria das novas entidades químicas nem nos genéricos. A indústria farmacêutica está a inovar procurando produzir produtos que vão de encontro ao aumento das exigências da população e à procura terapias acessíveis e individualizadas bem como preenchem lacunas das terapias presentes [16,43]. Surge então uma categoria de medicamentos que não tem uma denominação homogénea na literatura, podendo ser designados de super genéricos, VAM (sigla Inglesa para medicamentos de valor acrescentado), novas entidades terapêuticas, medicamentos híbridos ou entidades terapêuticas melhoradas [12,16].

O que é idêntico aos genéricos, e os distingue dos inovadores, é o facto de na sua base estarem substâncias ativas já comercializadas que já não estão protegidas por patente (ou é a empresa detentora da patente que os desenvolve) [12,30,44], assim, como já foi referido anteriormente, não vão necessitar de tantos ensaios, à partida, como necessitaram para a

primeira autorização de introdução no mercado [30,45,46]. Estes medicamentos incorporam inovação de diversas formas, através de novas associações, novas formas farmacêuticas, novas indicações terapêuticas e diferentes propriedades físicas ou químicas [16,30,44,46].

Tabela 1.2 Diferentes vias de inovar em substâncias ativas já conhecidas.

Principais alterações	Objetivo/resultado das alterações
Associações	Sinergismo ou aumento da atividade Redução das doses terapêuticas Diminuir efeitos adversos Facilitar uso
Formulação	Eficácia e adesão Excipientes Uso pediátrico Libertação modificada Diferentes vias de administração (transdérmica, inalação, injetável, entre outras)
Propriedade físico-químicas	Pro-fármacos Novos sais ou polimorfismos Diferentes enantiômeros

Em 2014, nos EUA, observou-se um maior número de aprovações de super genéricos do que de novas entidades químicas, 56 e 38 respectivamente [47]. É esperado que estas entidades terapêuticas melhoradas venham a ser uma fonte importante de inovação nas próximas décadas [12,16], pois, conforme já foi discutido, produzem inovação a um ritmo mais rápido e com menor risco, comparando com o que ocorre de desenvolver novas entidades químicas [30], ao mesmo tempo promovem melhores resultados terapêuticos e o uso racional dos recursos dos serviços de saúde [12].

## 5. Patentes e exclusividade de mercado

Um dos sistemas mais importantes para a proteção dos medicamentos é o sistema de patentes [48,49], sendo esta proteção um dos principais incentivos à inovação [7,38,48].

Uma patente é um instrumento legal de proteger uma invenção que apresente novidade, utilidade e que não seja óbvia para uma pessoa com conhecimentos na área [38,49]. Uma invenção pode ser um processo, uma máquina, um produto ou uma composição, uma modificação num dos anteriormente falados também pode ser patenteável [9,49]. A proteção gerada por uma patente está globalmente definida por uma duração de vinte anos após o pedido de patente [9,38,49], impedindo que outro possa fazer, usar ou importar a invenção

sem consentimento do detentor da patente [9,38]. Os direitos de proteção são territoriais, assim sendo, só existem onde tenha sido pedida a patente, normalmente a instituições nacionais que são responsáveis pelas patentes, que no caso de Portugal será o Instituto Português de Propriedade Industrial (INPI) [49,50]. Outra possibilidade é fazer um pedido ao Instituto Europeu de Patentes, ou à instituição nacional, de uma proteção na comunidade europeia contratante da Convenção de Munique sobre patentes europeias (*European Patent Convention*, EPC), apenas com uma patente (com o código EP) consegue-se proteger nos países que se quiser que façam parte da EPC [51,52], também existe a possibilidade de requerer uma proteção mais alargada (com o código WO), a todos ou apenas alguns dos 148 países que subscrevem o Tratado de Cooperação em Matéria de Patentes (*Patent cooperation treaty*, PCT) [53,54].

Na indústria farmacêutica os produtos surgem com um grande investimento em I&D, e com o aumento dos custos de I&D e a competição por parte dos genéricos, as empresas patenteiam para assegurarem o retorno de investimento e porque as patentes são uma barreira para a entrada dos competidores [7,38,49]. As patentes tornam-se numa ferramenta importante pois são um entrave para a entrada dos genéricos no mercado, sem a existência de patentes os processos de produção poderiam ser facilmente replicados e com um menor investimento que o utilizado para a descoberta da inovação [49], no entanto as empresas de genéricos ao patentearem também vão aumentar a dificuldade para que outras empresas de genéricos consigam introduzir o medicamento no mercado.

Para a indústria o melhor é sempre submeter o pedido de patente o mais tarde possível, pois assim é conseguido um maior tempo de proteção, mas em áreas competitivas tem de se ter o cuidado para ser os primeiros a patentear. É essencial que as patentes sejam registadas o mais cedo possível após a sua descoberta, uma vez que a primeira pessoa que reivindica os direitos daquela invenção passa a ser a detentora dos direitos [38]. Para além disso, em ambiente académico os cientistas que trabalham em áreas de saúde tem o dever de divulgar as descobertas o mais rápido que consigam, pois estas podem ajudar noutros trabalhos de investigação [49]. Assim sendo, as patentes podem ser pedidas muitos anos, em média 15 anos [17], antes de os medicamentos serem comercializados, e quando estes chegam a ser comercializados podem mesmo já não ter, por exemplo, a substância ativa protegida [49].

Mesmo com a proteção das patentes, a legislação permite que as empresas de genéricos tenham acesso aos produtos que as empresas de inovadores produzem, fazendo com que possam desenvolver o genérico enquanto a patente está a proteger e que mal esta termine possam colocar o genérico no mercado [49].

Um medicamento pode ter entre vinte a quarenta patentes de diferentes características e propriedades [9]. Como se pode observar na tabela 1.3 têm vindo a aumentar as propriedades que se podem patentear [9], e com isto muitas empresas de medicamentos inovadores

tendem a obter muitas patentes, mesmo que com validade contestável, de maneira a que atrase a entrada de genéricos [13,34,55]. Este ato de conseguir muitas patentes para um medicamento, e de qualidade e validade questionável, é chamado de *evergreening* [55]. Para serem adquiridas extensões de proteção por patentes de um medicamento podem ser desenvolvidas novas formulações, por exemplo, que sejam mais fáceis de usar, aumentem a adesão ou melhorem o perfil de segurança, novas vias de administração, novos usos ou indicações terapêuticas [38].

Tabela 1.3 Evolução das propriedades patenteáveis dos medicamentos [9,56-58].

Propriedade farmacêuticas elegíveis para patentear	
1980s	1990s
Indicação terapêutica	Indicação terapêutica
Processos e intermediários	Processos e intermediários
Características de preparações intermédias	Características de preparações intermédias
Formulações Farmacêuticas	Formulações Farmacêuticas
Composições químicas	Composições químicas
	Indicações terapêuticas adicionais
	Métodos de tratamento
	Mecanismo de ação
	Embalagem/acondicionamento
	Perfis de libertação
	Posologia
	Via de administração
	Associações
	Ensaio de rastreio
	Ensaio químicos
	Alvos biológicos
	Áreas de utilização
	PIPES (Polimorfos, isómeros, pro-fármacos, ésteres e sais)

Para um genérico entrar no mercado a empresa que o desenvolveu tem de averiguar se o medicamento que pretende comercializar não está patenteado, se as patentes (da empresa detentora do medicamento de referência ou outras empresas) já não estão em vigor e assegurar que os medicamentos que desenvolvem não infringem qualquer patente válida [38]. Nos EUA, com o “The Waxman-hatch Act”, as empresas de genéricos podem preencher na ANDA, através do chamado parágrafo IV, que desafiam as patentes (*patent challenge*) do medicamento de referência, e caso consigam provar que a patente, que está listada no *Orange Book* (base de dados que possui os medicamentos de referência e os seu equivalentes terapêuticos aprovados pela FDA, bem como informações sobre períodos de exclusividade e patentes relacionadas a estes) da FDA, é inválida ou não é infringida, ganham um período de exclusividade do mercado de 180 dias, nos quais outros genéricos não podem entrar no mercado [55]. Os *patent challenges* tem vindo a aumentar em número e ocorrem cada vez mais cedo após a entrada no mercado dos medicamentos de marca: 81% dos medicamentos de referência que tiveram a entrada de genéricos no mercado em 2012 foram alvo de *patent challenge* [7].

Com isto, nos EUA, tem-se observado outro fenômeno, que é designado de *prospecting*, caracterizado pelo aumento de *patent challenges*, por parte das empresas de genéricos, de maneira a que consigam eventualmente invalidar alguma patente e assim entrar no mercado mais cedo [55]. Um dos problemas que se coloca com esta estratégia das empresas de genéricos é o fato de diminuírem o tempo de vida dos medicamentos de marca no mercado e assim diminuir os rendimentos obtidos da venda dos medicamentos *blockbusters* [38,55].

Tem-se vindo a verificar que as patentes que sofrem mais *patent challenge* não são as que protegem a substância ativa mas sim as que têm menor grau de inovação e com o objetivo de aumentar o tempo de proteção por patente, sendo que, entre 2001 e 2000, 80% dos *patent challenges* foram feitos em patentes que não cobrem a substância ativa [55]. Também a qualidade geral das patentes tem vindo a decair ao longo do tempo, tornando mais fácil que um *patent challenge* tenha sucesso [55].

Na UE não existe um sistema parecido a este presente nos EUA, apenas se pode fazer uma oposição à patente até 9 meses após ser publicada e daí pode resultar que a patente seja revogada, que a patente seja retificada ou que a oposição não seja justificada, sendo que não se ganha nenhum benefício como os 180 dias de exclusividade de mercado que acontece nos EUA [59].

Como compensação pela demora dos processos burocráticos ainda se pode pedir um aumento do tempo de proteção das patentes, designado por *Supplementary protection certificate* (SPC), que pode acrescer 5 anos à proteção das patentes [9].

Outro tipo de benefício e incentivo à inovação é concessão, por parte das agências reguladoras, de um tempo de exclusividade de mercado após a aprovação da AIM [9,38,55], de maneira a impedir a entrada dos genéricos durante um determinado tempo, mesmo na inexistência de patentes, e de forma a garantir o retorno do investimento no medicamento inovador [17]. Nos EUA o período de exclusividade de mercado é diferente consoante o tipo de medicamento que entra no mercado; por exemplo, um medicamento órfão tem 7 anos de exclusividade, enquanto que um medicamento baseado numa nova entidade química em geral tem 5 anos [17,29,55]. No caso de alterações no medicamento, como nova indicação terapêutica ou uma versão modificada que demonstre superioridade terapêutica, ganha mais 3 a 5 anos de exclusividade de mercado, consoante a inovação que seja trazida pela modificação [17]. Na UE o período de exclusividade de mercado é maior e, para além deste, ainda existe um período de exclusividade de dados, no qual os genéricos não podem submeter um AIM [9]. Assim, baseia-se na fórmula “8+2+1”, sendo 8 anos de exclusividade de dados, 2 anos de exclusividade de mercado, podendo ainda acrescer 1 ano a esta exclusividade se for encontrada uma nova indicação para o medicamento nos primeiros 8 anos [9]. Excetua-se da aplicação desta fórmula o caso dos medicamentos órfãos, que têm um período de exclusividade de mercado de 10 anos, e só após este tempo podem ser aceites outras

submissões para autorização de introdução genéricos no mercado [60]. Segue um esquema (Figura 1.2) que explica como é este processo.

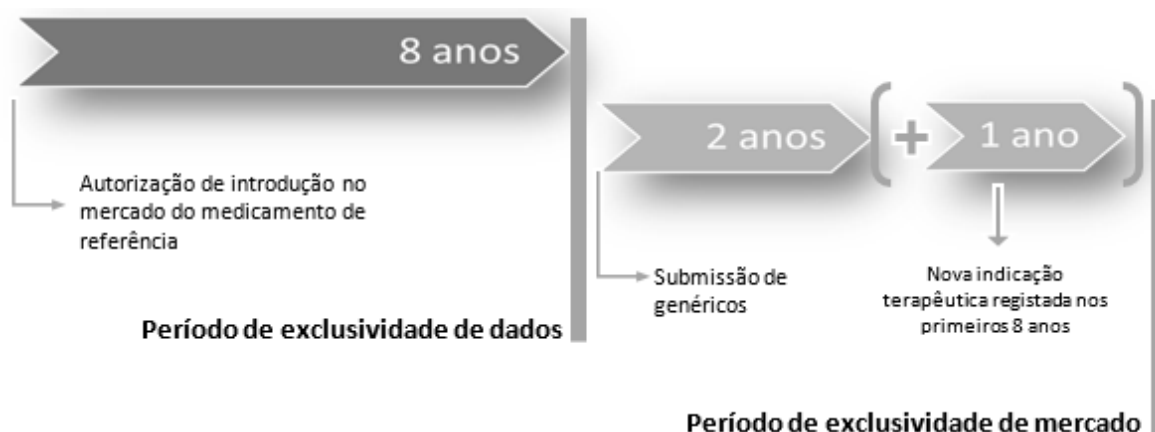


Figura 1.2 Modelo da Exclusividade de Mercado na UE [9].

Com todas as proteções combinadas, a UE apresenta um dos melhores sistemas para a proteção de produtos farmacêuticos do mundo [9]. Contudo, devido à regulação, quer direta quer indireta, dos preços dos medicamentos pelos governos e instituições ligadas aos medicamentos, grande parte do investimento permanece nos EUA onde o preço dos medicamentos não é controlado [49,61].

## 6. Discussão de exemplos de inovação relacionada com genéricos

Com o intuito de relacionar os genéricos a inovação, nesta secção serão apresentados casos nos quais se pretende comprovar a existência de inovação associada a empresas que comercializam genéricos. Primeiro serão discutidos quatro casos de medicamentos de referência que são apresentados em várias listas que invocam os medicamentos *blockbusters* que perderam a proteção conferida pelas patentes em 2015 e que assim enfrentam a entrada de genéricos no mercado e perda de lucros associados a este facto. De seguida, na subsecção 6.5, será feita uma análise das patentes associadas a aripirazol publicadas nos EUA com o objetivo de ver, excluindo a empresa detentora do medicamento de referência, quais são as empresas que mais patenteiam e o que patenteiam.

Para esta discussão, excluindo a subsecção 6.5, foi seguido sempre o mesmo esquema de pesquisa de dados para cada exemplo. Depois de selecionado um medicamento *blockbuster*

na base de dados Drugs@FDA, da FDA, procuraram-se os genéricos para os quais foi aprovada a sua comercialização nos EUA. Em seguida, recorrendo ao nome da substância ativa do medicamento de referência e o nome da empresa de genéricos, na plataforma Google.com/patents, procuraram-se as patentes que cada empresa de genéricos possui para essa substância ativa. As patentes que estão associadas aos medicamentos de referência encontram-se na base de dados *Orange Book*, da FDA, enquanto que algumas das patentes que não se encontram lá, porque já expiraram, foram encontradas em cartas da FDA de aprovação de ANDAs ou em documentos jurídicos. Na subsecção 6.5 o método de pesquisa dos dados tratados baseou-se numa pesquisa na base de dados do *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) com o algoritmo “ABST/aripiprazole ANDNOT AN/Otsuka”, que filtrou aquelas que apresentavam as patentes com aripiprazol no resumo e não apresentavam as patentes em que o detentor contém a palavra Otsuka, e obteve-se um resultado de 32 patentes para estudar [62].

## 6.1. Abilify® (Aripiprazol) - parte 1

O Abilify® é um medicamento com a substância ativa aripiprazol, um anti-psicótico atípico, utilizado no tratamento da esquizofrenia, em episódios maníacos e mistos associados à doença bipolar, em associações na doença depressiva grave, na irritabilidade associada ao autismo e na síndrome de Tourette [63]. A empresa detentora deste medicamento é a Otsuka Pharmaceutical (em diante mencionada como Otsuka), que conseguiu a aprovação da FDA para a comercialização do Abilify® a 15 de novembro de 2002 [64], nos EUA a Otsuka conta com a parceria da Bristol-Myers Squibb Company (em diante referida como BMS) para o desenvolvimento e comercialização do Abilify® [65]. Está disponível nas formas de comprimidos, comprimidos orodispersíveis e solução injetável; também existiu na forma de solução oral, no entanto esta forma farmacêutica foi descontinuada [66]. Cada forma farmacêutica está disponível em diferentes dosagens, os comprimidos disponíveis a 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg, os comprimidos orodispersíveis em 10 mg e 15 mg e o injetável, para a via intramuscular, numa dosagem de 7,5 mg/ml [66]. As indicações terapêuticas do injetável são diferentes das outras formas farmacêuticas uma vez que esta é apenas utilizada na agitação associada a esquizofrenia ou mania bipolar [63].

A 20 de abril de 2015, nos EUA, expirou a patente US5006528, intitulada “Carbostyryl derivatives”, que protegia a substância ativa, o aripiprazol, e o seu uso na esquizofrenia [67]. Esta patente, publicada em 1989, esteve em vigor 25 anos e 6 meses devido a uma extensão de 5 anos, de SPC [68,69], e 6 meses adicionais devido à aprovação de uso pediátrico, em 2007 [64]. Com este término várias empresas de genéricos submeteram ANDA solicitando a aprovação por parte da FDA dos seus medicamentos genéricos, sendo elas a Alembic Pharmaceuticals (em diante mencionada como Alembic), Hetero Labs (em diante mencionada como Hetero), Teva Pharmaceuticals (em diante mencionada como Teva) e Torrent

Pharmaceuticals (em diante mencionada como Torrent) [70]. A Otsuka ainda procedeu com tentativas para atrasar a entrada dos genéricos no mercado, sendo uma delas processar a FDA, pois a Otsuka possuía exclusividade até 2021 devido à descoberta de uma indicação terapêutica, síndrome de Tourette (doença rara), que torna este medicamento um medicamento órfão [71]. Para além da indicação terapêutica referida anteriormente, este medicamento ainda possui patentes em vigor que protegem outras indicações, como uso na esquizofrenia resistente (patente US9089567 [72]), no tratamento de doenças depressivas major (patente US7053092 [73]), na irritabilidade associada ao autismo (patente US8642600 [74]), como coadjuvante no tratamento de doenças depressivas major (patente US8759350 [75]) e no tratamento agudo de episódios maníacos e mistos associados a doença bipolar (patente US9125939 [76]) [77].

Apesar das tentativas para atrasar a entrada dos genéricos no mercado, a existência de indicações terapêuticas já sem proteção de patente, esquizofrenia e a doença bipolar, fez com que no dia 28 de abril de 2015 a FDA aprovasse a entrada de genéricos do Abilify® no mercado [71]. As quatro empresas de genéricos, referidas anteriormente, comercializam o genérico, em várias dosagens e para o uso nas indicações terapêuticas cuja patente caducou [71,78].

Pode-se considerar que a Otsuka aplicou uma estratégia de *evergreening* no caso do Abilify®, uma vez que tentou atrasar ao máximo a entrada dos genéricos baseando-se nas patentes que foi adquirindo ao longo do tempo de exclusividade e que protegiam apenas novas indicações terapêuticas.

Outro aspeto relevante deste caso é o facto de os métodos de síntese da substância ativa e de formulação ainda estarem patenteados e em vigor [79-87], o que fez com que as empresas de genéricos tivessem de contornar esta proteção através, por exemplo, do desenvolvimento de novos métodos de síntese da substância ativa e formulações cuja composição não infringe as patentes existentes. A questão que se coloca é se houve lugar a inovação nesta busca pela introdução de medicamentos genéricos no mercado sem infringir patentes.

A Teva, de forma a não infringir as patentes da Otsuka de síntese da substância ativa e formulação em vigor, criou e patenteou um novo método de síntese bem como uma nova formulação [88,89]. Assim a Teva produziu inovação e conseguiu introduzir o genérico no mercado sem ter infringido nenhuma patente. Seguindo a ideia anterior, também a Alembic trouxe inovação ao patentear um novo método de síntese de aripiprazol [90]. A Hetero também conseguiu patentear novas formas cristalinas de aripiprazol, métodos para a sua síntese bem como constituir formulações que contêm estas formas cristalinas [91,92]. Os respetivos documentos descrevendo as inovações patenteadas são indicados na Tabela 1.4.

Tabela 1.4 Patentes de aripiprazol associadas a empresas de genéricos comercializados.

Empresa	Patente	Título da patente	Descrição
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	US8865722	<i>Wet formulations of aripiprazole</i>	Processo de granulação a húmido e o uso na preparação comprimidos
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	US7504504	<i>Methods of preparing aripiprazole crystalline forms</i>	Síntese de formas cristalinas de aripiprazol
Alembic Limited	US7777039	<i>Process for the preparation of aripiprazole</i>	Síntese de aripiprazol
Hetero Drugs Limited	US7456181	<i>Aripiprazole crystalline forms</i>	Síntese de novas formas cristalinas de aripiprazol
Hetero Drugs Limited	US7491726	<i>Crystalline forms of aripiprazole</i>	Síntese de novas formas cristalinas de aripiprazol, métodos de formulação e o seu uso em formas farmacêuticas

Apesar de este trabalho se focar em exemplos, e patentes, dos EUA, tem de se ter em atenção que as patentes referidas também podem estar publicadas noutros países. Como exemplo temos a patente que protege a substância ativa do Abilify® que foi anteriormente referida como US5006528, mas que também existe como EP0367141 e CN 1028104, estando a patente europeia em vigor nos seguintes países: Alemanha, Espanha, Reino Unido, Itália, França, Suíça, Suécia, Holanda, e Liechtenstein [93-95].

Existem ainda exemplos de medicamentos genéricos de aripiprazol que não são comercializados nos EUA e que apresentam patentes a eles associados. Como exemplo temos a Sandoz AG (daqui para a frente referida como Sandoz) que possui duas patentes referentes a aripiprazol, uma delas (EP2093217) relativa a uma forma cristalina e o processo para a sua produção e outra (EP1844036) que descreve um processo para a obtenção de aripiprazol na sua forma livre ou de um sal aceitável deste [96,97].

## 6.2. Zyvox® (Linezolida)

O Zyvox® é um medicamento antibacteriano, cuja substância ativa é o linezolida, que foi aprovado para comercialização nos EUA no dia 18 de abril de 2000 pela FDA [98]. Este medicamento, também de utilização pediátrica, é utilizado para tratar infeções causadas por bactérias gram-positivas, dentro destas a pneumonia nasocomonial, pneumonia adquirida na comunidade, infeções complicadas e não complicadas na pele, que incluem infeções do pé diabético, e infeções causadas por *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina [99]. A empresa Pfizer é a detentora deste medicamento que está disponível, em várias dosagens, nas formas de suspensão oral, comprimidos e solução injetável intravenosa [99,100].

Em 1994, a 18 de novembro, a Pharmacia and Upjohn Co., que entretanto se uniu à Pfizer, publicou a patente US5688792, com o título “Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials”, que protegia a substância ativa, o linezolida, bem como a sua utilização em bactérias gram-positivas [101,102]. Esta patente veio a expirar apenas em maio de 2015

devido a 6 meses de extensão pediátrica [103], existindo ainda duas patentes em vigor à data de redação deste trabalho [104]. Ainda em vigor, a patente US6559305, intitulada “Linezolid–crystal form II”, reivindica uma forma cristalina de linezolida e a patente US6514529, com o título “Oxazolidinone tablet formulation”, que descreve várias composições de diferentes formas farmacêuticas [105,106].

A Teva, em 2010, foi a primeira empresa a submeter uma ANDA com o parágrafo IV na FDA. A Pfizer, na tentativa de atrasar a entrada dos genéricos, processa a Teva por infringir a patente que protege a substância ativa [103,107]. No entanto estas empresas fazem um acordo entre elas e a Pfizer retira o processo da Teva, ficando assim esta a ser a primeira empresa com um ANDA sem infringir patentes e ganhando um período de exclusividade de mercado de 180 dias [103,107-109]. A 18 de maio de 2015 a Teva começa a comercialização de genéricos, enquanto que as outras empresas veem arrastada a sua entrada no mercado para 21 de dezembro de 2015 [110].

Como referido anteriormente, ainda existem patentes a proteger o medicamento de referência tendo as empresas de genéricos tido de arranjar alternativas para não infringirem essas patentes e conseguirem comercializar o medicamento, a Tabela 1.5 apresenta um resumo das patentes encontradas referentes a linezolida associadas a empresas que comercializam genéricos. Um desses casos é a patente da Teva que protege um novo processo para a obter linezolida com novos intermediários [111]. Outra empresa que conseguiu contornar as patentes ainda em vigor do Zyvox® foi a Hetero, que patenteou novas composições farmacêuticas contendo uma nova forma cristalina de linezolida, descrita na patente US7714128 da Symed Labs Limited que posteriormente transferida à Hetero [112,113]. Também a Empresa Glenmark Pharmaceuticals (em diante referida como Glenmark) possui uma patente para um processo de preparação de uma forma cristalina de linezolida [114].

Tabela 1.5 Patentes de linezolida associadas a empresas de genéricos comercializados.

Empresa	Patente	Título da patente	Descrição
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	US7291614	<i>Processes for the preparation of linezolid intermediate</i>	Processo para a obtenção de linezolida
Hetero USA, Inc.	US7714128	<i>Crystalline form of linezolid</i>	Nova forma cristalina de linezolida
Hetero Research Foundation	US9132132	<i>Pharmaceutical compositions of linezolid</i>	Composições farmacêuticas com uma forma cristalina de linezolida
Glenmark Pharmaceuticals Limited	US7649096	<i>Process for the preparation of a crystalline form of (S)-N [[3-(3-fluoro-4(4-morpholinyl) phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl] acetamide</i>	Processo para síntese a produção de uma nova forma cristalina de linezolida

### 6.3. Avodart® (Dutasterida)

A 20 de novembro de 2001 começou a ser comercializado pela GlaxoSmithKline (de aqui em diante referida como GSK), nos EUA, o Avodart® [115]. Este medicamento está indicado para casos de hiperplasia benigna prostática (HBP) sintomática: para o alívio de sintomas; reduzir o risco de induzir retenção urinária; e reduzir a probabilidade de recorrer a cirurgia [116]. Este medicamento está disponível em cápsulas, numa dosagem de 0,5 mg, e não apresenta nenhuma patente em vigor associada [115,117]. No entanto este medicamento teve três patentes a ele associadas, a patente US5846976, que protege o uso de dutasterida na HPB entre outras patologias, a patente US5565467, que patenteia a substância ativa bem como formulações farmacêuticas com esta (ambas intituladas “Androstenone derivative”) e ainda a patente US5998427, que apresenta processos para a síntese de dutasterida com o título “Androstenones” [118-121]. Tanto a patente US5846976 como a US5998427 expiraram no dia 17 de setembro de 2013, no entanto a dutasterida ficou protegida até 20 de novembro de 2015 pela patente US5565467 [121].

Em 2010, a GSK e a Barr Laboratories (adiante denominada Barr) chegaram a acordo e a Barr foi a primeira empresa que comercializa genéricos a ter autorização para comercializar um genérico do Avodart®, sendo que tinha preenchido o parágrafo IV, e este medicamento teve direito a 180 dias de exclusividade de mercado, isto é durante 180 dias foi o único medicamento genérico comercializado nos EUA desta substância ativa [121]. No entanto, como ainda existiam patentes em vigor, outras empresas de genéricos só conseguiram obter autorização para comercialização de dutasterida depois de 20 de novembro de 2015, data em que terminava a última patente associada ao Avodart® [122]. Entre estas empresas encontra-se a Apotex Pharmachem (avante referida como Apotex), que patenteou um processo para a produção de dutasterida [123] como se pode ver na tabela 1.6.

Tabela 1.6 Patentes de dutasterida associadas a empresas de genéricos comercializados.

Empresa	Patente	Título da patente	Descrição
Apotex Pharmachem Inc.	US7531658	<i>Process for the preparation of 17-N-substituted-carbamoyl-4-aza-androst-1-en-3-ones</i>	Processo para a síntese de dutasterida

Neste exemplo, em contradição a outros já referidos, não houve benefício direto para a Apotex, uma vez que esta não conseguiria uma aprovação para comercialização de dutasterida sem a patente US5565467 expirar, visto que esta patenteava a substância ativa, a não ser, como foi o caso com a Barr, que chegasse a um acordo com a GSK, no entanto esta pode ter desenvolvido este processo de síntese da substância ativa para vendê-la a outras empresas que quisessem desenvolver um genérico.

## 6.4. Provigil® (Modafinil)

O Provigil® teve aprovação para comercialização, por parte da FDA nos EUA, no dia 24 de dezembro de 1998 [124]. Tendo sido inicialmente aprovado para diminuir o sono excessivo durante o dia associado a narcolepsia [125], também foi depois aprovado para o mesmo efeito terapêutico associado a apneia obstrutiva do sono e perturbações relacionadas com o trabalho por turnos [126]. Este medicamento pertence à Cephalon, que a 14 de outubro de 2011 foi adquirida pela Teva, tornando-se uma subsidiária desta [127]. O Provigil® está disponível em comprimidos orais de 100 mg e 200 mg de modafinil [124]. Ainda está protegido pela patente “Pharmaceutical formulations of modafinil” US7297346 em vigor, que protege formulações contendo modafinil, que expirará a 29 de maio de 2024, devido a uma extensão pediátrica de 6 meses [128,129]. Também teve associada a patente USRE37516, “Acetamide derivative having defined particle size”, que patenteava formulações farmacêuticas contendo partículas de modafinil num tamanho especificado [130]. Esta patente foi invalidada pela Apotex a 31 de outubro de 2011 [127,131].

Este medicamento está envolto em críticas devido à política anti-concorrência adotada. Em 2002, no primeiro dia em que foi possível submeter ANDAs nos EUA, quatro empresas de genéricos submeteram um ANDA com parágrafo IV, sendo elas a Teva, Barr, Mylan Pharmaceuticals, Inc. e Ranbaxy Laboratories Limited [132]. Estas quatro empresas fizeram acordos com a Cephalon para que só em abril de 2012 comessem a comercializar os seus genéricos, após essa data ainda teriam os 180 dias de exclusividade, e para além destas regalias a Cephalon ainda pagou a estas quatro empresas [132]. Assim com este período a mais que a Cephalon ganhou, pois estava previsto que os genéricos conseguissem entrar no mercado em 2006, conseguiu migrar muitos dos utilizadores do Provigil® para o Nuvigil, que só foi aprovado em 2007 [132]. A Cephalon, contudo, tornou-se alvo de litigações por parte da *Federal Trade Commission* por ter atrasado a entrada de genéricos de Provigil® e assim ter obrigado a que, nos EUA, os consumidores e outras entidades gastassem muitos milhões de dólares que podiam ter sido poupados no caso de os genéricos terem ficado disponíveis mais cedo [133]. A Cephalon teve de pagar um total de 1,2 biliões de dólares, dos quais 125 milhões se destinaram a ser distribuídos pelos 48 estados que se juntaram à litigação e 35 milhões a ser utilizados para reembolsar as pessoas que compraram o Provigil® nesses seis anos [133,134].

Das sete empresas que comercializam genéricos do Provigil® [135], foi encontrada uma patente da empresa Hikma Pharmaceuticals (em diante referida como Hikma) associada ao modafinil, presente na tabela 1.7. A patente US8173169, com o título “Formulation and process for the preparation of modafinil”, que patenteia formulações farmacêuticas que contêm modafinil com uma diferente distribuição de tamanhos e diâmetro de partículas [136], mas que é bioequivalente ao Provigil®, conforme demonstrado em ensaios clínicos [137].

Com esta patente a empresa consegue produzir o genérico sem infringir a patente ainda em vigor da Cephalon que protege formulações de modafinil.

Tabela 1.7 Patentes de modafinil associadas a empresas de genéricos comercializados.

Empresa	Patente	Título da patente	Descrição
Hikma Pharmaceuticals	US8173169	<i>Formulation and process for the preparation of modafinil</i>	Formulações farmacêuticas contendo modafinil em determinado tamanho e distribuição de partículas

## 6.5. Abilify® (Aripiprazol) - parte 2 (outras patentes)

Tomando o exemplo do aripiprazol, decidiu-se fazer um estudo mais aprofundado de patentes associadas a este fármaco não relacionadas com o desenvolvimento do Abilify®. O método explicado anteriormente (introdução da secção 6) resultou em 32 patentes. Destas, 2 não eram relevantes para este estudo (uma relativa a um método de deteção de aripiprazol e outras substâncias, outra originalmente da Otsuka) e 7 correspondiam a patentes que foram compradas pela Otsuka (tabela 1.8).

Tabela 1.8 Patentes da Otsuka que eram originalmente de outra empresa.

Original detentor	Patente	Título	Descrição
Alkermes, Inc.	US8338428	Methods for administering aripiprazole	Formulações de injetáveis que contêm uma suspensão de aripiprazol que libertação prolongada
Alkermes, Inc.	US8338427	Methods for administering aripiprazole	Formulações de injetáveis que contêm uma suspensão de aripiprazol que libertação prolongada
Bristol-Myers Squibb Company	US7550445	Aripiprazole complex formulation and method	Formulação de um injetável contendo aripiprazol complexado
Bristol-Myers Squibb Company	US7507823	Process of making aripiprazole particles	Processo de síntese de aripiprazol cristalino
Bristol-Myers Squibb Company	US7115587	Aripiprazole complex formulation and method	Inclusão de aripiprazol em $\beta$ -cyclodextrina e formulações contendo esta
Alkermes Controlled Therapeutics, II	US6987111	Aripiprazole, olanzapine and haloperidol pamoate salts	Sal pamoato de aripiprazol, entre outras substâncias, e a sua utilização em doenças psicóticas
Bristol-Myers Squibb Company	US6977257	Aripiprazole oral solution	Soluções orais contendo aripiprazol

Ao analisar a tabela 1.8 vemos que a Otsuka adquiriu uma série de patentes do aripiprazol, na sua maioria relacionadas a inovação da área da formulação/tecnologias de entrega (5 patentes), mais duas PIPES, com origem em empresas não associadas ao desenvolvimento de

genéricos. Com relação a estas patentes, a Otsuka introduziu no mercado um super genérico, o Abilify Maintena®, que consiste num injetável de liberação prolongada [138].

Pode-se verificar que, das restantes 23 patentes (tabela 1.9), apenas 3 têm interesse para a produção de super genéricos, e são de empresas que estão focadas no desenvolvimento de um sistema de entrega específico: duas relativas à entrega transdérmica [139,140] e uma referente a uma formulação oral de liberação modificada [141], sendo que esta última encontra-se na fase de ensaios clínicos [142]. A grande maioria das patentes (17) são de empresas que comercializam genéricos, estando relacionadas com processos de síntese, formulações e PIPES de aripiprazol. Este fato deve-se certamente à necessidade que as empresas de genéricos têm de contornar as patentes dos medicamentos de referência que ainda estão em vigor para, quando estes vierem perder a exclusividade de mercado, poderem colocar no mercado os genéricos que estarão a desenvolver.

Tabela 1.9 Patentes associadas a aripiprazol que não são detidas pela Otsuka. Contém informações básicas da patente como o número da patente, o seu título e empresa detentora e também informação relativa às reivindicações e à sua possível utilização.

Patente	Título da patente	Empresa	Reivindicações	Possível utilização
US7777039	<i>Process for the preparation of aripiprazole</i>	Alembic Limited	Síntese	Genérico
US8039621	<i>Process for preparing anhydrous Aripiprazole type I</i>	Cambrex Charles City, Inc.	Síntese e PIPES	Genérico
US9000165	<i>Process for the preparation of anhydrous aripiprazole crystal form II</i>	Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.	Síntese e PIPES	Genérico
US7825125	<i>Amorphous aripiprazole and process for the preparation thereof</i>	Helm Ag	Síntese, PIPES e formulações	Genérico
US7799790	<i>Amorphous aripiprazole and process for the preparation thereof</i>	Helm Ag	Síntese, PIPES e formulações	Genérico
US7491726	<i>Crystalline forms of aripiprazole</i>	Hetero Drugs Limited	Síntese e PIPES	Genérico
US7456181	<i>Aripiprazole crystalline forms</i>	Hetero Drugs Limited	Síntese e PIPES	Genérico
US8815261	<i>Composition for external application comprising aripiprazole and organic acid as active ingredients</i>	MEDRx Co., Ltd.	Formulações	VAM
US8008490	<i>Polymorphic forms of aripiprazole and method</i>	Sandoz Ag	Síntese e PIPES	Genérico
US7884205	<i>Salts of aripiprazol</i>	Sandoz Ag	Síntese e PIPES	Genérico
US9241876	<i>Aripiprazole medicament formulation and preparation method therefor</i>	Shanghai Zhongxi Pharmaceutical Corporation	Formulações	Genérico
US9073857	<i>Aripiprazole type I microcrystal, aripiprazole solid preparations, and preparation method</i>	Shanghai Zhongxi Pharmaceutical Corporation, Shanghai Zhongxi Sunve Pharmaceutical Co., Ltd.	Síntese, PIPES e formulações	Genérico
US7872132	<i>Intermediates useful for the preparation of aripiprazole and methods for the preparation of the novel intermediates and aripiprazole</i>	Suven Life Sciences Limited	Síntese	Genérico
US8529949	<i>Pharmaceutical tablets of crystalline type II aripiprazole</i>	Synthon Bv	Formulações	Genérico
US8093387	<i>Process of making crystalline type II aripiprazole</i>	Synthon Bv	Síntese	Genérico
US7902198	<i>Crystalline aripiprazole solvates</i>	Synthon Bv	Síntese, PIPES e formulações	Genérico
US7655798	<i>Process of making crystalline Type II aripiprazole</i>	Synthon Bv	Síntese	Genérico
US7642353	<i>Process of making crystalline aripiprazole</i>	Synthon Bv	Síntese e PIPES	Genérico
US8865722	<i>Wet formulations of aripiprazole</i>	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Formulações	Genérico
US7714129	<i>Methods of preparing anhydrous aripiprazole form II</i>	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Síntese	Genérico
US7504504	<i>Methods of preparing aripiprazole crystalline forms</i>	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	PIPES	Genérico
US9138402	<i>Aripiprazole compositions and methods for its transdermal delivery</i>	Transdermal Research Pharm Laboratories, Llc.	Formulações	VAM
US8575172	<i>Pharmaceutical compositions of aripiprazole</i>	Zysis Limited	Formulações	VAM

PIPES - Polimorfos, isómeros, pro-fármacos, ésteres e sais; VAM - Value added medicines

## 7. Conclusão

Apesar de não ser abundante na literatura informação que ligue inovação a genéricos, este trabalho conta com uma pequena amostra de informação que o demonstra claramente. Thayer (2011) afirmou que a indústria de genéricos, que é frequentemente tida por não ser inventiva, desenvolveu na verdade capacidades particulares de inovação em processos, formas cristalinas e formulações, submetendo um maior número destas patentes que as empresas de medicamentos ditos inovadores [30]. De facto, os exemplos discutidos ajudam a suportar esta ideia, visto que as patentes encontradas associadas aos genéricos foram deste tipo. Para além da inovação no desenvolvimento de medicamento genéricos focada neste trabalho, pode ainda estar associada a empresas que comercializam genéricos muita inovação na área dos VAM (super genéricos) que não foi aqui amplamente explorada.

De forma importante, pode afirmar-se que a inovação promovida pelas indústrias de genéricos é uma realidade e tem um papel fundamental da disponibilidade de medicamentos genéricos o mais cedo possível, com o impacto económico e social que daí advém. Por outro lado, estimula as empresas detentoras de marcas a continuar o processo de inovação, no desenvolvimento de novos produtos que de novo lhes permitam fugir à competição dos genéricos, contribuindo para a resolução de novos desafios.

## 8. Referências bibliográficas

- [1] N. Yousefi, G. Mehralian, F. Peiravian, S. NourMohammadi, Consumers' perception of generic substitution in Iran, *Int J Clin Pharm.* 37 (2015) 497-503. doi:10.1007/s11096-015-0085-4.
- [2] L.N. Skaltsas, K.Z. Vasileiou, Patients' perceptions of generic drugs in Greece, *Health Policy.* 119 (2015) 1406-1414. doi:10.1016/j.healthpol.2015.09.007.
- [3] Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001, n.d. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf) (accessed May 28, 2016).
- [4] G.L. Colombo, E. Agabiti-Rosei, A. Margonato, C. Mencacci, C.M. Montecucco, R. Trevisan, A.L. Catapano, Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy, *Atherosclerosis Supplements.* (n.d.). doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2016.02.001.
- [5] C. Quintal, P. Mendes, Underuse of generic medicines in Portugal: An empirical study on the perceptions and attitudes of patients and pharmacists, *Health Policy.* 104 (2012) 61-68. doi:10.1016/j.healthpol.2011.10.001.
- [6] R. Farmacoterapia, Health at a Glance 2015, *Revista Portuguesa de Farmacoterapia.* 8 (2016) 60-62.
- [7] I. Cockburn, G. Long, The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals, *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 25 (2015) 739-742. doi:10.1517/13543776.2015.1040762.
- [8] Y. Yazdanpanah, M. Schwarzingler, Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review, *Médecine et Maladies Infectieuses.* 46 (2016) 67-71. doi:10.1016/j.medmal.2016.01.003.
- [9] EGA FACT SHEET on generic medicines - Generic Medicines, Data Exclusivity and Patents, (n.d.). <http://www.egagenerics.com/gen-dataex.htm> (accessed July 30, 2015).
- [10] A. Sarpatwari, A.S. Kesselheim, The Case for Reforming Drug Naming: Should Brand Name Trademark Protections Expire upon Generic Entry?, *PLoS Med.* 13 (2016). doi:10.1371/journal.pmed.1001955.
- [11] L. Manzoli, M.E. Flacco, S. Boccia, E. D'Andrea, N. Panic, C. Marzuillo, R. Siliquini, W. Ricciardi, P. Villari, J.P.A. Ioannidis, Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases, *Eur J Epidemiol.* (2015) 1-18. doi:10.1007/s10654-015-0104-8.
- [12] S. Stegemann, I. Klebovich, I. Antal, H.H. Blume, K. Magyar, G. Németh, T.L. Paál, W. Stumptner, G. Thaler, A. Van de Putte, V.P. Shah, Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products, *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 44 (2011) 447-454. doi:10.1016/j.ejps.2011.09.012.
- [13] C.R.P. da Veiga, C.P. da Veiga, J.M.D. Corso, A. Catapan, Strategy of Innovation's Management in the Pharmaceutical Industry Holds Intellectual Property, *American Journal of Industrial and Business Management.* 3 (2013) 565-572. doi:10.4236/ajibm.2013.36065.
- [14] J. Karamehic, O. Ridic, G. Ridic, T. Jukic, J. Coric, D. Subasic, M. Panjeta, A. Saban, L. Zunic, I. Masic, Financial Aspects and the Future of the Pharmaceutical Industry in the United States of America, *Mater Sociomed.* 25 (2013) 286-290. doi:10.5455/msm.2013.25.286-290.
- [15] Nanotimize - Inovação em Desenvolvimento de Medicamentos Genéricos, (n.d.). [http://nanotimize.com.br/cases/case\\_02.pdf](http://nanotimize.com.br/cases/case_02.pdf) (accessed July 30, 2015).
- [16] F. Barei, The generic pharmaceutical industry: moving beyond incremental innovation towards re-innovation, *Generics and Biosimilars Initiative Journal.* 2 (2013) 13-19. doi:10.5639/gabij.2013.0201.011.

- [17] E. Petrova, Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development, in: M. Ding, J. Eliashberg, S. Stremersch (Eds.), Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry, Springer New York, 2014: pp. 19-81.
- [18] C.J. Cheng, E.C.C. Shiu, Re-innovation: The construct, measurement, and validation, *Technovation*. 28 (2008) 658-666. doi:10.1016/j.technovation.2007.08.002.
- [19] L.D. Propris, Types of innovation and inter-firm co-operation, *Entrepreneurship & Regional Development*. 14 (2002) 337-353. doi:10.1080/08985620210144974.
- [20] K.J. Hult, Incremental Innovation and Pharmaceutical Productivity, (2014). [http://home.uchicago.edu/~khult/jmp\\_draft.pdf](http://home.uchicago.edu/~khult/jmp_draft.pdf) (accessed September 9, 2016).
- [21] FDA Approves Heat-Stable Norvir Tablets, POZ. (2010). <https://www.poz.com/article/norvir-ritonavir-tablet-18007-1190> (accessed September 9, 2016).
- [22] C. Liu, P.P. Constantinides, Y. Li, Research and development in drug innovation: reflections from the 2013 bioeconomy conference in China, lessons learned and future perspectives, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4 (2014) 112-119. doi:10.1016/j.apsb.2014.01.002.
- [23] Tufts CSDD Assessment of Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Now Published, (2016). [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/tufts\\_csdd\\_rd\\_cost\\_study\\_now\\_published](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/tufts_csdd_rd_cost_study_now_published) (accessed August 22, 2016).
- [24] U.N. Kashyap, V. Gupta, H.V. Raghunandan, Comparison of the Drug Approval Processes in the US, the EU and Canada, *Journal of Medical Marketing: Device, Diagnostic and Pharmaceutical Marketing*. 1 (2001) 224-235. doi:10.1057/palgrave.jmm.5040032.
- [25] EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines - European Commission, (n.d.). [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010\\_c82\\_01/2010\\_c82\\_01\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2010_c82_01/2010_c82_01_en.pdf) (accessed August 22, 2016).
- [26] Translational Medicine Paradigms in Clinical Trials - CRS :: Clinical Research Society, (n.d.). <http://www.clinicalresearchsociety.org/translationalmedicine/> (accessed October 4, 2016).
- [27] AIM e Intervenção dos Estados Membros, (n.d.). [https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAI\\_SOBRE/SAIBA\\_MAI\\_ARQUIVO/38\\_Estado\\_Membro\\_Ref.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAI_SOBRE/SAIBA_MAI_ARQUIVO/38_Estado_Membro_Ref.pdf) (accessed April 28, 2016).
- [28] Regulamento (CE) N. o 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004, n.d. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_pt.pdf) (accessed May 24, 2016).
- [29] Center for Drug Evaluation and, Development & Approval Process (Drugs) - Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity, (n.d.). <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079031.htm#How long is exclusivity granted for?> (accessed May 8, 2016).
- [30] A.M. Thayer, Shifting Generics To The Super Side | Cover Story | Chemical & Engineering News, *Chemical & Engineering News*. 89 (2011) 22-26.
- [31] 21 USC 355: New drugs, (n.d.). <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=%28Federal+Food%2C+Drug%2C+and+Cosmetic+Act%29+AND+%28%28section%3A%28355%29%29%29+AND+body%3A%28drug%29&f=treesort&fq=true&num=0&hl=true&edition=prelim&granuleId=USC-prelim-title21-section355> (accessed March 30, 2016).
- [32] Understanding Generic Drugs - Facts about Generic Drugs, (n.d.). <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/ucm167991.htm> (accessed September 21, 2016).
- [33] M. Patel, M. Slack, J. Cooley, S. Bhattacharjee, A cross-sectional survey of pharmacists to understand their personal preference of brand and generic over-the-counter

medications used to treat common health conditions, *J Pharm Policy Pract.* 9 (2016). doi:10.1186/s40545-016-0066-6.

[34] A.B. Engelberg, A.S. Kesselheim, J. Avorn, Balancing Innovation, Access, and Profits – Market Exclusivity for Biologics, *New England Journal of Medicine.* 361 (2009) 1917-1919. doi:10.1056/NEJMp0908496.

[35] E.P. Nardi, M.B. Ferraz, E.P. Nardi, M.B. Ferraz, Perception of the value of generic drugs in São Paulo, Brazil, *Cadernos de Saúde Pública.* 32 (2016). doi:10.1590/0102-311X00038715.

[36] L. Citrome, What's in a name? Use of brand vs. generic drug names, *Int J Clin Pract.* 70 (2016) 3-4. doi:10.1111/ijcp.12772.

[37] A.S. Kesselheim, J.J. Gagne, J.M. Franklin, W. Eddings, L.A. Fulchino, J. Avorn, E.G. Campbell, Variations in Patients' Perceptions and Use of Generic Drugs: Results of a National Survey, *J GEN INTERN MED.* (2016) 1-6. doi:10.1007/s11606-016-3612-7.

[38] H. Gupta, S. Kumar, S.K. Roy, R.S. Gaud, Patent protection strategies, *J Pharm Bioallied Sci.* 2 (2010) 2-7. doi:10.4103/0975-7406.62694.

[39] R. Collier, Drug patents: innovation v. accessibility, *CMAJ.* 185 (2013) E379-E380. doi:10.1503/cmaj.109-4465.

[40] I.R. Baxendale, J.J. Hayward, S.V. Ley, G.K. Tranmer, Pharmaceutical Strategy and Innovation: An Academics Perspective, *ChemMedChem.* 2 (2007) 768-788. doi:10.1002/cmdc.200700008.

[41] IGES Report: Value of Generic Medicines - Health Economics Study, Berlin, 5 October 2015, Medicines for Europe. (2015). <http://www.medicinesforeurope.com/2015/10/05/iges-report-value-of-generic-medicines-health-economics-study-berlin-5-october-2015/> (accessed September 21, 2016).

[42] Research and Development in the Pharmaceutical Industry, Congressional Budget Office. (2006). <https://www.cbo.gov/publication/18176> (accessed September 21, 2016).

[43] M. Toumi, C. Rémuzat, Value Added Medicines Rethink, Reinvent & Optimize Medicines, Improving Patient Health & Access, (2016). <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/05/White-Paper-30-May-2016-Toumi-Value-added-medicines-Rehink-reinvent-optimize-medicines-improving-patient-health-access.pdf> (accessed July 24, 2016).

[44] Did You Know?, Medicines for Europe. (2016). <http://www.medicinesforeurope.com/value-added-medicines/did-you-know/> (accessed March 24, 2016).

[45] Guidance for Industry Applications Covered by Section 505(b)(2), (1999). <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079345.pdf> (accessed April 11, 2016).

[46] European Medicines Agency - Q&A: Generic / hybrid applications - Generic medicines, (n.d.). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000335.jsp&mid=WC0b01ac0580514d5c) (accessed May 22, 2016).

[47] d'Argent Albane, The 505(b)(1) and 505(b)(2) Application Process in the US, Thomson Reuters Life Sciences Connect. (2015). <http://lsconnect.thomsonreuters.com/the-505b1-and-505b2-application-process-in-the-us/> (accessed August 22, 2016).

[48] L. Magazzini, F. Pammolli, M. Riccaboni, Dynamic competition in pharmaceuticals, *HEPAC.* 5 (2004) 175-182. doi:10.1007/s10198-003-0218-x.

[49] B. Lehman, The pharmaceutical industry and the patent system, International Intellectual Property Institute. (2003). [http://users.wfu.edu/mcfallta/DIRO/pharma\\_patents.pdf](http://users.wfu.edu/mcfallta/DIRO/pharma_patents.pdf).

[50] INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial - Apresentação, (n.d.). <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=55> (accessed May 29, 2016).



- [69] Espacenet - INPADOC legal status: US5006528 (A) – 1991-04-09, (n.d.). [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/inpadoc?CC=US&NR=5006528A&KC=A&FT=D&ND=&date=19910409&DB=&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/inpadoc?CC=US&NR=5006528A&KC=A&FT=D&ND=&date=19910409&DB=&locale=en_EP) (accessed June 15, 2016).
- [70] T. Walker, FDA moves forward with approval of generic Abilify from 4 different manufacturers despite Otsuka pushback, *Formulary ENews*. (2015). <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/news/can-generic-abilify-change-future-generic-drug-market> (accessed June 14, 2016).
- [71] B. Pierson, Otsuka loses lawsuit challenging FDA approval of generic Abilify | Reuters, (2015). <http://www.reuters.com/article/otsuka-abilify-idUSL1N0YJ1GN20150528> (accessed June 14, 2016).
- [72] S. Jordan, T. Kikuchi, K. Tottori, T. Hirose, Y. Uwahodo, Method of treating cognitive impairments and schizophrenias, US9089567 B2, 2015. <http://www.google.pt/patents/US9089567> (accessed June 15, 2016).
- [73] S. Jordon, T. Kikuchi, K. Tottori, T. Hirose, Y. Uwahodo, 5-HT1a receptor subtype agonist, US7053092 B2, 2006. <http://www.google.pt/patents/US7053092> (accessed June 15, 2016).
- [74] S. Jordan, T. Kikuchi, K. Tottori, T. Hirose, Y. Uwahodo, Method of treating autism, US8642600 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8642600> (accessed June 15, 2016).
- [75] T. Kikuchi, T. Iwamoto, T. Hirose, Carbostyryl derivatives and serotonin reuptake inhibitors for treatment of mood disorders, US8759350 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8759350> (accessed June 15, 2016).
- [76] T. Kikuchi, T. Iwamoto, T. Hirose, Carbostyryl derivatives and mood stabilizers for treating mood disorders, US9125939 B2, 2015. <http://www.google.pt/patents/US9125939> (accessed June 15, 2016).
- [77] Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 021436 Product 001 in the OB\_Rx list., (n.d.). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/patexclnew.cfm?Appl\\_No=021436&Product\\_No=001&table1=OB\\_Rx](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/patexclnew.cfm?Appl_No=021436&Product_No=001&table1=OB_Rx) (accessed June 15, 2016).
- [78] Press Announcements - FDA approves first generic Abilify to treat mental illnesses, (2015). <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm444862.htm> (accessed June 14, 2016).
- [79] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US7910589 B2, 2011. <http://www.google.pt/patents/US7910589> (accessed June 15, 2016).
- [80] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation, US8901130 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8901130> (accessed June 15, 2016).
- [81] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8017615 B2, 2011. <http://www.google.pt/patents/US8017615> (accessed June 15, 2016).
- [82] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8399469 B2, 2013. <http://www.google.pt/patents/US8399469> (accessed June 15, 2016).
- [83] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N.

- Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8580796 B2, 2013. <http://www.google.pt/patents/US8580796> (accessed June 15, 2016).
- [84] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8642760 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8642760> (accessed June 15, 2016).
- [85] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8703773 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8703773> (accessed June 15, 2016).
- [86] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8901303 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8901303> (accessed June 15, 2016).
- [87] T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Taniguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. Abe, T. Nakagawa, K. Shinhama, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Ooi, S. Yamada, K. Tomikawa, Low hygroscopic aripiprazole drug substance and processes for the preparation thereof, US8993761 B2, 2015. <http://www.google.pt/patents/US8993761> (accessed June 15, 2016).
- [88] J. Hrakovsky, R. Tenengauzer, Wet formulations of aripiprazole, US8865722 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8865722> (accessed June 15, 2016).
- [89] J. Aronhime, B.-Z. Dolitzky, E. Luvchick, J. Hildesheim, H. Eisen-Nevo, R. Izsak, Methods of preparing aripiprazole crystalline forms, US7504504 B2, 2009. <http://www.google.pt/patents/US7504504> (accessed June 15, 2016).
- [90] P.B. Deshpande, P.K. Luthra, A.P. Shanishchara, R. Manepalli, D.B. Mistry, Process for the preparation of aripiprazole, US7777039 B2, 2010. <http://www.google.pt/patents/US7777039> (accessed June 15, 2016).
- [91] R. bandi Parthasaradhi, R. kura Rathnakar, R.R. Raji, R. dasari Muralidhara, R.K.S. Chander, Aripiprazole crystalline forms, US7456181 B2, 2008. <http://www.google.pt/patents/US7456181> (accessed June 16, 2016).
- [92] R. bandi Parthasaradhi, R. kura Rathnakar, R.R. Raji, R. dasari Muralidhara, R.K.S. Chander, Crystalline forms of aripiprazole, US7491726 B2, 2009. <http://www.google.pt/patents/US7491726> (accessed June 16, 2016).
- [93] Y. Oshiro, S. Sato, N. Kurahashi, Carbostyryl-Derivate Carbostyryl derivatives, DE68925405 D1, 1996. <http://www.google.pt/patents/DE68925405D1> (accessed August 18, 2016).
- [94] Y. Oshiro, S. Sato, N. Kurahashi, Carbostyryl derivatives, EP0367141 B1, 1996. <http://www.google.pt/patents/EP0367141B1> (accessed August 18, 2016).
- [95] 大城靖男, 佐藤诚司, 仓桥伸幸, Carbostyryl derivaives, CN1028104 C, 1995. <http://www.google.pt/patents/CN1028104C> (accessed August 18, 2016).
- [96] J. Ludescher, H. Sturm, Process for the preparation of aripiprazole, EP1844036 B1, 2015. <http://www.google.pt/patents/EP1844036B1> (accessed August 18, 2016).
- [97] J. Wieser, H. Lengauer, D. Braun, U.J. Griesser, R. Tessadri, Process for preparing Form X of aripiprazole, EP2093217 B1, 2014. <http://www.google.pt/patents/EP2093217B1> (accessed August 18, 2016).
- [98] Drug Details Drug Name(s) ZYVOX, (n.d.). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (accessed June 16, 2016).

- [99] ZYVOX® (linezolid) FULL PRESCRIBING INFORMATION, ZYVOX® (Linezolid). (n.d.). <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=649> (accessed June 16, 2016).
- [100] Overview & Drug Name ZYVOX, (n.d.). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=ZYVOX> (accessed June 16, 2016).
- [101] Pharmacia Merger | Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies, (n.d.). [http://www.pfizer.com/about/history/pfizer\\_pharmacia](http://www.pfizer.com/about/history/pfizer_pharmacia) (accessed June 16, 2016).
- [102] M.R. Barbachyn, S.J. Brickner, D.K. Hutchinson, Substituted oxazine and thiazine oxazolidinone antimicrobials, US5688792 A, 1997. <http://google.pt/patents/US5688792> (accessed June 16, 2016).
- [103] L. Smith, Settlement Between Pfizer and Teva on Generic Zyvox is a Significant Positive for Trius Therapeutics, Smith on Stocks. (2012). <https://smithonstocks.com/settlement-between-pfizer-and-teva-on-generic-zyvox-is-a-significant-positive-for-trius-therapeutics/> (accessed June 16, 2016).
- [104] Patent and Exclusivity Search Results from query on Appl No 021130 Product 002 in the OB\_Rx list., (n.d.). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/patexclnew.cfm?Appl\\_No=021130&Product\\_No=002&table1=OB\\_Rx](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/patexclnew.cfm?Appl_No=021130&Product_No=002&table1=OB_Rx) (accessed June 16, 2016).
- [105] M.S. Bergren, Linezolid—crystal form II, US6559305 B1, 2003. <http://google.pt/patents/US6559305> (accessed June 16, 2016).
- [106] K. Yamamoto, H. Lin, Oxazolidinone tablet formulation, US6514529 B2, 2003. <http://google.pt/patents/US6514529> (accessed June 16, 2016).
- [107] R.L. West, ANDA 200222, (2012). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2012/200222s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/200222s000ltr.pdf) (accessed June 16, 2016).
- [108] Linezolid SPCs reach the end of the line, GENERICS Bulletin. (2016). [http://learnabout.arkpatentintelligence.com/webroot/files/images/newsletter-january\\_files/PipelineWatch\\_Jan\\_16.pdf](http://learnabout.arkpatentintelligence.com/webroot/files/images/newsletter-january_files/PipelineWatch_Jan_16.pdf) (accessed June 16, 2016).
- [109] W.P. Rickman -S, ANDA 078061, (2015). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2015/078061Orig1s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/078061Orig1s000ltr.pdf) (accessed June 16, 2016).
- [110] Generic Zyvox Availability - Drugs.com, (n.d.). <https://www.drugs.com/availability/generic-zyvox.html> (accessed June 16, 2016).
- [111] S. Fine, T. Nidam, V. Braude, Processes for the preparation of linezolid intermediate, US7291614 B2, 2007. <http://www.google.pt/patents/US7291614> (accessed August 12, 2016).
- [112] D.M. Rao, P.K. Reddy, Crystalline form of linezolid, US7714128 B2, 2010. <http://www.google.pt/patents/US7714128> (accessed August 12, 2016).
- [113] B.P. Reddy, P. Khadgapathi, G.K. Reddy, L.V. Krishna, Pharmaceutical compositions of linezolid, US9132132 B2, 2015. <http://www.google.pt/patents/US9132132> (accessed August 12, 2016).
- [114] B.V.S. Kumar, P.B. Kulkarni, G.B. Patel, N.S.C. Pradhan, Process for the preparation of a crystalline form of (S)-N [[3-(3-fluoro-4(4-morpholinyl) phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl] acetamide, US7649096 B2, 2010. <http://www.google.pt/patents/US7649096> (accessed August 12, 2016).
- [115] Overview & Drug Name AVODART, (n.d.). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (accessed August 16, 2016).
- [116] AVODART® (dutasteride) FULL PRESCRIBING INFORMATION, (2013). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021319s028s029lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021319s028s029lbl.pdf) (accessed January 9, 2016).

- [117] Patent and Exclusivity for: N021319, (n.d.). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent\\_info.cfm?Appl\\_type=N&Appl\\_No=021319&Product\\_No=001](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Appl_type=N&Appl_No=021319&Product_No=001) (accessed September 2, 2016).
- [118] K.W. Batchelor, S.V. Frye, Androsthenones, US5998427 A, 1999. <http://www.google.pt/patents/US5998427> (accessed September 5, 2016).
- [119] K.W. Batchelor, S.V. Frye, G.F.D. Jr, R.A.M. Jr, Androstenone derivative, US5846976 A, 1998. <http://www.google.pt/patents/US5846976> (accessed September 2, 2016).
- [120] K.W. Batchelor, S.V. Frye, G.F.D. Jr, R.A.M. Jr, Androstenone derivative, US5565467 A, 1996. <http://www.google.pt/patents/US5565467> (accessed September 2, 2016).
- [121] R.L. West, ANDA 090095 APPROVAL LETTER, (2010). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/anda/2010/090095Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/2010/090095Orig1s000Approv.pdf) (accessed September 5, 2016).
- [122] Generic Avodart Availability - Drugs.com, (n.d.). <https://www.drugs.com/availability/generic-avodart.html> (accessed September 5, 2016).
- [123] Z.-X. Wang, A.P. Ceccarelli, M.A. Raheem, B.R. Guntoori, Process for the preparation of 17-N-substituted-carbamoyl-4-aza-androst-1-en-3-ones, US7531658 B2, 2009. <http://www.google.pt/patents/US7531658> (accessed September 5, 2016).
- [124] Product Details for NDA 020717, (n.d.). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results\\_product.cfm?Appl\\_Type=N&Appl\\_No=020717](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/results_product.cfm?Appl_Type=N&Appl_No=020717) (accessed September 6, 2016).
- [125] Provigil (modafinil) - FDA Approved Draft Labeling 12/98, (1998). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/1998/20717lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/20717lbl.pdf) (accessed September 8, 2016).
- [126] PROVIGIL® (modafinil) FULL PRESCRIBING INFORMATION, (2015). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020717s037s038lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020717s037s038lbl.pdf) (accessed August 9, 2016).
- [127] H. Mucke, Modafinil: A Chronology of Three Decades, H. M. Pharmacon. (2012). <http://www.hmpharmacon.com/2012/04/09/modafinil-a-chronology-of-three-decades/> (accessed September 8, 2016).
- [128] Patent and Exclusivity for: N020717, (n.d.). [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent\\_info.cfm?Appl\\_type=N&Appl\\_No=020717&Product\\_No=001](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/patent_info.cfm?Appl_type=N&Appl_No=020717&Product_No=001) (accessed September 8, 2016).
- [129] V. Corvari, G. Grandolfi, A. Parikh, Pharmaceutical formulations of modafinil, US7297346 B2, 2007. <http://www.google.pt/patents/US7297346> (accessed September 8, 2016).
- [130] P.E. Grebow, V. Corvari, D. Stong, Acetamide derivative having defined particle size, USRE37516 E1, 2002. <http://www.google.pt/patents/USRE37516> (accessed September 8, 2016).
- [131] M.S. Goldberg, APOTEX, INC. v. CEPHALON, INC. et al, (2011). <https://docs.justia.com/cases/federal/district-courts/pennsylvania/paedce/2:2006cv02768/205626/514> (accessed September 8, 2016).
- [132] M.A. Carrier, Provigil: A Case Study of Anticompetitive Behavior, (n.d.). <http://scienceandtechlaw.org/wp-content/uploads/2015/10/Provigil-A-Case-Study-Of-Anticompetitive-Behavior.pdf>.
- [133] S.S. Olens, Attorney General Sam Olens Announces Settlement with Pharmaceutical Company Cephalon for Anti-competitive Efforts to Hinder Drug Competition | Office of the Attorney General, (2016). <http://law.ga.gov/press-releases/2016-08-04/attorney-general-sam-olens-announces-settlement-pharmaceutical-company> (accessed September 9, 2016).
- [134] J. George, Teva's Cephalon unit agrees settles "pay-to-delay" dispute for \$125M - Philadelphia Business Journal," Philadelphia Business Journal. (2016).

[http://www.bizjournals.com/philadelphia/morning\\_roundup/2016/08/teva-125m-settlement-anticompetitive-claims-cephalon.html](http://www.bizjournals.com/philadelphia/morning_roundup/2016/08/teva-125m-settlement-anticompetitive-claims-cephalon.html) (accessed September 9, 2016).

[135] Therapeutic Equivalents - PROVIGIL, (n.d.). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Generics&Mkt=1> (accessed September 9, 2016).

[136] M. Shower, A.A. Sallam, D. Jawhari, Formulation and process for the preparation of modafinil, US8173169 B2, 2012. <http://www.google.pt/patents/US8173169> (accessed September 9, 2016).

[137] A. Sallam, I.I. Salem, D. AlJohari, M. Shower, B.A. Alaasal, D. Omari, Bioequivalence of Two Oral Formulations of Modafinil Tablets in Healthy Male Subjects under Fed and Fasting Conditions, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 7 (2015). doi:10.4172/jbb.1000216.

[138] Abilify Maintena® (aripiprazole) | Schizophrenia Treatment, (n.d.). <https://www.abilifymaintena.com/> (accessed October 1, 2016).

[139] F.M. Plakogiannis, M.A. Hossain, Aripiprazole compositions and methods for its transdermal delivery, US9138402 B2, 2015. <http://www.google.pt/patents/US9138402> (accessed October 1, 2016).

[140] N. Hanma, Composition for external application comprising aripiprazole and organic acid as active ingredients, US8815261 B2, 2014. <http://www.google.pt/patents/US8815261> (accessed October 1, 2016).

[141] I. Wilding, R. Pendleton, Pharmaceutical compositions of aripiprazole, US8575172 B2, 2013. <http://www.google.pt/patents/US8575172> (accessed October 1, 2016).

[142] Zysis - Drug Reformulation - Pharmaceutical - Biotechnology, Zysis - Drug Reformulation - Pharmaceutical - Biotechnology. (n.d.). <http://www.zysis.com/> (accessed October 1, 2016).

## Capítulo 2. Farmácia comunitária

### 1. Introdução

A farmácia comunitária não é apenas um local de cedência de medicamentos, e cada vez com mais serviços e produtos de saúde, esta trona-se num local importante de contato com a população. O farmacêutico desempenha um papel fundamental na interação com os utentes, sendo muitas vezes a quem as pessoas recorrem inicialmente com problemas de saúde, ao proporcionar um aconselhamento de qualidade, serviços de excelência e um uso correto e eficaz dos medicamentos e outros produtos de saúde.

Para além do contato com os utentes, o farmacêutico desempenha muitas outras funções na farmácia comunitária, desde a receção e armazenamento de medicamentos, preparação de manipulados, prestação de serviços, entre outras atividades executadas pelo farmacêutico que permitem um bom e correto funcionamento da farmácia.

Foi com o objetivo de observar, compreender e executar todas as atividades de um farmacêutico na farmácia que este estágio foi realizado. Decorreu entre 26 de janeiro de 2016 a 24 de junho do mesmo ano, com uma duração de 800 horas, na Farmácia Senos (FS), em Ílhavo.

### 2. História, localização, população e recursos humanos

#### 2.1. História, localização e população

A Farmácia já conta com 180 anos de história, fundada em 1836 pelo boticário José Ferreira Vieira, natural de Antas, licenciado pela Universidade de Coimbra, adotou o nome Farmácia Cunha quando o neto deste, Manuel Ferreira da Cunha, assumiu a Direção Técnica desta, em 1884. A 17 de maio de 1944 a Farmácia foi trespassada a Eduarda do Béu Senos da Fonseca que lhe altera a designação para a atual, Farmácia Senos, e assume a Direção Técnica sendo que em 20/ 06/1988 sucede-lhe a sua neta, a atual diretora técnica, Ana Constança Senos, que concluiu a licenciatura em Ciências Farmacêuticas em 1987 na Faculdade de Farmácia de Coimbra.

Entretanto as instalações da FS já foram alteradas e remodeladas, sendo que as atuais instalações foram inauguradas em 22 de abril de 2002, tendo-se privilegiado o aumento da área de atendimento ao público. Na remodelação das instalações foi preocupação dominante manter os elementos arquitetónicos mais significativos que sempre personalizaram esta Farmácia e que são:

- Grade em ferro forjado com símbolo de farmácia e ano de fundação;
- Chão em mosaico preto e branco, característico das farmácias do início do século XX;
- Balcões em madeira;
- Teto e estruturas de móveis tipo sacristia, com elementos decorativos de faianças e vidros do século XIX e XX;
- Porta de laboratório com pintura da época.

Foi feita uma remodelação no início do 2º semestre de 2010, onde foram retirados os balcões em madeira, tendo sido mantida a personalidade da Farmácia. Em 2014 faz obras significativas no seu processo de armazenamento e acondicionamento dos medicamentos, para otimizar o espaço e o serviço ao cliente.

A Farmácia iniciou a implementação do Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ), de acordo com a norma NP EN ISO 9001:2000, e as BPF da Ordem dos Farmacêuticos em outubro de 2004, tendo obtido a certificação em 2006, a 1ª renovação da certificação foi efetuada em 2009 e a transição para a NP EN ISO 9001:2008 foi feita nesse mesmo ano [1].

A FS encontra-se no centro da cidade de Ílhavo, na rua Arcebispo Pereira Bilhano. O seu horário de abertura, durante a semana, é às 9h00 e o horário de encerramento normal é às 19h00, com hora de almoço, em que se encontra fechada, entre as 13h00 e as 14h00, ao sábado encontra-se aberta das 9h00 às 13h00. No entanto a FS também faz turnos de regime de reforço e de disponibilidade, que são alternados entre as farmácias do concelho, nestes dois casos a farmácia encontra-se aberta também na hora de almoço e permanece até às 22h00. No regime de disponibilidade, depois das 22h00, está sempre um farmacêutico ou técnico de farmácia na farmácia para responder a situações de emergência que possam surgir [2].

Devido à história, localização, qualidade dos serviços e proximidade da comunidade, os utentes da FS são principalmente fidelizados sendo muitos deles já idosos. Existe uma grande proximidade entre toda a equipa da farmácia e os seus utentes, esta proximidade e conhecimento dos utentes pelos membros da farmácia faz com que o atendimento seja muito

personalizado e dirigido para o utente que temos á nossa frente e que já temos um grande conhecimento do seu historial tanto pessoal como de saúde.

## **2.2. Recursos humanos**

A equipa da FS é constituída por cinco farmacêuticos e dois técnicos de farmácia, sendo que uma das farmacêuticas é a proprietária e diretora técnica (DT) e outra a diretora técnica adjunta.

## **3. Instalações e equipamentos**

A FS, como todas as outras, tem de ter zonas específicas bem como com uma área mínima obrigatória para cada uma dessas zonas, das quais fazem parte a sala de atendimento ao público, o armazém, o laboratório, instalações sanitárias e o gabinete de atendimento personalizado [3-5]. Para além das zonas obrigatórias, as instalações da FS também contam com um quarto, uma copa e um gabinete de direção técnica.

### **3.1. Área de atendimento ao público**

Na área de atendimento ao público estão disponíveis quatro balcões individuais, cada um dos quais reúne todo o material e equipamento necessário para o ato de dispensa e venda de medicamentos e outros produtos disponíveis na farmácia, como computador, impressora, leitor ótico, gaveta de dinheiro e outros materiais de escritório. Também nesta área está disponível uma zona de descanso, uma zona para crianças, vários expositores e ainda um aparelho de medição da pressão arterial (PA) e outro de medição do peso e altura. Uma propriedade interessante da FS é o facto de existir uma zona que permite visualizar da zona de atendimento ao público para a zona de receção de encomendas, assim os utentes conseguem observar o trabalho que está a ser realizado pelos membros da equipa que não estão no atendimento.

Ainda com ligação para a área de atendimento ao público e já na área de receção de encomendas e armazenamento temos o robô, este equipamento/infraestrutura é de grande importância na farmácia, uma vez que possibilita uma rápida arrumação bem como aquisição dos medicamentos nele armazenados. Possui duas saídas para a área de atendimento ao público onde ficam disponíveis os medicamentos que são chamados pelo computador no ato

da dispensa/venda, e devido à curiosidade despertada nas pessoas que como funciona o robô foi colocado e cada balcão uma moldura digital com um vídeo do robô em funcionamento.

### **3.2. Área de receção de encomendas e área de armazenamento**

Como referido acima nesta zona encontra-se o robô, Rowa Smart™ system da Carefusion, ocupa um espaço de cerca de 5 metros de comprimento por dois metros de largura e 2 metros e meio de altura, com uma capacidade para, em média, cerca de 12168 embalagens. Conectado ao robô está um computador que serve de servidor principal da farmácia e do robô, e outro usado para fazer a receção de encomendas com leitor ótico e impressora de etiquetas. Nesta área também podemos encontrar o frigorífico, para os produtos que necessitam estar em ambientes frios, e outros armários de armazenamento de produtos dermocosméticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares entre outros que não são colocados no robô. Existe uma área para atividade ligadas a organização e gestão, como controlo das fichas dos utentes, verificação do receituário, criação de documentos, entre outras, que é constituída por uma secretária na qual se encontra um computador portátil (que por vezes é deslocado para o laboratório), telefones, impressoras e várias pastas de armazenamento de arquivos.

### **3.3. Gabinete de atendimento personalizado**

Existem duas zonas de atendimento personalizado, uma onde se realizam os testes de medição do colesterol total, da glicémia capilar e de triglicérideos bem como a medição da PA. Esta zona é a mais pequena e possui os equipamentos necessários para a realização dos testes e medição bem como os contentores para os resíduos que se geram na realização dos mesmos.

No outro gabinete de atendimento personalizado é onde se realiza a administração de injetáveis, também é neste gabinete que se realiza, quinzenalmente, serviços de nutrição com um especialista da área. Este gabinete também serve para alguns rastreios que se fazem periodicamente na FS, como por exemplo podologia, auditivos e visuais, e também onde, por vezes, promotoras de produtos de dermocosmética utilizam para a divulgação e promoção dos seus produtos.

### **3.4. Laboratório**

O laboratório da FS estruturalmente é composto por bancadas e armários para arrumação tanto dos materiais e equipamentos usados na preparação, acondicionamento e rotulagem de manipulados como dos documentos de registo e consulta para a preparação dos mesmos [6,7]. Para além disso também tem uma bancada destinada a preparação de caixas de Dispensação Semanal de Medicação (DSM). Também no laboratório se encontra um robô, Medical dispenser da FAGOR Healthcare, destinado à Preparação Individualizada de Medicação (PIM), este robô é ligado ao computador portátil e a uma impressora, que se encontra no laboratório, e permite à preparação das PIM.

## **4. Formação, informação e documentação científica**

É essencial, para o farmacêutico, uma constante atualização da sua formação, tanto para a excelência dos serviços prestados como para acompanhar os desenvolvimentos que ocorrem nesta área, quer de produtos quer de serviços. Assim é política da FS que toda a sua equipa promova a sua formação a nível científico, ético e legal através da frequência de ações de formação, leitura de publicações técnico-profissionais e também de formação interna. Durante o meu estágio também frequentei várias ações de formação com outros membros da equipa, tanto externas como também na farmácia, das quais fazem parte “Cancro: A Intervenção do Farmacêutico” promovida pelo Núcleo Regional do Centro da Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) e a Secção Regional de Coimbra da Ordem dos Farmacêuticos com duração de 8 horas, “Intervenção Farmacêutica no Âmbito da Perda de Peso: Estratégias de Atuação com Fitoterapia e Suplementos Alimentares” promovida pela TheraLab com uma duração de 2 horas, entre muitas outras. Documentos importantes, emitidos pelo INFARMED ou Associação Nacional de Farmácias (ANF), eram colocados num sítio específico e designado para esses documentos e todos os membros da equipa da FS liam, datavam e rubricavam.

A FS também possui, para consulta quando necessário, a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, o Prontuário terapêutico e o Índice Nacional Terapêutico. Também de grande importância para consulta sobre dúvidas sobre os medicamentos o Sifarma2000® é de grande utilidade pois permite consultar indicações terapêuticas, posologias, precauções e reações adversas, entre outras informações de grande importância e rapidez para o momento do atendimento.

## 5. Sistema informático

O sistema informático utilizado na FS é o Sifarma2000®. Este sistema tem um grande impacto na atividade farmacêutica, uma vez que permite de forma eficiente e rápida a realização de uma elevada gama de tarefas. Das quais algumas já foram referidas e muitas outras serão ao longo deste relatório.

## 6. Aprovisionamento

O aprovisionamento correto permite o bom e pleno funcionamento da farmácia, engloba todas as atividades de aquisição e fornecimento de produtos, assim, na FS, para uma maior eficácia, a DT e a sua adjunta são as suas principais responsáveis sendo importante também a colaboração de toda a equipa da farmácia.

### 6.1. Fornecedores

A escolha dos fornecedores tem elevada importância, não apenas por razões monetárias, mas também porque a rapidez das entregas tem um grande impacto na satisfação dos utentes. Na FS as encomendas diárias são feitas aos armazenistas, dentro dos quais a Cooprofar é o principal distribuidor, outros armazenistas incluem a Alliance Healthcare, a Plural e a Empifarma/Magium. Também todos os meses, por vezes trimestralmente, são feitas encomendas diretamente aos laboratórios, por intermédio de um delegado de informação médica (DIM). As encomendas diárias são feitas aos armazenistas pois estes têm várias entregas durante o dia, são mais rápidos e não é necessário encomendar grandes volumes, podendo encomendar mesmo só um produto que esteja em falta. Já nas compras diretamente aos laboratórios, apesar de apresentarem melhores condições, financeiras ou outro tipo de vantagens, como produtos bónus, são mais demoradas e tem de ser feitas em maiores quantidades. Neste tipo de encomendas o papel dos DIM é de elevada importância, uma vez que este está em contato direto com a farmácia, assim pode informar de descontos que existam, trazer informação sobre novos produtos, planear entregas mensais e também informar sobre publicidade que se realizará a produtos específicos, estes que, por norma, após publicidade aumentam o consumo na farmácia e, portanto, convém ter maior stock.

## 6.2. Gestão de stocks e critérios de aquisição

O Sifarma2000® ajuda muito na gestão de stocks, este permite que na ficha de produto se estabeleça um mínimo e máximo de stock dos produtos. Assim ao diminuir o número de embalagens de um produto este vai automaticamente aparecer na encomenda diária, esta que depois será aprovada por quem estiver responsável pela realização das encomendas. Ainda no Sifarma2000®, uma ferramenta útil para as encomendas é os gráficos que apresentam o histórico de compras e vendas de um produto, bem como a média de vendas mensal. Estes gráficos são uma ajuda para a perceção perfil de uso dos produtos, isto é, pode se verificar se está a haver uma maior procura ou uma diminuição de compra do produto ao qual os gráficos se referem.

É, assim, de extrema importância o responsável pela realização das encomendas ter uma noção do mercado e das necessidades da população. Outro fator importante na realização de encomendas, que afeta a procura dos produtos, é a sazonalidade de alguns produtos, alterações de produtos prescritos/recomendados, dentro destes o que observei foi alterações na procura de suplementos alimentares, bem como a publicidade, que já referi anteriormente, aumentar a sua procura de determinados produtos.

## 6.3. Encomendas

Já foram referidas as encomendas diretas aos laboratórios e as encomendas diárias, no entanto também podem ser feitas, aos armazenistas encomendas por telefone ou via gadget, estas encomendas são por norma produtos em falta, com maior urgência ou pequenas quantidades de produtos que se encontram esgotados.

As encomendas diretas aos laboratórios podem ser feitas diretamente ao DIM, por telefone ou através de e-mail. As encomendas diárias são enviadas, através do sistema Sifarma2000®, diretamente para o fornecedor.

## 6.4. Receção de encomendas

Quando chegam encomendas à farmácia a primeira coisa a verificar é o estado destas e se são dirigidas à farmácia, como ocorreu no meu estágio, por vezes as encomendas da farmácia ao lado iam ter à FS. De seguida verifica-se a integridade dos produtos, pode acontecer que devido a danos no acondicionamento e transporte possam degradar os produtos da encomenda. Após estas verificações dá-se início á entrada dos produtos para stock.

Juntamente com os produtos vem uma fatura e/ou guia de transporte, quando apenas vinha a guia de transporte só se dava entrada da encomenda, regra geral, quando recebíamos a fatura. Na fatura constam informações como o nome da farmácia, número da fatura, data, valor total da fatura, número de unidades totais e informações relacionadas com os produtos que vêm na encomenda, incluindo quantidade, preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP), preço impresso na cartonagem (PIC) e percentagem de imposto de valor acrescentados (IVA). Com estes dados, no menu da receção de encomendas do sistema informático, que contem todas as encomendas criadas, procuramos a encomenda referente a essa fatura e selecionamo-la. De seguida inicia-se a leitura dos códigos de barras de todos os produtos com o leitor ótico, nesta fase também se vêm as validades de todos os produtos e separam-se também os produtos que necessitam etiquetagem. Após passar todos os produtos verifica-se o valor total da fatura, quantidades, PVF, PIC e dos produtos que necessitam etiquetagem verifica-se também o PVP e a margem. Os produtos de refrigeração devem ser os primeiros a ser rececionados para não estarem muito tempo sem refrigeração. No final o original da fatura é arquivado para ser enviado para a contabilidade.

No final desta fase vamos ter os produtos separados já consoante a zona em que serão armazenados

A receção de encomendas bem como a arrumação posterior a esta foram as primeiras tarefas que me foi atribuída no estágio, sendo que com esta tarefa aprendi não só a rececionar encomendas, mas também fiquei a conhecer os nomes comerciais e os produtos que existem na farmácia.

Os originais das faturas que acompanhas as encomendas eram arquivados, e semanalmente ou quinzenalmente, recebia-se a descrição das faturas entregues, que vinha do armazenista, em que se verificava com as faturas que estavam arquivadas e depois de confirmadas estas eram enviadas para a contabilidade.

## **6.5. Armazenamento**

Na FS vamos ter dois principais tipos de armazenamento: o do robô e o fora do robô. Após dada a entrada das encomendas e tendo os produtos já separados nas suas zonas específicas procede-se ao seu armazenamento.

Os produtos que se encontram na zona “Arrumação no robô” é só fazer com que o robô leia o seu código nacional de produto (CNP) e colocar na passadeira que leva os medicamentos para dentro do robô. Os produtos que se encontram em “Arrumação no robô validades curtas” tem que manualmente se colocar a validade que está na caixa do medicamento e em seguida

processa-se de igual modo aos referidos anteriormente. Depois temos a zona “Arrumação fora do robô”, aqui encontram-se todos os restantes produtos que não são de arrumação no robô, sendo o caso de produtos dermocosméticos, suplementos alimentares, ampolas bebíveis, granulados e saquetas, colutórios, dentífricos, alguns produtos de uso externo, seringas, pensos, entre outros. Para estes produtos existem zonas específicas, todas as gavetas e armários da farmácia estão numeradas e na ficha do produto encontra-se qual o local desse produto. Por exemplo alguns dos produtos oftálmicos estão no armário A gaveta 11, sendo que na ficha do produto aparece na localização A11. Alguns destes também não possuem preço e necessitam de etiquetagem antes de serem arrumados. Normalmente estes produtos já estão identificados como necessitando de etiqueta, na ficha do produto, e quando termina a receção de encomenda as etiquetas são impressas. Caso seja um produto novo na farmácia e sem ficha de produto é necessário quando se cria a ficha do mesmo colocar nesta que necessita de etiqueta, para no futuro esta ser impressa automaticamente.

Depois existem exceções a estes procedimentos, como por exemplos para produtos que vêm com um PIC diferente do que está no sistema, e que corresponde aos medicamentos que estão no robô. Neste caso os produtos que chegam com um PIC diferente do PVP que está no sistema, e dos quais temos stock, serão arrumados numa gaveta indicada para os mesmos, identificada como “ Novo PVP”, caso não exista esse produto em stock é só alterar o PVP no sistema e seguem o percurso normal. Outro Caso é o dos produtos que chegam com uma validade inferior a 6 meses, estes serão explicados na subsecção seguinte.

## 6.6. Controlo dos prazos de validade

Antes de mais é de referir que os produtos que entram no robô automaticamente, isto é, sem ser colocada a validade manual, tem todos uma validade de um ano, mesmo sendo a validade superior. Os Produtos com uma validade entre 6 meses e um ano do mês corrente são colocados no robô colocando a validade manualmente, sendo esta a validade real. Os Produtos que têm uma validade inferior a 6 meses desde o mês que decorre são armazenados em zonas específicas para tal, esta zona é um conjunto de 2 dispositivos com 6 prateleiras cada um, que são designados como “prateleiras das validades”. Em cada prateleira encontra-se identificado um mês, sendo que na prateleira de cima é o mês que decorre e descendo são os meses seguintes. Um conjunto de prateleiras é para medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e o outro para medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos. Outra característica da FS quanto ao sistema otimizado para o controlo de validades é que apenas os produtos que não são do robô têm a validade no sistema, ou seja, na ficha do produto, bem como os produtos que se encontram nas “prateleiras das validades”.

Todos os meses, no final de cada mês, são feitas duas verificações: uma no robô e outra no sistema informático. Primeiro retiram-se os produtos do robô, o robô possui uma interface própria que permite retirar todos os produtos que tenham sido introduzidos num determinado mês, ou espaço de tempo, e é isso que se faz, escolhe-se os seis meses que se seguem e retiram-se todos os produtos que tenham entrado com essas validades. Desses produtos verifica-se todas as validades, alguns voltam a ser colocados no robô enquanto que outros são separados para irem para as prateleiras das validades, a estes que são colocados nas “prateleiras das validades” tem de se alterar, na ficha do produto, a validade para a real que vem no produto. Depois, no sistema informático faz-se a mesma coisa, pede-se uma lista de produtos com a validade dos 6 meses seguintes e vão se buscar todos que constam nesta lista e colocam-se nas prateleiras das validades e altera-se na respetiva ficha do produto a validade. Nesta lista também aparecem os produtos que já foram retirados do robô servindo como segunda verificação dos mesmos. Pode acontecer que na lista estejam presentes produtos que já não tem essa validade, por isso deve-se apontar a validade real e corrigi-la. Por fim, verifica-se a situação de cada produto para saber se se procede á sua devolução ou não.

## 6.7. Devoluções

As condições e políticas de devolução dependem de cada laboratório/armazém, portanto tem, de se ter em conta o produto que se trata e a janela de tempo que tem para a sua devolução, exemplificando com alguns laboratórios que só aceitam a devolução de produtos com 3 meses. Estas devoluções caso não sejam aceites vão levar a que os produtos entrem para as quebras anuais da farmácia, e vão para um sítio específico da farmácia, a prateleira identificada no sistema como NU, sigla para não utilizar. Também existem outras situações em que se tem de fazer devolução de produtos sem pelo fato da validade, como vir um produto trocado, errado ou danificado. Durante o estágio houve uma revisão de preços anual, o que levou a que muitos produtos tivessem de ser devolvidos por terem um preço já não aceite, neste contexto eu fiz muitas devoluções, também no caso em que vinham produtos trocados ou em que havia erros no pedido, e era eu que fazia a receção das encomendas, tratava de devolver os produtos.

Para se proceder à devolução de um produto o sistema informático é uma grande ajuda, este possui uma área, “gestão de devoluções”, que permite criar notas de devolução, que acompanham o produto devolvido. Nas notas de devolução consta para quem é a devolução, qual é o produto, o motivo para devolução e a origem do produto, que é o número da fatura em que ele veio para a farmácia. Depois estas são imprimidas em triplicado, carimbadas e rubricadas, o triplicado é assinado por quem faz a recolha da devolução e é guardado numa pasta própria que contem as devoluções que estão a ser regularizadas.

Depois recebe-se a decisão quanto à aceitação da devolução ou não. No caso de ser aceite pode se receber uma nota de crédito ou um produto para troca, em ambos os casos se procede à regularização da devolução escolhendo se é nota de crédito ou troca de produto e assim consegue-se que o produto que foi devolvido saia do stock.

## **7. Medicamentos e outros Produtos de saúde**

A farmácia está a tornar-se num espaço menos dedicado exclusivamente à venda de medicamentos e passou a alargar as suas gamas de produtos e variedade, assim conseguindo alcançar um maior e mais variado leque de clientes. Consegui observar este fenómeno várias vezes durante o meu estágio, mas foi com a implementação do serviço de nutrição que teve mais visibilidade, uma vez que com este veio uma gama de novos produtos para a FS, como pão de forma com um elevado teor proteico, gelatinas com baixo teor de açúcar sem gordura e com alto teor proteico, entre outros produtos.

### **7.1. Dispensa de medicamentos**

A dispensa de medicamentos é um ato muito importante e o farmacêutico deve garantir que o desempenha com qualidade. Como muitas vezes o farmacêutico é o primeiro a que as pessoas recorrem quando tem um problema de saúde, é importante que este avalie a medicação que vai ceder e acompanhar esta com a informação necessária para um bom e correto uso, salvaguardando sempre a saúde do utente [8]. A dispensa de medicamentos pode ser feita através de prescrição médica, aconselhamento por parte do farmacêutico ou em automedicação.

#### **7.1.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**

São MSRM os medicamentos que, segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, “Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; Destinem-se a ser administrados por via parentérica”.

A prescrição de MSRM pode ser de dois tipos, sendo eles por via eletrônica ou por via manual. Dentro da via eletrônica temos as receitas em papel e as receitas sem papel. As receitas manuais só podem ser passadas em situações específicas, como falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respectiva ordem profissional, prescrição ao domicílio e em outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês [9].

A prescrição tem de incluir: a DCI (denominação internacional comum) excetuando nas situações nas quais a substância ativa não tenha medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças, ou exista justificação técnica do prescritor quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito (exceções a, b e c), a forma farmacêutica, a dosagem, a quantidade da embalagem e a posologia. Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, não podendo ultrapassar o total de quatro embalagens por receita, sendo que a receita sem papel “cada linha de prescrição só pode incluir um produto de saúde ou um medicamento, até um máximo de duas embalagens de cada” [9].

O processo de dispensa de MSRM depende do tipo de receita. Se o utente apresentar uma receita manual verifica-se o número da receita, local de prescrição, o médico prescritor, nome e especialidade médica, nome e número de utente, entidade responsável, referência ao regime especial de participação, se aplicável, DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de embalagens; existência de exceções a, b ou c, identificação do despacho que estabelece o regime especial de participação de medicamentos, data de prescrição e respetivo prazo de validade e assinatura do prescritor. No caso de ser uma receita eletrônica materializada faz-se uma verificação igual, e no caso de ser desmaterializada verifica-se ainda:

“a) Hora da prescrição;

b) As linhas de prescrição, que incluem:

i) Menção do tipo de linha;

ii) Número da linha, identificada univocamente e constituída pelo número da prescrição e pelo número de ordem da linha de prescrição;

iii) Tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito;

iv) Data do termo da vigência da linha de prescrição;” [9].

Depois para dispensar os medicamentos de uma receita eletrônica é só necessário ler com o leitor ótico os códigos, que tanto as receitas eletrônicas como os guias terapêuticos

(receita sem papel) têm, ou escreve-los nos campos determinados para o efeito, na ocorrência de o utente ter os códigos no telemóvel. No caso de uma receita manual temos de introduzir manualmente os medicamentos e a quantidade. Seguidamente selecionamos, no caso de ser possível, qual o laboratório o utente opte, e na FS clicamos no atalho (Ctrl+Z) que chama os produtos do robô e estes caem numas prateleiras que saem do robô para a zona de atendimento, sendo estas muito discretas. O passo seguinte, conforme as normas do SGQ da FS, é informar quanto à posologia, via de administração e outras dúvidas relativas aos medicamentos, e, sempre que não seja objeção do utente, escrever na embalagem da medicação a posologia [1].

### **7.1.3 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

Os MNSRM são definidos como sendo os que não preencham nenhuma das condições, referidas anteriormente, para os MSRM, sendo que “medicamentos têm que conter indicações terapêuticas que se incluam na lista de situações passíveis de automedicação” [10], esta lista está disponível no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho.

Segundo este mesmo despacho, Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, automedicação é definida como “a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”, portanto tendo esta definição em vista é de extrema importância o farmacêutico no aconselhamento em automedicação.

É muito importante neste conceito o farmacêutico faça um aconselhamento correto, entrando em diálogo com o utente e tentar perceber quais os seus problemas e a sua gravidade, também esclarecendo-o em relação à indicação terapêutica, via de administração, reações adversas, posologia, interações e armazenamento. Igualmente importante é uma avaliação cuidada dos sintomas, e informar que em caso de persistência ou agravamento destes que deve consultar um médico. Muitas vezes os utentes dirigem-se ao farmacêutico já com um pedido de um MNSRM, no entanto o farmacêutico deve tentar perceber qual o problema em si e a quem se dirige a medicação, esclarecendo sempre o utente acerca de todos os aspetos relacionados com o medicamento.

Durante o meu estágio na FS tive a oportunidade de fazer vários aconselhamentos com MNSRM, sendo que a situação que mais vezes me chegou eram as dores musculares, tentando sempre para além da medicação informar sobre outras medidas não farmacológicas que também poderiam ser adotadas.

### **7.1.2 Medicamentos sujeitos a legislação especial (Psicotrópicos e estupefacientes)**

Os psicotrópicos e estupefacientes estão sujeitos a legislação especial devido ao seu potencial para abuso, estes seguem o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.

Todo o controlo destes medicamentos surge aquando da receção das encomendas, quando estes medicamentos vêm nas encomendas faz-se acompanhar das faturas uma requisição, no fim da receção da encomenda vai ser pedido o número da requisição para ficar registado no sistema, também há casos em que não vem essa requisição, e nesse caso coloca-se o número da fatura. No caso em que vem a requisição esta é assinada e carimbada e uma parte arquivada na farmácia e a outra enviada para o fornecedor.

Também as receitas de estupefacientes ou psicotrópicos, não podem ser prescritos na mesma receita de outros medicamentos [9]. Quando se faz a dispensa destes medicamentos o sistema informático vai automaticamente reconhece-los e obrigar a um preenchimento de várias informações sobre o médico, o utente e quem adquire o medicamento, pode ser ou não o utente. No final, no caso de haver receita, tira-se fotocópia e são impressos o recibo de venda e talão de venda de psicotrópico, em duplicado. A fotocópia da receita e os duplicados são arquivados numa pasta na farmácia, designada para esse fim.

Todos os meses tem de se enviar para o INFARMED uma listagem de todos os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos vendidos na farmácia, trimestralmente é também enviada uma listagem de todos os estupefacientes e psicotrópicos adquiridos pela farmácia nesse período [11,12].

Durante o meu estágio na FS tive a oportunidade de acompanhar todo o processo que envolve psicotrópicos e estupefacientes, incluindo a dispensa destes.

## **7.2. Outros Produtos de saúde**

Existem ainda outros produtos de saúde, na FS pode-se encontrar dispositivos médicos, produtos para higiene corporal, dermocosméticos, suplementos alimentares, produtos para alimentações especiais e alimentação infantil, produtos e medicamentos de uso veterinário, fitoterapêuticos e medicamentos homeopáticos.

## 8. Serviços

A FS possui vários serviços para os utentes, como a medição da PA, determinação dos valores de colesterol total, glicémia capilar e triglicédeos, determinação de peso e altura, administração de injetáveis e DSM. Aquando do meu estágio a FS começou a fazer a PIM para os utentes de uma instituição do concelho com a qual a FS já tinha relações de proximidade, o Centro de Ação Social do concelho de Ílhavo (CASCI), em particular com a Estrutura Residencial para Idosos (ERI)<sup>1</sup> e mais tarde este serviço foi alargado também para a ERI<sup>2</sup>.

A medição da PA e as determinações de colesterol total, glicémia capilar e triglicédeos são efetuadas, como referido anteriormente, num dos gabinetes de atendimento personalizado da farmácia. Estes serviços vêm com uma grande componente de aconselhamento, uma vez que é de distinta importância, para além de informarmos do valor dos testes, informar os utentes de como devem atuar de forma preventiva ou para melhor a sua condição, sendo alguns dos conselhos mais importantes uma alimentação saudável e prática de exercício físico. Sendo que nos casos em que eu executei estes testes os valores dados foram sempre dentro dos valores de referência, excetuando o caso de uma utente que apresentava a PA elevada e que andava a fazer o controlo desta pois necessitava de realizar uma operação apenas quando a PA estivesse dentro dos valores de referência.

Na PA os valores de referência para um indivíduo saudável devem variar entre 120 mmHg para a sistólica e 80 mmHg para a diastólica. Valores acima de 140 mmHg para a sistólica e 90 mmHg para a diastólica já são considerados como hipertensão [13]. Para o colesterol total e triglicédeos, os valores de referência são inferiores a 190 mg/dl e 150 mg/dl, respetivamente [14]. A glicémia capilar, em jejum, inferior a 110 mg/dl são os valores de referência para os de um indivíduo saudável [15].

Normalmente os utentes que realizam estes testes já tem uma caderneta própria, quer cedida pela FS quer pelo médico, onde, após obtidos, os valores estes são registados. Este tipo de registo é muito importante uma vez que permite uma monitorização e comparação com os valores anteriores e isto vai permitir um aconselhamento mais seguro, por exemplo em pessoas que tomem medicação para a hipertensão e os valores continuam altos, já há algum tempo, pode querer dizer que a farmacoterapia não está a surtir efeito, então é benéfico aconselhar uma consulta com o médico que o segue para ele fazer uma avaliação mais profunda do problema.

Outro serviço que nasceu, quando efetuava o meu estágio na FS, foi o serviço de nutrição. Este serviço é feito por uma profissional com formação na área e com muitos anos de experiência. Neste serviço existem duas modalidades, os rastreios e os seguimentos. Temos utentes que só fazem rastreios para saber o seu estado de saúde em termos nutricionais e

outros que fazem um seguimento mais próximo, com acompanhamentos quinzenais, que é a periodicidade deste serviço. Este serviço não é apenas para as pessoas que querem perder peso, sendo esta a principal razão da procura do serviço, mas também é para aquelas que possuem algum tipo de restrição alimentar, exemplo de pessoas com doença celíaca, e pessoas que têm alguma doença que limita a sua alimentação, entre outras situações pessoas com colesterol ou PA elevada.

A FS também trabalhava de perto com o CAT (centro de atendimento de toxicodependentes) de Aveiro na cedência da medicação a utentes que estivessem a ter problemas no processo de tratamento de dependências, sendo que a FS só cedia a medicação necessária para uma semana e a restante ficava guardada e na semana seguinte repetia a cedência, permitindo um maior controlo destes utentes. Ainda no contexto da toxicodependência, a FS também faz a troca de seringas usadas, sendo que por cada seringa usada entregue era cedido um kit ao utente.

Como já foi referido no tópico 3.4, O laboratório possui uma bancada destinada à preparação de DSM, este serviço é oferecido aos utentes da farmácia e tem como objetivo o de facilitar e ajudar os utentes com maiores dificuldades a cumprir os regimes posológicos. Este serviço acondiciona a medicação que o utente toma durante a semana em compartimentos selados e individualizados, existindo os sete dias da semana e, dentro destes, quatro tomas. Este serviço é muito personalizável e pode ser ajustado às necessidades do utente, por exemplo as tomas podem ser alteradas (pequeno almoço, almoço, jantar e deitar ou jejum, almoço jantar e deitar) também podem ser incluídas imagens para pessoas com um grau de escolaridade baixo ou substituídos os dias da semana por numeração (segunda-feira passa a 2ª) entre outras alterações. Para a realização deste serviço o utente, ou familiar, assina um consentimento e a sua medicação fica guardada na farmácia na bancada destinada à preparação da DSM numa gaveta identificada com o nome do utente. Ao assinar este consentimento o utente/familiar também se responsabiliza por informar a farmácia o mais rapidamente possível de alterações que existam na medicação ou posologia do utente. Este acondicionamento da medicação semanal possui duas tabelas incluídas nele, uma das quais a indicar quais os medicamentos e posologias estão incluídos na DSM e outra com os medicamentos que não estão incluídos e qual a sua posologia. São exemplos de medicamentos que não estão incluídos na DSM as insulinas, ampolas bebíveis, e outros medicamentos que não são possíveis de acondicionar.

Outro projeto, que já referido anteriormente, surgiu no meu estágio na FS foi o das PIMs. No início, em março, este projeto estava apenas aplicado à ERI1, sendo que em junho foi alargado à ERI2. Num total com as duas infraestruturas preparavam-se 75, 52 para a ERI1 e 23 para a ERI2. No laboratório, como já foi referido anteriormente, está o robô Medical dispenser (MD) da FAGOR Healthcare, este robô era o que permitia uma rápida e segura preparação das PIMs. Inicialmente para a implementação do projeto, sondou-se quantos

utentes da ERI1 e ERI2 estariam interessados no serviço. Foram assinados os consentimentos, como para a DSM, e organizou-se um espaço para o armazenamento da medicação dos utentes, este espaço é uma infraestrutura com gavetas e em cada gaveta colocava-se o nome do respetivo doente com o número de cliente da farmácia para uma mais rápida identificação, para não haver algum tipo de trocas a ERI 1 e ERI2 estavam em lugares opostos. Depois recebeu-se os guias terapêuticos de cada utente e foram carregados para o sistema informático do robô MD, neste passo eram colocadas as informações do utente, quais os medicamentos que ele tomava e a posologia.

Seguidamente, foi-se buscar a respetiva medicação dos utentes, às instituições, sempre identificada e selada para não haver trocas durante o transporte, e arrumou-se na gaveta identificada com o nome dos respetivos. De seguida, e nas restantes semanas, eram preparadas as PIMs. No robô MD selecionávamos o utente que iramos fazer a PIM, íamos buscar a medicação do utente á sua gaveta e colocávamos a “rodela” que serviam de acondicionamento no robô, esta “rodela” era composta por 28 compartimentos, 4 por dia. Depois o robô pedia o medicamento que era para colocar e quantos, sendo que devíamos sempre confirmar com o guia terapêutico do utente se estava tudo de acordo. Depois de colocar todos os medicamentos nas “rodelas” estas eram lacradas e colava-se as tabelas que continham a identificação do utente e os medicamento e posologia que constava na PIM. Após estar uma PIM feita numa lista própria identificava-se que já se tenha feito a PIM desse utente para não se duplicar nem faltar nenhum. Posteriormente, e num dia da semana estipulado com a instituição, a equipa da FS levava as PIMs para a instituição acompanhada com uma folha que era assinada no ato da entrega comprovando a entrega das PIMs, também a instituição tinha uma que era o responsável da entrega que assinava.

Um problema que surgiu era o fato de ser necessário para alguns utentes das infraestruturas jejum e lanche, visto que as “rodelas” só possuem pequeno-almoço, almoço, jantar e deitar. Então teve-se de arranjar uma alternativa para estes, que foi a utilização de caixas de medicação com 7 “gavetas” e que foram adaptadas para apresentarem o jejum e lanche.

Existe uma grande interação entre a FS e as instituições, uma vez que pelo fato de quando existem alterações no guia terapêutico ou hospitalizações de um utente estas eram comunicadas o mais rapidamente possível para se proceder as alterações necessárias nas PIMs ou não se prepararem. Quando existiam alterações a ser feitas um membro da equipa da FS deslocava-se à instituição e fazia as alterações. À medida que se fazem as PIMs também há o cuidado de verificar os medicamentos que serão necessários na semana seguinte para se pedir as receitas aos médicos das instituições, caso sejam necessários.

Este projeto teve um grande impacto no meu estágio, sendo que eu fui um dos responsáveis pela sua implementação na farmácia, passei muitas horas a fazer PIMs e cheguei a dar formação de como se executava algumas partes do processo aos meus colegas. Também

interagia com os membros da equipa das instituições quando existia alguma dúvida ou me deslocava às instituições para fazer alterações em PIMs.

## **9. Preparação de medicamentos**

### **9.1. Preparação de medicamentos manipulados**

Na FS a preparação de medicamentos manipulados (MM) é bastante baixa, sendo que no meu estágio tive a oportunidade de preparar três pomadas de enxofre. A preparação de um MM deve seguir sempre uma ordem lógica, sendo que inicialmente temos de verificar as condições do laboratório, verificar se temos as matérias-primas necessárias para a elaboração do mesmo e se estas estão de acordo com a Farmacopeia Portuguesa, para isto serve os boletins de análise que acompanham as matérias primas que vêm nas encomendas.

Segue-se o preenchimento da ficha de preparação do MM e a preparação em si do mesmo. Após a preparação do MM este deve ser acondicionado num recipiente próprio que deve ser posteriormente rotulado, o rotulo contem o nome do utente, fórmula do medicamento, número de lote, prazo de utilização, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do DT e instruções especiais. Todo o processo de preparação de um MM deve seguir as boas práticas a observar na preparação de MM [7]. O cálculo do preço dos MM é efetuado tendo em conta o valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem [16].

Todos os documentos provenientes da preparação do MM são depois arquivados numa pasta destinada para o efeito. Todas as utilizações de matérias-primas e materiais de acondicionamento também são registadas em documentos específicos.

### **9.2. Preparações extemporâneas**

Devido á instabilidade de alguns medicamentos, estes têm de ser reconstituídos na farmácia no ato da dispensa, fazem parte destes algumas suspensões orais de antibióticos. Dos que procedi à preparação o pó vinha dentro do frasco e era necessário adicionar água e em seguida agitar, deve-se tomar atenção ao fundo do frasco e verificar que não existem remanescentes neste, e por fim acertar a quantidade de água. No ato da dispensa destes medicamentos tem de se tomar especial precaução na informação a transmitir aos utentes,

têm de ser informados quanto a condições de armazenamento, prazo de validade e instruções de utilização, como agitar antes de usar.

## **10. Processamento de receituário e faturação de entidades participadoras**

As receitas que são compartilhadas devem estar separadas consoante o organismo, em lotes de 30 receitas. O sistema informático é o responsável pela impressão do documento de faturação, que no caso das receitas em papel é impresso no verso destas, já no caso das receitas sem papel este não é impresso e estas constam num lote que não necessita verificação e é informático. No caso do documento impresso, nas receitas em papel, este contem informações como o número da receita, a identificação da farmácia e da DT, o código do organismo responsável pela participação, lote e informações relativas ao(s) medicamento(s) dispensado(s). Desde a chegada da receita sem papel que se tem vindo a simplificar o processo de verificação das receitas, uma vez que estas não necessitam de verificação, apenas em organismos mais específicos é que é impresso um talão (parecido ao que é impresso na receita em papel) que também se verifica.

### **10.1. Separação e conferência de receituário**

No decorrer do dia, na FS, são verificadas as receitas. O processo de verificação incluía vários passos, sendo que o processo começa no atendimento, verificando a validade da receita e outros aspetos preliminares. De seguida faz-se uma verificação menos detalhada, verificando a validade, assinatura do médico, se tem a rubrica do farmacêutico, o carimbo e a data do atendimento. Depois desta verificação inicial, que já deteta alguns erros, elas vão ser separadas por organismos, lotes e dentro do lote por ordem decrescente do número da receita. Seguida da separação existe uma segunda verificação que se vê tudo novamente e também se tem mais atenção aos medicamentos prescritos e dispensados. Tem de se tomar especial cuidado com as receitas manuais, uma vez que estão são mais sujeitas a erros pois o sistema informático não as identifica, podendo haver erros de interpretação ou mesmo nos medicamentos prescritos.

## 10.2. Faturação de entidades participadoras

Quando se termina a verificação de um lote de receitas é imprimido o respetivo verbete de identificação, neste consta a entidade, o número do lote, a quantidade de receitas, o valor desembolsado pelo utente e o valor da participação dessa entidade. Estes verbetes são imprimidos numa zona própria do sistema informático, na zona da faturação. Estes verbetes são, depois de imprimidos, carimbados e rubricados pelo operador, que muitas das vezes era eu próprio, e são anexados às receitas do lote correspondente. No último dia do mês, depois do fecho da FS, fazia-se a impressão dos verbetes de todos os lotes que ainda estivessem abertos. No final, após fechados todos os lotes dá-se a impressão da relação-resumo de lotes, em triplicado que são carimbados e rubricados, e também da fatura mensal, em quadruplicado sendo que o quadruplicado fica na farmácia para questões contabilísticas, da entidade em questão responsável pela participação de um dado lote.

Os lotes cuja participação é efetuada pelo SNS são enviados para o centro de conferência de faturas e os lotes que são outras entidades que participam são enviados para a ANF. Os lotes correspondentes às receitas sem papel, como não têm receitas apenas é enviado os restantes documentos, como verbete, relação-resumo de lotes e a faturação mensal.

## 11. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária possibilitou compreender, executar e valorizar todas as atividades desempenhadas pelos farmacêuticos comunitários, sendo que muitas vezes são enfrentados desafios e problemas que este tem de resolver. Durante o estágio tive oportunidade de desempenhar quase todas as funções que um farmacêutico desempenha no seu dia-a-dia.

É fundamental o papel do farmacêutico na farmácia comunitária com os seus conhecimentos e aconselhamentos, no entanto, o farmacêutico também é aquela pessoa que está em contato com a população e é a este que esta recorre não só pelos problemas de saúde. O atendimento dirigido a um determinado utente é o fator que cada vez mais fideliza as pessoas a uma farmácia e, sendo sempre de grande qualidade, umas pessoas elegem um atendimento rápido outras preferem e gostam de conversar e ser ouvidas.

Este estágio permitiu-me crescer enquanto farmacêutico, mas também como pessoa, sem dúvida foi uma experiência enriquecedora e muito positiva.

## 12. Referências bibliográficas

- [1] A. Almeida, A. Nunes, J. Brás, A. Picado, Manual de Gestão da Qualidade da Farmácia, (2015).
- [2] Decreto-Lei n.o 53/2007, de 8 de Março, 2007.
- [3] Deliberação n.o 1502/2014, de 3 de julho, 2014.
- [4] Decreto-Lei n.o 307/2007, de 31 de Agosto, 2007.
- [5] Decreto-Lei n.o 171/2012, de 1 de agosto, 2012.
- [6] Deliberação n.o 1500/2004, 7 de Dezembro, 2004.
- [7] Portaria n.o 594/2004, de 2 de Junho, 2004.
- [8] H.J. Santos, I.N. da Cunha, P.V. Coelho, P. Cruz, R. Botelho, G. Faria, C. Marques, A. Gomes, Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária, 3rd ed., 2009.
- [9] Portaria n.o 224/2015, de 27 de julho, 2015.
- [10] Classificação Quanto à Dispensa, (n.d.). [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/PRESERCAO\\_DISPENSA\\_E\\_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO\\_QUANTO\\_A\\_DISPENSA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESERCAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/CLASSIFICACAO_QUANTO_A_DISPENSA) (accessed October 5, 2016).
- [11] Decreto Regulamentar n.o 61/94, de 12 de Outubro, 1994.
- [12] Decreto Regulamentar n.o 28/2009, de 12 de Outubro, 2009.
- [13] Sobre a Hipertensão Arterial · INCP, (n.d.). <http://www.incp.pt/conselhos/sobre-a-hipertensao-arterial> (accessed May 11, 2016).
- [14] Norma no 019/2011 de 28/09/2011 - Direcção-Geral da Saúde, (n.d.). <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>.
- [15] Norma no 002/2011 de 14/01/2011 - Direcção-Geral da Saúde, (2011). <https://www.dgs.pt/paginaRegisto.aspx?back=1&id=19925>.
- [16] Portaria n.o 769/2004, de 1 de Julho, 2004.