



Pedro Nuno Braga Rodrigues Francisco

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework”

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respectivamente do Dr. João Braga, Dr. Paulo Monteiro e Professor Doutor Sérgio Simões, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Pedro Nuno Braga Rodrigues Francisco

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. João Braga, do Dr. Paulo Monteiro, e do Professor Doutor Sérgio Simões e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Pedro Nuno Braga Rodrigues Francisco, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013145742, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2018

(Pedro Nuno Braga Rodrigues Francisco)



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa técnica da Farmácia São José, pela confiança depositada em mim, pela amizade e pelos conhecimentos transmitidos.

Ao Dr. João Braga e a toda a equipa do Departamento de Garantia da Qualidade da Farmalabor, pelos momentos de boa disposição e pela disponibilidade.

Ao Professor Doutor Sérgio Simões pela simpatia, pelos conhecimentos transmitidos e pela orientação concedida na realização da minha monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação e valores transmitidos.

Aos meus colegas de estágio, pelo companheirismo e pelas experiências partilhadas.

À Phartuna, pelos momentos de diversão e camaradagem.

Aos meus amigos, por estarem sempre presentes.

À minha família, por tornarem isto possível.

A todos vós, muito obrigado

“One finger cannot lift a pebble”

Provérbio Nativo Americano

Sumário

RESUMO	7	
ABSTRACT	8	
PARTE 1	RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	9
LISTA DE ABREVIATURAS		10
1. NOTA INTRODUTÓRIA		11
2. ATIVIDADES REALIZADAS		11
3. ANÁLISE SWOT		13
A. PONTOS FORTES		14
i. <u>Autonomia</u>		14
ii. <u>Equipa Dinâmica</u>		14
iii. <u>Contacto com mercado de trabalho</u>		14
B. PONTOS FRACOS		15
i. <u>Colaboradores sobrecarregados</u>		15
ii. <u>Conhecimento limitado sobre envolvente regulamentar</u>		15
C. OPORTUNIDADES		15
i. <u>Apredizagem Contínua</u>		15
ii. <u>Meritocracia</u>		16
D. AMEAÇAS		16
i. <u>Desconhecimento do método de aplicação de guidelines recentes</u>		16
ii. <u>Requisitos regulamentares não acompanham a realidade das empresas</u>		17
iii. <u>Competição para vaga de emprego</u>		17
iv. <u>Exigências de clientes</u>		17
v. <u>Ausência de bibliografia publicada em revistas</u>		18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS		19
REFERÊNCIAS		20
PARTE 2	RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	23
LISTA DE ABREVIATURAS		24
1. NOTA INTRODUTÓRIA		25
2. ANÁLISE SWOT		26
A. PONTOS FORTES		26
i. <u>Localização da Farmácia</u>		26
ii. <u>Equipa Técnica</u>		27
iii. <u>Diversidade de tarefas</u>		28
iv. <u>Dermocosmética</u>		30
v. <u>Formações frequentes</u>		31
vi. <u>Tecnologia</u>		31
vii. <u>Presença de outro estagiário</u>		32
B. PONTOS FRACOS		32
i. <u>Conhecimento limitado em determinadas áreas</u>		32
ii. <u>Serviços farmacêuticos</u>		33

iii. <u>Adoção de filosofias organizacionais</u>	33
C. <u>OPORTUNIDADES</u>	34
i. <u>Cartão Saúde</u>	34
ii. <u>Campanhas promocionais</u>	34
D. <u>AMEAÇAS</u>	35
i. <u>Competição de parafarmácias</u>	35
ii. <u>Dificuldades económicas</u>	35
iii. <u>Medicamentos e dispositivos médicos esgotados</u>	36
3. <u>CASOS CLÍNICOS</u>	37
<u>CASO A</u>	37
<u>CASO B</u>	38
4. <u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	39
<u>REFERÊNCIAS</u>	40
PARTE 3	MONOGRAFIA
<hr/>	
<u>ABBREVIATIONS</u>	43
1. <u>INTRODUCTION</u>	44
2. <u>NBCD PRODUCTS</u>	47
A. <u>POLYMERIC MICELLES</u>	47
B. <u>LIPOSOMES</u>	52
C. <u>GLATIRAMOIDS</u>	55
D. <u>IRON CARBOHYDRATES</u>	58
E. <u>NANOCRYSTALS</u>	60
3. <u>FOLLOW-ON DRUGS</u>	63
A. <u>INTERCHANGEABILITY</u>	65
B. <u>REGULATORY AGENCIES' POSITION</u>	66
4. <u>CONCLUSION AND FUTURE PROSPECTS</u>	68
<u>REFERENCES</u>	70
<u>ANEXOS</u>	87
<hr/>	
<u>ANEXO 1 - RECEITA MANUAL</u>	87
<u>ANEXO 2 – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MANIPULADO</u>	88

No âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o presente documento apresenta, sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), o relatório de estágio em indústria farmacêutica, relativo ao estágio na Farmalabor – Produtos Farmacêuticos, S.A., no período de 8 de Janeiro até 30 de Março de 2018, e o relatório de estágio em farmácia comunitária, relativo ao estágio na Farmácia São José, no período de 2 de Abril até 5 de Julho de 2018. Este documento inclui ainda a monografia intitulada “Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework”.

Os Medicamentos complexos não biológicos (NBCDs) são um grupo de medicamentos que surgiram como tema de discussão na comunidade científica recentemente. Estes diferenciam-se tanto dos medicamentos de origem química como dos medicamentos biológicos, por possuírem propriedades de mais difícil caracterização e por estas serem dependentes do processo de fabrico, entre outras particularidades. Até à data, uma série de famílias têm sido descritas como pertencentes a esta categoria, sendo as mais faladas, na comunidade científica, as micelas poliméricas, os lipossomas, os glatiramoides, os carboidratos de ferro e os nanocristais.

Atualmente existem no mercado bastantes NBCDs originais, tendo também já sido aprovados alguns “genéricos”. Estes, apesar da sua complexidade têm sido aprovados usando a via para genéricos de medicamentos de origem química, estratégia que se tem demonstrado inadequada pelo surgimento, nos últimos anos, de evidências de que estes medicamentos imitadores possuem perfis de eficácia e toxicidade diferentes. Como consequência, resultados clínicos diferentes são obtidos quando são usados os genéricos em vez do original, pelo que esta diferença no comportamento biológico é relevante. O desafio regulamentar consiste em estabelecer equivalência farmacêutica e bioequivalência com o medicamento original, que devido a limitações nas técnicas analíticas atuais não é possível que sejam estabelecidas como com os outros medicamentos. Apesar das autoridades regulamentares estarem a par destas dificuldades, vários autores defendem que a atuação destas tem sido insuficiente, defendendo, adicionalmente, a existência de um procedimento de aprovação distinto para estes medicamentos, mais harmonização entre agências, entre outras medidas.

Palavras-chave: Indústria Farmacêutica, Farmácia Comunitária, Medicamento Complexo Não Biológico, Medicamento Genérico, Estrutura Regulamentar

Abstract

Within the scope of the curricular unit of Curricular Internship of the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, this document presents, in the form of a SWOT analysis (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), the internship report in pharmaceutical industry, regarding the internship at Farmalabor - Produtos Farmacêuticos, SA, from 8th January until 30th March, 2018, and the internship report on community pharmacy, related to the internship at São José Pharmacy, in the period of 2nd April until 5th July 2018. This document also includes the monograph entitled "Non-Biological Complex Drugs: Market and Regulatory Framework".

Non-Biological Complex Drugs (NBCDs) are a group of drugs that have emerged as a topic of discussion in the scientific community recently. They differ from both chemically-derived drugs and biological drugs, as they have more difficult to characterize properties and are dependent on the manufacturing process, among other particularities. To date, a number of families have been described as belonging to this category, with the most commonly discussed, in the scientific community, being polymeric micelles, liposomes, glatiramoids, iron carbohydrates and nanocrystals.

Currently there are a lot of original NBCDs on the market, and some follow-on products have already been approved. Despite their complexity, they have been approved using the pathway for generic drugs of chemical origin, a strategy that has proven inadequate, in the last years, due to evidence that these follow-on drugs have different efficacy and toxicity profiles. Consequently, different clinical outcomes are obtained when generics are used in substitution to the original, and, as such, this difference in biological behaviour is relevant. The regulatory challenge is to establish pharmaceutical equivalency and bioequivalence with the original drug, which, due to limitations in current analytical techniques, can't be established as with other drugs. Although regulatory authorities are aware of these difficulties, several authors argue that their actuation has been insufficient, further supporting the existence of a separate approval procedure for these medicinal products, more inter-agency harmonization, among other measures.

Keywords: Pharmaceutical Industry, Community Pharmacy, Non-Biological Complex Drug, Follow-on Drug, Regulatory Framework

Parte I
Relatório de Estágio na Indústria
Farmacêutica



FARMALABOR – PRODUTOS
FARMACÊUTICOS, S.A.



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de Abreviaturas

API – *Active Pharmaceutical Ingredient* (Princípio activo)

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CQ – Controlo da Qualidade

Dpt. – Departamento

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

FMEA – *Failure Mode and Effect Analysis* (Análise de modo e efeito de falha)

GQ – Garantia da Qualidade

HBEL – *Health Based Exposure Limit*

IA – Instrução de Acondicionamento

IF – Instrução de Fabrico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PDE – *Permitted Daily Exposure* (Limite de Exposição Diária)

RQP – Revisão de Qualidade do Produto

SWOT – *Strenghts, Weeknesses, Oportunities and Threats* (Pontos Fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaça)

I. Nota Introdutória

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), com a duração de 5 anos, tem o objectivo de formar profissionais de saúde especializados no medicamento, sendo que no último ano existe a oportunidade de estagiar nos variados campos profissionais relacionados com este, nos quais se incluem, por exemplo, a farmácia comunitária, hospitalar ou indústria farmacêutica. Assim, por ser uma área que me interessa bastante e com o intuito de obter uma visão mais alargada das funções que o farmacêutico pode desempenhar, optei por realizar estágio numa indústria farmacêutica. A possibilidade de estagiar na Farmalabor - Produtos Farmacêuticos, S.A. situada na Zona Industrial de Condeixa figurou-se, então, como uma oportunidade de ter esse contacto com esta área de atividade do farmacêutico.

Inserida no Grupo Medinfar, um grupo farmacêutico fundado em 1970 de capital unicamente português que, para além de ter as suas marcas, produz e comercializa produtos licenciados em parceria com outras empresas farmacêuticas de renome [1, 2], a Farmalabor – Produtos Farmacêuticos, S.A. é uma unidade de fabrico de produtos farmacêuticos por contrato. Por este motivo, as atividades realizadas nesta unidade são inevitavelmente vocacionadas para a produção de produtos farmacêuticos, pelo que maioria dos colaboradores integra os Departamentos (Dpts.) de Produção e de Controlo da Qualidade (CQ) com os quais tive possibilidade de contactar durante o estágio. No entanto, tendo-me sido assignado e dado a possibilidade de integrar a equipa do Dpt. de Garantia da Qualidade (GQ), as minhas principais atividades estiveram incluídas no âmbito de competências deste.

Assim, o presente relatório tem como objetivo descrever e analisar as atividades realizadas ao longo do estágio, orientado pelo Dr. João Braga, no período de 8 de Janeiro a 30 de Março. Este irá conter uma pequena descrição e contextualização das atividades realizadas seguidas de uma análise SWOT.

2. Atividades realizadas

Como referido anteriormente, por ter sido integrado na equipa do Dpt. de GQ, existiu maior oportunidade de contactar com o seu campo de acção. Este Dpt. desenvolve variadíssimas atividades, possuindo competências e responsabilidades específicas, de entre as quais é possível mencionar, por exemplo, a elaboração de Instruções de Fabrico (IF) e de Acondicionamento (IA), de procedimentos de validação e qualificação (de processo de fabrico,

de limpeza e outros), Revisões da Qualidade do Produto (RQP), controlo de documentos e registos, entre outros. Para executar estas atividades e, uma vez que a unidade fabril é certificada pelas normas ISO9001, ISO14001 e OHSAS18001, para além de ter de atender obrigatoriamente às Boas Práticas de Fabrico (BPF) [3], é necessário possuir conhecimentos sobre a envolvente legal que rodeia a indústria farmacêutica, pelo que a entrada de novos elementos na empresa, sejam colaboradores ou estagiários, é sempre acompanhada por um conjunto de formações.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de desenvolver um projecto principal que surgiu da solicitação para que realizasse uma hierarquização e categorização de princípios activos (API) de acordo com a respectiva toxicidade. Esta solicitação partiu de uma alteração nas BPFs que ocorreu em 2015, respeitante à contaminação cruzada, onde passa a ser referido nos Capítulos 3 e 5 do Eudralex, Volume 4, que todos os medicamentos, inclusivamente aqueles que levantam preocupações toxicológicas, podem ser produzidos nas mesmas instalações, desde que essa contaminação e suas consequências possam ser controladas segundo princípios de gestão de risco, sendo que, anteriormente, as BPFs exigiam que determinados medicamentos fossem fabricados em instalações segregadas [4, 5]. No intuito de originar uma ferramenta de gestão de risco, tinha já sido publicada, em 2012, uma guideline, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), onde é recomendada uma abordagem para a revisão da informação farmacológica e toxicológica de moléculas e para a determinação de limites de exposição a compostos, servindo estes como ferramenta de identificação de risco e como justificação científica para critérios de aceitação usados na validação de limpeza [6]. Nesta, é, assim, descrita uma metodologia para determinação de Limites de Exposição Diária (PDEs), sendo estes definidos como a quantidade de uma substância específica à qual a ocorrência de um efeito adverso é improvável num indivíduo que tenha sido exposto a essa dose, ou menor, no período da sua vida [6]. Deste modo, a fundamentação científica passa a ser preferencial relativamente aos métodos que, anteriormente, eram utilizados [6] tais como, por exemplo, a determinação recorrendo a 1/1000 da dose terapêutica mínima [7]. Apesar de esta ser uma área ainda em desenvolvimento, tendo a EMA publicado uma série de perguntas e respostas relativa a esta guideline que continua em atualização [8], é expectável que no futuro, as entidades reguladoras exijam limites de exposição baseados nas consequências para a saúde humana (HBELs) bem justificados em bases científicas. De modo a facilitar a comunicação desses limites, alguns autores recomendam determinadas regras e modelos a respeitar, pelo que surge, assim, o conceito de monografia toxicológica [9]. Assim, no meu estágio, o primeiro passo na categorização e hierarquização de produtos consoante a sua toxicidade foi a determinação desses HBELs, nomeadamente o PDE, tendo elaborado monografias

toxicológicas para cerca de 40 APIs. Apesar de existirem diversas metodologias de determinação de HBELs [10], optei por utilizar a metodologia descrita na guideline da EMA [6]. Por fim, de modo a hierarquizar os APIs de acordo com a sua toxicidade usei critérios de alguns autores, estabelecendo uma relação entre um determinado PDE com um certo nível de perigosidade, descrevendo inclusive algumas acções e controlos necessários para cada nível de perigosidade [11-13]. Assim, parte da minha actividade na Farmalabor – Produtos Farmacêuticos, S.A. envolveu a elaboração de monografias toxicológicas e posterior categorização de APIs.

Para além desta actividade, existiu também a possibilidade de contactar com IFs, IAs e RQPs, tendo realizado revisão de alguns destes documentos. A possibilidade de colaboração na elaboração de análises de risco relativas a impurezas elementares [14] permitiu também o contacto com uma ferramenta de análise de risco: análise de modo e efeito de falha (FMEA). Durante o estágio pude também observar alguns processos de fabrico de medicamentos sólidos, como por exemplo a compressão e calibração, e de medicamentos líquidos, como, por exemplo, a mistura e enchimento.

3. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT do Estágio Curricular em Indústria Farmacêutica

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidade	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Autonomia - Equipa dinâmica - Contacto com o mercado de trabalho 	<ul style="list-style-type: none"> - Colaboradores sobrecarregados - Conhecimento limitado sobre envolvente regulamentar 	<ul style="list-style-type: none"> - Aprendizagem contínua - Meritocracia 	<ul style="list-style-type: none"> - Desconhecimento do método de aplicação de guidelines recentes - Requisitos regulamentares não acompanham a realidade das empresas - Competição para vaga de emprego - Exigência de clientes - Ausência de bibliografia publicada em revistas

A. PONTOS FORTES

i. Autonomia

No decorrer do meu estágio, tal como descrito anteriormente, a principal actividade foi a determinação de HBELs. Como a necessidade de aplicação da guideline é relativamente recente, não sendo por isso muito requisitada em auditorias, e também por ser um processo relativamente moroso, e por, frequentemente (>85%), os limites de exposição derivados usando o método tradicional de 1/1000 da dose terapêutica mínima resultar em valores inferiores aos valores derivados usando metodologias com base em fundamentos científicos, existe uma certa relutância por parte da indústria farmacêutica em fazer este exercício [15].

Assim, uma vez que não existiam procedimentos na empresa relativamente a este tópico, dispus de mais liberdade e autonomia para que executasse a atividade do modo que considerasse mais apropriado. Desta forma, houve a necessidade de pesquisar na literatura científica quais os métodos mais adequados, debatendo estes, posteriormente, com o meu orientador. Considero esta autonomia um ponto forte pois, ao conjugar com o conhecimento interno da empresa, foi possível integrar estas duas componentes e tornar a aprendizagem mais completa.

ii. Equipa dinâmica

A partir do momento em que me foi assignado o Dpt. de GQ, houve sempre a preocupação, mesmo nos cargos de responsabilidade superior da empresa, de me integrar na equipa. No decorrer do estágio, sempre foi claro que tanto os colaboradores como os estagiários eram bastante valorizados. Isto tornou a experiência mais enriquecedora, facilitando a transmissão de conhecimentos que só ocorre de maneira natural caso haja um interesse genuíno por parte da equipa em fazê-lo, como foi o caso.

iii. Contacto com mercado de trabalho

Apesar de existirem algumas oportunidades ao longo do curso de realizar estágios extracurriculares que permitam algum contacto com o mundo de trabalho profissional, nenhum se compara ao estágio realizado no final de curso. A indústria farmacêutica é um dos sectores mais competitivos pelo que considero que os conhecimentos adquiridos e aprendizagens obtidas no decorrer do meu estágio serão, sem dúvida, importantes na minha

formação como profissional de saúde, fornecendo uma experiência única de contacto com a realidade profissional.

B. PONTOS FRACOS

i. Colaboradores sobrecarregados

No início de 2018, a empresa levou a cabo uma reestruturação no Dpt. de GQ, onde o número de efetivos nesta secção diminuiu, sendo que alguns colaboradores mudaram as suas atividades e os seus focos de trabalho, resultando esta em acumulação de responsabilidades e consequentemente em sobrecarga de trabalho. Ao longo do estágio, este tornou-se um ponto fraco uma vez que não foi dada tanta formação e atenção aos estagiários por parte da equipa, que possibilitaria uma maior compreensão de outras competências e actividades desenvolvidas neste Dpt.

ii. Conhecimento limitado sobre envolvente regulamentar

No Dpt. de GQ, é fundamental ter conhecimento sobre a envolvente regulamentar da indústria farmacêutica. Apesar de existir uma unidade curricular de Gestão e Garantia de Qualidade, que foca mais este aspecto, no MICEF, foi evidente que o conhecimento adquirido nesta unidades curricular é relativamente insuficiente, faltando uma componente de aplicação prática que é importante para que haja uma maior compreensão da envolvente regulamentar da indústria farmacêutica.

Para além disso, por ser sempre uma área que está continuamente em desenvolvimento, existindo cada vez mais exigências regulamentares [16], é importante que o conhecimento transmitido no MICEF acompanhe essa evolução de modo a fornecer, ao farmacêutico, as competências necessárias à execução de tarefas relacionadas com a garantia da qualidade do medicamento.

C. OPORTUNIDADES

i. Aprendizagem contínua

A FARMALABOR – Produtos Farmacêuticos, S.A. tem cerca de 119 colaboradores incluindo os 7 que fazem parte da equipa do Dpt. de GQ. Devido ao grande número de tarefas a desempenhar pelo Dpt., estas encontram-se distribuídas pelos colaboradores, sendo cada

um responsável por determinada área de competência, especializando-se no campo de conhecimento relativo às atividades específicas que realiza. No entanto, isto não significa que a aprendizagem termina após o domínio dessas atividades pois, devido às constantes alterações e à evolução natural da envolvente regulamentar da indústria farmacêutica, é fundamental que os colaboradores adquiram, continuamente, conhecimentos adicionais, de modo a dar respostas a estas necessidades. Assim, apesar de não ser exclusivo para a área de indústria farmacêutica, é notório que a aprendizagem contínua é particularmente importante neste ramo, não só pelo ritmo a que as entidades reguladoras impõem determinados requisitos à indústria mas também pela regularidade e diversidade de problemas que ocorrem no dia-a-dia que requerem resolução.

Considero a aprendizagem contínua inerente às atividades desenvolvidas na indústria farmacêutica uma oportunidade, no que respeita à formação profissional, pela constante necessidade de adaptação.

ii. Meritocracia

Por ser um ramo de investimento privado, as empresas de indústria farmacêutica enfrentam bastante competição, sendo por isso bastante importante, de modo a conseguir manter a relevância no mercado, obter bons resultados, pelo que é do interesse destas empresas ter a seu lado os colaboradores que contribuam para que isso aconteça. Assim, estes são recompensados e, naturalmente, quem ocupa cargos de responsabilidade superior são os colaboradores que possuem uma maneira de pensar e trabalhar que os distingue. É de facto uma oportunidade por fazer depender o progresso individual maioritariamente nas capacidades do indivíduo.

D. AMEAÇAS

i. Desconhecimento do método de aplicação de guidelines recentes

Uma ameaça que aparentou ser relativamente transversal à indústria farmacêutica e às entidades que se encontram envolvidas com esta tem como base o desconhecimento de aplicação e fiscalização de guidelines recentes. No decorrer do estágio, tive oportunidade de ter contacto com a estratégia de implementação da guideline de impurezas elementares da empresa, que se tornou obrigatória em 2015 [14]. Em discussão com o meu orientador foi possível compreender que, como na maioria dos documentos reguladores, o procedimento

para implementação sugerido nesta não é tão linear aplicando na prática e não tem em conta certas indiossincrasias próprias de certos produtos, o que leva a alguma incerteza acerca do necessário para cumprir, assim como para fiscalizar o seu cumprimento.

Ainda que, quando são emitidos estes documentos, existam formações por parte da entidade reguladora, muitas vezes estas não são suficientes.

ii. Requisitos regulamentares não acompanham a realidade das empresas

Ainda relativo à guideline das impurezas elementares [14], também foi possível perceber que é necessário um certo esforço, não só monetário mas também a nível de recursos humanos, na aplicação de certos requisitos regulamentares. Este esforço, apesar de poder não ter grande impacto em empresas com maior capital económico e de recursos humanos, tem certamente impacto em indústrias menores. Não desconsiderando a necessidade desses requisitos regulamentares específicos, é notório que o ritmo de implementação imposto pelas entidades reguladoras pode não ser o adequado e protetor o suficiente para as empresas menores que também ocupam uma parte do mercado.

iii. Competição para vaga de emprego

Na Farmalabor – Produtos Farmacêuticos, S.A., o Dpt. de GQ é composto maioritariamente por farmacêuticos. No entanto, noutros Dpts. já não é esse o caso, existindo prevalência de outros profissionais, como engenheiros químicos por exemplo em secções de produção. Apesar de ser importante ter equipas multidisciplinares que poderão dar maior número e diversidade de valências à empresa, não deixa de constituir uma ameaça para o farmacêutico uma vez que posições que poderiam ser ocupadas por estes, são ocupadas por outros profissionais.

iv. Exigências de clientes

Algo que foi bastante perceptível durante o meu estágio e que pareceu ser relativamente comum na indústria farmacêutica é que existe bastante pressão para realizar determinada tarefa num certo limite de tempo. Creio, no meu caso, ter sido mais notável uma vez que a Farmalabor, sendo uma empresa com modelo de negócio baseado em contratos de fabrico, possui clientes externos (para além do Grupo Medinfar) para os quais produz e que exigem que certos produtos sejam libertados para o mercado dentro de determinados prazos.

Por possuir vários destes clientes por contrato foi evidente que conciliar todas estas exigências com o tempo limitado se torna, por vezes, difícil. Para além disso, tendo estado no Dpt. de GQ, que funciona em estreita colaboração com os outros Dpts. da empresa, particularmente com o Dpt. de produção, com intuito de não diminuir a produtividade, também este exercia uma certa pressão. Considero isto uma ameaça pois, para os colaboradores, torna-se mais difícil de gerir quais as tarefas prioritárias e o tempo para as executar.

v. Ausência de bibliografia publicada em revistas

No decorrer do estágio, como referido anteriormente, houve a necessidade de procurar informação na literatura na tentativa de perceber quais as melhores abordagens na execução de tarefas que me eram atribuídas. No entanto, deparei-me na maioria das vezes, com pouca informação ou informação com pouca qualidade, sendo que artigos publicados em revistas científicas eram praticamente inexistentes. Apesar do assunto sobre o qual efectuei as pesquisas ter sido bastante específico e de ser relativamente novo, aparentou sempre existir pouca informação que se demonstrasse útil também acerca de outros assuntos relativos às competências do Dpt. de GQ. Por um lado é compreensível, uma vez que quando se chega a algum resultado ou conclusão que soluciona um problema, existe a tentativa de proteção desses por parte das indústrias de modo a não existirem imitações e de modo a reterem esse valor. Por outro lado isso constitui uma ameaça, particularmente para indústrias com menos capital, que menos capacidade têm para obter esses resultados e conclusões. É neste aspecto que é visível o poder das grandes empresas multinacionais, que são muitas das vezes a referência para as abordagens de resolução de problemas.

4. Considerações Finais

A indústria farmacêutica, sendo um campo bastante distinto de atividade, figura-se como uma área de constante mudança, cada vez mais desafiante. Mesmo no mundo atual é observável que certos paradigmas têm vindo a ser alterados devido a várias causas como a evolução da tecnologia, de valores sociais, da economia, e outros. Por isso, é cada vez mais importante ter noção do contributo e papel que se desempenha no mundo em que se vive, pelo que todas estas experiências que contribuem não só para a minha formação profissional mas também pessoal são extremamente valiosas.

O estágio em indústria farmacêutica, na Farmalabor – Produtos Farmacêuticos, S.A., constituiu-se como uma das etapas mais enriquecedoras na minha formação como farmacêutico, tendo sido uma experiência que, não só me mostrou uma perspectiva diferente no que respeita às atividades deste, como também possibilitou a aprendizagem e aquisição de novas competências que considero fundamentais para o bom desempenho da profissão.

Foi sem dúvida um período de transmissão de valores pelo que devo o meu agradecimento ao Grupo Medinfar, à Farmalabor, à sua equipa do Dpt. de GQ e em particular ao meu orientador, Dr. João Braga, pela oportunidade dada.

Referências

1. GRUPO MEDINFAR - Farmalabor - Produtos Farmacêuticos, S. A. [Acedido a: 07/04/2018]. Disponível em: <http://www.medinfar.pt/farmalabor/>
2. GRUPO MEDINFAR - Medinfar.pt. [Acedido a: 24/02/2018]. Disponível em: <http://www.medinfar.pt/o-grupo/>
3. EUROPEAN COMMISSION - Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, (2001). Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>
4. EUROPEAN COMMISSION - EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - European Commission. [Acedido a: 10/02/2018]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4>
5. TEASDALEIS, A.; NAUMANN, B. D.; ALLISON, G.; LUO, W.; CALLIS, C. M.; SHIPP, B. K.; RUTTER, L.; SEAMAN, C. - EMA guideline on setting health-based exposure limits. BioPharm International, Vol. 29, nº 1 (2016). [Acedido a: 24/08/2018]. Disponível em: <http://www.biopharminternational.com/ema-guideline-setting-health-based-exposure-limits-0>
6. EUROPEAN MEDICINE AGENCY - EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012 - Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, (2014). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf
7. WALSH, A. - Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part I. Pharmaceutical Engineering, Vol. 21, nº 4 (2011). [Acedido a: 08/04/2018]. Disponível em: https://web.stevens.edu/ses/documents/fileadmin/documents/pdf/Cleaning_Validation_for_the_21st_Century_-_Acceptance_Limits_for_APIs_-_Part_I.pdf
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY - EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018 - Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)", (2018).

- Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/01/WC500219500.pdf
9. OLSON, M. J.; FARIA, E. C.; HAYES, E. P.; JOLLY, R. A.; BARLE, E. L.; MOLNAR, L. R.; NAUMANN, B. D.; PECQUET, A. M.; SHIPP, B. K.; SUSSMAN, R. G.; WEIDEMAN, P. A. - **Issues and approaches for ensuring effective communication on acceptable daily exposure (ADE) values applied to pharmaceutical cleaning.** Regulatory toxicology and Pharmacology. Vol. 79 Suppl 1, (2016). ISSN: 1096-0295 p. S19-27. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.05.024
 10. SARGENT, E. V.; FARIA, E.; PFISTER, T.; SUSSMAN, R. G. - **Guidance on the establishment of acceptable daily exposure limits (ADE) to support Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products.** Regulatory toxicology and Pharmacology. Vol. 65, n.º 2 (2013). ISSN: 0273-2300 p. 242-250. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.12.007
 11. PARTICLE SCIENCES - DRUG DEVELOPMENT SERVICES - **Potent Compound Handling Operations.** Particle Sciences - Technical Brief, Vol. 4 (2011). [Acedido a: 08/04/2018]. Disponível em:
http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_4.pdf
 12. CARRERO, B.; PARIS, S. - **Indispensable: The Determination of PDE Values as Exposure Limits for Risk Analysis in Shared Facilities.** LOGFILE, Maas & Peither - GMP Publishing. Vol. 43 (2017). [Acedido a: 08/04/2018]. Disponível em:
https://www.gmp-publishing.com/media/files/leitartikel_2017/LOGFILE-43-PDE-Study.pdf
 13. NAUMANN, B. D. - **Control banding in the pharmaceutical industry.** (2005). Disponível em:
<https://pdfs.semanticscholar.org/2754/18b096ae14c701d7a451c82495473383df8d.pdf>
 14. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE - **Guideline for elemental impurities - Q3D,** (2015). Disponível em:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf
 15. ALLISON, G. - **Case Study - Evaluation of Health-Based Exposure Limits and Potential Impact on Manufacturing Equipment Cleaning Limits.** [Acedido a: 14/04/2018]. Disponível em:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2017/07/WC500230965.pdf

16. RÄGO, L.; SANTOSO, B. - Drug regulation: history, present and future. In. VAN BOXTEL, C. J., SANTOSO, B. & EDWARDS, I. R. - **Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology**, revised. Ed. 2, 2008. ISBN: 0-471-89927-5. p. 65-77. Disponível em: http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/Drug_Regulation_History_Present_Future.pdf.

Parte 2

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



FARMÁCIA SÃO JOSÉ



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

DCI – Denominação Comum Internacional

FSJ – Farmácia São José

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weeknesses, Oportunities and Threats* (Pontos Fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças)

I. Nota Introdutória

A farmácia é um centro de prestação de cuidados de saúde que vai para além da cedência de medicamentos. Por ser bastante próximo e acessível à sociedade, o farmacêutico é, assim, dos profissionais de saúde que mais contacto tem com a população geral, fator que torna ainda mais importante a sua atuação na farmácia comunitária. Dentro deste contexto profissional, várias atividades são da responsabilidade deste, dentro das quais se pode mencionar, por exemplo, a indicação e revisão da terapêutica, farmacovigilância, educação para a saúde e sensibilização do uso racional do medicamento.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tem a duração de 5 anos, sendo que no último existe a oportunidade de realizar um estágio em farmácia comunitária. Este é bastante importante pois é dos primeiros contactos que se obtem com o mundo profissional, revelando-se como fundamental na formação do farmacêutico.

No contexto do meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de estagiar na Farmácia São José (FSJ). Esta obteve o seu alvará em 1949, tendo abrido ao público em 1950, situando-se numa zona perto da Praça da República em Coimbra. Em 1984, o Dr. Paulo Monteiro assume a direção técnica e a farmácia é, então, transferida para localização onde se encontra atualmente, nesse mesmo ano. Ao longo do tempo, a infraestrutura da farmácia e suas instalações sofrem várias remodelações e modificações, tendo inclusivamente instalado um robot, culminando no espaço a que atualmente corresponde.

O presente Relatório de Estágio aborda de forma crítica as atividades desenvolvidas e aprendizagens obtidas ao longo do estágio orientado pelo Dr. Paulo Monteiro. Este irá conter uma análise SWOT seguido de apresentação e discussão de casos clínicos com os quais me deparei na farmácia.

2. Análise SWOT

Tabela 2 - Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidade	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Localização da farmácia- Equipa técnica- Diversidade de tarefas- Dermocosmética- Formações frequentes- Tecnologia- Presença de outro estagiário	<ul style="list-style-type: none">- Conhecimento limitado em determinadas áreas- Serviços farmacêuticos- Adoção de filosofias organizacionais	<ul style="list-style-type: none">- Cartão Saúde- Campanhas promocionais	<ul style="list-style-type: none">- Competição de parafarmácias- Dificuldade económicas- Medicamentos e dispositivos médicos esgotados

A. PONTOS FORTES

i. Localização da Farmácia

A FSJ está localizada na Avenida Calouste Gulbenkian em Celas, possuindo, assim, grande proximidade ao Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), ao Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil E. P. E. (IPOCFG, E.P.E.), ao Centro de Saúde de Celas e à Maternidade Bissaya Barreto. Para além disso, vários consultórios médicos também se situam nesta zona, sendo por isso relativamente próximos da farmácia. A localização é, assim, um ponto forte da FSJ uma vez que é devido a esta que existe uma elevada afluência de utentes. Para além disso, por ser uma farmácia relativamente antiga, existe ainda um considerável número de utentes que se encontram fidelizados e que vão, por isso, frequentemente à farmácia.

A localização favorável que leva à elevada afluência de utentes à FSJ é, assim, um ponto forte do meu estágio pois me permitiu ter contacto com um número elevado de utentes,

sendo estes de diferentes faixas etárias, extratos socioeconómicos e tendo necessidades variadas. Notavelmente, ao longo do estágio, e inclusivamente nas fases iniciais, a equipa técnica sempre me incentivou e motivou para observar e realizar o atendimento ao público, ainda que, inicialmente, tenha sido relativamente intimidante. A elevada exposição a um grande número de casos clínicos diferentes permitiu-me fazer mais aprendizagens e contribuiu, sem dúvida, para um maior crescimento como profissional de saúde.

ii. Equipa Técnica

Pelo grande número de atendimentos mencionado no ponto anterior, a FSJ necessita de ter uma grande quantidade de produtos em stock e serviços de modo a satisfazer a procura. Como resultado, um grande número de atividades necessitam de ser executadas de modo a manter a farmácia em funcionamento, tais como a gestão de stocks de produtos, gestão de encomendas, preparação de manipulados, atendimento ao público, entre outras. Todas estas atividades fazem com que haja necessidade de ter uma equipa bastante numerosa, como é o caso. A equipa da FSJ é constituída por 11 elementos, tendo todos estes papéis e tarefas bem definidas, sendo estas mais relacionadas com a gestão da farmácia, como a gestão de receituário, gestão de stocks de produtos ou mais relacionadas com o atendimento ao público.

A direção técnica é assumida pelo Dr. Paulo Monteiro, sendo este um elemento fulcral da equipa. Não só foi aparente que o Dr. Paulo possui um grande conhecimento relativamente à realidade profissional da farmácia comunitária, dominando conhecimentos sobre os produtos, requisitos legais, métodos de gestão e outros, mas também que este executa estas tarefas com paixão pelo acto farmacêutico, fazendo dele um excelente líder de equipa.

A equipa técnica foi um ponto forte do meu estágio pois, apesar do grande número de atividades que os colaboradores tinham de executar, estes tiveram sempre disponibilidade para prestar apoio sempre que foi necessário. Apesar de ter sido constante durante todo o estágio, este fator foi particularmente importante para a integração nas primeiras fases. Para além de ter transmitido conhecimentos técnicos e de ter sido importante na minha integração e adaptação à realidade profissional da farmácia comunitária, a equipa técnica foi fundamental no meu estágio por ter transmitido filosofias e ideias relativas ao modo de atuação do farmacêutico que considero essenciais para a minha formação.

iii. Diversidade de tarefas

Um dos pontos fortes do meu estágio na FSJ foi, sem dúvida, a diversidade de tarefas que pude executar e em que tive oportunidade de colaborar. Estas contribuíram para a minha percepção das atividades fundamentais de uma farmácia, assim como para o meu conhecimento no que respeita a gestão desta.

O meu estágio na FSJ pode ser dividido fundamentalmente em duas fases. Inicialmente tive oportunidade de executar e colaborar em tarefas de *backoffice* como a conferência de receituário, arrumação de produtos, gestão de stocks e encomendas, e preparação de medicamentos manipulados. Posteriormente, e de forma gradual passei, então, para o atendimento ao público. O facto de ter executado tarefas de *backoffice*, numa fase inicial, foi benéfica porque foi possível familiarizar-me com os produtos existentes no mercado, com os seus nomes comerciais, assim como com certas particularidades da farmácia tais como o local de arrumação dos produtos ou estratégias de preço.

A conferência de receituário foi, assim, das primeiras atividades que tive oportunidade de executar. Esta consiste em verificar se receitas manuais são válidas de acordo com as regras estabelecidas pelos organismos que comparticipam os produtos farmacêuticos prescritos, ver *Anexo I – Receita Manual*. Através do Despacho n.º 2935-B/2016 de 24 de fevereiro, a receita sem papel adquiriu, no entanto, carácter obrigatório para as entidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS) [1]. Anteriormente a Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho [2] tinha apenas regulado a prescrição, dispensa e faturação destas receitas. Este sistema é mais cómodo uma vez que permite levantar todos os produtos prescritos na farmácia, ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes em diferentes farmácias e em datas diferentes. Do mesmo modo, este modelo melhorou o processo de atendimento ao público ao diminuir a probabilidade de erros na dispensa dos medicamentos dos quais é possível mencionar, por exemplo, a troca de medicação, o aviamento de receitas inválidas, a troca de planos de comparticipação, entre outros. Para além disso, outras vantagens deste modelo incluem a poupança no papel e a monitorização de certos fármacos mais eficiente, como é o caso dos psicotrópicos. Apesar desta alteração reduzir o número de prescrições manuais, existiam ainda bastantes receitas para verificar. Ao realizar a conferência pude consolidar conhecimentos relativamente às regras de prescrição de receitas, aos planos de comparticipação, aos seus requisitos legais, e outros. Para além disso pude também aprender sobre quais os procedimentos a executar no momento de atendimento ao público quando é apresentado determinado tipo de receita e determinado plano de comparticipação. Com esta

atividade fui também capaz de desenvolver a capacidade de deteção de possíveis erros na receita no atendimento ao público. [3]

Outra atividade que me foi dada no início do estágio foi a arrumação de produtos. Apesar de maior parte destes ser arrumado de forma automática dentro do robot, alguns produtos, nomeadamente os que são conservados a temperatura mais baixas, produtos de origem natural ou dispositivos médicos, eram arrumados em lugares específicos da farmácia. Uma vez que a estabilidade de produto depende da sua condição de conservação, alguns tinham prioridade de arrumação como é o caso dos produtos refrigerados, pelo que esta tarefa é bastante importante [4]. A aprendizagem da estrutura interna da farmácia que veio com esta tarefa também se revelou importante na redução de tempo de espera de utentes em posteriores atendimentos.

Tal como mencionado anteriormente, a FSJ possui uma grande quantidade de produtos em stock de modo a conseguir satisfazer a procura. A gestão do stock destes produtos, assim como das encomendas são atividades realizadas por vários colaboradores. Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar atividades relacionadas com esta gestão como, por exemplo, a contagem física de medicamentos, a realização de encomendas e a entrada de produtos no stock. A gestão de encomendas revelou-se particularmente útil pois permitiu adquirir uma melhor compreensão do sistema de distribuição farmacêutica nacional assim como permitiu adquirir conhecimento relativamente às condições comerciais de alguns fornecedores. Para além disso, uma vez que tive também oportunidade de realizar encomendas diretamente ao fabricante, obtive experiência neste aspecto ao observar como se estabelecem as relações comerciais entre a farmácia e estes fabricantes.

No que respeita à preparação de medicamentos manipulados, apesar da indústria farmacêutica ter evoluído bastante ao longo dos tempos, existindo atualmente uma panóplia de diferentes moléculas e formulações com indicação para variadas condições, existem ainda algumas necessidades que não são correspondidas por estes medicamentos no mercado. Frequentemente estas necessidade resultam da inexistência de um determinado produto ou determinada dosagem no mercado. Assim, a FSJ possui ainda alguma procura de medicamentos manipulados por parte dos utentes. Algumas disposições legais têm de ser cumpridas na preparação destes medicamentos relativamente à documentação, instalações e equipamentos, matérias-primas e outras [5]. Durante o estágio tive a oportunidade de observar e de colaborar na preparação de medicamentos manipulados, ver *Anexo 2 – Ficha de Preparação de Manipulado*.

Por fim, todas as atividades mencionadas anteriormente culminaram no atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico. Uma vez que dos principais objetivos da farmácia

são a prestação de cuidados de saúde à população, esta atividade figura-se como definidora do papel do farmacêutico na farmácia comunitária. É necessário compreender bem as necessidades dos utentes para que se possa aconselhar e tomar as decisões correctas em relação à saúde destes. Apesar de ser bastante intimidante numa fase inicial, a equipa da FSJ sempre motivou os estagiários a atender, facto que considero um ponto forte pois é nesta atividade que melhor se consolidam e interligam os conhecimentos que são passados ao longo do curso de MICF no que respeita à posologia, efeitos adversos, advertências e precauções especiais dos medicamentos.

iv. Dermocosmética

A FSJ possui uma ampla variedade de produtos dermocosméticos. Esta variedade de produtos, juntamente com o investimento na especialização de elementos da equipa técnica nesta área, faz da FSJ uma referência no aconselhamento dermocosmético. A área da dermocosmética está em expansão na perspectiva da farmácia comunitária, facto que foi visível, ao longo do estágio, pela entrada de um grande número de novos produtos no mercado e de várias marcas, pelo que é importante que as farmácias e os farmacêuticos tenham competências nesta área. Atualmente existe uma grande variedade de produtos, cada um deles desenvolvido tendo em conta determinada patologia ou preocupação cosmética, que, aliado com a variabilidade nos preços, abrange vários tipos de utentes tendo por isso um público-alvo bastante amplo.

Assim, é de grande importância ter a capacidade de saber aconselhar correctamente produtos dermocosméticos adequados a cada necessidade. A qualidade do aconselhamento dermocosmético na FSJ é reconhecido pelos utentes uma vez que existem vários que se dirigem à farmácia procurando apenas estes produtos e se encontram fidelizados devido a estes conselhos.

Considero o foco da FSJ na dermocosmética um ponto forte do meu estágio pois me permitiu adquirir conhecimentos acerca da temática, nomeadamente acerca dos produtos, das patologias e das preocupações cosméticas mais frequentes. Apesar de ter sido bastante desafiante numa fase inicial, uma vez que não possuía conhecimento acerca da grande quantidade de produtos existentes no mercado, posteriormente através de formações providenciadas pelas marcas e do apoio dado pelos colaboradores especializados tive oportunidade de aprofundar e consolidar alguns conhecimentos.

v. Formações frequentes

Ao longo do estágio houve um grande número de formações que tive oportunidade de frequentar. Para além das formações externas que frequentemente eram patrocinadas por marcas cosméticas existiu também um grande número de formações na própria farmácia sobre medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos e produtos cosméticos.

Este foi um ponto forte do meu estágio pois foi possível adquirir conhecimentos tanto sobre produtos que estavam já no mercado assim como sobre produtos que iriam ser introduzidos brevemente. Apesar de considerar que as informações veiculadas nas formações não foram completamente imparciais, tendo tido sempre o cuidado de avaliar estas criticamente, foi notório que estas me deram confiança para prestar um aconselhamento com mais qualidade.

vi. Tecnologia

A FSJ sempre apostou bastante na tecnologia de forma a melhorar a eficiência e assim conseguir prestar melhores cuidados de saúde à sociedade. Comprovando esta afirmação está o facto da FSJ ter sido das primeiras em Portugal a instalar um robot de arrumação e dispensa de medicamentos nas suas instalações. Este, que se encontra atualmente ainda em funcionamento, constitui uma grande vantagem na dinâmica de funcionamento da farmácia, uma vez permite poupar tempo na arrumação de produtos que é feita de forma automática e segundo a regra do “*first-expire, first-out*”; realizar a gestão de produtos de maneira mais eficiente, uma vez que o software permite a consulta de informações dos produtos que armazena, como os prazos de validade, quantidade em stock, entre outras; agilizar o atendimento ao público evitando a etapa da recolha do medicamento e, por isso, existindo mais tempo para aconselhamento farmacêutico; e minimizar a probabilidade de troca de medicamento na dispensa [6].

Atualmente para além do robot, a FSJ tem também integrado na sua estrutura um sistema de cashguard. Este sistema é bastante útil, tendo também bastante impacto no funcionamento da farmácia, uma vez que é uma ferramenta importante na gestão e controlo de caixa. Algumas das suas funções incluem o armazenamento do dinheiro proveniente das transações comerciais que se estabelecem na farmácia e registo das informações acerca dessa transação, nomeadamente a que horas foi feita e o operador que a fez. Ao fazer o troco automaticamente, também permite agilizar o atendimento ao público [7].

A existência destes instrumentos tecnológicos foi um ponto forte do estágio pois permitiu a poupança tempo e simplificação de certas atividades traduzindo-se, assim, em maior eficiência na execução destas. Também o aumento da automação no atendimento ao público, sem prejuízo da comunicação pessoal e aconselhamento farmacêutico, permitiu um maior contacto com o utente e com isso um atendimento com mais qualidade.

vii. Presença de outro estagiário

A FSJ recebe habitualmente um grande número de estagiários. No entanto, este ano apenas dois estagiários estiveram presentes na farmácia durante o mesmo período. Na minha perspectiva a diminuição do número de estagiários foi vantajoso pois permitiu a execução de um grande número de atividades na farmácia de forma mais independente, assim como uma aprendizagem mais apoiada. Houve também bastante inter-ajuda com partilha de conhecimentos e experiências que considero valiosas para a minha formação.

B. PONTOS FRACOS

i. Conhecimento limitado em determinadas áreas

O MICF está estruturado de forma a dar uma formação abrangente e diversificada na área da saúde, especializando os alunos no medicamento. No entanto, ao longo do estágio, senti algumas dificuldades no aconselhamento farmacêutico em determinadas áreas, particularmente em assuntos relacionados com veterinária, dermocosmética, dispositivos médicos e dietética. Apesar de existirem unidades curriculares no MICF que abordam estas áreas, após o contacto com a vertente prática, é visível que estas deveriam ser melhor adaptadas à realidade sentida no exercício da profissão na farmácia comunitária. Para além disso, no caso dos dispositivos médicos, considero que a unidade curricular que aborda esta área deveria ser de âmbito obrigatório.

Apesar da equipa da FSJ ter prestado apoio sempre que não tinha confiança para dar aconselhamento sobre qualquer um destes temas, considero que o plano curricular deveria valorizar estas temáticas e redefinir como estas são leccionadas para melhor munir os estudantes com competências para aconselhar com qualidade nestes assuntos.

ii. Serviços farmacêuticos

A FSJ oferece uma série de serviços dos quais se pode mencionar a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, consultas de podologia e nutrição, administração de vacinas e injetáveis, consultas de acompanhamento farmacoterapêutico, entre outras. Sendo que algumas destas são executadas por profissionais especializados, como é o caso das consultas de podologia e nutrição, outras fazem parte do leque de atividade que podem ser executadas pelo farmacêutico [8].

No meu caso, no entanto, por estar frequentemente a executar outras tarefas que não podiam ser interrompidas, assim como, por não ter existido grande procura destes serviços por parte dos utentes durante o meu período de estágio, faltou-me oportunidade para colaborar na prestação desses serviços. Tendo em conta a evolução das farmácias, assumindo-se estas como estabelecimentos de saúde cada vez mais completos e executando atividades cada vez mais variadas, é expectável que os serviços farmacêuticos venham cada vez mais a ser uma constante na atividade diária da farmácia comunitária, pelo que é importante o farmacêutico ter competência para conseguir prestar estes serviços com qualidade. Assim, um ponto fraco do meu estágio deveu-se ao pouco contacto que tive com estes serviços, não tendo conseguido obter muitos conhecimentos e experiência na prestação destes.

iii. Adoção de filosofias organizacionais

Ao longo do estágio, foi perceptível que não existe nenhuma filosofia organizacional implementada na farmácia. Dentro destas é possível mencionar, por exemplo, a filosofia Kaizen que assenta na melhoria contínua de forma a aumentar a rentabilidade [9]. Apesar da FSJ ter implementado e praticado esta filosofia em anos anteriores, atualmente esta já não era uma preocupação da equipa técnica. Tal foi notório pela ausência de metodologias standardizadas para tarefas como receção de encomendas, arrumação de produtos ou atendimento; pela ausência de espaços definidos para cada atividade; pela ausência de reuniões para definição de objetivos; entre outras.

Atualmente é bastante comum em organizações, sejam elas no âmbito da farmácia comunitária, indústria farmacêutica, ou outra, a aplicação destas filosofias na sua estrutura e processos. Assim, este foi um ponto fraco do meu estágio pois considero que teria sido importante para a minha formação ter contactado com o modo de funcionamento e com os fundamentos destas filosofias organizacionais na prática.

C. OPORTUNIDADES

i. Cartão Saúde

O Cartão Saúde é um cartão de fidelização promovido pela Farminveste - Investimentos, Participações e Gestão, S.A. Com este é possível acumular pontos pela compra de produtos ou serviços na farmácia que podem, posteriormente, ser rebatidos em produtos, serviços ou descontos financeiros [10]. Este é, assim, um sistema bastante atrativos para os utentes das farmácias uma vez que estes podem usufruir destes benefícios nas farmácias aderentes. Destaco assim o Cartão Saúde como uma oportunidade pois é um serviço opcional que acrescenta valor à farmácia, sendo que as farmácias que não são aderentes têm desvantagem relativamente às aderentes no que respeita à fidelização de utentes que possuem o cartão. Apesar de existirem algumas contrapartidas económicas para a farmácia aderente, foi possível observar, ao longo do estágio, que um grande número de utentes dá relevância ao Cartão Saúde, sendo este uma ferramenta de fidelização importante.

ii. Campanhas promocionais

As campanhas promocionais ocorrem periodicamente e são promovidas pelas próprias marcas com o objetivo de aumentar as vendas dos seus produtos. Estas campanhas são desenvolvidas tendo em conta fatores como a sazonalidade dos produtos ou estratégia de marketing das marcas e consistem, frequentemente, na oferta de produtos ou na aplicação de descontos financeiros. Uma vez que estas campanhas são promovidas pelas marcas, grande parte dos custos associados à campanha, seja resultante dos produtos oferecidos ou dos descontos financeiros, é suportado por estas. Apesar de existir um limite mínimo de aquisição de produtos promocionais, normalmente a adesão a estas campanhas resulta em benefícios para a farmácia, uma vez que permite que os utentes possam usufruir de descontos sem envolver grandes custos. Para além disso, é bastante comum os produtos abrangidos pela promoção serem acompanhados por materiais promocionais que, por sua vez, aumentam a animação da farmácia.

As campanhas promocionais são assim uma oportunidade para as farmácias aderentes uma vez que estas resultam numa série de benefícios no que respeita à variável de interação com o doente.

D. AMEAÇAS

i. Competição de parafarmácias

Com a liberalização do mercado em 2005, passou a ser possível a comercialização de MNSRM fora das farmácias [11]. Uma vez que este Decreto de Lei não exige que a supervisão da venda destes medicamentos seja feita pelo farmacêutico, algumas preocupações relacionadas com a saúde pública são levantadas, particularmente em relação ao uso racional do medicamento. Sendo o farmacêutico o especialista, por excelência, na área do medicamento, os conselhos de utilização destes, assim como a sua supervisão de venda deveria ser sempre de sua responsabilidade. Do mesmo modo, a correta avaliação e aconselhamento perante cada caso de saúde também não é garantida. A estas preocupações acrescenta-se também a banalização dos MNSRM na perspectiva da sociedade e a percepção de que estes são invariavelmente seguros, o que nem sempre corresponde à verdade uma vez que cada caso clínico é único.

Para além disso, as parafarmácias, usualmente, fazem parte da estrutura de grandes empresas de retalho, que por isso têm maior capital financeiro. Esta é uma ameaça para a estabilidade financeira das farmácias uma vez que estas grandes empresas têm o poder de comprar produtos em maiores quantidades e, por isso, têm a capacidade de baixar os preços destes, sem prejuízo da sua sustentabilidade. Como resultado, estes estabelecimentos competem economicamente com as farmácias, ameaçando, assim, a sua estabilidade financeira.

As parafarmácias são, assim, uma ameaça para as farmácias pelos motivos apresentados anteriormente. Também neste aspecto a ação do farmacêutico é preponderante pois a qualidade dos serviços que este presta na farmácia é determinante para a preferência dos utentes para a farmácia em detrimento das parafarmácias.

ii. Dificuldades económicas

Ao longo do meu estágio na FSJ, algo que foi bastante notório e que influencia, sem dúvida, a prestação de cuidados de saúde no contexto da farmácia comunitária consiste nas dificuldades económicas ainda sentidas por alguma parte da população. Estas dificuldades, que muitas vezes ultrapassam o domínio do farmacêutico, atingem principalmente a população mais idosa que, normalmente, é dos segmentos da sociedade que mais necessita destes cuidados. Estas dificuldades económicas não são apenas uma ameaça à estabilidade financeira da farmácia mas são também relevantes na perspectiva de prestação de cuidados de saúde pois há casos

em que doentes fazem escolha de certos medicamentos em detrimento de outros ou optam mesmo por não aderir à terapêutica pelo fator financeiro.

Apesar de algumas medidas terem sido tomadas pelos órgãos legislativos nos últimos anos na tentativa de promover o uso de medicamentos genéricos, e com isto diminuir os encargos financeiros para a população, por exemplo, ao aprovar a Lei nº 11/2012 de 8 de Março [12], onde passa a ser obrigatório a prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI), dando possibilidade de os utentes poderem optar pelo medicamento genérico ou pelo de marca, existe ainda desconfiança no que toca à eficácia e segurança dos medicamentos genéricos. Faz, assim, parte do papel do farmacêutico sensibilizar a população neste assunto transmitindo informações com base nas evidências e demonstrando confiança nestes medicamentos.

iii. Medicamentos e dispositivos médicos esgotados

Ao longo do meu estágio, um fator externo à FSJ que levou a insatisfação por parte dos utentes foi o facto de alguns produtos estarem esgotados nos fabricantes. Apesar da FSJ ter um elevado número de produtos em stock, e conseguir responder à procura por parte do mercado na maior parte das vezes, durante o período de estágio, a procura de produtos que se encontravam esgotados, como, por exemplo, o Freestyle Libre®, um sistema de monitorização da glicose [13], foi uma situação que ocorreu frequentemente.

Considero este factor uma ameaça pois este leva ao descontentamento por parte dos utentes, resultando eventualmente na perda destes. Para além disso, a impossibilidade de obter produtos de saúde que são importantes para a terapêutica de utentes prejudica imenso a prestação de cuidados de saúde. Uma vez que a resolução deste problema, quando ocorre, não depende das farmácias mas sim de fatores externos relacionados com fornecedores, fabricantes ou outros, é importante saber como lidar com a situação, por exemplo, ao apresentar alternativas terapêuticas que sejam adequadas, quando isso é possível.

3. Casos Clínicos

CASO A

Uma senhora, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à FSJ queixando-se de congestão nasal, rinorreia e espirros frequentes. Ao longo do atendimento fui colocando questões acerca do caso, tendo percebido que a situação afetava a utente frequentemente na Primavera e que já tinha tomado fexofenadina, um anti-histamínico oral indicado no alívio de sintomas associados à rinite alérgica sazonal [14], na tentativa de controlar os sintomas sem os efeitos desejados, pelo que a utente desejava algo que fosse mais eficaz e que evitasse que a sintomatologia perturbasse as suas atividades diárias. Aproveitei também para questionar se a utente tinha algum problema ao nível do sistema respiratório, tendo sido dada resposta negativa. Por estas informações e ao reparar que esta possuía também sintomatologia a nível ocular, cheguei à conclusão que este caso era típico de rinite alérgica sazonal.

O aconselhamento neste caso foi:

- Evitar, da melhor maneira possível, fontes de alérgenos com comportamentos como fechar as janelas de casa para evitar a entrada destes, proteger os olhos com óculos ou óculos de sol no exterior e lavar as mãos após contacto com animais de estimação.

- Iniciar o tratamento com um corticosteroide nasal sendo este mais eficaz que o anti-histamínico oral [15]. Neste caso, foi aconselhada a fluticasona administrando duas pulverizações em cada narina uma vez por dia enquanto a sintomatologia se mantivesse e alterando para uma aplicação por dia em cada narina quando estes estivessem controlados, alertando que poderia demorar cerca de 3 a 4 dias até isto acontecer [16].

De acordo com as recomendações da American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation [15], o aconselhamento foi adequado.

CASO B

Um jovem com cerca de 20 anos dirigiu-se à FSJ à procura de uma solução para o acne retencional. Este apresentava uma pele oleosa, com poros dilatados, brilho na zona T, e bastantes imperfeições retencionais, como pontos negros. Este procurava algum produto que ajudasse a reduzir o número destes pontos negros assim como disfarçar o excesso de brilho na face.

Ao ser questionado se fazia usualmente a limpeza facial e se já usava algum produto cosmético com o intuito de diminuir o acne retencional o jovem respondeu negativamente a ambas as questões. Aproveitei também para questionar se este tinha alguma preferência pela marca ao que o jovem respondeu que não.

Tendo atenção às características da pele do jovem e das suas necessidades, o aconselhamento neste caso foi:

- Fazer a limpeza e hidratação da pele diariamente. Expliquei que esta etapa era fundamental pois tinha como função eliminar excesso de sebo e impurezas da pele evitando assim que estas permanecessem nos poros. Além disso, referi que deste modo a absorção de produtos cosméticos aplicados posteriormente era facilitada. Neste caso, aproveitando uma campanha promocional ativa na FSJ no momento do atendimento, sugeri aplicação diária no final do dia de um produto da linha Sébium da marca Bioderma, H2O Água Micelar, indicado para peles oleosas e de tendência acneica [17].

- Aplicar um produto que tivesse como ações regular o brilho da face e limpar os poros. Acabei por sugerir aplicação diária de um produto da linha Hyséac da Uriage, o Hyséac-K18 que por possuir α -hidroxiácidos e extracto de licorice, entre outros constituintes tem a ação desejada. Por conter estes constituintes alertei para evitar o contorno dos olhos uma vez que esta zona possui uma pele mais fina e sensível [18].

Posteriormente acabei por referenciar alguns cuidados complementares, nomeadamente a aplicação de máscaras esfoliantes com o objetivo de eliminar células mortas e assim afinar o grão da pele, ao que o jovem se mostrou algo reticente. Aproveitei assim para alertar para a importância da adesão à terapêutica uma vez que o jovem nunca tinha feito nenhum tratamento cosmético, mencionando que o demoraria algum tempo até resultados serem visíveis.

4. Considerações Finais

O estágio na FSJ foi extremamente valioso na medida em que foi possível colocar em prática os conhecimentos adquiridos durante o curso MICF, tendo sido também uma oportunidade, não só para consolidar estes, mas também para adquirir novos que certamente serão úteis na minha vida profissional, seja ela na farmácia comunitária, ou noutra vertente relacionada com o medicamento. Para além disso, todas as experiências e relações estabelecidas contribuiu certamente para a minha formação não só a nível profissional mas também a nível pessoal.

Este estágio permitiu também perceber a relevância do papel do farmacêutico na sociedade e no contexto de prestador de cuidados de saúde. A farmácia, por ser um centro muito próximo da sociedade, é dos primeiros estabelecimentos de saúde à qual a população geral recorre, o que permite estabelecer uma relação de maior proximidade entre o farmacêutico e o utente. A facilidade de contacto com o farmacêutico é sem dúvida um ponto forte da acção destes e que deve ser primada por manter. Tal proximidade é também benéfica no sentido em que é possível sensibilizar melhor a população para assuntos relacionados com a sua saúde, seja do uso racional de medicamentos, da importância de estilos de vida saudáveis, e outros. A intervenção do farmacêutico não envolve, assim, apenas questões relacionadas com o medicamento, sendo este um elemento fulcral na promoção da saúde pública.

Para finalizar, devo mencionar que outra aprendizagem que me marcou foi que não só importa o que fazemos mas também com quem o fazemos. Assim, aproveito para deixar uma palavra de agradecimento à equipa da FSJ e em particular ao Dr. Paulo Monteiro pela confiança depositada em mim, pela partilha de conhecimentos e pelos valores transmitidos. Sem dúvida que tudo isto irá marcar a minha forma de exercer a profissão e o meu carácter.

Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - GABINETE DO SECRETÁRIO DE ESTADO DA SAÚDE - Despacho n.º 2935-B/2016 de 24 de fevereiro. Diário da República, 1º Suplemento, Série II. n.º 39/2016 (2016/02/25) p. 6702-(6702) a 6702-(6703). Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/73726006>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, Série I. n.º 144/2015 (2015/07/27) p. 5037-5043. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/224/2015/07/27/p/dre/pt/html>
3. INFARMED; ACSS - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [Acedido a: 20/08/2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
4. INFARMED - Conservação dos medicamentos em caso de onda de calor. [Acedido a: 20/08/2018]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/prescricao-e-dispensa/medicamentos_e_calor/conservacao_medicamentos_calor
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho. Diário da República, Série I-B. n.º 129/2004 (2004/06/02) p. 3441-3445. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
6. ROWA TECHNOLOGIES - Rowa Technologies. Pharmacy robots and digital solutions. | Rowa. [Acedido a: 20/08/2018]. Disponível em: <https://rowa.de/en/pharmacist>
7. CASHGUARD PORTUGAL - www.cashguard.pt. [Acedido a: 20/08/2018]. Disponível em: <http://www.cashguard.pt/>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 97/2018 de 9 de Abril. Diário da República, Série I. n.º 69/2018 (2018/04/09) p. 1556-1557. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/97/2018/04/09/p/dre/pt/html>
9. KAIZEN INSTITUTE - Kaizen Institute Portugal Página Principal. [Acedido a: 20/08/2018]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/home.html>
10. FARMINVESTE - INVESTIMENTOS PARTICIPAÇÕES E GESTÃO - Condições Gerais | Farmácias Portuguesas. [Acedido a: 21/08/2018]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/condicoes-gerais>

11. **MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto.** Diário da República, Série I-A. n.º 156/2005 (2005/08/16) p. 4763-4765. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/134/2005/08/16/p/dre/pt/html>
12. **ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - Lei n.º 11/2012 de 8 de março.** Diário da República, Série I. n.º 49/2012 (2012/03/08) p. 978-979. Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/lei/11/2012/03/08/p/dre/pt/html>
13. **ABBOTT - FreeStyle Libre.** [Acedido a: 22/08/2018]. Disponível em: <https://www.freestylelibre.pt/>
14. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Telfast 120.** [Acedido a: 19/08/2018]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8350&tipo_doc=rcm
15. **SEIDMAN, M. D.; GURGEL, R. K.; LIN, S. Y.; SCHWARTZ, S. R.; BAROODY, F. M.; BONNER, J. R.; DAWSON, D. E.; DYKEWICZ, M. S.; HACKELL, J. M.; HAN, J. K.; ISHMAN, S. L.; KROUSE, H. J.; MALEKZADEH, S.; MIMS, J. W.; OMOLE, F. S.; REDDY, W. D.; WALLACE, D. V.; WALSH, S. A.; WARREN, B. E.; WILSON, M. N.; NNACHETA, L. C.; GUIDELINE OTOLARYNGOLOGY DEVELOPMENT GROUP, A.-H. - Clinical practice guideline: Allergic rhinitis.** Otolaryngology - Head and Neck Surgery. Vol. 152, n.º 1 Suppl (2015). ISSN: 1097-6817 p. S1-43. doi: 10.1177/0194599814561600
16. **INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Flonaze.** [Acedido a: 19/08/2018]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=585021&tipo_doc=rcm
17. **BIODERMA - Bioderma Portugal | H2O Água Micelar.** [Acedido a: 19/08/2018]. Disponível em: <https://www.bioderma.pt/produtos/sebium/h2o-agua-micelar>
18. **URIAGE - Hyséac K18 Deep Pore-Cleansing Care - Skincare - Uriage.** [Acedido a: 19/08/2018]. Disponível em: <https://www.uriage.com/MY/en/products/hyseac-k18>

Parte 3

Monografia



NON-BIOLOGICAL COMPLEX DRUGS: MARKET AND REGULATORY FRAMEWORK



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Abbreviations

AA – Amino Acids
ABC – Accelerated Blood Clearance
ANDA – Abbreviated New Drug Application
APC - Antigen-Presenting Cells
API – Active Pharmaceutical Ingredient
CARPA - Complement Activation-Related Pseudoallergy
CMC – Critical Micellar Concentration
EMA – European Medicines Agency
EPR – Enhanced Permeability and Retention effect
FDA – U.S. Food and Drug Administration
GA – Glatiramer Acetate
HPH – High-Pressure Homogenizer
IS – Iron Sucrose
ISS – Iron Sucrose Similar
IV – Intravenous
IVR – *In vitro* Release
LAI – Long Acting Injectables
LMWH – Low Molecular Weight Heparin
NBCD – Non-Biological Complex Drug
NCL – Nanotechnology Characterization Laboratory
MS – Multiple Sclerosis
MPS – Monocyte Phagocytic System
MW – Molecular Weight
PDI – Polydispersity Index
QbD – Quality by Design
RES - Reticuloendothelial System
RRMS – Relapse-Remitting Multiple Sclerosis
USA - United States of America
WBM – Wet Ball Milling
WHO – World Health Organization

I. Introduction

Since the beginning of times, humans have tried to exploit and learn how to manipulate the chemicals present in the environment to use them as medicines. While initially the compounds used in these medicines were of natural origin, over the past 150 years, other disciplines contributing to the process of drug invention flourished, namely synthetic organic chemistry. The resulting collaboration of chemistry with pharmacology and clinical medicine has been very important for public health, which together with adequate nutrition and vaccinations, resulted in prolongation and improvement of quality of life, especially visible in the 20th century [1].

It was in 1965, due to increasingly regulatory demands, that the first medicine related regulation was approved in Europe, stating that medicines must necessarily be approved to be marketed [2]. This first regulation laid the ground for the foundation of European Medicines Agency (EMA) and the upcoming laws that are part of the actual regulatory landscape in Europe. The process for approval of medicines was later published in the Directive 2001/83/EC, which allowed for harmonization of the procedures between member states [3].

In the 1980s, innovative technologies, such as recombinant DNA, enabled the synthesis of proteins by several organisms (bacteria, yeast, etc) and allowed for the introduction of these in therapeutics in a market dominated by small, low molecular weight, chemical synthesized molecules. Before this technology, protein therapeutics were uncommon and were restricted to a few naturally occurring hormones such as insulin, which had associated safety problems, like antibodies against human proteins [1]. EMA was the first agency [4] that recognized the need, in the directive 2001/83/EC [3], for a distinction between the ‘small, low molecular weight drugs’ and ‘biological drugs’ formally defining biological medicinal products: “A biological medicinal product is a product, the active substance of which is a biological substance. A biological substance is a substance that is produced by or extracted from a biological source and that needs for its characterisation and the determination of its quality a combination of physicochemical-biological testing, together with the production process and its control.” In addition to this, EMA has also pioneered regulation for the approval of biosimilars [5], whereas the U.S. Food and Drug Administration (FDA) only introduced policy regarding these in 2009 with the Biologics Price Competition and Innovation, BPCI act. 2009 [6]. Accentuating the difference between the two agencies, since 2006, year of the first approval of a biosimilar in Europe, 39 additional biosimilar applications have been approved by EMA comparing to only 9 by the FDA [7].

Contrastingly, though EMA has had a proactive role with the recognition of biologics and their similars, the scenario concerning Non-Biological Complex Drugs (NBCDs) is somewhat different. This group of medicines have only emerged recently and will be the focus of this review. The term “non-biological complex drugs” was first introduced in a 2009 workshop that took place in Leiden, Netherlands [8] where existing issues and potential hurdles regarding the evaluation of follow-on drugs, at the time considered complex, such as low-molecular-weight heparin, liposomal products, glatiramoids and others, were discussed [9]. Although the main regulatory bodies have not yet formally recognized and defined NBCDs [10], it’s consensual in the literature that their key attributes include, in addition to not being a biological product, not being a homo-molecular structure but a multitude of closely related structures that can’t be isolated, where the entire complex is the active pharmaceutical ingredient and where its proprieties cannot be fully characterized using the analytical tools and methods currently available. It is also recognized that these proprieties, that influence the *in vivo* performance of the drug, are notably dependent on the manufacturing process [11, 12]. During the last years, the number of products that have been proposed to be classified as NBCDs have been increasing, however, currently, the most discussed product families include liposomes, polymeric micelles, glatiramoids, iron-carbohydrate complexes and nanocrystals [13].

Taking in consideration the key attributes of NBCDs and comparing their characteristics to small molecule drugs and biological drugs, see *Table 3*, it is possible to find more similarities between NBCDs and biological drugs. However, despite the similarities between biologics and NBCDs, there is no harmonized regulatory framework for these products, as opposed to biologics [10]. Acknowledging this fact, authors have proposed that to introduce NBCDs and its follow-on products in the market, the marketing authorization should be granted using a regulatory framework closer to those of biological drugs and its biosimilars, respectively, and not by the classic small molecule paradigm [8]. Even though regulatory agencies are gaining notion of the necessities of these medicines and their follow-on products, there is a lot to be done.

Table 3 - Characteristics of small molecule drugs compared to biologicals and NBCDs.
Adapted from [14, 15].

	Small Molecule Drugs	Biological Drugs	NBCDs
Size	<ul style="list-style-type: none"> - Small (single molecule) - Low molecular weight 	<ul style="list-style-type: none"> - Large (mixture of related molecules) - High molecular weight 	
Structure	<ul style="list-style-type: none"> - Simple, well-defined, independent of manufacturing process 	<ul style="list-style-type: none"> - Complex (heterogenous), defined by the exact manufacturing process 	
Modification	<ul style="list-style-type: none"> - Well-defined 	<ul style="list-style-type: none"> - Many options 	
Manufacturing	<ul style="list-style-type: none"> - Produced by chemical synthesis - Predictable chemical process - Identical copy can be made 	<ul style="list-style-type: none"> - Produced in the living cell - Difficult to control from starting material to final active pharmaceutical ingredient (API) - Impossible to ensure identical copy version 	<ul style="list-style-type: none"> -Produced by synthetic technologies, including nanotech
Characterization	<ul style="list-style-type: none"> - Easy to characterize completely 	<ul style="list-style-type: none"> - Cannot be characterized completely regarding their molecular composition and their heterogeneity 	
Stability	<ul style="list-style-type: none"> - Stable 	<ul style="list-style-type: none"> - Generally unstable, sensitive to external conditions 	
Immunogenicity	<ul style="list-style-type: none"> - Mostly non-immunogenic 	<ul style="list-style-type: none"> - Mostly immunogenic 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunogenicity varies
Copy Characteristics	<ul style="list-style-type: none"> - Identical copies can be made 	<ul style="list-style-type: none"> - Impossible to ensure identical copy versions 	

2. NBCD products

NBCDs consists of a heterogenous group of medicines that share common characteristics. The most discussed product families include liposomes, polymeric micelles, glatiramoids, iron-carbohydrate complexes and nanocrystals [13].

All these groups will be discussed with more detail in the sections presented below.

A. POLYMERIC MICELLES

Polymeric micelles are a group of nanomedicines that have been first proposed as drug carriers in 1984 [15]. These nanoparticles usually have about 20-50 nm of diameter and consist of amphiphilic copolymers that self-assemble into spherical micelles in water when its concentration reaches the critical micellar concentration (CMC) [14, 16]. These act as nanocarriers for APIs by physically encapsulating or chemically conjugating them with the core polymers, see *Figure 1*. Even though poorly water soluble molecules are the main entity that are loaded in these nanoparticles, other classes of molecules such as proteins, nucleotides, peptides can also be used [14]. These micelles act as advantageous drug carriers because they have a high drug-loading capacity and a unique *in vivo* behaviour and disposition characteristics

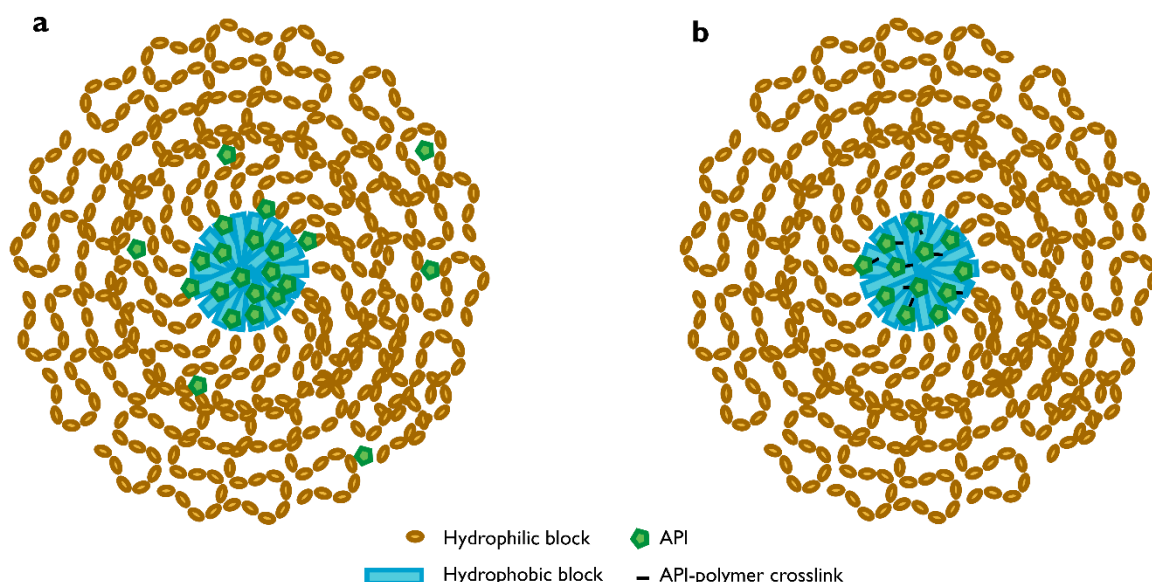


Figure 1 - Schematic representation of polymeric micelles: **a** physically assembled micelle with encapsulated API, **b** physically assembled micelle with cross-linked API. Adapted from [14].

[16-18]. For example, due to their size and surface properties, polymeric micelles can remain for prolonged time in circulation: particles that are in the 5-10 nm range are rapidly eliminated by the kidneys, whereas larger particles (>100 nm) have increased propensity to be cleared by the monocyte phagocytic system (MPS). The latter can also be avoided by increasing the PEG density at their surface. [14, 19-21]. Thus, since the size and composition of polymeric micelles allow them to evade most circulation clearing systems, these variables are responsible for the biological behaviour [22], and, consequently, their control is of high importance. Additionally, these drug carriers allow the control of the pharmacokinetic profile of the loaded APIs: many micelles are aimed to have a controlled release pattern triggered by several mechanisms including diffusion, ion exchange, chemical degradation, pH or ultrasound [14]. This results in avoidance of toxic peak levels and prolonged exposure, as well as possible accumulation in certain sites of the body due to the enhanced permeability and retention effect (EPR), which might be beneficial in certain conditions like cancer [14, 23]. Moreover, the surface properties of these particles can be modified with ligands in a way that the molecule is actively targeted to a specific location/tissue/cell/receptor [14]. Other advantageous characteristics include their solubilising efficiency and high loading capacity, even though it is dependent on the copolymer chosen: polymeric micelles have shown to increase the solubility of molecules in water by 1000-fold [14, 24, 25]. Another property of polymeric micelles that contrast with other alternatives that are used to develop chemical molecules of poor solubility is their safety. For example, paclitaxel and docetaxel (two anti-cancer agents) need to be solubilized in agents such as Cremophor®EL and Tween® 80 to be successfully formulated [26, 27], however safety concerns regarding these solubilizers have been raised when the medicine is administered parenterally, including hypersensitivity reactions and altered pharmacokinetic properties [28, 29], which are not observed using polymeric micelles. Summing up, polymeric micelles proved to have an array of advantageous characteristics, namely their safety, stability, high loading capacity and control over drug release rate and API's pharmacokinetic profile [14, 30, 31], which is the basis for the interest involving this class of medicines. Since these characteristics are highly dependent on the chosen polymer chemistry and on the manufacturing process, their classification as NBCDs is justified [14].

Currently, only one polymeric micelle of topical treatment has been approved in the United States of America (USA), Estrasorb® (estradiol), and others like Genexol-PM® (paclitaxel), which is the product that progressed more to market, had only been approved in South Korea reaching Phase III clinical trials in the US (via the generic regulatory pathway against Abraxane®) [32-34]. In 2012, polymeric micelles accounted only for 7% of all

nanotechnology-related applications, 73% of which were developed for intravenous administration [14].

Polymeric micelles are characterized by a core-shell structure that results from the arrangement of copolymers, having a hydrophilic portion that composes the shell and a hydrophobic portion that constitutes the core as the basic structure of the block copolymer [19]. The driving force for the self-assembly of these molecules is core segregation that results from a combination of intermolecular forces including hydrophobic interaction, electrostatic interaction, metal complexation and hydrogen bonding [22]. The amphiphilic block copolymer can be of several types such as a diblock (AB-type), a multiblock (ABA or ABC type) or more complex graft copolymer [14, 19], see *Figure 2*.

The hydrophilic portion of the block copolymer can be composed of various molecules, however, the PEG polymer, particularly in the molecular weight range of 1 to 15 kDa, is the most used and it's the gold standard in the field of polymeric micelles [23]. Advantages of this polymer include low cost, low immunogenicity, low toxicity and a positive regulatory status (several PEG-containing-pharmaceutical-products have been approved by

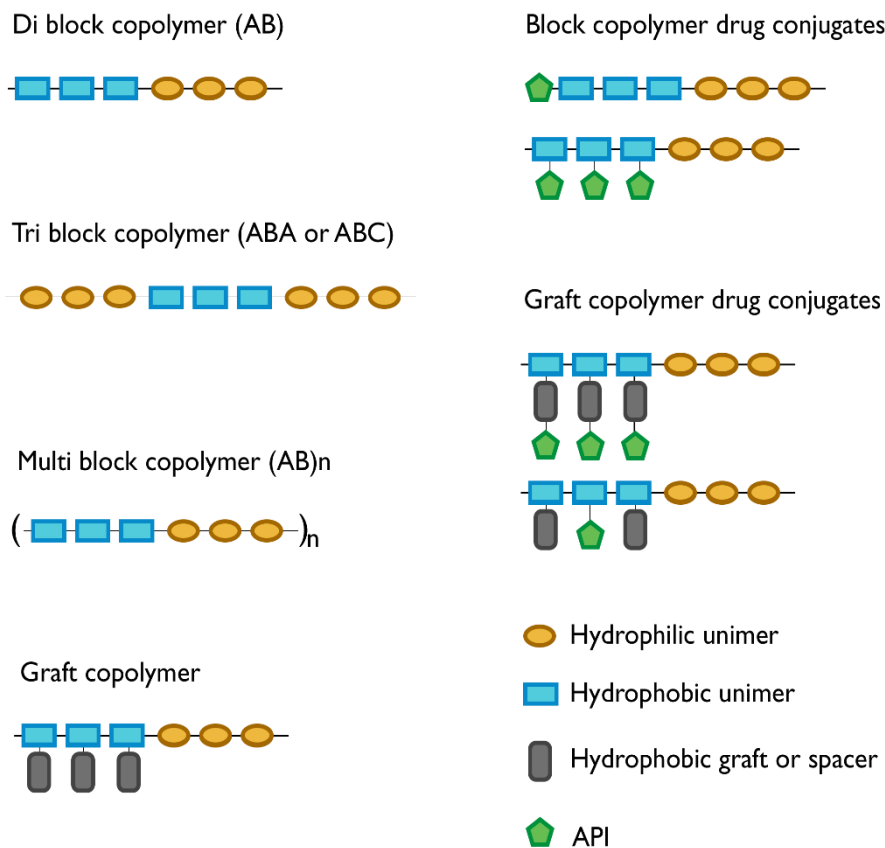


Figure 2 - Architecture of copolymers and polymer-drug conjugates. Adapted from [14].

FDA and EMA) [14, 23]. Its low immunogenicity and low toxicity are due to an effect known as the stealth effect, which consists in the ability to avoid protein adsorption and to be recognized by the immune system. Ultimately, these abilities are a result of PEG's high water solubility, large exclusion volume and high mobility [35, 36]. However, some concerns on PEG's safety have been raised, namely hypersensitivity reactions after its administration, non-biodegradability, degradation under stress, pharmacokinetic unexpected changes after repeated administration and toxicity of side-products, which led to the development of other alternatives such as poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) (PVP) or the biodegradable poly(glutamic acid) (PGA) [23]. Despite that, PEG continues to be the polymer of choice for this drug delivery system [37]. The resulting hydrophilic shell is responsible for the interaction with proteins and cell membranes and is the subject of conjugation with ligands [23].

The hydrophobic portion of the block polymer, however, has more variety in the polymers used than the hydrophilic portion. Several chemical categories are available, such as poly(amino acids) (PAA), poly(esters), poly(propylene oxide) (PPO) and more. The resulting copolymer is synthesized preferably by sequential polymerization. This hydrophobic portion has additional relevance because important micelle attributes, like micelle stability, drug release rate and drug loading efficiency are dependent on its characteristics [14]. For example, the CMC and stability of the micelle is more affected by variations on the length of the core polymer than by respective variations on the hydrophilic polymer [38]. The micelle stability and other properties, like the drug release rate, are, thus, dependent on several attributes of the hydrophobic portion, including the stereochemistry, the physical state of the core, or whether the API is crosslinked to this portion [39-41]. The compatibility between the drug to be encapsulated and the core polymer, which can be theoretically predicted, is also important since it is a key factor for drug loading efficiency [42].

As mentioned before, the characteristics of polymeric micelles are dependent on the manufacturing process. The basic process consists of 4 steps: (1) dissolution of the polymer in a solvent; (2) addition of water to induce micellization; (3) removal of the organic solvent and (4) purification through downstream processes [14]. Several encapsulating methods have been described. The most straightforward technique consists of direct dissolution [42, 43]. In this, the copolymer is dissolved directly in water and the API is added to the aqueous phase either at the same time as the polymer or after the preformation of polymeric micelles, under stirring [14, 42, 43]. This technique, though its simplicity and absence of organic solvents, is limited by the solubility in water of the polymers used and by the (often) low drug encapsulation efficiency, which is dependent on the interaction between the API and core block portion. Since the CMC is the driving force to micelle formation, the copolymer concentration is a

critical parameter of this process, together with API concentration and the ratio of API:copolymer [14]. Other methods include dialysis, oil-in-water emulsion, film hydration, co-solvent evaporation, freeze-drying, heating of aqueous polymer solution from below to above the critical micelle temperature and flash nanoprecipitation [14]. All these use organic solvents and, therefore, are more suitable for molecules that are not readily soluble in water. Micelle formation is dependent on the solvent removal process. For example, in the dialysis process the slow removal of the water-miscible organic phase and its substitution for water triggers micellization, whereas in the freeze-drying process these micelles are formed in the moment of reconstitution of the frozen particles with water [14, 43]. Regardless of the method chosen for API encapsulation and micelle formation, preparation of the formulation for its posterior administration is always necessary which often include purification (depending of the manufacturing method chosen) with techniques such as low- or high-speed centrifugation, ultrafiltration, dialysis, or other; sterilization; and osmolality and pH corrections which can be done by adding excipients [14].

In Europe, EMA has issued a specific ‘reflection paper’ for the development of block copolymer micelle medicinal products. In this, information regarding the pharmaceutical development, non-clinical and clinical studies is provided to guide the industry on the development of these formulations. Despite that, an early discussion with regulators is encouraged in the document. Regarding the manufacturing process, EMA highlights the importance of a detailed description of the synthetic process, including the extraction and purification processes, and acknowledges that slight changes in the block copolymer micelle products alters significantly the biological performance. In this document, the process of spontaneous micelle formation is addressed separately. In addition to that, EMA advises that testing of the product in the final stages is insufficient, recommending developing these products using a Quality by Design (QbD) approach. Proprieties that are considered crucial, such as the impurity profile and chemical structure are also mentioned in this ‘reflection paper’, together with the recommendation to provide additional information on the rate and *in vivo* location of the API release, as well as the rate of dissociation of the micelles [14, 44].

To control the pharmaceutical quality of polymeric micelles, control of raw materials, intermediates and final product must be employed. Raw materials are usually obtained commercially, and their quality is guaranteed by certificate of analysis (CoA) or by in-house tests, similar to those of conventional medicinal products. Generally, polymers used in the formulations are produced in-house and important quality aspects like their size, polydispersity and length are critical since they might affect the final product characteristics. Impurities should also be controlled and well understood. A series of test items have been proposed for the

characterization of the medicinal product. Which tests are necessary for this characterization depend on the product and should be decided case by case together with regulators. Examples of these, for the final product include assessment of size distribution, morphology, API content, encapsulation efficiency, loading capacity, *in vitro* release (IVR) and endotoxins. Some challenges regarding the characterization of these products exist, however, including the lack of consensus on the standard techniques to be used and the scarcity of such assays on the public domain. More recent protocols are being developed by initiatives, such as the Nanotechnology Characterization Laboratory (NCL), that try to address this knowledge gap [14].

B. LIPOSOMES

Liposomes are spherical vesicular structures of 20 nm to 30 μ m, that can be used as drug delivery systems. These are enclosed by, at least, one bilayer of molecules of (phospho)lipid nature, like phosphatidylcholines, phosphatidylglycerols and others, surrounding a centric aqueous phase [45, 46], and were first described in 1965 [47], see *Figure 3*. To form the liposome these molecules can be used alone or in combination (to render specific proprieties to the membrane). Other ligands can also be attached to the surface to modify its proprieties. Liposome's *in vivo* performance, and consequently their efficacy and safety profile, is highly dependent on the lipids chosen and the manufacturing process in a way that, minor changes in these, influence the characteristics of the final product, such as the charge, rigidity, stability, interaction with blood components and others [46].

While certain aspects of their biological behaviour are considered advantageous, others are challenges to overcome. Some include the EPR effect, opsonization, reticuloendothelial system (RES) clearance, accelerated blood clearance (ABC) phenomenon or complement activation-related pseudoallergy (CARPA) [48]. The EPR effect is observed in the vasculature of tissues and is a result of increased permeability due to deregulation of the angiogenesis process which is present, usually in tumour or inflammation sites [49]. As a result, liposomes extravasate through the enlarged fenestrations and accumulate by passive targeting [50]. Although this accumulation does not occur in all types of tumours and patient populations [51], this strategy has been used to achieve a higher quantity of API on the desired location [52]. The other effects are regarded as obstacles since they increase clearance of these nano-

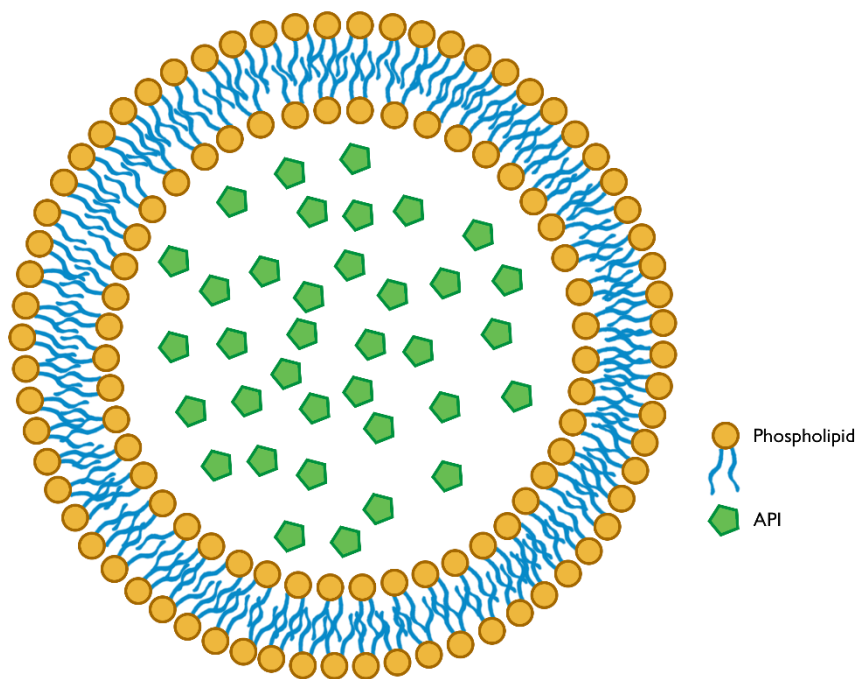


Figure 3 - Schematic representation of a liposome carrying a hydrophilic API. Adapted from [53].

particles or are responsible for hypersensitivity reactions [48]. For example, the RES is the main site of liposome accumulation after administration and include organs such as the liver and the spleen where macrophages clear these from circulation [54]. Uptake by this system is increased when the nanoparticles are opsonized [55], which occurs when plasma proteins are adsorbed to the surface of liposomes and depends on proprieties like the liposomes' size, lipid composition or surface charge [56]. To avoid this increased clearance, the surface can be modified by conjugating PEG polymers, transferring stealth proprieties of this polymer to the liposome (e.g. Doxil®) [46, 48] and achieving higher circulation times [57]. This approach is employed in formulations regarded as Long Acting Injectables (LAI), for example [58]. However, other problems, namely the ABC phenomenon, have emerged in response to this strategy. Even though it's not confirmed to occur in humans and the exact mechanism is not fully elucidated yet, this effect, that consists of increased clearance after consecutive injections of PEGylated liposomes [59], have been observed in a number of animals and deserves attention, particularly in the development of repeated-dose formulations [46]. Another limitation involving liposomes are the hypersensitivity reactions that seem to occur in up to 30% of patients in clinical trials [46]. Although most of these reactions were mild and transient, life-threatening cases have been reported [46]. These reactions, termed 'CARPA', are not exclusive of liposomes, occurring with nanomedicines like monoclonal antibodies, micellar

drugs, PEGylated proteins and others, and as the name suggests are a result of the complement activation [46]. Since formulation strategies to decrease the immunogenicity of liposomes can be employed, like methylation of the anionic charge of PEG-phospholipid conjugate [60], these design options should be considered in the development of these medicines [48].

Although a variety of small-scale manufacturing processes have been described [61], information on large-scale processes is scarce in the literature [46]. Regarding these, FDA has published a guidance document discussing a number of issues and providing the current thinking of this agency on the topic [62]. In this document, controls of the manufacturing process, controls of lipid components, relevant properties, product specifications, stability, labelling, clinical and non-clinical studies are also discussed. As for EMA, a 'reflection paper' has been published referring some topics with relevance to liposomal follow-on products [63]. Some of liposomes' physicochemical properties included in these documents, such as the size distribution or surface potential, are not easily measured and more than often require techniques that only became available in recent years [46]. The characterization of such properties are critical for the assessment of the product's biological behaviour because, for instance, regarding particle size distribution, the presence of aggregates/large particles have been associated with hypersensitivity reactions. A challenge inherent to the techniques employed to measure this attribute consists in the lack of sensibility to detect these large aggregates as the polydispersity index (PDI), that is usually reported, might not be enough to recognise their presence. As a result, alternative approaches to these techniques have been proposed alongside the combination of methods in order to collect more information on the liposome size distribution [46]. Other characterization assays that are especially relevant for the regulatory agencies include IVR and the assessment of free and liposome-associated drug [46].

Liposomes are a successful group of medicines that have around a dozen drugs approved in major markets like the USA and Europe with more on clinical trials. The first successful product approved in major markets was doxorubicin encapsulated in a nano delivery system based on a PEGylated liposome technology, under the name of Doxil® in the USA, and Caelyx® in Europe, in 1995 and 1996, respectively [64, 65], achieving in 2010 annual sales of around 500 million US dollars [66] before manufacturing flaws, that lead to its shortage [67, 68], forced FDA to issue a temporary permission to market Lipodox®, a generic version of this medicine [46]. Shortly after, FDA approved the follow-on product in the USA market through its generic regulatory pathway, however, EMA did not follow on the example and did not accept Lipodox®'s application [69]. Currently, apart from all the liposomal formulations in clinical trials, a myriad of liposomal products are available, having five principal indications:

cancer therapy (Doxil®/Caelyx®, DaunoXome®, Depocyt®, etc.); fungal infections (Abelcet®, Ambisome®, etc.); photo-dynamic therapy (Visudyne®); pain management (DepoDur®, Exparel®, etc.) and viral infections (Epaxal®, Inflexal®) [64]. The number of follow-on products approved in major markets, however, are much lower: Lipodox® was only approved in the USA and India and others, like Fosome® and Lambin Liposome®, follow-on products of Ambisome (a liposomal formulation containing amphotericin), only received approval in India [46].

C. GLATIRAMOIDS

Glatiramoids are medicinal products that contain, as the API, a copolymer mixture of four naturally occurring amino acids (AA): L-glutamic acid, L-alanine, L-lysine and L-tyrosine in a defined molecular ratio [70]. Copaxone®, the prototype, containing glatiramer acetate (GA), is the most intensively studied glatiramoid as it was the first glatiramoid to be developed, being discovered in the 1960s in the Weizmann Institute of Science in Rehovot, Israel [71]. Researchers found that this amino-acid copolymer had a protective effect against autoimmune encephalomyelitis [72], and, in the following decades, clinical trials started to be developed and performed which contributed to the increasing amount of knowledge on the drug [73, 74]. This culminated with its approval by FDA, in 1996, for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) [75], which was soon followed by approval on 22 other countries, including Canada, Israel, Australia, U.K. and others [76]. Whilst studies continued to be generated proving the safety and efficacy of the drug [77], Teva got the drug approved in the European market through the mutual recognition procedure using the U.K as the reference state [76]. In 2015, the year Copaxone®'s patent fell, the medicine was being used in a total of 57 countries worldwide with the indication to RRMS and clinically isolated syndrome at risk of developing multiple sclerosis [71], selling approximately 4 billion dollars per year [78], 76% alone from the USA market [79]. Trying to avoid financial losses, due to the patent loss and approval of follow-on products, Teva developed a long acting formulation, successfully transferring 85% of Copaxone® users to it, which prevented Glatopa® (a short-acting follow-on drug developed by Sandoz) of winning a greater market share [80]. However, in late 2017 Mylan got approval of its own follow-on version, achieving 10% of all MS prescriptions, lowering Copaxone® sales around 40% in that period [81] and dropping the originator's expected revenue from 4 to 1.8 billion dollars in 2018 [82].

GA consists of an heterogenous mixture of polypeptides which can't be fully characterized [71]. These polypeptides vary in its sequence and in its size distribution.

Although the AA sequences are not definite, these are also not entirely random and are linked to the manufacturing process. Therefore, the GA present in Copaxone® has unique molecular characteristics, rendering the product its specific immunogenicity, efficacy and safety profiles, that can only be reproduced when the specific manufacturing process used to develop Copaxone® is employed [71]. Other glatiramoids that have started to be developed exemplify the importance of the manufacturing process, particularly the one in the name of TV-5010, which was being developed by the same manufacturer of Copaxone® (Teva Pharmaceutical Industries). This product was prepared like GA but with slight changes in process conditions at downstream stages, having the same molar ratio of AA as GA (approximately 0.14: 0.42: 0.36: 0.07 for L-glutamic acid, L-alanine, L-lysine and L-tyrosine, respectively) but with different average molecular weight (MW) [83]. Although physicochemical properties were similar, the *in vivo* safety profile was markedly different, with the TV-5010 showing severe toxicity [83]. These results validate the importance of the manufacturing process. To amplify the complexity of glatiramoids, the exact pharmacological mechanism of action is unknown [71].

GA is synthesized from N-carboxy- α -amino acid anhydrides using diethylamine as the polymerization initiator. From polymerization grows a linear chain of monomers without crosslinking between polymer chains. This is due to protection of the functional groups of amino acids: the δ -NH₂ of lysine is protected by a trifluoroacetyl group and the γ -COOH of glutamic acid is protected by a benzyl group. Afterwards, acidolytic cleavage and deprotection occurs. The resultant sequences of AA of the polypeptides in GA are not completely random and are highly reproducible under strictly controlled, specific reaction conditions. Some factors, including the relative quantity of AA, the amount of initiator, and the quality of the solvents used in the polymerization step or reaction time, and temperature in the acidolytic cleavage are considered critical [70, 71, 84].

Depending on the formulation Copaxone® is administered subcutaneously once per day (20 mg/mL) or three times per week (40 mg/mL) [85]. Although GA's mechanism of action is not fully understood, it is thought to act by immune system modulation [85]. Animal and *in vitro* studies suggest that polypeptides activate glatiramer acetate-specific suppressor T-cells in the periphery following its administration [85]. Several immunomodulatory specific activities that contribute to the pharmacological effect have been reported [71, 86]. Some of these include GA binding to antigen-presenting cells (APC) by competing with myelin antigens in the periphery, which then stimulates the development of type II APCs. These APCs interplay with naive T cells promoting their development toward Th2 cells and regulatory T-cells. Additionally, activation of myelin-reactive T cells is blocked and CD8⁺ GA-reactive T cells suppress the proliferation of autoreactive CD4⁺ T cells. Afterwards GA-reactive Th2 cells

migrate into the site of damage within the CNS and secrete anti-inflammatory cytokines as well as neurotrophic factors. There, these cytokines attenuate the pro-inflammatory cytokines released by the autoreactive T-cells. Also, GA appears to have direct neuroprotective properties, as well as influence over B-cells and immunoglobulins. Summing up, broadly, GA mimicking the epitopes of myelin-reactive T cells and simulating the effect of a chronic infection is what activates suppressor T-cells that, in their turn, suppress the disease by secreting anti-inflammatory cytokines [71].

Copaxone® not only has immunological activity which is not easy to characterize but also exerts effects on gene expression [71]. Confirming this, an experiment performed by Bakshi et al. showed that Copaxone® up-regulates or down-regulates around 1400 genes which interferes with biological functions associated with the increase of proliferation and activation of T and B cells, stimulation of APCs or differentiation of T-cells [87]. This and another study performed by Towfic et al. are especially relevant because Copaxone®'s effects on gene expression are compared with a purported generic product [87, 88]. Key differences were observed between these products relative to the expression magnitude of some genes, with opposite regulation being detected [87, 88]. Overall, cells activated with the GA had the FoxP3+ gene upregulated more consistently and effectively, than the purported generic product [88]. This gene is a biomarker of regulatory T cells, which are established to have a role in suppressing autoreactive T cells [88]. Additionally, the purported generic product showed four times more variability between batches than GA and upregulation of genes that intervene in pro-inflammatory pathways [88].

The evidence suggests that glatiramoids, taking in consideration the case of TV-5010 and the case of this purported generic product, are drugs of high complexity and sensibility regarding its properties in a way that extra attention must be given when these are being evaluated to be marketed. This is not an easy task to accomplish since, although some analytical techniques provide useful information to characterize the medicine, assessing for example the MW distribution or the charge distribution, no reliable technique that show that glatiramoid mixtures are identical exist [71]. This is because the biological behaviour of the drug also depends on parameters like the specific AA composition, sequence and conformation of the polypeptides and others that cannot be measured [71]. In any case, to perform any measurements, the drug must be in its intact form in order to obtain meaningful results [71]. Analysis after proteolytic cleavage by conventional non-specific methods has shown to be not specific enough to detect slight differences in the composition and quality of glatiramoid mixtures [71]. While some techniques formerly used to evaluate the similarities between glatiramoids have been shown to not be specific enough to detect dissimilarities, more

sensitive techniques have emerged as useful in this context [71]. Examples of these include capillary isoelectric focusing electrophoresis, dynamic light scattering, atomic force microscopy and ion mass mobility [71]. Using these techniques not only differences between purported generic products and originator products have been found but high reproducibility between Copaxone® batches were observed [71].

D. IRON CARBOHYDRATES

Iron carbohydrates are colloidal dispersions that consist of a polynuclear Fe(III)-oxyhydroxide core stabilized by a carbohydrate ligand that prevents polynuclearization and precipitation, which were developed to avoid problems in formulating Fe(III) salts for parenteral administration [89]. Parenteral formulations of iron are alternatives to oral formulations, useful in cases of insufficient gastrointestinal iron absorption or intolerance [90]. Around the physiological pH, Fe(III) salts precipitate in the form of Fe(III)-oxyhydroxide, however, organic molecules like carbohydrates or proteins keep these in solution as colloidal particles [89]. The number of iron atoms in the core can vary from 6 to 10000 [89].

These were developed with prospect to treat iron deficiency which, according to the World Health Organization (WHO), contributes to ~50% of all the cases of anaemia which in its turn affects ~800 million people [91]. Currently, 6 originator compounds with different carbohydrates and, thus, distinctive characteristics are available: iron sucrose (IS), iron gluconate, iron dextran (high- and low-molecular-weight dextran), ferric carboxymaltose, iron isomaltoside and ferumoxytol [92]. The choice of this carbohydrate is not inconsequential since it affects not only the conformation of the core and shell but also the pharmacokinetic properties, immunogenicity, stability and tolerance of the product [89]. Iron dextran complexes were the first to be widely used, however, due to safety concerns and higher incidence of adverse reactions [93, 94], iron gluconate under the name of Ferrlecit® and IS (Venofer®) ended up presenting a better market performance, the latter leading the market since 2005 [95, 96]. Notably, by 2013 Venofer® had received marketing authorization in 85 countries and was marketed in all of them [97]. Copies of these intravenous iron preparations have also been approved through the conventional generic regulatory pathway, however studies performed after their approval have indicated a lack of equivalence regarding its efficacy and safety profile [98-101].

Even though the manufacturing process is not in public domain, the basic process to obtain the colloidal dispersion consists in polymerization, followed by precipitation of Fe(III)-oxyhydroxide, a purification step, conjugation of the resultant purified oxyhydroxide iron salt with

the carbohydrate, final adjustments of pH and packaging [89]. The exact composition and biological behaviour of iron carbohydrate complexes is highly sensitive on the manufacturing process and, for that reason, must be rigorously controlled. Examples of critical factors include, for example, the impurity profile of starting materials or the temperature, the concentration of reagents and the reaction time in the synthesis step [89].

Due to its complex nature, parenteral iron preparations pose some challenges regarding their pharmaceutical quality assessment. One of the problems is the lack of correlation between physicochemical characteristics and the biological behaviour, as points out Tobli et al. [102]. In this study several follow-on products of iron sucrose (ISS) were compared to the originator product (IS). The authors reached the conclusion that the follow-on products tested had reduced ability to release iron in a suitable form for ferritin storage and induced higher oxidative stress, which caused deleterious effects like hemodynamic, functional and inflammatory responses. These results were especially relevant because one of the ISS was compliant with the specifications defined in the USA Pharmacopeia (USP) [102]. Nevertheless, it is recognized that proprieties like the size and morphology of the particles, as well as the polymorphic form of the iron core are important to characterize in iron parenteral drugs [89]. In addition to this, EMA's 'reflection paper' on iron based colloidal products describes a number of other attributes considered important for the physicochemical characterization of these products [103]. EMA also acknowledges that some of these attributes are difficult to measure with the current analytical technologies (e.g. particle size, shape, surface area and surface proprieties) [103]. Curiously, in this document it is mentioned that assays like "kinetic studies of Fe(III) reduction by acid degradation" should be part of the specifications for iron parenteral products [103], however, it is argued by Mühlebach, S. and B. Flühmann that this test is performed in conditions very different from the physiological, rendering the data collected by this assay impossible to interpret for relevancy [89]. The conclusion is that, the current system for quality assessment is not enough and so, for the evaluation of the pharmaceutical quality of these compounds, it is necessary to develop and validate a battery of sensitive tests that assess physicochemical proprieties that correlate with the biological behaviour by providing data that is robust, sensitive and indicative for the relevant characteristics of the drugs [89].

Considering that physicochemical characteristics are not sufficient to predict the *in vivo* performance and, consequentially, the efficacy and safety profile of parenteral iron preparations, other attributes must be assessed to characterize these products, like the biodisposition of the molecules after parenteral administration. Since the iron must be released from the polynuclear core to be stored or used for physiological functions the colloidal

dispersion act as a “pro-drug” [89]. After administration iron carbohydrate complexes are taken up by the immune cells in the organs of the RES, including the liver, spleen and bone marrow where the iron is either stored or transported to the plasma [104]. While some carbohydrates such as sucrose and gluconate dissociate quickly from the core in the plasma and only the iron core is taken up by macrophages, others with higher MW are degraded only inside the cells [89, 104]. As these complexes can also interact with other cells like endothelial or epithelial cells, the distribution of particles *in vivo* is dependent on the surface properties [103]. To evaluate this biodisposition, animal models, including rodents, as proposed in EMA’s ‘reflection paper’ and more recently turkey egg models, are useful since some pharmacokinetic aspects can be successfully modelled using these [103, 105]. In addition, some toxicity aspects dependent on the biodistribution can also be predicted by these models. As such, it is also relevant to understand some nuances of the biodisposition that might lead to toxicity like the fate of the particles at a cellular level as, for example, in the liver, if the particles had increased uptake by hepatocytes and not macrophages, the drug might have lower availability and greater toxicity [89, 103].

Finally, it is also recognized that, since the underlying chronic disease might influence iron metabolism, clinical studies assessing the pharmacokinetic and the safety/efficacy profile are necessary for the product characterization [89]. Only taking into account all the information derived from the physiochemical, non-clinical and clinical studies it is possible to evaluate these parenteral iron preparations [89].

E. NANOCRYSTALS

Nanocrystals are crystalline particles of pure API that have emerged from the need to formulate poorly soluble drugs [106, 107]. Several strategies to address the problem of poor solubility have been developed throughout the years, including the use of surfactants, complexation with cyclodextrins, particle size reduction, among others [108]. The rationale for particle size reduction and, particularly, for nanosizing is that the decrease in particle size increases the surface area which leads to increased dissolution velocity. In addition, saturation solubility also increases due to the size reduction of the particle [106]. This group distinguishes itself from the others because it is mainly administered via the oral route (65%), which is due not only to safety and convenience but also because other routes, such as the parenteral, imposes several problems in the production, namely the achievement of sterility and finely tuned particle size, that are hard to overcome [109, 110]. Formulations developed for non-oral route such as Xeplion® and Zypadhera® are commonly called nanosuspensions [110].

When suspended, other excipients like stabilizers are added to ensure that the particles do not agglomerate or aggregate and, thus, ensuring the stability of the formulation [111]. Additionally, the API can also be prepared as a pro-drug using fatty acid esters. This is useful, because, since the water solubility of these pro-drugs is low, after an intramuscular injection, the pro-drug is gradually hydrolysed to the parent drug and, thus, becomes available to the systemic circulation. This strategy to increase the circulation half-life of the drug is used in formulations regarded as LAI and has seen success with the approval of Invega® Sustenna® (paliperidone palmitoyl ester), for example [58].

A wide range of medicines that fall under the common characteristics of nanocrystals have been approved, most of them for different conditions. The first one to be approved was Gris-PEG® (Griseofulvin, Ultramicrosize), an antifungal agent, in 1973 [110, 112], though some authors don't recognize this medicine as a nanocrystal and identify Rapamune® (Rapamycin formulated in an oral suspension and tablets), an immunosuppressant agent, to be the first nanocrystal to obtain approval (in 1999 by the FDA and in 2001 by EMA) [106, 113-115]. In the following years, drugs such as Emend® (Aprepitant), an anti-emetic, and Tricor® (Fenofibrate), an anti-hypercholesterolemia agent, have also received approval, representing therapeutic benefits due to their characteristics comparing to the original formulations: better absorption and avoidance of food interaction [113, 116-118]. Notably, from 1973 until 2015, a growing trend of nanocrystals in medicine's formulation has been observed with 82 submissions to FDA, 32% of these submitted via the generic regulatory pathway (including the ones already mentioned Gris-PEG®, Rapamune®, Emend® and Tricor®), with a variety of areas covered from anti-infectious agents (26%) to anti-cancer drugs (24%) and anti-anorexia agents (11%) [110]. One might interpret these numbers to be relatively low, considering that manufacturing processes are relatively simple and well-established manufacturing technology is available [110], however, this might be attributed to companies' lack of experience and capabilities in scaling-up the processes, preferring other strategies to develop the drug with techniques more available "in-house" [119]. Nonetheless, since only a few of "nanomedicines" have entered the market, nanocrystals figure themselves as one of the most successful, with an estimated market size, in 2010, of 596 million US dollars and representing 44% of the total nanotechnology drug delivery market with a value of 1.3 billion US dollars [119].

One important characteristic of nanocrystals is that these exist in a state between crystalline and amorphous structure, which is dependent on the manufacturing process [106]. It is also recognized that this intermediate state is relevant for the biological behaviour since amorphous drug nanoparticles have higher solubility [106]. Thus, the biological behaviour of the medicine is highly dependent on the manufacturing process.

Nanocrystals can be produced using bottom-up or top-down techniques [120]. Bottom-up techniques are based on the precipitation or crystallization of API from a supersaturated solution [121]. After the generation of a supersaturated solution, the precipitation of crystal cores is induced either by anti-solvent addition (solvent shift method) or by solvent evaporation [108]. In both methods, the initial cores act as a focal point for the subsequent crystallization and the degree of supersaturation of the initial solution is a critical parameter for obtaining nanosized crystals [108]. When using the solvent shift method, critical parameters include the choice of the solvent and of the anti-solvent, which should be preferably miscible to prevent slow mixing of the solvents, the solubility of the drug in the solvent, the rate at which the drug solution mixes with the anti-solvent and others since these affect the nanocrystal properties, like the shape of the particles, the size and the size distribution [108]. During the crystallization process, stabilizing agents can also be added to avoid the formation of agglomerates [119]. These agents adhere to the surface of the nanoparticles and, by electrostatic repulsion and/or, by steric hinderance, minimize Ostwald ripening effects [119]. Alternatively, solvent evaporation might be used for nanocrystal formation. Spray-drying has been the conventional method for obtaining these crystals [122]. With this, a higher surface area is achieved, and evaporation occurs more rapidly [108]. Although, the bottom-up techniques are relatively simple, rapid and low-cost, they lack scalability since a few problems are associated with these, including the removal of residual organic solvents or the complicated process control, which is confirmed by the greater commercial success that top-down techniques have attained [108, 119]. Two top-down methods can be mentioned: wet ball milling (WBM) and high-pressure homogenizer (HPH). WBM consists of reduction of particle size by a milling media composed of pearls of diverse sizes that exert high energy impact and shear forces [108, 119]. The pearls can be composed various materials such as ceramics, stainless steel, glass or polystyrene resin [119]. For example, NanoCrystal®, a scalable patented technology that has dominated the market for some time is composed of small (<1mm) polystyrene pearls [108]. The duration of the milling is variable, depending on factors that include the hardness of the drug, temperature, choice of stabilizers used and others [119]. A problem that may arise from this method, however, consists in the erosion of the milling media that can lead to contamination of the product [108]. The other top-down method used, HPH, involves the use of high pressure to reduce the size of the particles. The drug suspension is passed through a homogenizes of specific design for several cycles [119]. Proprietary technologies using this method also exist, under the name of Microfluidizer®, Dissocubes® and Nanopure® [119]. HPH is particularly suitable for parenteral formulations since there is no risk of contamination by the equipment and this

method is able to eliminate potential microorganisms [108]. However, the need for a minimum batch size and the duration of the process are some limitations to this method [108].

The biological performance of nanocrystals is dependent on some of its physicochemical properties, which in its turn are dependent on the manufacturing process and formulation choice [119]. These include the particle structure, morphology, size, surface charge and crystallinity [119]. Properties like the size and size distribution are particularly important because other properties depend on them, like the saturation solubility or dissolution rate [119]. The size distribution of the particles is expressed as PDI, which is desirable to be as low as possible, indicating a narrow distribution of particle size [109]. Other properties, like the structure and morphology of the particle are useful to determine the presence of aggregates [109]. The stability can also be assessed by the determination of surface charge by measurements of the particle zeta potential [109]. This measurement is a tool to predict storage stability because increased surface charge leads to repulsion forces and so, if there is enough electrostatic or steric repulsion force, particles are less likely to aggregate and, thus, are more stable in suspension [109, 119]. Drug aggregates are not desirable since they pose safety concerns for parenteral administration, namely blockage of micro vessels *in vivo*, as well as increased propensity to activate cells of the RES [119]. Finally, particle crystallinity not only is important for the stability of the drug but is also important for predicting the rate of dissolution [119, 121]. Generally, it is recognized that the amorphous state is more thermodynamically unstable than the crystalline one and, as such, amorphous particles are more readily solubilized when reaching the biological fluids, rendering them a higher bioavailability [121]. This effect might or might not be desirable, and conversion of the amorphous to the crystalline state can occur during storage, thus, control of the crystallinity is important for maintaining the desired biological behaviour [119, 121]. Determination of the dissolution profiles of nanocrystals using pharmacopeia methods is also helpful in predicting the *in vivo* performance [119].

3. Follow-on drugs

The development of follow-on products was a major step in decreasing the costs of healthcare services [10]. The classic generic approval procedure has proved to be successful for the 'small, low molecular weight' molecules. With this process, as long as pharmaceutical equivalence and bioequivalence between the originator and the follow-on product is

established, efficacy and safety studies are waived [123]. However, for NBCDs, this task is more challenging due to factors that include uncertainty of the precise composition of the active substance or lack of correlation between biological activity and serum parameters, for pharmaceutical and bioequivalence, respectively [124], see *Figure 4*. Additionally, as observed with follow-on products of glatiramoids, for instance, other important proprieties, such as the immunogenicity profile are highly dependent on the manufacturing process and, thus, without proper evaluation, these cannot be presumed to be the same as the originator product [124].

Definite proof that NBCDs should be evaluated according to different principles appeared after follow-on products of NBCDs were already approved, more precisely ISS products, which, while receiving marketing authorization through the classic generic approval procedure, have shown to have different safety and efficacy profiles in comparison to the originator IS product [102]. Currently the consensus is that the approval of these medicines based on the traditional generic pathway procedure is insufficient [123]. Authors have suggested that, due to the similarities between NBCDs and biological drugs, the evaluation and approval procedures for follow-on NBCDs products should be similar to the process for biosimilars and should require comparability evaluations that include characterization of physicochemical attributes, biological activity and other proprieties relevant to each specific product [124].

An integral problem with the evaluation of follow-on NBCDs is the physicochemical characterization of these products. This is not only because of the inability, as mentioned previously, to measure certain attributes like, for example, the exact AA sequence of glatiramoids, or the surface charge of iron carbohydrates using current available techniques, but also because it is not clear for each product what the critical physicochemical attributes are [10]. Ideally, the determination of the critical attributes and the development of techniques to measure them should start in the product design and engineering phase. However, since this is not always the case, initiatives like the NCL, a partnership between the National Cancer Institute, FDA and the National Institute of Standards and Technology, try to bridge this gap by developing approaches to characterize proprieties of nanomedicines, in which NBCDs are included [125]. As a result, several protocols have been developed that helped put medicines in clinical trials [125].

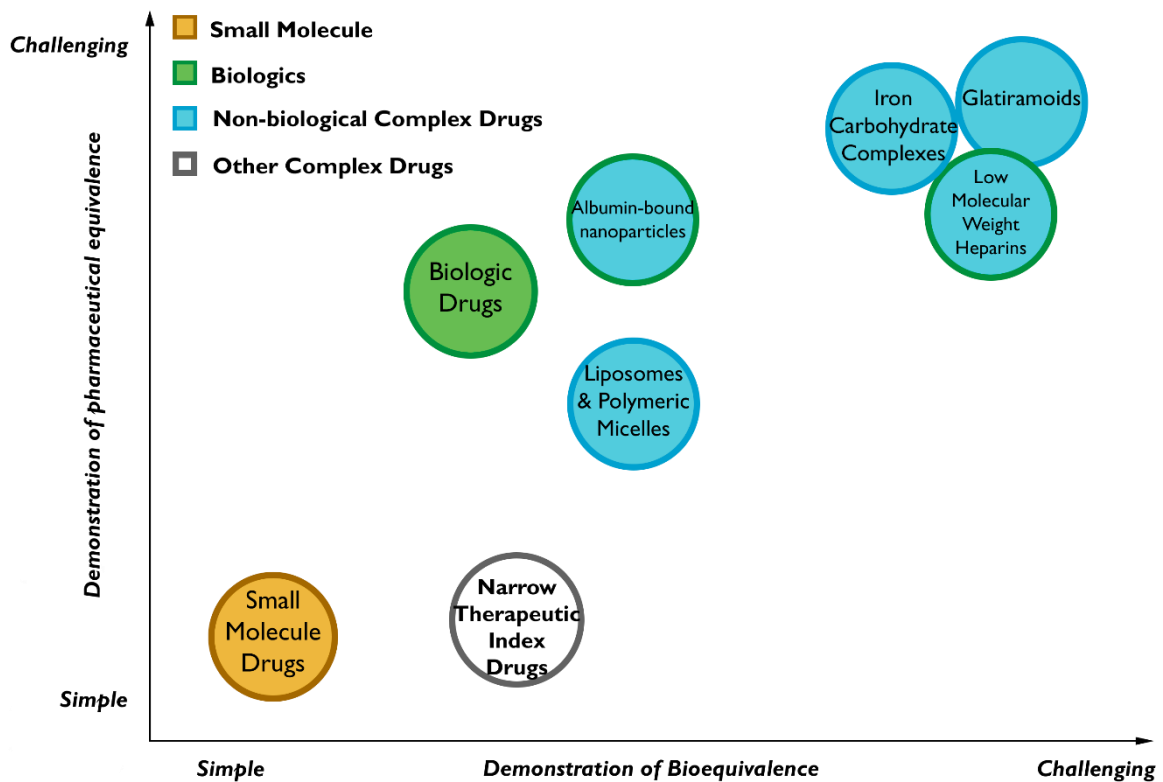


Figure 4 - The complex drug landscape. Drug products are positioned based on the challenges to assess pharmaceutical equivalence and bioequivalence. Adapted from [10].

A. INTERCHANGEABILITY

While terms such as ‘interchangeability’ and ‘switchability’ are not formally defined by EMA, for FDA these were introduced with the BPCI act [11]. Interchangeability, as defined by WHO establishes that “an interchangeable pharmaceutical product is one which is therapeutically equivalent to a comparator product and can be interchanged with the comparator in clinical practice” [11]. Decisions on the interchangeability is different depending on the regulatory agencies: whereas EMA does not make decisions regarding this topic, FDA-approved follow-on products are considered interchangeable with the originator [126]. The situation in Europe is justified because healthcare clinical practise differs in the different EU member states [126]. However, for NBCD products, this practise is questionable as evidence of significant differences on the safety profiles of an ISS product, in comparison to the IS originator, have emerged from a study performed by Moglia, A., C. Emery, and J. Rottembourg evaluating the clinical outcomes of substitution between these products [127]. Even though

different ISS products were tested, these results are consistent with other studies that have shown different toxicological effects of ISS in comparison to an IS originator product [102]. Since the decision to switch between originator and follow-on products are often guided by the costs of acquisition, these results are especially relevant because the lack of efficacy and safety concerns arising from the switch between these products reverse the cost benefit that was expected and raise concerns on the need to administer higher doses [127]. Overall, the substitution of a medicine guided by acquisition cost is not always rational since the total costs might increase due to lack of efficacy and safety concerns of a follow-on products [128].

It is, therefore, crucial for the healthcare professional to acknowledge the differences between these. Data obtained in a study by Knoeff, J., B. Flühmann, and S. Mühlebach that resulted from a survey of several hospital pharmacists in France and Spain, however, demonstrates that, regarding intravenous iron and correspondent follow-on products approved in these member states, not only these professionals are not aware of the possible clinical differences between these products but, also, substitution frequently occurs without knowledge of the prescriber [129]. This study highlights the need for education of healthcare professionals as well as the need for appropriate evaluation tools and guidelines that ensure decision policies based on scientific and clinical evidences, and thus correct usage of medicines [129]. A tool suggested by Astier, A., et al is an example that helps hospital pharmacists decide which drugs should be included in the hospital formulary [130].

B. REGULATORY AGENCIES' POSITION

The term NBCD has not been officially recognized yet by EMA and FDA [10]. In Europe, Directive 2001/83/EC [3] sets the regulatory framework for medicinal products. Certain aspects relevant to NBCDs are established on this regulation. One of those include the content of marketing authorization applications. The origin of the active substance (chemical, biological or herbal origin) is determinant since, for example, the requirements of data presented on points like starting materials or immunogenicity is higher for biological products [3]. NBCDs being of chemical nature are included in the 'chemical medicinal product' framework [131]. As a result, it has been raised if it is necessary to revise this regulatory framework to account for this group of medicines since NBCDs are more complex regarding their quality, safety and efficacy profiles in comparison to the 'small, low molecular weight' drugs [131].

The legal basis of submission is also regulated by Directive 2001/83/EC [3]. For NBCDs, the submission type can be a stand-alone application, where a full set of data should be presented, or can be one of the abridged applications (generic or hybrid) [131]. Products that doesn't fall within the definition of 'generic medicinal products' have to present additional studies to prove equivalence to the reference product [3]. In the case that safety and efficacy profiles are significantly different of the reference product, a stand-alone application should be submitted [131]. As for the marketing authorization procedures (centralised, decentralised, mutual recognition and national), it is not mandatory for NBCDs to use the centralised procedure as it is for biologic medicinal products [131].

Another relevant reflection considering these products regards market exclusivity. The EU legislation provides 8 years of data exclusivity and 10 of market exclusivity if an application is submitted through the stand-alone pathway, as long as the API is considered new in the EU market. The decision on the new API is based on the impact that differences on the molecular structure have on the safety and efficacy profile of the product [131]. Because NBCDs have a more complex nature than the conventional chemical molecules, additional data might be necessary to prove that the NBCD qualifies as a new API [131]. This status of new API is important in some respects including pharmacovigilance obligations, protection against follow-on products and others [131].

As for publications by the regulatory agencies, a series of reflection papers have been published by EMA on the topic, including data requirements for IV iron-based products, development of block copolymer and others [44, 63, 103, 132]. These documents contain non-binding recommendations that convey the current thinking of EMA regarding certain products. As for FDA, several documents have also been issued that include general guidance [62] and product-specific guidance [133-138]. These are important as they guide industries in the development of these medicines.

In the USA, follow-on products of NBCDs usually follow the abbreviated new drug application (ANDA) pathway and use additional data to demonstrate equivalence [139]. The US Government Accountability Office has published a report assessing the process for reviewing generic versions of NBCDs [140]. This report not only identifies challenges in reviewing generic versions of NBCDs but also evaluates the actions taken by FDA to help address these challenges [140]. It is recognized that FDA agrees that there are scientific challenges regarding the establishment of therapeutic equivalence of originator NBCDs and follow-on products, particularly in demonstrating pharmaceutical equivalence and bioequivalence [140]. Even though, FDA has shown to prioritize research on 'equivalence of complex drugs' and to use advanced analytical characterization, the report is critic of FDA

actuation regarding product-specific guidance [140]. It is mentioned that some of these documents were published after the relevant follow-on product has been approved, that there was no stakeholder consultation and that these stakeholders do not receive a notice of revision and issue of guidance documents which is detrimental to the development of these products causing possible delays and repetition of the development work [140].

Although some authors defend that the regulatory framework is adequate for these medicines [141], others dispute this claim and raise a set of problems [142, 143]. While it is argued that regulators are aware of the challenges these medicines impose and that the current regulatory framework is flexible enough to accommodate these products [131, 141], problems including lethargy after proof of therapeutic inequivalence, lack of a mandatory centralised procedure for the European market and the lack of harmonization between regulatory agencies have been discussed [142, 143]. An example of differences on the regulatory framework of these agencies regards low molecular weight heparins (LMWH) which are considered biologics according to EMA and non-biologic according to FDA [139]. In the view of de Vlieger, J.S., et al., it is necessary to strengthen the scientific knowledge in the public domain, regarding these products; develop appropriate actions when therapeutic inequivalence is established between approved products; harmonize regulations and guidance documents; and take educational actions to increase knowledge and awareness on the topic of healthcare professionals [142].

4. Conclusion and Future Prospects

Even though the concept of NBCDs as a group of medicines is relatively recent on the public sphere, their complex nature has been the subject of some discussions regarding the suitability of the current regulatory framework for medicinal products and follow-on products that is currently active in Europe and USA. Notably, in the following years, a myriad of new complex products and formulations currently in clinical trials, like polymeric micelles, are expected to reach these markets. This fact, allied with the fall of patent of other products that are already available in the market, like glatiramoids, is of high significance and emphasizes the importance of a reliable and harmonized regulatory framework for NBCD and follow-on products [139].

Initiatives like the NCL are of high importance to address limitations of the current state-of-art analytical tools that result on the inability to fully characterize NBCDs, even if for

some classes it is considered easier to do so like the case of liposomes, see *Figure 4*. Advancements on these techniques are crucial because they provide reliable data on the physicochemical properties and biological behaviour of such products which in its turn is critical for understanding of the usefulness of the product in certain condition. In Europe, a similar initiative has been proposed by the European Technology Platform as part of the Horizon 2020 innovation program [144]. Other relevant activities include educational actions that target regulatory agents, healthcare professionals that handle these medicines in clinical practise, or those that are involved in the development of such products, as well as actions taken to address the lack of harmonized terminology [144].

While the NBCD families presented above are the most discussed to date, other families that fall under the definition of NBCD have been suggested, including bioactive polymers like sevelamers, parenteral lipid emulsions or dry powder inhaler drugs [144]. The report by the US Government Accountability Office have also mentioned other groups that have not been discussed here like complex ophthalmic products, auto injectors and others [140]. Together with all the actions previously mentioned, it is important to define NBCDs and to define which medicines should be included in this category. The harmonization of terminology is an important first step to a global harmonization of regulatory rules and actions [144].

Overall, to ensure that the patient benefits from these medicines, the discussion on the topic is fundamental and must be incentivized with the inclusion of all stakeholders such as regulatory authorities, academics and health care providers [144].

References

1. RIVERA, S. M.; GILMAN, A. G. - Drug Invention and the Pharmaceutical Industry. In. BRUNTON, L. L. - **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Ed. 12th Edition, McGrawHill, 1985. ISBN: 978-0-07-176939-6.
2. EUROPEAN COMMISSION - **Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products**, (1965). Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj>
3. EUROPEAN COMMISSION - **Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use**, (2001). Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>
4. CROMMELIN, D. J.; SHAH, V. P.; KLEBOVICH, I.; MCNEIL, S. E.; WEINSTEIN, V.; FLUHMANN, B.; MUHLEBACH, S.; DE VLIENER, J. S. - **The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 76, (2015). ISSN: 1879-0720 p. 10-17. doi: 10.1016/j.ejps.2015.04.010
5. EUROPEAN COMMISSION - **Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use**, (2004). Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj>
6. UNITED STATES OF AMERICA - **The Patient Protection and Affordable Care Act**. Section 7002. (2009) p. 111-148. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ148/html/PLAW-111publ148.htm>
7. HARSTON, A.; STORASKA, A. - **How the U.S. Compares to Europe on Biosimilar Approvals and Products In the Pipeline**. 01/05/2018. Available from: <http://www.biosimilarsip.com/2018/05/02/how-the-u-s-compares-to-europe-on-biosimilar-approvals-and-products-in-the-pipeline/>
8. ROTTEMBOURG, J. - **The Non-Biologic-Complex-Drug Concept**. *International Journal of Biopharmaceutical Sciences*. Vol. 1, n.º 1 (2018). ISSN: 2517-7338 doi: 10.31021/ijbs.20181104
9. SCHELLEKENS, H.; KLINGER, E.; MUHLEBACH, S.; BRIN, J. F.; STORM, G.; CROMMELIN, D. J. - **The therapeutic equivalence of complex drugs**. *Regulatory*

- Toxicology and Pharmacology. Vol. 59, n.° 1 (2011). ISSN: 1096-0295 p. 176-183. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.09.021
10. HUSSAARTS, L.; MÜHLEBACH, S.; SHAH, V. P.; MCNEIL, S.; BORCHARD, G.; FLÜHMANN, B.; WEINSTEIN, V.; NEERVANNAN, S.; GRIFFITHS, E.; JIANG, W. - **Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks.** Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 1407, n.° 1 (2017). ISSN: 0077-8923 p. 39-49. doi: 10.1111/nyas.13347
 11. CROMMELIN, D. J.; DE VLIEGER, J. S.; WEINSTEIN, V.; MÜHLEBACH, S.; SHAH, V. P.; SCHELLEKENS, H. - **Different pharmaceutical products need similar terminology.** The AAPS journal. Vol. 16, n.° 1 (2014). ISSN: 1550-7416 p. 11-14. doi: 10.1208/s12248-013-9532-0
 12. CROMMELIN, D. J. A.; VLIEGER, J. S. B. d.; MÜHLEBACH, S. - **Introduction: defining the position of non-biological complex drugs.** In: CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs.** Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 1-8.
 13. DE VLIEGER, J. S.; MUHLEBACH, S.; SHAH, V. P.; MCNEIL, S. E.; BORCHARD, G.; WEINSTEIN, V.; FLUHMANN, B.; NEERVANNAN, S.; CROMMELIN, D. J. - **Non-Biological Complex Drugs (NBCDs) and their follow-on versions: time for an editorial section.** Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). Vol. 4, n.° 4 (2015). ISSN: 2033-6403 p. 167-171. doi: 10.5639/gabij.2015.0404.037
 14. VAN GAAL, E. V. B.; CROMMELIN, D. J. A. - **Polymeric micelles.** In: CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs.** Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 11-76.
 15. BADER, H.; RINGSDORF, H.; SCHMIDT, B. - **Watersoluble polymers in medicine.** Die Angewandte Makromolekulare Chemie: Applied Macromolecular Chemistry and Physics. Vol. 123, n.° 1 (1984). ISSN: 0003-3146 p. 457-485. doi: 10.1002/apmc.1984.051230121
 16. KWON, G. S.; OKANO, T. - **Polymeric micelles as new drug carriers.** Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 21, n.° 2 (1996). ISSN: 0169-409X p. 107-116. doi: 10.1016/S0169-409X(96)00401-2
 17. CAMMAS, S.; KATAOKA, K. - **Site specific drug-carriers: Polymeric micelles as high potential vehicles for biologically active molecules.** In: WEBBER, S. E., MUNK, P. & TUZAR, Z. - **Solvents and Self-organization of Polymers.** Springer, Dordrecht, 1996. ISBN: 978-94-009-0333-3. p. 83-113.

18. KWON, G. S.; KATAOKA, K. - **Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* Vol. 16, n.° 2-3 (1995). ISSN: 0169-409X p. 295-309. doi: 10.1016/0169-409X(95)00031-2
19. JONES, M.-C.; LEROUX, J.-C. - **Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers.** *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics.* Vol. 48, n.° 2 (1999). ISSN: 0939-6411 p. 101-111. doi: 10.1016/S0939-6411(99)00039-9
20. KAZUNORI, K.; MASAYUKI, Y.; TERUO, O.; YASUHISA, S. - **Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery.** *Journal of Controlled Release.* Vol. 24, n.° 1-3 (1993). ISSN: 0168-3659 p. 119-132. doi: 10.1016/0168-3659(93)90172-2
21. ERNSTING, M. J.; MURAKAMI, M.; ROY, A.; LI, S. D. - **Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles.** *Journal of Controlled Release.* Vol. 172, n.° 3 (2013). ISSN: 1873-4995 p. 782-794. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.09.013
22. KATAOKA, K.; HARADA, A.; NAGASAKI, Y. - **Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* Vol. 47, n.° 1 (2001). ISSN: 0169-409X p. 113-131. doi: 10.1016/S0169-409X(00)00124-1
23. KNOP, K.; HOOGENBOOM, R.; FISCHER, D.; SCHUBERT, U. S. - **Poly(ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives.** *Angewandte Chemie International Edition.* Vol. 49, n.° 36 (2010). ISSN: 1521-3773 p. 6288-6308. doi: 10.1002/anie.200902672
24. ZHANG, X.; JACKSON, J. K.; BURT, H. M. - **Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol.** *International journal of pharmaceutics.* Vol. 132, n.° 1-2 (1996). ISSN: 0378-5173 p. 195-206. doi: 10.1016/0378-5173(95)04386-1
25. PISKIN; KAITIAN, X.; DENKBAS, E. B.; KUCUKYAVUZ, Z. - **Novel PDLLA/PEG copolymer micelles as drug carriers.** *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition.* Vol. 7, n.° 4 (1995). ISSN: 0920-5063 p. 359-373. doi: 10.1163/156856295X00373
26. TEN TIJE, A. J.; VERWEIJ, J.; LOOS, W. J.; SPARREBOOM, A. - **Pharmacological effects of formulation vehicles : implications for cancer chemotherapy.** *Clinical Pharmacokinetics.* Vol. 42, n.° 7 (2003). ISSN: 0312-5963 p. 665-685. doi: 10.2165/00003088-200342070-00005
27. VAN ZUYLEN, L.; VERWEIJ, J.; SPARREBOOM, A. - **Role of formulation vehicles in taxane pharmacology.** *Investigational New Drugs.* Vol. 19, n.° 2 (2001). ISSN: 0167-6997 p. 125-141.

28. ENGELS, F. K.; MATHOT, R. A.; VERWEIJ, J. - **Alternative drug formulations of docetaxel: a review.** *Anticancer Drugs*. Vol. 18, n.º 2 (2007). ISSN: 0959-4973 p. 95-103. doi: 10.1097/CAD.0b013e3280113338
29. GELDERBLOM, H.; VERWEIJ, J.; NOOTER, K.; SPARREBOOM, A. - **Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation.** *European Journal of Cancer*. Vol. 37, n.º 13 (2001). ISSN: 0959-8049 p. 1590-1598.
30. SHUAI, X.; AI, H.; NASONGKLA, N.; KIM, S.; GAO, J. - **Micellar carriers based on block copolymers of poly(epsilon-caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery.** *Journal of Controlled Release*. Vol. 98, n.º 3 (2004). ISSN: 0168-3659 p. 415-426. doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.003
31. YU, B. G.; OKANO, T.; KATAOKA, K.; KWON, G. - **Polymeric micelles for drug delivery: solubilization and haemolytic activity of amphotericin B.** *Journal of Controlled Release*. Vol. 53, n.º 1-3 (1998). ISSN: 0168-3659 p. 131-136.
32. VAN DER MEEL, R.; LAMMERS, T.; HENNINK, W. E. - **Cancer nanomedicines: oversold or underappreciated?** *Expert Opinion on Drug Delivery*. Vol. 14, n.º 1 (2017). ISSN: 1744-7593 p. 1-5. doi: 10.1080/17425247.2017.1262346
33. BOBO, D.; ROBINSON, K. J.; ISLAM, J.; THURECHT, K. J.; CORRIE, S. R. - **Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date.** *Pharmaceutical research*. Vol. 33, n.º 10 (2016). ISSN: 1573-904X p. 2373-2387. doi: 10.1007/s11095-016-1958-5
34. DILNAWAZ, F.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. - **Recent trends of nanomedicinal approaches in clinics.** *International journal of pharmaceutics*. Vol. 538, n.º 1-2 (2018). ISSN: 1873-3476 p. 263-278. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.01.016
35. ADAMS, M. L.; LAVASANIFAR, A.; KWON, G. S. - **Amphiphilic block copolymers for drug delivery.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 92, n.º 7 (2003). ISSN: 0022-3549 p. 1343-1355. doi: 10.1002/jps.10397
36. TORCHILIN, V. P.; TRUBETSKOY, V. S. - **Which polymers can make nanoparticulate drug carriers long-circulating?** *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 16, n.º 2-3 (1995). ISSN: 0169-409X p. 141-155. doi: 10.1016/0169-409X(95)00022-Y
37. D'SOUZA A, A.; SHEGOKAR, R. - **Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications.** *Expert Opinion on Drug Delivery*. Vol. 13, n.º 9 (2016). ISSN: 1744-7593 p. 1257-1275. doi: 10.1080/17425247.2016.1182485

38. KABANOV, A. V.; BATRAKOVA, E. V.; ALAKHOV, V. Y. - **Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery.** *Journal of Controlled Release.* Vol. 82, n.° 2-3 (2002). ISSN: 0168-3659 p. 189-212.
39. CRIELAARD, B. J.; RIJCKEN, C. J.; QUAN, L.; VAN DER WAL, S.; ALTINTAS, I.; VAN DER POT, M.; KRUIJTZER, J. A.; LISKAMP, R. M.; SCHIFFELERS, R. M.; VAN NOSTRUM, C. F.; HENNINK, W. E.; WANG, D.; LAMMERS, T.; STORM, G. - **Glucocorticoid-loaded core-cross-linked polymeric micelles with tailorable release kinetics for targeted therapy of rheumatoid arthritis.** *Angewandte Chemie International Edition.* Vol. 51, n.° 29 (2012). ISSN: 1521-3773 p. 7254-7258. doi: 10.1002/anie.201202713
40. COIMBRA, M.; RIJCKEN, C. J.; STIGTER, M.; HENNINK, W. E.; STORM, G.; SCHIFFELERS, R. M. - **Antitumor efficacy of dexamethasone-loaded core-crosslinked polymeric micelles.** *Journal of Controlled Release.* Vol. 163, n.° 3 (2012). ISSN: 1873-4995 p. 361-367. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.09.014
41. KANG, N.; PERRON, M.-È.; PRUD'HOMME, R. E.; ZHANG, Y.; GAUCHER, G.; LEROUX, J.-C. - **Stereocomplex block copolymer micelles: core-shell nanostructures with enhanced stability.** *Nano letters.* Vol. 5, n.° 2 (2005). ISSN: 1530-6984 p. 315-319. doi: 10.1021/nl048037v
42. TYRRELL, Z. L.; SHEN, Y.; RADOSZ, M. - **Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers.** *Progress in Polymer Science.* Vol. 35, n.° 9 (2010). ISSN: 0079-6700 p. 1128-1143. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2010.06.003
43. GAUCHER, G.; DUFRESNE, M. H.; SANT, V. P.; KANG, N.; MAYSINGER, D.; LEROUX, J. C. - **Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery.** *Journal of Controlled Release.* Vol. 109, n.° 1-3 (2005). ISSN: 0168-3659 p. 169-188. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.09.034
44. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA/CHMP/13099/2013 - **Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle traditional products,** (2013). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159411.pdf
45. TORCHILIN, V. P. - **Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers.** *Nature Reviews Drug Discovery.* Vol. 4, n.° 2 (2005). ISSN: 1474-1776 p. 145-160. doi: 10.1038/nrd1632

46. CROMMELIN, D. J. A.; METSELAAR, J. M.; STORM, G. - Liposomes: the science and the regulatory landscape. In. CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs**. Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 77-106.
47. BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. - **Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids**. *Journal of Molecular Biology*. Vol. 13, n.º 1 (1965). ISSN: 0022-2836 p. 238-252.
48. SERCOMBE, L.; VEERATI, T.; MOHEIMANI, F.; WU, S. Y.; SOOD, A. K.; HUA, S. - **Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery**. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 6, (2015). ISSN: 1663-9812 p. 286. doi: 10.3389/fphar.2015.00286
49. NEHOFF, H.; PARAYATH, N. N.; DOMANOVITCH, L.; TAURIN, S.; GREISH, K. - **Nanomedicine for drug targeting: strategies beyond the enhanced permeability and retention effect**. *International Journal of Nanomedicine*. Vol. 9, (2014). ISSN: 1178-2013 p. 2539-2555. doi: 10.2147/IJN.S47129
50. HASHIZUME, H.; BALUK, P.; MORIKAWA, S.; MCLEAN, J. W.; THURSTON, G.; ROBERGE, S.; JAIN, R. K.; MCDONALD, D. M. - **Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness**. *The American Journal of Pathology*. Vol. 156, n.º 4 (2000). ISSN: 0002-9440 p. 1363-1380. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65006-7
51. HARRINGTON, K. J.; MOHAMMADTAGHI, S.; USTER, P. S.; GLASS, D.; PETERS, A. M.; VILE, R. G.; STEWART, J. S. - **Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes**. *Clinical Cancer Research*. Vol. 7, n.º 2 (2001). ISSN: 1078-0432 p. 243-254.
52. LAMMERS, T.; HENNINK, W. E.; STORM, G. - **Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice**. *British Journal of Cancer*. Vol. 99, n.º 3 (2008). ISSN: 1532-1827 p. 392-397. doi: 10.1038/sj.bjc.6604483
53. LI, J.; WANG, X.; ZHANG, T.; WANG, C.; HUANG, Z.; LUO, X.; DENG, Y. - **A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems**. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. Vol. 10, n.º 2 (2015). ISSN: 1818-0876 p. 81-98. doi: 10.1016/j.ajps.2014.09.004
54. CHRAI, S. S.; MURARI, R.; AHMAD, I. - **Liposomes (a review). Part two: Drug delivery systems**. *BioPharm International*. Vol. 15, n.º 1 (2002). ISSN: 1040-8304 p. 40-43+49.

55. ALLEN, T. M.; CHONN, A. - **Large unilamellar liposomes with low uptake into the reticuloendothelial system.** FEBS Letters. Vol. 223, n.º 1 (1987). ISSN: 0014-5793 p. 42-46. doi: 10.1016/0014-5793(87)80506-9
56. CULLIS, P. R.; CHONN, A.; SEMPLE, S. C. - **Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo.** Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 32, n.º 1-2 (1998). ISSN: 1872-8294 p. 3-17.
57. WOODLE, M. C.; LASIC, D. D. - **Sterically stabilized liposomes.** Biochimica et Biophysica Acta. Vol. 1113, n.º 2 (1992). ISSN: 0006-3002 p. 171-199. doi: 10.1016/0304-4157(92)90038-C
58. DONGWEI GUO; HUANG, J. - **New Developments in Long-Acting Injectable Nanoformulations.** Global Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol. 4, n.º 2 (2017). ISSN: 2573-2250 doi: 10.19080/GJPPS.2017.04.555633
59. DAMS, E. T.; LAVERMAN, P.; OYEN, W. J.; STORM, G.; SCHERPHOF, G. L.; VAN DER MEER, J. W.; CORSTENS, F. H.; BOERMAN, O. C. - **Accelerated blood clearance and altered biodistribution of repeated injections of sterically stabilized liposomes.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 292, n.º 3 (2000). ISSN: 0022-3565 p. 1071-1079.
60. MOGHIMI, S. M.; HAMAD, I.; ANDRESEN, T. L.; JORGENSEN, K.; SZEBENI, J. - **Methylation of the phosphate oxygen moiety of phospholipid-methoxy(polyethylene glycol) conjugate prevents PEGylated liposome-mediated complement activation and anaphylatoxin production.** The FASEB Journal. Vol. 20, n.º 14 (2006). ISSN: 1530-6860 p. 2591-2593. doi: 10.1096/fj.06-6186fje
61. LASCH, J.; WEISSIG, V.; BRANDL, M. - **Preparation of liposomes.** In: TORCHILIN, V. P. & WEISSIG, V. - **Liposomes: a practical approach.** Ed. 2, Oxford University Press, 2003. ISBN: 9780199636549. p. 3-30.
62. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Liposome Drug Products. Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation,** (2018). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070570.pdf>
63. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA/CHMP/806058/2009/Rev. 02 - Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product,** (2013). Available from:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
64. BULBAKE, U.; DOPPALAPUDI, S.; KOMMINENI, N.; KHAN, W. - **Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review**. *Pharmaceutics*. Vol. 9, n.º 2 (2017). ISSN: 1999-4923 doi: 10.3390/pharmaceutics9020012
 65. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Caelyx - Product Information**. [Accessed: 12/07/2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000089/human_med_000683.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 66. PIERSON, R. - **J&J warns doctors of Doxil cancer-drug shortage**. Reuters, 21/07/2011. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-johnsonandjohnson-doxil-idUSTRE76K70E20110721>
 67. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA/254938/2013 - Questions and answers on the supply situation of Caelyx** (2013). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/04/WC500142510.pdf
 68. FRIEDMAN, B. A. - **Ben Venue Laboratories - Voluntary Shutdown**. [Accessed: 12/07/2018]. Available from: <http://www.barryfriedmanphdllc.com/2011/12/05/ben-venue-laboratories-voluntary-shutdown-111911/>
 69. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **EMA/588790/2011 - CHMP assessment report of Doxorubicin SUN**, (2011). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/human/002049/WC500112957.pdf
 70. VARKONY, H.; WEINSTEIN, V.; KLINGER, E.; STERLING, J.; COOPERMAN, H.; KOMLOSH, T.; LADKANI, D.; SCHWARTZ, R. - **The glatiramoid class of immunomodulator drugs**. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Vol. 10, n.º 4 (2009). ISSN: 1744-7666 p. 657-668. doi: 10.1517/14656560902802877
 71. WEINSTEIN, V.; SCHWARTZ, R.; GROSSMAN, I.; ZESKIND, B.; NICHOLAS, J. M. - **Glatiramoids**. In: CROMMELIN, D. J. A. & VIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs**. Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 107-148.
 72. TEITELBAUM, D.; MESHORER, A.; HIRSHFELD, T.; ARNON, R.; SELA, M. - **Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide**. *European Journal of Immunology*. Vol. 1, n.º 4 (1971). ISSN: 0014-2980 p. 242-248. doi: 10.1002/eji.1830010406

73. JOHNSON, K. P.; BROOKS, B. R.; COHEN, J. A.; FORD, C. C.; GOLDSTEIN, J.; LISAK, R. P.; MYERS, L. W.; PANITCH, H. S.; ROSE, J. W.; SCHIFFER, R. B. - Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer I Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. Vol. 45, n.º 7 (1995). ISSN: 0028-3878 p. 1268-1276.
74. BORNSTEIN, M. B.; MILLER, A.; SLAGLE, S.; WEITZMAN, M.; CRYSTAL, H.; DREXLER, E.; KEILSON, M.; MERRIAM, A.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; SPADA, V.; ET AL. - A pilot trial of Cop I in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 317, n.º 7 (1987). ISSN: 0028-4793 p. 408-414. doi: 10.1056/NEJM198708133170703
75. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Copaxone NDA 020622 approval letter. [Accessed: 09/07/2018]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020622>
76. Teva's Copaxone approved by 15 European countries. - *Globes - Israel's Business Arena*, 08/08/2001. Available from: <https://en.globes.co.il/en/article-512213>
77. COMI, G.; FILIPPI, M.; WOLINSKY, J. S. - European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Annals of Neurology*. Vol. 49, n.º 3 (2001). ISSN: 0364-5134 p. 290-297.
78. BEN HIRSCHLER; BERKROT, B. - Teva's Copaxone faces generic competition in Europe after U.S. hit. *Reuters*, 05/10/2017. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-teva-pharm-ind-copaxone-europe/tevas-copaxone-faces-generic-competition-in-europe-after-u-s-hit-idUSKBN1CA25B>
79. HABIB-VALDHORN, S. - Credit Suisse: Mylan holds 10% Copaxone market share. *Globes - Israel's Business Arena*, 04/01/2018. Available from: <http://en.globes.co.il/en/article-credit-suisse-mylan-holds-10-copaxone-market-share-1001218135>
80. CAMPBELL, T. - Will Teva Pharmaceutical's Pain Be Mylan's Gain? *The Mootley Fool*, 09/02/2018. Available from: <https://www.fool.com/investing/2018/02/09/will-tevas-pain-be-mylans-gain.aspx>

81. **Teva raises 2018 guidance.** - Globes - Israel's Business Arena, 03/05/2018. Available from: <https://en.globes.co.il/en/article-teva-raises-2018-guidance-despite-40-plunge-in-us-copaxone-sales-1001234356>
82. **TOVA COHEN; SCHEER, S. - Teva raises 2018 outlook, expects migraine drug approval by year-end.** Reuters, 03/05/2018. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-teva-pharm-ind-results/teva-raises-2018-outlook-expects-migraine-drug-approval-by-year-end-idUSKBN11417Y>
83. **RAMOT, Y.; ROSENSTOCK, M.; KLINGER, E.; BURSZTYN, D.; NYSKA, A.; SHINAR, D. M. - Comparative long-term preclinical safety evaluation of two glatiramoid compounds (glatiramer Acetate, Copaxone(R), and TV-5010, protiramer) in rats and monkeys.** Toxicologic Pathology. Vol. 40, n.º 1 (2012). ISSN: 1533-1601 p. 40-54. doi: 10.1177/0192623311424169
84. **CAMPOS-GARCIA, V. R.; HERRERA-FERNANDEZ, D.; ESPINOSA-DE LA GARZA, C. E.; GONZALEZ, G.; VALLEJO-CASTILLO, L.; AVILA, S.; MUNOZ-GARCIA, L.; MEDINA-RIVERO, E.; PEREZ, N. O.; GRACIA-MORA, I.; PEREZ-TAPIA, S. M.; SALAZAR-CEBALLOS, R.; PAVON, L.; FLORES-ORTIZ, L. F. - Process signatures in glatiramer acetate synthesis: structural and functional relationships.** Scientific Reports. Vol. 7, n.º 1 (2017). ISSN: 2045-2322 p. 12125. doi: 10.1038/s41598-017-12416-1
85. **TEVA NEUROSCIENCE INC. - Prescribing Information.** [Accessed: 17/07/2018]. Available from: <https://www.copaxone.com/interactivepi/index>
86. **LALIVE, P. H.; NEUHAUS, O.; BENKHOUCHA, M.; BURGER, D.; HOHLFELD, R.; ZAMVIL, S. S.; WEBER, M. S. - Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action.** CNS Drugs. Vol. 25, n.º 5 (2011). ISSN: 1179-1934 p. 401-414. doi: 10.2165/11588120-000000000-00000
87. **BAKSHI, S.; CHALIFA-CASPI, V.; PLASCHKES, I.; PEREVOZKIN, I.; GUREVICH, M.; SCHWARTZ, R. - Gene expression analysis reveals functional pathways of glatiramer acetate activation.** Expert Opinion on Therapeutic Targets. Vol. 17, n.º 4 (2013). ISSN: 1744-7631 p. 351-362. doi: 10.1517/14728222.2013.778829
88. **TOWFIC, F.; FUNT, J. M.; FOWLER, K. D.; BAKSHI, S.; BLAUGRUND, E.; ARTYOMOV, M. N.; HAYDEN, M. R.; LADKANI, D.; SCHWARTZ, R.; ZESKIND, B. - Comparing the biological impact of glatiramer acetate with the biological impact of a generic.** PLoS One. Vol. 9, n.º 1 (2014). ISSN: 1932-6203 p. e83757. doi: 10.1371/journal.pone.0083757

89. MÜHLEBACH, S.; FLÜHMANN, B. - Iron carbohydrate complexes: characteristics and regulatory challenges. In. CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs**. Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 149-170.
90. SHORT, M. W.; DOMAGALSKI, J. E. - Iron deficiency anemia: evaluation and management. *American Family Physician*. Vol. 87, n.º 2 (2013). ISSN: 1532-0650 p. 98-104.
91. WORLD HEALTH ORGANIZATION - The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organization, 2015. ISBN: 9789241564960. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/177094>.
92. MUNOZ, M.; MARTIN-MONTANEZ, E. - Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficiency anemia. [corrected]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Vol. 13, n.º 6 (2012). ISSN: 1744-7666 p. 907-921. doi: 10.1517/14656566.2012.669373
93. MICHAEL, B.; COYNE, D. W.; FOLKERT, V. W.; DAHL, N. V.; WARNOCK, D. G.; FERRLECIT PUBLICATION, C. - Sodium ferric gluconate complex in haemodialysis patients: a prospective evaluation of long-term safety. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Vol. 19, n.º 6 (2004). ISSN: 0931-0509 p. 1576-1580. doi: 10.1093/ndt/gfh222
94. FAICH, G.; STROBOS, J. - Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol. 33, n.º 3 (1999). ISSN: 0272-6386 p. 464-470.
95. BAILIE, G. R.; HORL, W. H.; VERHOEF, J. J. - Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. *Arzneimittel Forschung*. Vol. 61, n.º 5 (2011). ISSN: 0004-4172 p. 267-275. doi: 10.1055/s-0031-1296198
96. AUERBACH, M.; MACDOUGALL, I. - The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodialysis International*. Vol. 21 Suppl 1, (2017). ISSN: 1542-4758 p. S83-S92. doi: 10.1111/hdi.12560
97. BEGUIN, Y.; JASPERS, A. - Iron sucrose - characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Vol. 15, n.º 14 (2014). ISSN: 1744-7666 p. 2087-2103. doi: 10.1517/14656566.2014.953928
98. LEE, E. S.; PARK, B. R.; KIM, J. S.; CHOI, G. Y.; LEE, J. J.; LEE, I. S. - Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Current Medical Research and*

- Opinion. Vol. 29, n.º 2 (2013). ISSN: 1473-4877 p. 141-147. doi: 10.1185/03007995.2012.760444
99. STEIN, J.; DIGNASS, A.; CHOW, K. U. - **Clinical case reports raise doubts about the therapeutic equivalence of an iron sucrose similar preparation compared with iron sucrose originator.** Current Medical Research and Opinion. Vol. 28, n.º 2 (2012). ISSN: 1473-4877 p. 241-243. doi: 10.1185/03007995.2011.651527
100. MARTIN-MALO, A.; MERINO, A.; CARRACEDO, J.; ALVAREZ-LARA, M. A.; OJEDA, R.; SORIANO, S.; CRESPO, R.; RAMIREZ, R.; ALJAMA, P. - **Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session.** Nephrology Dialysis Transplantation. Vol. 27, n.º 6 (2012). ISSN: 1460-2385 p. 2465-2471. doi: 10.1093/ndt/gfr711
101. ROTTEMBOURG, J.; KADRI, A.; LEONARD, E.; DANSAERT, A.; LAFUMA, A. - **Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy?** Nephrology Dialysis Transplantation. Vol. 26, n.º 10 (2011). ISSN: 1460-2385 p. 3262-3267. doi: 10.1093/ndt/gfr024
102. TOBLLI, J. E.; CAO, G.; OLIVERI, L.; ANGEROSA, M. - **Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model.** Inflammation & Allergy-Drug Targets. Vol. 11, n.º 1 (2012). ISSN: 2212-4055 p. 66-78. doi: 10.2174/187152812798889358
103. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA/CHMP/SWP/620008/2012 - **Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product, (2015).** Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922.pdf
104. KOSKENKORVA-FRANK, T. S.; WEISS, G.; KOPPENOL, W. H.; BURCKHARDT, S. - **The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress.** Free Radical Biology & Medicine. Vol. 65, (2013). ISSN: 1873-4596 p. 1174-1194. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001
105. SCHNORR, J.; FUTTERER, S.; SPICHER, K.; CATARINOLO, M.; SCHLOSSER, C.; ENZMANN, H.; LANGGUTH, P. - **Bioequivalence decision for nanoparticulate iron complex drugs for parenteral administration based on their disposition.** Regulatory Toxicology and Pharmacology. Vol. 94, (2018). ISSN: 1096-0295 p. 293-298. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.02.009

106. JUNGHANNS, J. U.; MULLER, R. H. - **Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications**. International Journal of Nanomedicine. Vol. 3, n.º 3 (2008). ISSN: 1176-9114 p. 295-309.
107. RABINOW, B. E. - **Nanosuspensions in drug delivery**. Nature Reviews Drug Discovery. Vol. 3, n.º 9 (2004). ISSN: 1474-1776 p. 785-796. doi: 10.1038/nrd1494
108. WILLIAMS, H. D.; TREVASKIS, N. L.; CHARMAN, S. A.; SHANKER, R. M.; CHARMAN, W. N.; POUTON, C. W.; PORTER, C. J. - **Strategies to address low drug solubility in discovery and development**. Pharmacological Reviews. Vol. 65, n.º 1 (2013). ISSN: 1521-0081 p. 315-499.
109. GAO, L.; ZHANG, D.; CHEN, M. - **Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system**. Journal of Nanoparticle Research. Vol. 10, n.º 5 (2008). ISSN: 1388-0764 p. 845-862. doi: 10.1007/s11051-008-9357-4
110. CHEN, M. L.; JOHN, M.; LEE, S. L.; TYNER, K. M. - **Development Considerations for Nanocrystal Drug Products**. The AAPS journal. Vol. 19, n.º 3 (2017). ISSN: 1550-7416 p. 642-651. doi: 10.1208/s12248-017-0064-x
111. MERISKO-LIVERSIDGE, E.; LIVERSIDGE, G. G.; COOPER, E. R. - **Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds**. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 18, n.º 2 (2003). ISSN: 0928-0987 p. 113-120. doi: 10.1016/S0928-0987(02)00251-8
112. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Gris-PEG NDA 050475 approval letter**. [Accessed: 11/07/2018]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=050475>
113. SHEGOKAR, R.; MULLER, R. H. - **Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives**. International journal of pharmaceutics. Vol. 399, n.º 1-2 (2010). ISSN: 1873-3476 p. 129-139. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.07.044
114. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Rapamune - Product Information**. [Accessed: 11/07/2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000273/human_med_001010.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
115. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Rapamune NDA 021083 approval letter**. [Accessed: 11/07/2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/21083A.cfm

116. HAFNER, A.; LOVRIC, J.; LAKOS, G. P.; PEPIC, I. - **Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions.** *International Journal of Nanomedicine.* Vol. 9, (2014). ISSN: 1178-2013 p. 1005-1023. doi: 10.2147/IJN.S55359
117. MOSCHWITZER, J. P. - **Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process.** *International journal of pharmaceutics.* Vol. 453, n.° 1 (2013). ISSN: 1873-3476 p. 142-156. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.034
118. PELTONEN, L.; HIRVONEN, J. - **Drug nanocrystals - Versatile option for formulation of poorly soluble materials.** *International journal of pharmaceutics.* Vol. 537, n.° 1-2 (2018). ISSN: 1873-3476 p. 73-83. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.005
119. BORCHARD, G. - **Drug nanocrystals.** In: CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs.** Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 171-189.
120. LU, Y.; CHEN, Y.; GEMEINHART, R. A.; WU, W.; LI, T. - **Developing nanocrystals for cancer treatment.** *Nanomedicine (London).* Vol. 10, n.° 16 (2015). ISSN: 1748-6963 p. 2537-2552. doi: 10.2217/nnm.15.73
121. D'ADDIO, S. M.; PRUD'HOMME, R. K. - **Controlling drug nanoparticle formation by rapid precipitation.** *Advanced Drug Delivery Reviews.* Vol. 63, n.° 6 (2011). ISSN: 1872-8294 p. 417-426. doi: 10.1016/j.addr.2011.04.005
122. VEHRING, R. - **Pharmaceutical particle engineering via spray drying.** *Pharmaceutical research.* Vol. 25, n.° 5 (2008). ISSN: 0724-8741 p. 999-1022. doi: 10.1007/s11095-007-9475-1
123. SCHELLEKENS, H.; STEGEMANN, S.; WEINSTEIN, V.; DE VLIEGER, J. S.; FLUHMANN, B.; MUHLEBACH, S.; GASPAR, R.; SHAH, V. P.; CROMMELIN, D. J. - **How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider.** *The AAPS journal.* Vol. 16, n.° 1 (2014). ISSN: 1550-7416 p. 15-21. doi: 10.1208/s12248-013-9533-z
124. NICHOLAS, J. M. - **Clinical development, immunogenicity, and interchangeability of follow-on complex drugs.** *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).* Vol. 3, n.° 2 (2014). p. 71-78. doi: 10.5639/gabij.2014.0302.020
125. TINKLE, S.; MCNEIL, S. E.; MUHLEBACH, S.; BAWA, R.; BORCHARD, G.; BARENHOLZ, Y. C.; TAMARKIN, L.; DESAI, N. - **Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap.** *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol. 1313, (2014). ISSN: 1749-6632 p. 35-56. doi: 10.1111/nyas.12403
126. MUHLEBACH, S.; BORCHARD, G.; YILDIZ, S. - **Regulatory challenges and approaches to characterize nanomedicines and their follow-on similars.**




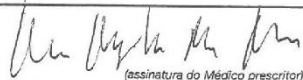
- Nanomedicine (London). Vol. 10, n.° 4 (2015). ISSN: 1748-6963 p. 659-674. doi: 10.2217/nnm.14.189
127. MOGLIA, A.; EMERY, C.; ROTTEMBOURG, J. - **Retrospective chart review: disrupted anaemia control in haemodialysis patients following the switch to an iron sucrose similar (ISS) after long-term treatment with the originator iron sucrose (IS).** Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). Vol. 3, n.° 3 (2014). p. 116-121. doi: 10.5639/gabij.2014.0303.029
128. MÜHLEBACH, S.; VULTO, A.; DE VLIENER, J.; WEINSTEIN, V.; FLÜHMANN, B.; SHAH, V. P. - **The authorization of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on versions: specific regulatory and interchangeability rules ahead?** Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). Vol. 2, n.° 4 (2013). p. 204-207. doi: 10.5639/gabij.2013.0204.054
129. KNOEFF, J.; FLÜHMANN, B.; MÜHLEBACH, S. - **Medication practice in hospitals: are nanosimilars evaluated and substituted correctly?** European Journal of Hospital Pharmacy. Vol. 25, n.° 2 (2017). ISSN: 2047-9956 p. 79-84. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001059
130. ASTIER, A.; BARTON PAI, A.; BISSIG, M.; CROMMELIN, D. J. A.; FLUHMANN, B.; HECQ, J. D.; KNOEFF, J.; LIPP, H. P.; MORELL-BALADRON, A.; MUHLEBACH, S. - **How to select a nanosimilar.** Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 1407, n.° 1 (2017). ISSN: 1749-6632 p. 50-62. doi: 10.1111/nyas.13382
131. PITA, R. - **The EU Regulatory Landscape of Non-Biological Complex Drugs.** In. CROMMELIN, D. J. A. & VLIENER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs.** Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 357-380.
132. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA/325027/2013 - **Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products, (2013).** Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147874.pdf
133. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Bupivacaine, (2018).** Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM586176.pdf>
134. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Amphotericin B, (2016).** Available from:

- <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM384094.pdf>
135. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Daunorubicin Citrate**, (2014). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM406256.pdf>
 136. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride**, (2010). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/UCM199635.pdf>
 137. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Glatiramer Acetate**, (2016). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495029.pdf>
 138. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Draft Guidance on Sodium Ferric Gluconate Complex**, (2013). Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358142.pdf>
 139. ROCCO, P.; MUSAZZI, U. M.; FRANZE, S.; MINGHETTI, P. - **Copies of nonbiological complex drugs: generic, hybrid or biosimilar?** Drug Discovery Today. (2018). ISSN: 1878-5832 doi: 10.1016/j.drudis.2018.08.003
 140. UNITED STATES GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE - **FDA Should Make Public Its Plans to Issue and Revise Guidance on Nonbiological Complex Drugs**, (2017). Available from: <https://www.gao.gov/assets/690/689047.pdf>
 141. EHMANN, F.; PITA, R. - **The EU is ready for non-biological complex medicinal products**. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). Vol. 5, n.° 1 (2016). p. 30-35. doi: 10.5639/gabij.2016.0501.008
 142. DE VLIENER, J. S.; BORCHARD, G.; SHAH, V. P.; FLUHMANN, B.; NEERVANNAN, S.; MUHLEBACH, S. - **Is the EU ready for non-biological complex drug products?** Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). Vol. 5, n.° 3 (2016). p. 101-102. doi: 10.5639/gabij.2016.0503.026
 143. GARATTINI, L.; PADULA, A. - **Why EMA should provide clearer guidance on the authorization of NBCDs in generic and hybrid applications**. Expert Review of Clinical Pharmacology. Vol. 10, n.° 3 (2017). ISSN: 1751-2441 p. 243-245. doi: 10.1080/17512433.2017.1274652

144. CROMMELIN, D. J. A.; DE VLIEGER, J. S. B. - Epilogue: What Did We Learn? What Can We Expect in the Future? Concluding Remarks and Outstanding Issues. In. CROMMELIN, D. J. A. & VLIEGER, J. S. B. d. - **Non-Biological Complex Drugs**. Springer, Cham, 2015. ISBN: 978-3-319-16241-6. p. 381-388.

Anexos

Anexo I - Receita Manual

		Receita Médica N.º  801000003604141706	
Utente: [REDACTED] N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: <i>ADSE</i> N.º de Beneficiário: <i>000252342 AN</i>		RECEITA MANUAL Exceção legal: <input checked="" type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) Até 40 receitas/mês	
M11860 Dr Mario Alexandrino  M4N402pS0		Especialidade: <i>Medicina Geral</i> Telefone: <i>962846315</i> Vinheta do Local de Prescrição	
R. DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem		N.º Extenso	
1 <i>Parece 100 mg 20</i>		2 <i>dia</i>	
Posologia <i>2 x 2 Parece 11387-A/2003 23/5</i>			
2 <i>Valium 1 mg 20</i>		2 <i>dia</i>	
Posologia <i>3 Parece 11387-A/2003 23/5</i>			
3			
Posologia			
4			
Posologia			
Validade: 30 dias Data: <i>2015/06/15</i> (aaaa/mm/dd)		 (assinatura do Médico prescriptor)	

Anexo 2 – Ficha de Preparação de Manipulado

FARMÁCIA S. JOSÉ

Farmácia
S. José

Ficha de Preparação do Manipulado

Pomada de Enxofre a 7%

Cliente: XXXXXXXXXX

Forma Farmacêutica: POMADA

Data de Preparação: 29/05/2018

Prazo Validade : 25/11/2018

Nº Lote : 19.V.18

Registo Copiador : 1.614

Condições de Conservação : Ao abrigo da luz e a temperatura inferior a 25graus.

Posologia:

Qtd. Total Medicamento : 1 X 200,00 g

Director Técnico :

Dr. Paulo Monteiro

Operador :

Dra. Carla Sousa

Médico:

Honorários: 4,98 €
Factor Multiplicativo: *4,00

Valor Net : 34,01 €
Valor IVA : 2,04 €
Valor Total: 36,05 €

Valor PVP
36,05 €

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Enxofre Precipitado		161539-P-	Acofarma	14,00	g	0,01 €	1,90	0,27 €
Vaselina Branca		171020-p-	Acofarma	186,00	g	0,01 €	1,60	2,98 €
Subtotal								3,25 €

Preparação	
Verificar estado de limpeza e conservação do material e laboratório.	
Pesar e pulverizar o enxofre.	
Num recipiente unguator colocar o enxofre e adicionar a vaselina sólida até à quantidade pretendida.	
Levar ao unguator até homogeneização completa.	
Fechar e rotular o recipiente.	
Limpar e arrumar o material e laboratório.	
Aparelhagem	
Balança electrónica	
Unguator B	
Espátula	

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Unguator 200/280	EMBAL		Plural	200/280	1,00	2,49 €	1,20	2,99 €
Subtot								2,99 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Amarelada	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Característico	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	200 ml. +- 5%	<input checked="" type="checkbox"/>		

29/5/18

(Data)

(Assinatura)