

Sara Inês Quitério Soares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanomedicine: Prospects, Risks and Regulatory Challenges” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marisa Botelho, da Professora Doutora Cláudia Furtado e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Inês Quitério Soares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanomedicine: Prospects, Risks and Regulatory Challenges” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marisa Botelho, da Professora Doutora Cláudia Furtado e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Inês Quitério Soares estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012146418 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanomedicine: Prospects, Risks and Regulatory Challenges” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de setembro de 2017.

Sara Inês Quitério Soares

(Sara Inês Quitério Soares)

Os meus agradecimentos

Aos meus pais, irmãos, tia e à Catarina por estarem sempre a meu lado ao longo destes cinco anos e sobretudo pelo vosso amor de todos os dias.

À minha prima Raquel por toda paciência e ajuda que me deu.

À Marta, Regina e Paula por estarem sempre a meu lado, levo-vos para a vida.

Aos meus amigos e colegas por tudo o que vivemos juntos.

À Professora Doutora Carla Vitorino por toda disponibilidade e orientação dada.

À Dr.^a Marisa Botelho pela amizade, compreensão, paciência e apoio a orientar-me durante o estágio. A toda a equipa técnica, Senhor Jorge, Tânia, Rita e Jéssica pelos ensinamentos e toda a ajuda que me deram.

Ao Márcio e a toda a fantástica equipa do INFARMED, I.P. que me acompanhou com a sua boa disposição.

Um sincero obrigado

It always seems impossible until it's done.

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Parte II

Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

Parte III

Monografia “Nanomedicine: Prospects, Risks and Regulatory Challenges”

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Índice

| | |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas | 6 |
| 1. Introdução..... | 7 |
| 2. Análise SWOT | 8 |
| 3. Pontos Fortes..... | 8 |
| 3.1.Grupo Holon..... | 8 |
| 3.2.Localização e Horário de Funcionamento da Farmácia..... | 11 |
| 3.3.Equipa Técnica | 12 |
| 3.4.Farmácia Certificada | 12 |
| 3.5.Organização do Programa de Estágio..... | 13 |
| 3.6.Utentes Fidelizados..... | 14 |
| 3.7.Robot..... | 15 |
| 4. Pontos Fracos..... | 16 |
| 4.1.Lacunas no Programa Curricular do MICE | 16 |
| 4.2.Sistema Informático - Whinphar® | 16 |
| 4.3.Cartão Saúde..... | 17 |
| 5. Oportunidades | 17 |
| 5.1.Intervenção na Comunidade..... | 17 |
| 5.2.Participação em Formações Complementares..... | 18 |
| 5.3.Aplicação de Conhecimentos e Desenvolvimento de Competências..... | 19 |
| 6. Ameaças..... | 19 |
| 6.1.Desvalorização do Medicamento..... | 19 |
| 6.2.Massificação das Parafarmácias..... | 20 |
| 6.3.Conjuntura Socioeconómica | 21 |
| 7. Conclusão..... | 22 |
| 8. Bibliografia..... | 23 |
| 9. Anexos..... | 24 |

Lista de Abreviaturas

CF – Consulta Farmacêutica

FHL – Farmácia Holon Leiria

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SGQ – Sistema Gestão da Qualidade

SNS – Serviço Nacional de Saúde

I. Introdução

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento. Ser farmacêutico é acompanhar o percurso de um fármaco desde a sua investigação até ao seu uso responsável. Através desta breve descrição são perceptíveis os múltiplos e variados ramos onde o farmacêutico está presente. Investigação, regulamentação, análises, distribuição, farmácia hospitalar e de oficina são alguns dos exemplos. Desta forma, é fulcral uma formação adequada para obter o título de farmacêutico, que só o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MIFC) o permite. Posteriormente, é de salientar a importância da formação contínua para a atualização de conhecimentos técnicos e científicos como um dever do farmacêutico. Cada vez mais, as farmácias são o primeiro contacto que o utente tem com um profissional de saúde, daí a necessidade crescente de atualização de forma a prestar o melhor e atualizado atendimento possível.

A realização de estágio curricular em farmácia comunitária representa o culminar da formação académica do MIFC. Este, tem como objetivo a consolidação dos conceitos teóricos adquiridos ao longo de cinco anos de curso, no seio de uma equipa multidisciplinar e em contacto direto com o utente. É, não só importante para aplicação de conhecimentos, como também para a aquisição de experiência profissional, desempenhando um papel fundamental na preparação para o mercado de trabalho.

Optei por realizar estágio na Farmácia Holon de Leiria (FHL) invés de uma farmácia na minha região, uma vez que a FHL está situada na principal avenida de Leiria, o que me permitiu estar numa farmácia com maior afluência de pessoas. Aliada à localização, as referências que tinha e os serviços farmacêuticos que oferece foram fatores decisivos para a realização do estágio curricular nesta farmácia. Consequentemente, todos estes elementos possibilitaram-me uma maior evolução e aprendizagem ao balcão e, ao mesmo tempo, o conhecimento e contacto com uma realidade diferente. Na minha aldeia, o movimento seria consideravelmente menor o que não me permitiria conhecer a realidade de uma cidade movimentada.

O presente relatório descreve o meu estágio curricular realizado desde 9 de janeiro a 22 de abril, com duração de 691 horas, orientado pela farmacêutica substituta da farmácia, Dr.^a Marisa Botelho.

2. Análise SWOT

O acrónimo SWOT engloba as iniciais de quatro palavras em inglês, *strengths*, *weaknesses*, *opportunities* e *threats*, em português, pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, respetivamente. Pretende-se uma análise crítica relativamente à frequência do estágio, integração e interligação da aprendizagem teórica na prática profissional e adequação do MICEF à realidade da farmácia comunitária.¹

O relatório de estágio tem a forma de uma análise SWOT, englobando duas dimensões, a interna e a externa. A análise interna é constituída pelos pontos fortes que contribuíram para a minha formação enquanto futura farmacêutica e, pelos pontos fracos que representam as dificuldades que enfrentei ao longo do estágio. A análise externa é constituída pelas oportunidades e ameaças que senti durante o estágio.

3. Pontos Fortes

3.1. Grupo Holon

A FHL tal como o seu próprio nome remete pertence ao Grupo Holon. Este grupo consiste numa rede nacional de farmácias independentes e autónomas que partilham uma mesma marca, imagem, uma forma de ser e estar para com o utente. O seu foco é um atendimento personalizado, centrado no utente e nas suas necessidades, valorizando desta forma o profissional farmacêutico.²

Assim, de maneira a reconhecer e valorizar o trabalho e a importância do farmacêutico e, tendo em conta o enquadramento da indicação farmacêutica na legislação, as farmácias Holon têm protocolos de aconselhamento (Anexo I) que abrangem todas as situações passivas de intervenção farmacêutica. Estes protocolos são uma orientação para o aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de saúde para tratar problemas de saúde considerados menores, autolimitados e de curta duração e, que não estejam relacionados com outras manifestações clínicas do utente.³

Estes protocolos começam por uma abordagem científica passando posteriormente para uma parte prática, onde se encontram as perguntas que devemos realizar ao utente para avaliar a sua condição, situações de encaminhamento para nível dois de intervenção ou para consulta médica, tratamento farmacológico e não farmacológico, finalizando com um fluxograma que permite consolidar toda a informação. Estes protocolos foram fulcrais para organizar o meu atendimento e também para aconselhar os utentes, não só através de medidas farmacológicas como também não farmacológicas. Permitiu-me desenvolver um

atendimento pró-ativo associado a uma forte comunicação com o utente, remetendo para uma dispensa racional e responsável aliada à educação e promoção para a saúde.

Além disto, o grupo Holon aposta em projetos e serviços tendo em vista a promoção e educação para a saúde e bem-estar do utente. Na FHL existe o serviço de Nutrição, Podologia, Pé Diabético, Dermofarmácia e Intervenção Farmacêutica realizados por prestadores da Holon, especialistas na área, nutricionista, podologista, enfermeiro e farmacêuticos respetivamente. Estes serviços são realizados por marcação prévia através dos colaboradores da farmácia. Durante o meu estágio os prestadores deram-me formação sobre cada serviço, o que me permitiu aprofundar os conhecimentos sobre estas áreas e ao mesmo tempo detetar ao balcão, através do discurso do utente, quando é que o serviço poderia ser importante para melhorar a sua qualidade de vida.

O serviço de dermofarmácia e a intervenção farmacêutica foram os que mais me despertaram o interesse, devido à sua vertente científica relacionada com o MICF.

Através da prestadora do serviço de dermofarmácia recebi formação nas diferentes gamas de cosméticos e respetivos lineares que a FHL tem disponíveis. Foi-me ensinado a identificar, através da composição, que cosméticos seriam mais adequados aos diferentes tipos de pele. Na minha opinião, esta formação foi essencial, uma vez que, o estudo das diferentes marcas de cosméticos e a galénica destes é uma lacuna em termos de formação do MICF. Durante o estágio também tive a oportunidade de assistir a um *workshop* intitulado Bebê e Mamã onde adquiri conhecimentos acerca dos cuidados de saúde a ter durante e após a gestação, sobretudo numa perspetiva preventiva. Depois deste *workshop* o aconselhamento de cosméticos para a grávida, futura mãe e bebé tornou-se mais fácil.

Em relação à intervenção farmacêutica, esta engloba a consulta farmacêutica (CF), o programa de cessação tabágica, avaliação da função respiratória e o aconselhamento ao viajante.

Durante o estágio tive a oportunidade de aprender a realizar e interpretar uma espirometria e acompanhei a realização de uma CF, onde consequentemente fiz uma preparação individualizada da medicação (PIM) (Anexo II).

Resumidamente, a CF destina-se principalmente para utentes polimedicados com dificuldades na gestão da sua terapêutica ou não adesão a esta. No guião da CF (Anexo III) faz-se a identificação do utente, regista-se o motivo da consulta e para cada medicamento identifica-se o nome, dosagem e posologia. Se possível, o utente deve levar consigo o último boletim de análises para avaliação e registo dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Assim, através da CF é possível perceber se o utente sabe para que fins se destinam os medicamentos, se os toma corretamente quer em termos de dose quer de posologia e, se esta é efetiva para cada fármaco.

Com isto, conseguimos identificar possíveis erros de medicação, isto é, duplicações, interações, doses tóxicas ou subterapêuticas e contraindicações. Na presença de algum tipo de efeito secundário, relatado pelo utente, este é analisado para verificar se advém da medicação. Se existirem interações, duplicações e efeitos secundários transmite-se ao médico a informação para que este possa fazer alterações, a fim de melhorar a saúde e qualidade de vida do utente.

Desta forma, a CF fomenta o controlo de doenças, principalmente crónicas pela educação que se promove junto do utente, relacionada com a importância do uso correto dos medicamentos para o controlo das patologias, aumentando dessa forma a efetividade, uso responsável e seguro dos fármacos.

Frequentemente, através da CF há encaminhamento para a realização do PIM. Isto sucede porque é visível a dificuldade por parte dos utentes na gestão da sua terapêutica, ora por terem um regime terapêutico complexo ora por baixa adesão à terapêutica. Através do PIM o utente recebe a medicação prescrita pelo médico em *pillpacks* descartáveis, preparados na farmácia, onde estão identificados os dias da semana e os períodos do dia a que devem ser tomados os medicamentos. Assim, este serviço garante a correta utilização dos medicamentos segundo o esquema terapêutico instituído pelo médico, assegurando deste modo a individualização das tomas. Além disso, trata-se de um serviço individualizado e personalizado onde existe avaliação da terapêutica, por parte de um profissional, levando a uma diminuição dos erros relacionados com a medicação.

De salientar, a importância da leitura criteriosa do resumo de características do medicamento (RCM) para verificar se há incompatibilidades ou precauções de utilização especiais. Isto é, há medicamentos que devem ser conservados na embalagem original e não podem ser retirados do blister, ou seja, princípios ativos não desblisteráveis.

Em relação à avaliação da função pulmonar tive a oportunidade de aprender a realizar uma espirometria e interpretá-la. Esta destina-se principalmente a utentes ora com queixas respiratórias ora com patologias respiratórias já diagnosticadas.

A espirometria é um teste respiratório *standart* para a avaliação da função pulmonar. É uma prova funcional respiratória que avalia propriedades mecânicas do sistema respiratório, através da medição do volume de ar que o utente é capaz de expelir dos pulmões após uma inspiração profunda, detetando assim o padrão ventilatório (normal, obstrutivo, restritivo e misto). É avaliada a capacidade vital forçada, *FVC*, *forced vital capacity*, que corresponde à

quantidade máxima de ar que é possível expirar após uma inspiração forçada e o volume expiratório máximo num segundo, *FEV1*, *forced expiratory volume in one second*, que corresponde ao volume total de ar que é expirado no primeiro segundo de uma expiração forçada. Estes dados são todos recolhidos através do software *winspiroPRO* (Anexo IV), que regista todos os dados e dá os valores previstos tendo em conta: a idade, peso, altura, grupo étnico e se é um utente fumador ou não. O programa dá a razão entre o FEV1 e o FVC e, se este for inferior a 0,7 (70%) ou 0,65 (65%), se o utente tiver mais de 70 anos há encaminhamento para consulta médica bem como o $FEV1 \leq 80\%$ do valor previsto.

3.2. Localização e Horário de Funcionamento da Farmácia

A FHL situa-se numa das principais avenidas de Leiria, a avenida Heróis de Angola, onde estão localizados variados estabelecimentos comerciais. São exemplos a rodoviária, o teatro José Lúcio da Silva, o supermercado Pingo Doce, a estação de correios e algumas lojas de vestuário. Devido à sua localização a FHL consegue uma maior afluência de pessoas, isto é, além dos clientes fidelizados, facilmente chegam à farmácia utentes de passagem. Desta forma, o público-alvo da FHL é heterogéneo abrangendo diferentes faixas etárias e estratos socioeconómicos. A meu ver, a localização da FHL permitiu-me aperfeiçoar o meu atendimento ao longo do tempo, devido às diferentes situações que surgiam no dia-a-dia.

A FHL tem um horário de funcionamento alargado, das 09:00 às 24:00 horas durante todos os dias do ano. Assim, tive oportunidade de estagiar durante alguns fins-de-semana e também até à meia noite. É visível a diferença de público-alvo nas diferentes horas do dia e mesmo em relação aos dias úteis. Durante o fim-de-semana existe mais procura de MNSRM do que prescrições médicas, tendo verificado que os utentes se enquadravam numa faixa etária mais jovem relativamente aos dias úteis.

Devido ao horário alargado e à localização da FHL foi-me possível ter uma experiência mais enriquecedora em termos de atendimento, devido à heterogeneidade de situações que surgiam, bem como uma adaptação a realidades diferentes, culminando numa melhoria contínua da minha interação com os utentes. Ao longo de um dia surgiam diferentes contextos de atendimento devido à diversidade do público, que ia à farmácia, o que permitiu a minha adaptação a diferentes situações, tornando-se sem dúvida num desafio profissional. De salientar mais uma vez a importância dos protocolos de aconselhamento.

3.3. Equipa Técnica

A equipa técnica que constitui a FHL é composta por uma diretora técnica, três farmacêuticas e por três técnicos de farmácia. São profissionais qualificados, empenhados, dinâmicos, responsáveis, organizando-se de forma muito metódica. Primam o papel do farmacêutico e a sua intervenção na comunidade. É notável a divisão de tarefas e de responsabilidades entre todos os membros da equipa, culminando numa organização interna e externa exemplar, aliada ao bom funcionamento que a FHL possui.

Para mim, foi um ponto forte ao longo do meu estágio ter uma equipa deveras profissional a meu lado, além disso, o espírito de equipa e entre ajuda estavam sempre presentes.

Com isto, foi-me possível esclarecer qualquer tipo de dúvidas relacionadas com os fármacos ou com situações que surgiam ao balcão e que eu não dominava. A transmissão de conhecimentos foi constante ao longo do tempo, o que não só contribuiu para a consolidação dos mesmos, como também me deixava motivada e segura no atendimento. À equipa agradeço toda a ajuda e disponibilidade que tiveram para comigo, foram sem dúvida o alicerce fundamental do meu estágio.

3.4. Farmácia Certificada

Nos dias de hoje, as empresas tendem a implementar soluções para se destacarem de entre outras na prestação dos seus serviços, apostando desta forma na evolução constante da garantia da qualidade. Para isso, existem ferramentas que permitem uma melhoria da gestão interna com vista à satisfação da organização e dos seus clientes.

Um exemplo é o modelo de gestão de qualidade proposto pela norma portuguesa NP EN ISO 9001:2008. Neste modelo estão descritos os requisitos para implementação da norma, sendo estes aplicáveis independentemente da atividade realizada pela empresa e avaliados pelo Instituto Português de Acreditação. Os princípios da gestão da qualidade são o foco no cliente, liderança, comprometimento das pessoas, abordagem por processos, melhoria, tomada de decisões e gestão de relações.⁴

A FHL encontra-se certificada pela ISO 9001:2008, assim todos os processos relacionados com a farmácia encontram-se devidamente regulados, organizados e documentados, aumentando desta forma a qualidade de todo o serviço prestado.

É notável a rotatividade de tarefas entre toda a equipa técnica para assegurar o sistema de gestão da qualidade (SGQ), desde avaliação de temperaturas, verificação de receituário, receção de encomendas e prestação de serviços. Todas estas tarefas encontram-se bem

definidas, através de protocolos normalizados, com o objetivo de otimizar todos os processos e diminuir as não conformidades.

Durante o meu percurso pela FHL tive a oportunidade de ser responsável por implementar um SGQ para a receção de encomendas com base no ciclo PDCA. A sigla PDCA remete para as iniciais de quatro palavras em inglês, *plan*, *do*, *check* e *act*, respetivamente. Estas indicam a forma como se devem realizar mudanças numa organização. Ou seja, inicialmente houve um planeamento (*plan*) onde foram estabelecidos os objetivos que eu teria de atingir relacionados com a receção de encomendas. Seguidamente, procedi à implementação do processo (*do*) que considerava mais eficiente para a receção de encomendas, sendo este posteriormente verificado (*check*) quanto à sua qualidade e eficácia. Por fim, após avaliação realizei algumas mudanças (*act*) a fim de melhorar todo o processo. Brevemente, delimito os espaços para o posicionamento das caixas trazidas pelos fornecedores, quer estas aguardem receção ou recolha. Estabeleci as zonas para medicamentos já conferidos e não conferidos, bem como para medicamentos reservados e para devolução.⁴

Foi, sem dúvida, uma mais valia estagiar numa farmácia certificada porque além de ter aprendido mais sobre os sistemas de gestão da qualidade e auditorias tive a oportunidade de participar ativamente na implementação de um SGQ. Além disso, permitiu-me expandir horizontes relacionados com importância da otimização de processos e da sua monitorização de forma a maximizar resultados e diminuir as não conformidades.

3.5. Organização do Programa de Estágio

A organização do programa de estágio também foi um ponto fundamental para me enquadrar dentro do funcionamento e organização interna da FHL, além disso, constituiu uma orientação nas tarefas a desempenhar.

Inicialmente, estive mais tempo em contacto com as encomendas, com o objetivo de visualizar as caixas e estabelecer contacto com os nomes de marca dos medicamentos, produtos de saúde, dermofarmácia e cosmética. Foi fundamental esta primeira parte de *back office* para avivar a memória da parte mais científica dos fármacos, relembrar posologias, doses e mecanismos de ação. Além disso, permitiu-me um primeiro contacto com o programa informático da farmácia e ao mesmo tempo perceber o processo de organização e gestão de encomendas.

Posteriormente, foram-me apresentados os protocolos de aconselhamento da Holon e, dessa forma, comecei a treinar os atendimentos e vendo quais os produtos parceiros da FHL. Isto é, existem diversos MNSRM para a mesma indicação, contudo, a FHL tem

parcerias com vários laboratórios, sendo benéfico a venda dos produtos parceiros em detrimento dos não parceiros. Assim, além da parte científica, tive que ter em conta a parte mais comercial no atendimento. Para os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) foram-me apresentados diversos casos clínicos para estudo.

Paralelamente comecei a realizar medições de glicémia, pressão arterial e colesterol total o que me proporcionou o primeiro contacto com os utentes e onde tive oportunidade de fazer as devidas recomendações, principalmente, através de medidas não farmacológicas.

Em seguida, a observação dos atendimentos dos colaboradores da farmácia foi algo que acompanhou o meu percurso. Desta forma, fui visualizando como funcionava o programa informático e ao mesmo tempo ouvindo os aconselhamentos que se faziam para as diversas classes de medicamentos.

Uma última etapa, antes do início do atendimento, consistiu no esclarecimento do receituário, abrangendo a explicação do funcionamento das participações dos medicamentos pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e pelos diversos subsistemas de saúde.

Por fim, comecei o atendimento ao balcão com a supervisão da minha orientadora que me auxiliava aquando do surgimento de alguma dúvida.

Todo o planeamento do programa de estágio culminou numa maior confiança e orientação no desempenho de todas as tarefas, quer estas estejam relacionadas com o atendimento quer com situações mais burocráticas.

3.6. Utentes Fidelizados

De maneira a ter utentes fidelizados a FHL cria fichas clientes. Estas fichas têm como objetivo ver o histórico de medicação que os utentes fazem. Devido à grande panóplia de genéricos que existem e como estes apresentam diferentes embalagens, torna-se difícil identificar o laboratório a que os utentes se referem. Dessa forma, através da ficha cliente é mais fácil identificar a medicação habitual e os respetivos laboratórios. Além disso, sempre que haja dúvidas relacionadas com a medicação torna-se mais acessível aceder a toda a informação. A ficha cliente acaba por ser, não só, importante para a comodidade do utente que evita de transportar consigo parte da embalagem, como também para a gestão de stocks, uma tarefa fundamental para otimizar a gestão de recursos e a rentabilidade da farmácia.

3.7. Robot

A FHL tem incorporado um *robot* para arrumação e dispensa de medicamentos em comunicação com o sistema informático da farmácia, o Whinphar[®]. A zona de arrumação do *robot* está dividida por baías e cada uma destas tem prateleiras para arrumação dos fármacos.

De início considerei a presença do *robot* como um ponto fraco, contudo, ao longo do tempo tornou-se, sem dúvida, num ponto forte.

Quase todos os MSRM encontram-se armazenados no *robot* e uma grande maioria dos MNSRM. Assim, inicialmente não conseguia visualizar as caixas o que não me permitia saber quais os laboratórios que a FHL tinha disponíveis para venda, bem como os nomes de marca dos medicamentos.

A grande maioria dos utentes, muitas das vezes, descreve o formato e a cor das embalagens para identificar o respetivo laboratório, assim, de início senti que tinha um grande obstáculo pela frente.

Além disso, umas das minhas principais preocupações eram os MNSRM. Dado que durante o curso não aprendemos os nomes de marca dos fármacos, apenas os princípios ativos, conseqüentemente, achava que não conseguiria fazer um aconselhamento com base nos nomes de marca, os quais os utentes acabam na grande maioria das vezes por conhecer.

Contudo, devido à planificação do estágio como supracitado anteriormente, de início estive mais tempo em contacto com as encomendas o que me permitiu, desta forma, visualizar as embalagens, ir aprendendo os nomes de marca e memorizando-os.

Ultrapassando todos estes obstáculos iniciais o *robot* tornou-se nitidamente num grande ponto forte. Este, fazendo comunicação com o sistema informático dispensa as caixas sem que seja necessário nos deslocarmos. Assim, conseguia estar mais tempo em contacto com utente, aproveitando para fazer questões relacionadas com a medicação. Perguntas como: é a primeira vez que toma esta medicação? De que forma toma este medicamento? Sabe como tomar a medicação? faziam parte da minha rotina de atendimento. Assim, foi-me possível ajudar os utentes explicando-lhes a forma correta de tomar a medicação e também detetar erros relacionados com a posologia. Muitos deles acabavam por fazer perguntas relacionadas com os fármacos, qual o fim a que se destinam e o tempo necessário para alcançar resultados. Foi, sem dúvida, importante para mim sentir uma aproximação com o utente e conseguir ajudá-lo na gestão da sua medicação.

Além desta vertente mais relacionada com o utente é possível através do *robot* realizar uma gestão mais correta dos prazos de validade, uma vez que este segue a regra do *first expire, first out* no que diz respeito aos prazos. Assim, a fiabilidade do *robot* para controlo dos

prazos é notoriamente superior. Ainda assim, na FHL é feito um controlo dos prazos de validade a curto e a longo prazo, sendo possível retirar do sistema informático informações sobre estes.

4. Pontos Fracos

4.1. Lacunas no Programa Curricular do MICF

A meu ver, o plano curricular do MICF é, sem dúvida, abrangente e diversificado proporcionando conhecimentos científicos em diversas áreas da saúde qualificando dessa forma o farmacêutico.

No entanto, em contexto prático são visíveis as lacunas do MICF em diversos campos, refletindo-se diretamente na minha inexperiência no aconselhamento de produtos na área de dermofarmácia, cosmética, veterinária, dietética, oftalmologia, higiene oral, puericultura e ginecologia.

Na minha opinião, são áreas onde os planos curriculares não estão adaptados à realidade do que é a farmácia comunitária. Considero pertinente um enquadramento mais prático nas unidades curriculares de maneira a ir ao encontro da realidade profissional. Sem dúvida, o referido anteriormente é sinónimo da inclusão de mais casos práticos e, a meu ver, estes deveriam compreender uma maior interligação de áreas, porque é disso que a farmácia comunitária é feita, um misto de situações interligadas que surgem ao balcão.

4.2. Sistema Informático - *Whinphar*[®]

Coloco o sistema informático da FHL nos pontos fracos pois, a meu ver, este apresenta diversas falhas. Primeiramente, a falta de informação técnico-científica sobre todos os fármacos aprovados pelo INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Devido a um contacto prévio com o SIFARMA2000[®] confrontei-me com uma grande diferença em termos de informação científica, muitas vezes, essencial para um aconselhamento mais correto e completo. Consequentemente, foi imperativo a memorização de posologias, dosagens e medidas não farmacológicas principalmente para os MNSRM, mas, também para os MSRM.

Uma outra lacuna do MICF que se evidenciou devido ao programa informático foi a falta de contacto prévio com marcas comerciais. É notório, por parte dos utentes, que os nomes de marca dos medicamentos continuam a ser uma referência apesar de todos os genéricos existentes. O programa revelou uma deficiente pesquisa dinâmica, por exemplo, fazendo uma pesquisa por nome de marca no *Whinphar*[®], uma letra incorreta é suficiente

para este não pesquisar, ou não encontrar nenhum produto. Com isto, associar os princípios ativos aos nomes comerciais foi claramente uma dificuldade inicial.

Ainda, aliando a falta de informação técnico-científica do programa informático e a minha inexperiência com marcas comerciais, inicialmente, quando os utentes solicitavam produtos com referência à marca eu não conseguia identificar se estes eram classificados como MSRM ou MNSRM. Contudo, devido a uma atualização no sistema informático durante o estágio já foi possível uma hiperligação direta para o RCM, ajudando a elucidar quanto à classificação relativamente à dispensa do fármaco.

4.3. Cartão Saúde

O Cartão Saúde, anterior Cartão das Farmácias Portuguesas, foi criado pela Associação Nacional das Farmácias em prol da fidelização dos utentes e da poupança das famílias portuguesas.

A FHL é uma farmácia Holon total o que implica que toda a sua política de organização, gestão e funcionamento se rege pelos princípios da Holon e conseqüentemente não é aderente deste cartão.

A meu ver, isto traduziu-se num ponto fraco, uma vez que era questionada frequentemente pelos utentes se éramos aderentes ou não do cartão. Grande parte dos utentes após concluírem que não éramos aderentes, preferiam deslocar-se a outra farmácia para retirar partido das vantagens económicas proporcionadas por este. Era frequente este tipo de decisão após a realização do devido aconselhamento e venda quase concluída.

Apesar da minha sensibilização para as razões por detrás deste tipo de conduta, sendo estas meramente económicas, tornava-se frustrante todo o esforço que tinha para realizar um atendimento profissional e no fim, o utente deslocar-se a outra farmácia.

5. Oportunidades

5.1. Intervenção na Comunidade

A FHL também se associa a projetos com o objetivo de promover a literacia em saúde da população. Assim, no mês de março durante um fim de semana realizou-se a Aldeia Saúde, em Leiria. A Aldeia Saúde consiste num espaço, na cidade, onde várias unidades de saúde se reúnem para a realização de rastreios com a finalidade de prevenir doenças e esclarecer dúvidas relacionadas com a saúde. A FHL além do rastreio da pressão arterial e glicémia promoveu dois workshops intitulados “Nutrição Sénior” e “Proteção Solar para os mais Jovens”. Além disso, a prestadora do serviço de Dermofarmácia também realizou

avaliações do estado da pele. Assim, através deste projeto tive a oportunidade de estar em contacto com a população o que me permitiu desmistificar dúvidas relacionadas com diversos problemas de saúde, ajudando desta forma a comunidade. Também a partilha de opiniões e saberes com outros profissionais de saúde é outro ponto positivo que retiro da minha participação neste projeto.

Durante o mês de março a FHL também promoveu o rastreio contra o cancro colorretal. Em parceria com a Europacolou houve a possibilidade de recrutar utentes para realizarem a pesquisa de sangue oculto nas fezes. Este rastreio promoveu a minha consciencialização da forma como este cancro afeta a população portuguesa, fatores de risco, prevenção e tratamento que atualmente existe. Realço o espírito altruísta dos colaboradores da FHL para se aliarem a causas como estas em prol da saúde dos seus utentes.

5.2. Participação em Formações Complementares

De forma periódica, os delegados de informação médica provenientes da indústria farmacêutica investem em formações a fim de publicitarem o portefólio de produtos que têm disponíveis. Geralmente, estas formações dividem-se em duas partes. Inicialmente uma parte mais científica com o objetivo de elucidar o mecanismo de ação do produto, para que fim se destina, advertências e vantagens da sua utilização. Posteriormente, uma parte mais comercial relacionada com técnicas de venda e *cross selling*, mostrando de que maneira podemos aconselhar o produto de forma eficaz.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações. Merck – *Over the Counter Pharmaceuticals*, Omega Pharma, Chicco, Gedeon Richter são alguns dos exemplos de indústrias pelas quais tive formação sobre o seu portefólio.

A participação em formações complementares, a meu ver, é não só importante para a atualização de conhecimentos sobre o mercado farmacêutico, devido aos avanços científicos que conseqüentemente levam à introdução de novos medicamentos no mercado, como também pela aquisição de ferramentas relacionadas com técnicas de venda. Considero uma lacuna em termos de percurso académico a falta de contacto prévio com a parte comercial do que é a farmácia comunitária.

5.3. Aplicação de Conhecimentos e Desenvolvimento de Competências

Durante cinco anos o MICF dota os estudantes de conhecimentos em diversas áreas, sendo diretamente visível na diversidade de unidades curriculares que temos durante todo o curso. Esta multidisciplinaridade de conhecimentos permite ao farmacêutico enveredar por diferentes áreas dentro do que é o mundo das ciências farmacêuticas.

A nível do estágio em farmácia comunitária, a pluralidade de informação permitiu-me um raciocínio rápido para as questões realizadas pelos utentes relativas à medicação. Muitas das vezes são a interligação de conhecimentos de várias unidades curriculares. Contudo, é notório que algumas das questões seriam mais facilmente ultrapassadas caso tivesse mais experiência ao balcão. Embora o mencionado anteriormente, considero que o MICF me forneceu as ferramentas essenciais para desenvolver um raciocínio crítico.

Além da aplicação de conhecimentos o estágio permitiu-me o desenvolvimento de inúmeras competências. São exemplos, o espírito de equipa, a autonomia no desempenho de funções, organização e desenvolvimento da comunicação com os utentes e com a equipa. Estas competências são essenciais para atuação em contexto profissional, sendo um desafio e uma exigência pessoal a sua evolução ao longo do tempo.

Devido ao fluxo de utentes durante o decorrer do dia e existindo uma grande heterogeneidade entre estes foi fulcral o desenvolvimento de competências para me adaptar às diferentes situações que iam surgindo. Foi necessária uma apropriação linguística perante os utentes que atendia, principalmente quando apareciam idosos onde era necessário utilizar uma linguagem mais acessível. A linguagem perante os utentes foi um grande desafio, pois saindo da faculdade a tendência é utilizar demasiados termos científicos, os quais não são compreendidos pela população no geral. Foi necessário ajustar-me à linguagem dos utentes sendo particularmente desafiante perante a população mais idosa.

6. Ameaças

6.1. Desvalorização do Medicamento

As principais ameaças que senti ao longo do estágio foram o pedido de MSRM, sem uma prescrição. Os utentes argumentam que fica mais dispendioso ir a uma consulta e pedir a receita do que comprar o medicamento sem a mesma, referem também que o valor da comparticipação não compensa a ida ao médico. Este tipo de situações ainda se torna mais difícil mediante MSRM e não comparticipados. Perante estas situações expliquei que o médico necessita de avaliar o histórico clínico para posteriormente prescrever a medicação

adequada e que por vezes são necessários ajustes de doses e/ou posologia, daí a necessidade da ida ao médico.

Na minha opinião, estas situações poderiam abrir portas a uma maior intervenção farmacêutica, quiçá, a renovação de algum receituário por parte dos farmacêuticos. Doenças crónicas como a diabetes tipo 2, dislipidemias e hipertensão arterial são exemplos onde considero que o farmacêutico tem conhecimentos para acompanhar os utentes, na gestão da sua terapêutica, através da medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A meu ver, perante uma correta formação dos farmacêuticos e adequação dos sistemas informáticos das farmácias, poderia haver partilha de dados relativos aos parâmetros bioquímicos e fisiológicos com as equipas médicas de modo a acompanhar o utente ao longo do tempo. Consequentemente, era possível realizar os ajustes necessários, quer por exemplo na mudança de princípio ativo quer em termos de dosagem ou posologia.

Considero fulcral o acompanhamento dos utentes por parte dos farmacêuticos uma vez que, durante o estágio foi perceptível que para patologias crónicas, grande parte dos utentes não toma corretamente os medicamentos muitas vezes, devido a um regime complexo da medicação. Também é visível uma lacuna temporal muito grande entre as idas ao médico, resultando no pedido de medicamentos sem uma prescrição.

Na minha opinião, é notório que uma valorização da profissão farmacêutica seria sinónimo de ganhos em saúde quer para os utentes quer para o SNS.

6.2. Massificação das Parafarmácias

Do meu ponto de vista, devido à entrada em vigor do Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de agosto que estabelece o regime de venda de MNSRM fora das farmácias, estas foram seriamente afetadas em duas vertentes. Uma vertente económica e outra relacionada com a desvalorização da profissão farmacêutica.

Às grandes superfícies comerciais de venda de MNSRM devido ao volume de compras que lhes é permitido realizar, é possível obterem para os MNSRM um preço de custo consideravelmente mais baixo comparativamente às farmácias, traduzindo-se, consequentemente, num preço de venda ao público inferior. Isto posicionou competitivamente estas grandes superfícies em relação às farmácias.

Devido à localização da FHL ao lado de um Pingo Doce era frequente a queixa pelo preço elevado dos medicamentos praticados na farmácia em comparação ao hipermercado. Inclusive, durante o meu estágio atendi uma senhora que solicitou uma embalagem de *Thrombocid*[®]. Aquando do seu pedido, questionei-a para que finalidade pretendia o *Thrombocid*[®] de modo a dispensar ou a pomada ou o gel. Surpreendida pela minha questão

perguntou-me a diferença entre ambos e, dessa forma expliquei as duas formas farmacêuticas, para que fins se destinavam e modo de utilização. Quando procedi à venda e disse o preço à senhora, esta disse que iria ao supermercado pingo doce comprar porque lhe ficava muito mais barato.

Por outro lado, apesar de os medicamentos nestes espaços não serem sujeitos a receita médica não deixam de ser medicamentos. Assim, da sua toma podem advir riscos, muitas das vezes devido à sua toma concomitante com outros medicamentos. Considero que o farmacêutico é o profissional de saúde que consegue antever este tipo de riscos aquando da dispensa racional dos medicamentos. Considero que nestas grandes superfícies não há uma dispensa adequada, resultando num uso inadequado dos medicamentos, desvalorizando claramente o papel do farmacêutico no circuito do medicamento.

6.3. Conjuntura Socioeconómica

Devido à entrada em vigor do Decreto-Lei nº 97/2015 que procedeu à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde que a comparticipação dos medicamentos sofreu alterações. O ministério da saúde pretende que os medicamentos e dispositivos médicos sejam alvo de avaliação e reavaliação face ao seu financiamento pelo SNS. Consequente à reavaliação, alguns medicamentos acabaram por perder o seu escalão de comparticipação. Torna-se particularmente complicado explicar estas alterações nas comparticipações aos utentes, nomeadamente aos idosos na medida em que, pensam que a farmácia pretende vender um medicamento mais caro a fim de obter um lucro superior. Os motivos que levam a que alguns medicamentos sejam comparticipados e outros não são alvo de grande ceticismo por parte dos utentes bem como as constantes alterações nos preços dos medicamentos.

O aumento da exportação paralela de medicamentos leva a que muitos fármacos se encontrem esgotados nas farmácias. Estas falhas temporárias de stock também são vistas pelos utentes com desconfiança. A luta contante pela reposição de stocks através do contacto permanente com os fornecedores é um grande desafio nos dias de hoje. Um exemplo claro que marcou o meu estágio foi o medicamento *Thyrax*[®] 0,1 mg e 0,025 mg. Este, ao longo do meu estágio encontrou-se sempre esgotado. O *Thyrax*[®] tem como princípio ativo a levotiroxina sódica e é utilizado como terapêutica de substituição no hipotireoidismo de qualquer etiologia.⁵ Uma patologia com carácter crónico que requer a utilização permanente de medicação para a normalização dos valores de TSH e T₄. Apesar de existirem várias alternativas terapêuticas, *Letter*[®] e *Eutirox*[®], a levotiroxina sódica é um

fármaco de estreita margem terapêutica, pelo que, não é recomendável a sua substituição apesar das várias alternativas.

Era constante a preocupação por parte da FHL em anotar os medicamentos que se encontravam esgotados de maneira a conseguir repor o stock. Assim é visível o cuidado que a FHL tinha para com utentes de forma a que estes não fossem prejudicados por todas as alterações relacionadas com o mercado do medicamento.

7. Conclusão

Na minha opinião, o estágio realizado na farmácia comunitária foi crucial para a aplicação de conhecimentos em contexto prático, permitindo a nossa maturação naquilo que é o mercado de trabalho. Além disso, permitiu a aquisição e desenvolvimento de inúmeras competências essenciais para o nosso relacionamento em contexto profissional.

Após a realização do estágio considero o farmacêutico um profissional de saúde dotado de imensas capacidades técnico-científicas que levam ao uso responsável do medicamento. Infelizmente, na minha opinião, não se dá o devido valor ao farmacêutico e às suas intervenções como sinónimo de ganhos em saúde. É notável que a valorização da profissão farmacêutica levaria à diminuição de problemas relacionados com a medicação e a um aumento da literacia em saúde da população. Contudo, acho que este paradigma está gradualmente a mudar e a população começa a identificar a farmácia como o primeiro local com um profissional qualificado para a resolução de problemas relacionados com a saúde. Assim, é essencial o investimento na formação contínua para conseguir estar ao alcance das exigências dos utentes.

Acredito que haja um longo caminho a percorrer pelo verdadeiro reconhecimento do nosso devido valor. Considero que um primeiro passo seria a dispensa de medicamentos MNSRM exclusivamente na farmácia e não em outros espaços comerciais. Além disso, a diferenciação e o aumento dos serviços farmacêuticos também deveriam ser uma aposta de forma a valorizar as capacidades e a intervenção farmacêutica.

8. Bibliografia

1-G. Houben, K. Lenie, and K. Vanhoof, “Knowledge-based SWOT-analysis system as an instrument for strategic planning in small and medium sized enterprises,” *Decis. Support Syst.*, vol. 26, no. 2, pp. 125–135, 1999.

2-“Portal do Grupo Holon.” [Online]. Disponível: <http://www.grupo-holon.pt/pt/public/home>. Acedido em 26/04/2017

3-H. J. Santos *et al.*, “Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF),” *Conselho Nacional da Qualidade*, 3^a edição, 2009. [Online]. Disponível: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf. Acedido em 28/04/2017

4-Instituto Português da Qualidade, “NP EN ISO 9000:2015 - Sistemas de gestão da qualidade - Fundamentos e vocabulário,” *Instituto Português da Qualidade*, 2015. [Online]. Disponível: http://atron.pt/qualidade/sites/default/files/docs/qualidade/normas_suporte/np_en_iso_9000_2015_vocabulario_sgqfull_permission.pdf. Acedido em 27/04/2017

5-Resumo das Características do Medicamento (RCM), Levotiroxina sódica, Thyrax, Dosagem 0.1 mg,” 2007. . Acedido em 14/04/2017. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8442&tipo_doc=rcm

9. Anexos

Anexo I – Protocolo de Aconselhamento Holon.



PROTOCOLO DE ACONSELHAMENTO OLHO VERMELHO

ENQUADRAMENTO

O olho vermelho é um dos sinais cardinais de inflamação ocular. Este resulta da dilatação ou rutura dos vasos sanguíneos do olho, e é comum a diversas patologias do foro oftalmológico. Várias situações podem provocar vermelhidão no olho, como o ar seco, exposição ao sol, poeiras, alergias, infeções ou traumas. Em algumas situações, o olho vermelho é acompanhado de outros sintomas como dor, prurido, lacrimejo, inchaço, visão turva; noutras surge como um sintoma isolado. Antes de instituir qualquer tipo de tratamento, é importante descobrir qual a causa do olho vermelho. Apesar de a maioria das causas ser benigna, é importante reconhecê-las e saber quando reencaminhar ao médico especialista, já que o olho vermelho é uma das situações oftalmológicas mais comuns na farmácia. Nas tabelas 1 e 2 são apresentadas algumas patologias que cursam com olho vermelho.

Tabela 1 | Patologias/situações que cursam com olho vermelho passíveis de aconselhamento farmacêutico.

(Continua)

| PATOLOGIA | BREVE DESCRIÇÃO | SINTOMATOLOGIA |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Olho seco (xeroftalmia) | Produção de filme lacrimal insuficiente. | <ul style="list-style-type: none"> - Sensação de corpo estranho no olho. - <i>Informação mais detalhada sobre a patologia e tratamento no protocolo de aconselhamento Xeroftalmia.</i> |
| Conjuntivite alérgica | Inflamação da membrana mucosa e transparente (conjuntiva) que cobre a parte branca do olho (esclera), provocada por alérgenos, como o pólen, o pelo dos animais, ácaros, entre outros. | <ul style="list-style-type: none"> - Prurido e lacrimejo intenso que pode provocar visão turva. - Os sintomas podem ser sazonais ou perenes, dependendo do tipo de alérgeno que desencadeia a reação. |
| Irritação ligeira do olho (conjuntivite não infecciosa e não alérgica) | Irritação da conjuntiva provocada pela utilização de lentes de contacto ou exposição ao vento, sol, poluição, fumo, cloro. | <ul style="list-style-type: none"> - Sensação de ter "areias" no olho. |
| Hemorragia subconjuntival | Rutura de vasos sanguíneos ou capilares da conjuntiva, frequentemente em sequência de tosse ou espirros | <ul style="list-style-type: none"> - Ponto vermelho exuberante - Apesar do aspeto alarmante, é uma condição benigna, autolimitada e que não requer tratamento. |



Tabela 2 | Patologias/situações que cursam com olho vermelho passíveis de aconselhamento farmacêutico.
(Conclusão)

| PATOLOGIA | BREVE DESCRIÇÃO | SINTOMATOLOGIA |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conjuntivite viral (gripe/constipação) | Surge em simultâneo com infeções virais do trato respiratório superior. Por estes vírus se transmitirem através das gotículas da saliva, é altamente contagiosa. | <ul style="list-style-type: none"> Olhos inchados e secreção ocular aquosa. Acompanhado pela sintomatologia característica da infeção respiratória: corrimento nasal, espirros e tosse. Situação autolimitada. Deve tratar-se a patologia subjacente. |
| Gravidez | Alterações hormonais podem afetar os olhos de diferentes formas. | <ul style="list-style-type: none"> Também pode estar presente: secura, prurido, sensibilidade à luz, intolerância às lentes de contacto e visão turva. Em geral, trata-se de uma situação temporária que se resolve espontaneamente algumas semanas após o parto. |

Tabela 2 | Patologias/situações que cursam com olho vermelho e que requerem tratamento médico.
(Continua)

| PATOLOGIA | BREVE DESCRIÇÃO | SINTOMATOLOGIA |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conjuntivite infecciosa bacteriana | A contaminação pode ocorrer por contacto com um indivíduo infetado, exposição a superfícies contaminadas (toalhas, lenços, etc). | <ul style="list-style-type: none"> Secreção espessa e branca ou cremosa. Sensação de "olho colado" ao acordar. |
| Infeção por Herpes simplex | Deve ser tratado logo que detetado. Uma infeção não tratada pode conduzir a dano ocular permanente. | <ul style="list-style-type: none"> Tumefação e dor ocular; visão turva. O tratamento dependerá das estruturas oculares afetadas. |
| Uveíte | Inflamação da úvea (membrana média do olho, situada entre a retina e a esclera). | <ul style="list-style-type: none"> Apenas vermelhidão e dor, ou acompanhado de visão turva. |



Questões a colocar ao utente para avaliação da situação

- Que sintomas tem?
- Há quanto tempo surgiram os sintomas?
- Tem sintomas apenas num olho ou em ambos?
- Qual a quantidade e o tipo de secreções?
- Usa lentes de contacto?
- Tem alterações visuais, sente dor ou fotofobia?
- Já tomou alguma medida terapêutica? Qual? Resultou?

Situações que requerem encaminhamento para nível 2 de intervenção ou referenciação para consulta médica

- Doentes com idade inferior a 6 anos;
- Dor ocular;
- Visão turva não associada ao uso de pomadas oftálmicas;
- Sensibilidade à luz;
- Todas as referidas na Tabela 2;
- Sintomas que persistem por mais de 3 dias ou que não respondem à terapêutica instituída;
- Subsista a percepção do profissional de que pela intervenção prevista o problema não se atenuará (física ou mentalmente), outras patologias associadas se possam agravar ou possa existir uma alteração da efetividade ou a segurança da medicação atual.

TRATAMENTO

Farmacológico

Soluções oftálmicas de conforto - O tratamento de primeira linha passa pela aplicação de soluções oftálmicas de conforto sem conservantes (constituídas essencialmente por água, sais minerais e polímeros), que aliviam o desconforto. *Mais informação sobre estes produtos no protocolo de aconselhamento Xeroftalmia.*

Colírios descongestionantes - Alívio sintomático das irritações oculares de curta duração. Assim, é fundamental alertar o doente que os colírios descongestionantes servem apenas para suporte e não dispensam a evicção do agente causal de irritação ou alergia ocular. A sua utilização prolongada pode ter um efeito "rebound", isto é, agravamento da congestão ocular, e levar ao aparecimento ou agravamento de outros sintomas, como a irritação, dor e secreta.



i) **Água de hamamélis** – solução preparada à base de Hamamelis virginiana, que possui propriedades adstringentes moderadas e refrescantes. A posologia deverá ser de 1 ou 2 gotas, no máximo, até 3 vezes por dia. Não existe informação sobre a sua utilização durante a gravidez e o aleitamento. No entanto, o medicamento não deve originar qualquer risco para a mulher grávida ou para o bebé.

ii) **Oximetazolina** – atua ao nível dos recetores alfa-adrenérgicos da vasculatura oftálmica, provocando a vasoconstrição e a diminuição da permeabilidade vascular, pelo que se verifica uma redução dos sintomas (vermelhidão, congestão vascular e edema da pálpebra). A posologia deverá ser de 1 ou 2 gotas, 2 a 4 vezes por dia e a duração de utilização deve ser inferior a 3 dias. Deve ser usada com precaução em indivíduos com hipertensão sistémica, doença cardiovascular, diabetes ou hipertiroidismo. O seu uso está contraindicado em indivíduos com glaucoma de ângulo fechado e mulheres grávidas. Manter fora do alcance das crianças: a ingestão acidental pode provocar graves efeitos cardíacos e mesmo morte.

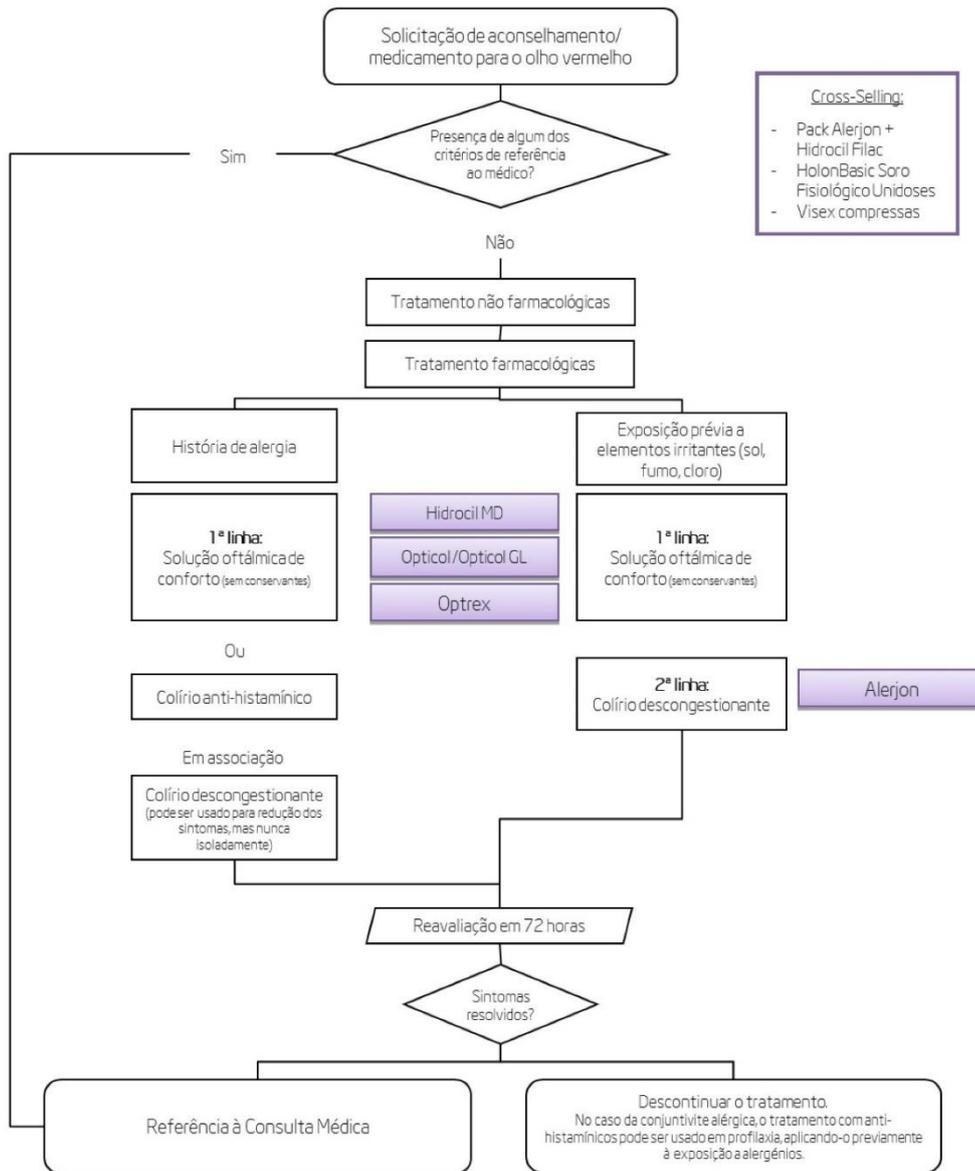
Colírios anti-histamínicos – indicados na conjuntivite alérgica (sazonal ou perene).

- i) **Levocabastina e Azelastina**, atuam ao nível dos recetores H1 inibindo o efeito da histamina libertada no processo inflamatório. A posologia deverá ser de 1 gota em cada olho 2 vezes por dia. A dose pode ser aumentada, se necessário, para 4 vezes por dia. Se for prevista uma exposição ao alérgico, podem administrar-se profilaticamente antes da exposição. Na conjuntivite alérgica perene, o tratamento deve ser limitado ao máximo de 6 semanas, salvo indicação médica em contrário.
- ii) **Ácido Cromoglicóico**, atua na membrana dos mastócitos, inibindo a libertação de histamina. A posologia deverá ser de 1 gota em cada olho 4 vezes ao dia. O alívio dos sintomas pode ser tardio, pelo que este é um tratamento sobretudo preventivo. O tratamento deve ser contínuo, mesmo após o desaparecimento dos sintomas, em situações em que os indivíduos estão expostos ao alérgico.
- iii) O uso de anti-histamínicos orais pode ser necessário no caso da conjuntivite concomitante à rinite alérgica.

Não Farmacológico

- Aplicação de compressas frias nos olhos para diminuir a vermelhidão e o prurido;
- Não tocar ou coçar os olhos. O ato de coçar favorece a desgranulação dos mastócitos com consequente agravamento dos sintomas;
- Não utilizar maquilhagem na zona dos olhos enquanto apresentar sintomas;
- Fazer a higienização adequada das lentes de contacto. Poderá ser necessário descontinuar o uso de lentes de contacto durante o tratamento;
- Evitar o contacto com os fatores predisponentes da reação alérgica ou irritativa. As estratégias de evicção de alérgicos podem passar por limitar as atividades ao ar livre e manter as janelas e portas de casa fechadas nos momentos em que há maior concentração de pólen, manter a casa limpa e livre de pó, evitar o contacto com animais, entre outros., dependendo do fator causador da reação.

FLUXOGRAMA DE ACONSELHAMENTO





BIBLIOGRAFIA

- American Pharmacists Association - The Practitioner's Quick Reference to Nonprescription Drugs. 2ª Ed. Washington DC: APhA, 2012. ISBN 978-1-58212-166-6.
- American Academy of Ophthalmology – Diseases and conditions. 2014. [Acedido a 30 de outubro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.geteyesmart.org/eyesmart/diseases/index.cf>.
- American Optometric Association – Conjunctivitis. 2014. [Acedido a 30 de outubro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.aoa.org/patients-and-public/eye-and-vision-problems/glossary-of-eye-and-vision-conditions/conjunctivitis?sso=y>.
- FIGUEIRA, L.; et al.- Antibioterapia Ocular. Guia Prático. 2ª Ed. Porto: Medesign, 2010. ISBN 978-989-95839-3.
- CRONAU, H.; et al. – Diagnosis and Management of Red Eye in Primary Care. American Family Physician. 2010 15;81(2): 137-144
- GRAHAM, R; et al. – Red Eye. Medscape, 2014. [Acedido a 31 de outubro de 2014]. Disponível na internet: <http://emedicine.medscape.com/article/1192122-overview#a0101>.
- National Health Service – Herpes simplex eye infections. 2014 [Acedido a 31 de outubro de 2014]. Disponível na internet: <http://www.nhs.uk/conditions/herpes-simplex-eye-infections/Pages/Introduction.aspx>
- American Optometric Association – Care of the Patient with Conjunctivitis (Optometric Clinical Practice Guideline), 2ª Ed. St. Louis, 2002 [Acedido a 31 de outubro de 2014]. Disponível na internet: <https://www.aoa.org/documents/CPG-11.pdf>.
- All About Vision – Red Eyes, Bloodshot Eyes: Causes and Treatment. 2014. [Acedido a 9 de janeiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.allaboutvision.com/conditions/red-eyes.htm>.

Anexo II – Preparação Individualizada da Medicação.



Anexo III – Guião da Consulta Farmacêutica.

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  consulta farmacêutica <i>pharmaceutical consultation</i> | |
| | |

GUIÃO CONSULTA FARMACÊUTICA



IDENTIFICAÇÃO DO UTENTE

Nome: _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: _____ Código do Utente: _____

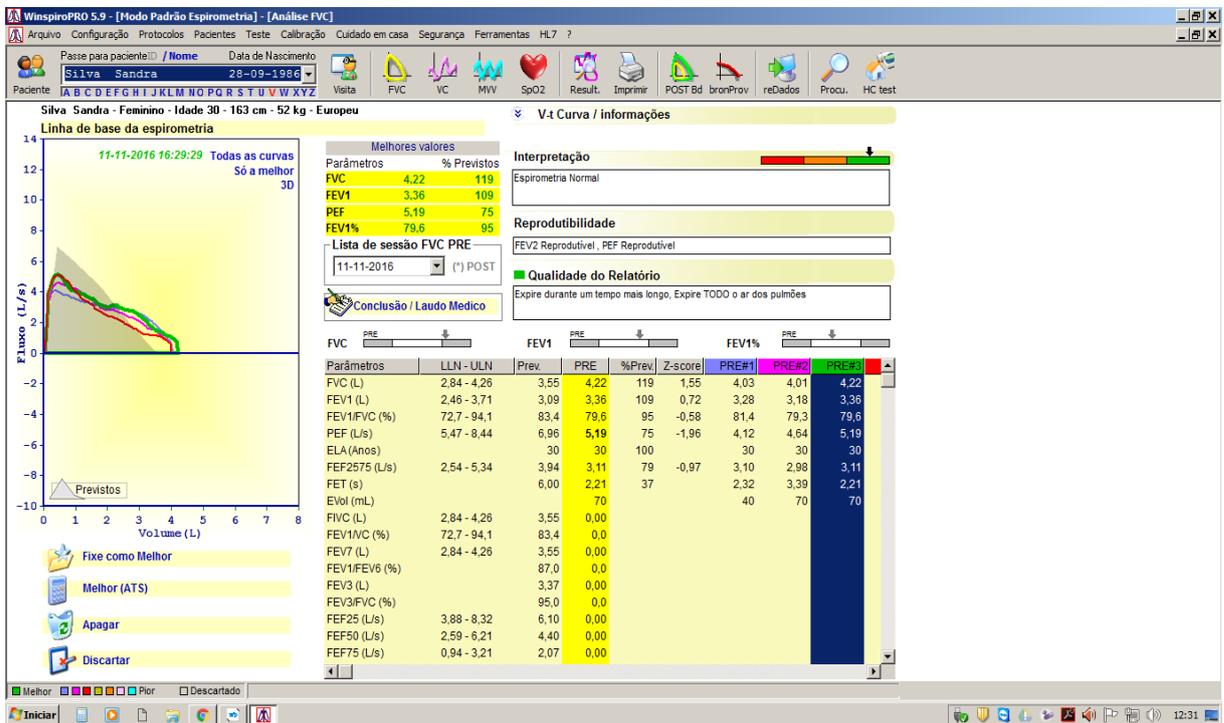
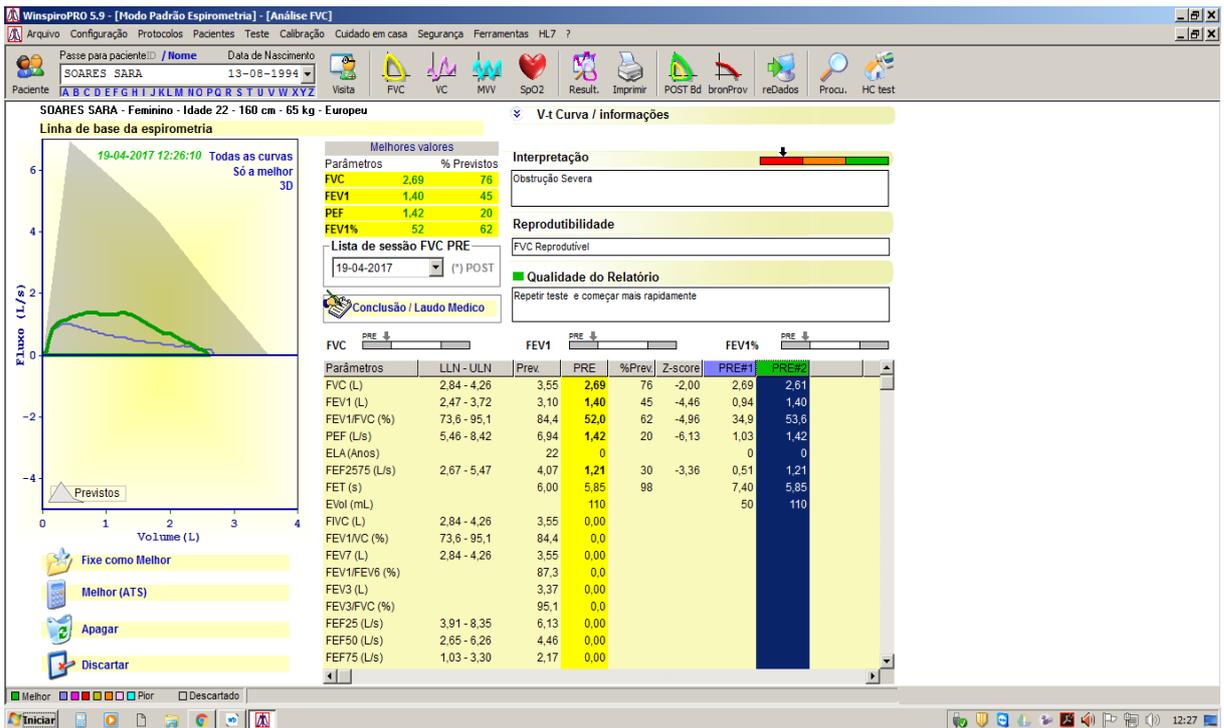
(Se em qualquer momento da consulta, perceber que o caso é complexo e exige outra abordagem específica, poder-se-á direcionar de imediato sem ter de se cumprir todas as "etapas" estipuladas no guião)

FLUXOGRAMA RECOLHA DE DADOS

| CAMPO A. Motivo da consulta | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------|
| <p>CAMPO B. Análise global de todos os medicamentos</p> <p>B1. Avaliar, sucintamente o processo de uso da medicação e questões relacionadas com a qualidade</p> <p>B2. Identificar e registar o Problema de Saúde a partir da medicação.</p> <p>NOTA: Adicionar nova folha se o número de medicamentos a exigir (anexo)</p> | Nome e dosagem do medicamento | Posologia (- + -) | Medicamento presente? | Bilister adequado à caixa? | Conservação adequada? | Dentro da validade? | Problema de Saúde (Deduzido) |
| | 1. | | | | | | |
| | 2. | | | | | | |
| | 3. | | | | | | |
| | 4. | | | | | | |
| | 5. | | | | | | |
| | 6. | | | | | | |
| | 7. | | | | | | |
| | 8. | | | | | | |
| | 9. | | | | | | |
| | 10. | | | | | | |
| | 11. | | | | | | |
| | 12. | | | | | | |
| | 13. | | | | | | |
| | 14. | | | | | | |
| | 15. | | | | | | |
| (Preenchimento da tabela: V - Conforme/Sim X - Não conforme/Não) | | | | | | | |
| Observações: _____ | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | |
| _____ | | | | | | | |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>CAMPO E. Avaliação detalhada do(s) PS não controlado(s). Começar pelo motivo da consulta, se adequado. Avaliar detalhadamente</p> <p>E1. Medicamentos envolvidos</p> <p>NOTA. Adicionar tantas folhas quanto o número de problemas de saúde o exigir (Anexo)</p> <p>E2. Hábitos de vida relevantes</p> | <p>PROBLEMAS DE SAÚDE</p> | |
| | <p>Medicamento 1</p> | |
| | <p>Quem prescreveu? _____</p> | _____ |
| | <p>Toma conforme a prescrição? _____</p> | _____ |
| | <p>Cuidados na toma? _____</p> | _____ |
| <p>Efeito indesejável? _____</p> | _____ | |
| <p>Observações _____</p> | _____ | |
| <p>Medicamento 2</p> | | |
| <p>Quem prescreveu? _____</p> | _____ | |
| <p>Toma conforme a prescrição? _____</p> | _____ | |
| <p>Cuidados na toma? _____</p> | _____ | |
| <p>Efeito indesejável? _____</p> | _____ | |
| <p>Observações _____</p> | _____ | |
| <p>HÁBITOS DE VIDA (<i>Tipo de alimentação, exercício físico, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, etc.</i>)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | | |
| <p>(Se necessário continue na pág. 4, campo H)</p> | | |
| <p>CAMPO F. Intervenção Farmacêutica</p> <p>Descrever o aconselhamento prestado</p> | <p>FARMACOLÓGICAS</p> | <p>NÃO FARMACOLÓGICAS</p> |
| | <p>Adesão <input type="checkbox"/> _____</p> | <p><input type="checkbox"/> Redução de glúcidos <input type="checkbox"/> Redução de lípidos</p> |
| | <p>Toma correta <input type="checkbox"/> _____</p> | <p><input type="checkbox"/> Restrição salina <input type="checkbox"/> Polifracionamento</p> |
| | <p>Interação <input type="checkbox"/> _____</p> | <p><input type="checkbox"/> Exercício físico <input type="checkbox"/> Outra/Especificação</p> |
| | <p>Efeito adverso <input type="checkbox"/> _____</p> | _____ |
| | <p>_____ <input type="checkbox"/> _____</p> <p>_____ <input type="checkbox"/> _____</p> <p>_____ <input type="checkbox"/> _____</p> | _____ |
| <p>CAMPO G. Encaminhamento (por escrito)</p> <p>Assinalar e justificar o serviço ao qual o utente deve ser encaminhado, se adequado.</p> | <p>SERVIÇO</p> | <p>JUSTIFICAÇÃO (<i>Motivo de encaminhamento</i>)</p> |
| | <p><input type="checkbox"/> Sem encaminhamento (PS controlado(s))</p> | _____ |
| | <p><input type="checkbox"/> Checksaúde</p> | _____ |
| | <p><input type="checkbox"/> Consulta farmacêutica (nível II)</p> | _____ |
| | <p><input type="checkbox"/> Acompanhamento Farmacoterapêutico (nível III)</p> | _____ |
| | <p><input type="checkbox"/> Médico</p> | _____ |
| <p><input type="checkbox"/> Outro serviço. Qual? _____</p> | _____ | |
| <p>Observações: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> | _____ | |
| <p>(Se necessário continue na pág. 4, campo H)</p> | | |

Anexo IV – Espirometria.



Parte II

Relatório de Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

Índice

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas | 36 |
| 1. Introdução..... | 37 |
| 2. Análise SWOT | 38 |
| 3. Pontos Fortes..... | 38 |
| 3.1.Enquadramento Legislativo e Político..... | 38 |
| 3.2.Conhecimento do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde | 39 |
| 3.3.Equipa Técnica | 39 |
| 3.4.DATS | 40 |
| 3.5.Diversidade de Conhecimentos Adquiridos | 42 |
| 3.6.Desenvolvimento de Competências..... | 42 |
| 4. Pontos Fracos..... | 43 |
| 4.1.Duração do Estágio..... | 43 |
| 4.2.Plano curricular do MICF não Adaptado a Saídas Profissionais Secundárias..... | 43 |
| 5. Oportunidades | 44 |
| 5.1.Formação Complementar | 44 |
| 5.2.Conhecimento Prático de Saídas Profissionais..... | 45 |
| 5.3.Localização do INFARMED, I.P..... | 45 |
| 6. Ameaças..... | 46 |
| 6.1.Alterações constantes na Lei e Crise Económica em Portugal | 46 |
| 6.2.Necessidade de Atualização Contínua | 46 |
| 7. Conclusão..... | 47 |
| 8. Bibliografia..... | 48 |
| 9. Anexos | 49 |

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde

DATS – Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SIATS – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

VTA – Valor Terapêutico Acrescentado

I. Introdução

O farmacêutico é o profissional de saúde especialista do medicamento. Ser farmacêutico é acompanhar o percurso de um fármaco desde a sua investigação até ao seu uso responsável. Através desta breve descrição são perceptíveis os múltiplos e variados ramos onde o farmacêutico está presente. Investigação, regulamentação, análises, distribuição, farmácia hospitalar e de oficina são alguns dos exemplos. Já lá vai o tempo onde a principal saída profissional do farmacêutico era a farmácia comunitária. Tendo em conta o referido anteriormente, é de glorificar o empenho da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) pela oportunidade que oferece aos seus estudantes finalistas de realizar um outro estágio curricular para além da farmácia de oficina. No presente ano, tivemos a oportunidade de escolher outras áreas para a realização desse mesmo estágio curricular, tais como: Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.), Distribuição Farmacêutica e Ordem dos Farmacêuticos.

No meu caso, optei por realizar estágio no INFARMED, I.P., uma vez que ter a oportunidade de estagiar na Autoridade Nacional, para mim, o expoente máximo da regulamentação do medicamento em Portugal era, sem dúvida, um azo a considerar. Aquando da escolha, havia vários departamentos possíveis. Após alguma pesquisa da minha parte, acabei por escolher a Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS), uma vez que são várias as alterações que a lei tem sofrido relativamente à regulamentação dos preços, comparticipação e avaliação prévia dos medicamentos. Assim, considerei que estaria numa Direção que trabalha e domina um tema muito pertinente e atual, no qual não tive formação nem contacto durante o meu percurso académico. Vi uma oportunidade de enriquecer os meus conhecimentos na parte farmacoeconómica que está em redor dos medicamentos e dispositivos médicos, cada vez mais importante não só a nível da indústria farmacêutica como também do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado no INFARMED, I.P. na DATS, com a duração de três meses sob a orientação da Professora Doutora Cláudia Furtado.

2. Análise SWOT

O acrónimo SWOT engloba as iniciais de quatro palavras em inglês, *strengths*, *weaknesses*, *opportunities* e *threats*, em português, pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, respetivamente. Pretende-se uma análise crítica relativamente à frequência do estágio, integração e interligação da aprendizagem teórica na prática profissional e adequação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) à realidade do meu estágio no INFARMED, I.P..¹

O relatório de estágio tem a forma de uma análise SWOT, englobando duas dimensões, a interna e a externa. A análise interna é constituída pelos pontos fortes que contribuíram para a minha formação enquanto futura farmacêutica e, pelos pontos fracos que representam as dificuldades que enfrentei ao longo do estágio. A análise externa é constituída pelas oportunidades e ameaças que senti durante o estágio.

3. Pontos Fortes

3.1. Enquadramento Legislativo e Político

Através do estágio no INFARMED, I.P. foi notável o aumento dos meus conhecimentos em relação à legislação e política do medicamento. Grande parte da atividade realizada no INFARMED, I.P. é regulada por legislação publicada no Diário da República, bem como *guidelines* provenientes da Comissão Europeia e Agência Europeia do Medicamento (EMA). Inicialmente, houve a necessidade de ler e interpretar a legislação para me enquadrar no trabalho que é realizado dentro do INFARMED, I.P., e, principalmente, dentro do departamento onde estagiei. A meu ver, o enquadramento legislativo foi, sem dúvida, um passo muito importante na minha formação, uma vez que as atividades realizadas têm que estar de acordo com a lei, *guidelines* e diretivas. O facto de ter estado em contacto com toda a parte burocrática e perceber que tudo tem uma base legal ajudou-me a perceber a importância dos conhecimentos desta área. Na DATS são vários os Decretos-Lei que são importantes dominar para o desempenho das atividades, destaco o Decreto-Lei 97/2015 e suas portarias, a deliberação nº 051/CD/2014 e portaria nº 1471/2004.^{2,3,4}

3.2. Conhecimento do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

Devido à alteração da lei e consequente introdução do Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho, o Ministério da Saúde criou o Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS).² Este prevê mudanças no paradigma de como é atribuída a comparticipação e avaliação prévia aos medicamentos e dispositivos médicos, ou seja, o seu financiamento por parte do SNS. O objetivo deste Decreto-Lei é maximizar os recursos do SNS garantindo a sua sustentabilidade, obter ganhos em saúde reduzindo os desperdícios e garantir a introdução de tecnologias inovadoras para os utentes.

A avaliação dos medicamentos genéricos de uso hospitalar, dos dispositivos médicos e a reavaliação dos medicamentos que já se encontram no mercado são exemplos de alterações originadas pelo SiNATS.

A base de trabalho do departamento onde estagiei é o SiNATS, desta forma, foi imperativo o seu conhecimento e interpretação para a execução das tarefas pedidas.

3.3. Equipa Técnica

A equipa técnica da DATS é multidisciplinar sendo composta principalmente por farmacêuticos, economistas e gestores sendo coordenada pela Professora Doutora Cláudia Furtado. Tornou-se muito interessante estagiar junto de uma equipa composta por profissionais de diferentes áreas de estudo, uma vez que foi possível adquirir mais conhecimentos, principalmente, sobre a parte económica e de gestão, a qual desconhecia por completo.

A transmissão de saberes por parte da equipa foi visível durante o decorrer de todo o estágio. A equipa organiza-se de uma forma peculiar, devido ao procedimento e seguimento que é necessário para a atribuição de comparticipação ou avaliação prévia aos medicamentos e dispositivos médicos.

À equipa agradeço por ter despendido do seu tempo para me explicar matérias das quais não tinha conhecimentos. Além disso, destaco a preocupação dos colaboradores em integrar-me na equipa. A partilha das suas opiniões e troca de ideias foram muito importantes para uma célere integração.

3.4. DATS

Um grande ponto forte que destaco deste estágio foi conhecer o funcionamento de um departamento do INFARMED, I.P. no meu caso, a DATS.

Atualmente não basta obter uma Autorização de Introdução do Mercado (AIM) para garantir o sucesso de um medicamento ou dispositivo médico, nomeadamente o seu acesso ao mercado. A AIM é de facto o primeiro passo e é fulcral, contudo esta apenas assegura que o medicamento é eficaz, seguro e tem qualidade. Para efeitos de comparticipação e avaliação prévia é preciso mais do que uma AIM, nomeadamente eficácia comparativa.

A DATS tem como função decidir sobre a aquisição, comparticipação, avaliação prévia, preço, restrições de utilização de tecnologias de saúde entre outras. Por sua vez, grande parte das decisões são articuladas com o Ministério da Saúde.

A comparticipação e avaliação prévia dos medicamentos e dispositivos médicos contempla sempre a demonstração técnico-científica de inovação ou equivalência terapêutica e vantagem económica. Ou seja, os medicamentos e dispositivos médicos são sempre colocados dentro de uma das seguintes alíneas de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015: ²

- a) “Medicamento inovador que venha preencher uma lacuna terapêutica definida por uma maior eficácia, efetividade e ou segurança que tratamentos alternativos já existentes.”
- b) “Novo medicamento, com composição qualitativa idêntica à de outros já comercializados e comparticipados, se, em idêntica forma farmacêutica, dosagem, e em embalagem de dimensão similar, apresentar vantagem económica em relação aos medicamentos comparticipados não genéricos.”
- c) “Nova forma farmacêutica, novas dosagens ou dimensão de embalagem significativamente diferente de medicamentos já comparticipados com igual composição qualitativa, desde que sejam demonstradas ou reconhecidas a vantagem e a necessidade de ordem terapêutica e a vantagem económica.”
- d) “Novo medicamento que não constitua inovação terapêutica significativa, se apresentar vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas comprovadas através da documentação entregue.”

Assim, para comparticipação e avaliação prévia das tecnologias de saúde por parte do SNS é sempre necessária uma avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica.

Os pedidos de comparticipação e avaliação prévia são submetidos pela indústria farmacêutica ou por consultoras farmacêuticas no Sistema de Informação para a Avaliação

das Tecnologias de Saúde (SIATS). A base do SiNATS é o SIATS onde é realizada e organizada toda a informação da avaliação das tecnologias de saúde, incluindo contratos, consumos entre outros.

Após a receção dos pedidos de comparticipação ou avaliação prévia é feita uma validação administrativa. Esta validação verifica se há alguma providência cautelar do tribunal para aquela substância ativa e se o titular de AIM naquela substância ativa possui algum número de registo já comparticipado na dosagem e forma farmacêutica pedida. Após esta validação o pedido segue para um farmacêutico.

De forma a harmonizar e organizar o trabalho os farmacêuticos estão divididos por áreas terapêuticas. Os farmacêuticos realizam a avaliação farmacoterapêutica de todo processo. Estes verificam se a substância ativa que solicitou comparticipação é para uso em ambulatório ou hospitalar, depois se é um genérico ou não. Consoante isto o processo segue diferentes vias.

Os genéricos seguem uma via mais simplificada de avaliação face a medicamentos que apresentem novas substâncias ativas. Geralmente, para estes últimos, é necessária uma avaliação mais aprofundada para verificar se apresentam valor terapêutico acrescentado (VTA) ou equivalência terapêutica face a comparadores, geralmente utilizados para as mesmas indicações terapêuticas. Idealmente os comparadores devem ser utilizados na prática clínica e financiados pelo SNS. Grande parte das vezes, a Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) intervém na avaliação destas moléculas emitindo pareceres e recomendações quer farmacoterapêuticas quer farmacoeconómicas.⁵ A CATS tem uma comissão executiva e peritos externos para a avaliação dos processos. Os peritos vão desde médicos especialistas, economistas, farmacologistas, farmacêuticos entre outros.

Depois da avaliação farmacoterapêutica o processo segue para avaliação farmacoeconómica. São os economistas e gestores que tratam da parte económica nomeadamente, atribuição de preço às tecnologias adquiridas, realização e monitorização de contratos, se necessário, entre outros. Os cálculos relativos aos preços são realizados de acordo com as alíneas anteriormente descritas. Para a alínea a) muitas vezes são apresentados relatórios farmacoeconómicos por parte da indústria ou das consultoras uma vez que, como vêm preencher lacunas terapêuticas apresentam preços superiores aos que atualmente existem no mercado, de forma a recuperar todo o investimento realizado em investigação e desenvolvimento.

Compreender todo o encadeamento para um pedido de comparticipação ou avaliação prévia de um medicamento ou dispositivo médico, ou seja, todo o ciclo de trabalho que é realizado na DATS foi, sem dúvida, um ponto chave deste estágio.

3.5. Diversidade de Conhecimentos Adquiridos

Um ponto muito forte que destaco da realização deste estágio é a aquisição de conhecimentos em áreas não abordadas ou aprofundadas pelo plano curricular do MICE. Destaco a vertente farmacoeconómica. Devido à crise que arrasta o nosso país ao longo dos últimos anos, os cortes em diversas áreas têm sido recorrentes, entre eles, a área da saúde não foi exceção. Devido à tentativa de racionalização dos recursos, a despesa com medicamentos é algo que o governo tende a tentar diminuir. Contudo, cada vez mais os medicamentos são inovadores resultado dos grandes avanços da ciência e tecnologia. De forma a recuperar os investimentos realizados em investigação e desenvolvimento, os preços dos medicamentos inovadores tendem a ser substancialmente mais elevados representando uma grande fatia da despesa do SNS. Noções sobre farmacoeconomia, técnicas de análise e tomada de decisão, medição de custos e resultados foram algumas matérias que tive a oportunidade de aprofundar. Para o trabalho realizado na DATS também é fulcral um conhecimento mais aprofundado de farmacoepidemiologia bem como noções de ensaios clínicos e interpretação dos seus resultados.

3.6. Desenvolvimento de Competências

Devido à atribuição de diferentes atividades para realizar foi-me possível desenvolver as minhas competências e tornar-me progressivamente mais autónoma na realização das mesmas. Ao longo do estágio foi notável o desenvolvimento das tarefas sem ter que recorrer à ajuda dos colaboradores, senti uma melhoria contínua nas minhas capacidades técnicas e de resolução de problemas. Assim, não só ficava mais motivada e confiante com o trabalho, como também sentia que ajudava a equipa nas tarefas que tinha a desempenhar.

4. Pontos Fracos

4.1. Duração do Estágio

O estágio curricular realizado no INFARMED, I.P. contou com uma duração de três meses. Apesar de considerar louvável a oportunidade que temos de estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, o tempo do estágio é limitado para a expansão e aquisição de mais conhecimentos sobre o departamento. Além disso, não era possível ficar responsável por certas atividades, uma vez que, geralmente, estas acabam por estender-se no tempo e assim não seria possível concluí-las. Da mesma forma, o curto período de tempo limitou-me a um número reduzido de funções a desempenhar dentro das inúmeras atividades realizadas na DATS.

4.2. Plano Curricular do MICE não Adaptado a Saídas Profissionais Secundárias

A meu ver, o plano curricular do MICE é sem dúvida abrangente e diversificado proporcionando conhecimentos científicos em diversas áreas da saúde qualificando dessa forma o farmacêutico.

No entanto, na minha opinião, o plano curricular é muito direcionado para a integração dos estudantes na farmácia comunitária. Apesar de existirem unidades curriculares relacionadas com as análises clínicas, farmácia hospitalar, estas acabam por ser uma diminuta comparativamente às unidades curriculares relacionadas com a farmácia comunitária.

A indústria farmacêutica está a crescer em Portugal e dessa forma, considero pertinente a formação dos estudantes nesta área para posteriormente facilitar a nossa integração no mercado de trabalho. A introdução da vertente farmacoeconómica seria uma mais valia para os estudantes, bem como noções básicas do delineamento de um ensaio clínico e interpretação dos resultados dos mesmos. No meu caso, e tendo em conta o trabalho desempenhado pela DATS, senti que conhecimentos mais aprofundados na área de farmacoepidemiologia teriam sido uma mais valia.

5. Oportunidades

5.1. Formação Complementar

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e participar em várias formações, realizadas quer por colaboradores do departamento quer por entidades externas.

A Eurotrials – Consultores Científicos realizou uma formação intitulada Farmacoeconomia Avançada para todo o departamento, a qual tive a oportunidade de participar. O objetivo desta formação foi a aquisição de conhecimentos para a realização e avaliação de estudos económicos para os medicamentos. Estes estudos económicos são fulcrais, principalmente, para medicamentos inovadores. Os inovadores são respostas terapêuticas face a necessidades médicas não satisfeitas, dessa forma, apresentam custos elevados de aquisição devido a toda a investigação e desenvolvimento que foi realizado. Os estudos económicos mostram a vantagem económica para estes medicamentos, face às alternativas, que são atualmente utilizadas, usando um intervalo de tempo alargado. Muitas vezes, apesar do investimento inicial por parte do SNS para a sua aquisição, ao fim de alguns anos torna-se vantajoso porque muitas das vezes resolvem o problema de saúde oferecendo um aumento da qualidade de vida aos utentes. A meu ver, foi uma mais valia aprender sobre estes estudos económicos, compreendendo os diferentes estudos que existem, como são realizados, as bases para serem feitos e a sua importância para o acesso ao mercado dos medicamentos e dispositivos médicos.

Os colaboradores do departamento também me deram formação sobre o trabalho que realizavam de maneira a ter uma visão integrada do que é o departamento e as suas funções. Inicialmente, houve uma introdução geral ao sistema de avaliação de tecnologias de saúde. Em relação à parte farmacêutica foi-me explicado como é realizada a avaliação farmacoterapêutica de medicamentos genéricos e não genéricos quer de uso hospitalar quer de ambulatório. Em relação à parte económica adquiri conhecimentos sobre a formação de preços dos medicamentos genéricos e não genéricos, revisão anual de preços a nível ambulatório e hospitalar, revisão excecional de preços e elaboração e monitorização de contratos. A avaliação de contexto tecnológico dos dispositivos médicos, a sua avaliação clínica e económica também fez parte do plano de formação. Também tive formação sobre a plataforma informática, o SIATS, como é que este funciona, a sua apresentação e funções que dá para realizar. O portal da hepatite C também me foi apresentado, sendo-me explicado como é realizada a monitorização dos utentes ao longo do tratamento. Para finalizar, ainda tive a oportunidade de aprender sobre a rede europeia de avaliação de tecnologias de saúde, a EUnetHTA. A EUnetHTA tem como objetivo criar informação fiável,

transparente e atempada para contribuir para avaliação de tecnologias de saúde a nível de cada país da Europa de forma a harmonizar todo o processo. Além disso, através da EUnetHTA pretende-se diminuir a duplicação de trabalho que é realizado a nível de cada país para a avaliação das tecnologias de saúde e dessa forma, tornar mais célere a entrada dos medicamentos no mercado de forma a disponibilizar inovações terapêuticas aos utentes.⁶ Toda esta formação estava incluída no plano de formação para os estagiários. (Anexo I)

5.2. Conhecimento Prático de Saídas Profissionais

Uma das principais oportunidades que destaco após a realização de estágio no INFARMED, I.P. é o conhecimento de mais saídas profissionais, nas quais o farmacêutico pode integrar. Grande parte do trabalho realizado pela direção onde estive inserida é proveniente da indústria farmacêutica. Anteriormente à realização deste estágio não tinha o conhecimento que na indústria existia um departamento destinado ao acesso ao mercado. Neste departamento são preparados os processos para submissão ao INFARMED, I.P. para atribuição de comparticipação ou avaliação prévia, onde é realizada análise do mercado farmacêutico, avaliação do custo-efetividade dos medicamentos e dispositivos médicos, realização de estudos económicos e farmacoterapêuticos entre outras funções dependendo, principalmente, do tipo de fármacos que a indústria comercializa. Assim, além de todo o conhecimento que tive oportunidade de adquirir ainda fiquei a conhecer mais saídas profissionais que este estágio me poderá proporcionar.

5.3. Localização do INFARMED, I.P.

O INFARMED, I.P. encontra-se localizado no Parque de Saúde de Lisboa, uma zona muito bem situada em termos de acessos. No Parque de Saúde de Lisboa encontram-se várias unidades de saúde nomeadamente o Hospital Júlio de Matos, o Centro de Saúde de Alvalade, a Administração Central do Sistema de Saúde, I.P., o Instituto Português do Sangue e Transplantação entre outros.

Estagiar em Lisboa foi uma mais valia uma vez que além do estágio tive a oportunidade de assistir a algumas conferências e palestras realizadas na capital. É notório a diversidade de palestras e conferências que ocorrem em Lisboa comparativamente a Coimbra e, além disso, muitas delas sem qualquer custo associado. Os colaboradores do INFARMED, I.P. foram incansáveis na recomendação para ir assistir a palestras informando-me constantemente do que existiria em cada semana. Destaco a participação no ciclo de conferências da Associação

Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) – Investir, Inovar e Avançar -, participação em dois Ciclos Temáticos organizados pelo Conselho do Colégio de Especialidade de Assuntos Regulamentares (CCEAR) da Ordem dos Farmacêuticos e a participação na palestra Valor em Saúde – o caso HIV/SIDA na Escola Nacional de Saúde Pública promovida pela Gilead Sciences.

6. Ameaças

6.1. Alterações Constantes na Lei e Crise Económica em Portugal

Uma das principais ameaças que senti durante o estágio está relacionada com o desenvolvimento do trabalho do INFARMED, I.P. estar dependente dos cortes e restrições orçamentais que condiciona não só a parceria com autoridades europeias devido às restrições económicas para a realização de viagens, como também para a abertura de concursos públicos para a contratação de novos colaboradores. Uma queixa constante era a falta de recursos humanos para a sobrecarga de trabalho que existia no departamento, aliada à impossibilidade de contratação de novos colaboradores. Além disso, as alterações na lei são constantes e podem alterar a maneira como se desempenham todos os processos dentro da DATS. Grande parte das tarefas económicas, nomeadamente, para a atribuição de preços encontram-se definidas a nível de Decretos-Lei e portarias, alguma alteração nestes pode condicionar a maneira como é realizado o trabalho que é feito pelos colaboradores.

6.2. Necessidade de Atualização Contínua

Uma das principais ameaças é a constante evolução do mercado farmacêutico e a necessidade de acompanhar as suas atualizações. É diversificada a oferta que existe atualmente em relação a pós-graduações, mestrados, contudo é sempre um investimento dispendioso. Para a inserção no mercado de trabalho na indústria farmacêutica além de muitas vezes ser necessária experiência profissional é também valorizada a aquisição de competências diferenciadoras, grande parte delas atribuídas através de pós-graduações ou outro tipo de cursos. Para um recém-licenciado esta bagagem acaba por ser complicada de adquirir não só pelo tempo que duram os estágios na indústria, como também pelos recursos necessários para obter outro tipo de formações.

7. Conclusão

Considero que a oportunidade que a FFUC dá aos seus estudantes de realizarem um segundo estágio curricular numa área diferente da farmácia comunitária é essencial para o desenvolvimento de competências, como também para a aquisição de conhecimentos noutras áreas não muito aprofundadas no plano curricular do MICF.

A realização de estágio curricular no INFARMED, I.P., nomeadamente na DATS, coloca-me numa posição privilegiada para desempenhar funções relacionadas com o acesso ao mercado dos medicamentos, não só pelos conhecimentos e prática adquirida, como também pela perceção que obtive do papel primordial dos medicamentos na qualidade de vida dos utentes, na saúde pública e a importância da sustentabilidade financeira do SNS a médio e a longo prazo.

O meu interesse pela parte económica foi gradualmente aumentando, bem como todas as questões relacionadas com o acesso ao mercado devido à interligação de conhecimentos de diferentes áreas como epidemiologia, economia, ensaios clínicos, farmacologia. Aliada a esta ligação, a equipa que constitui a DATS foi muito importante para solidificar este interesse devido à dinâmica na troca de ideias com os colaboradores. Eles foram fundamentais para o sucesso da realização do meu estágio.

Desta forma, concluo que este estágio superou as minhas expectativas principalmente pelos conhecimentos que adquiri, tornando-se uma experiência gratificante quer a nível pessoal como profissional.

8. Bibliografia

1-G. Houben, K. Lenie, and K. Vanhoof – “Knowledge-based SWOT-analysis system as an instrument for strategic planning in small and medium sized enterprises,” *Decis. Support Syst.*, vol. 26, no. 2, pp. 125–135, 1999.

2-Decreto-Lei n.º 95/2015, de 1 de junho, do Ministério da Saúde – Diário da República, n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01

3-Deliberação n.º 051/CD&/2014 – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

4-Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

5-Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – Disponível em: www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1?version=1.0.

6-EUnetHTA. www.eunetha.eu/about-us - Acedido em 25/05/2017.

9. Anexos**Anexo I – Plano de Formação.****Plano de Integração**Registo da formação inicial - Transversal à direção e Específica da função (*on-job*)

Nome: Sara Inês Quitério Soares

Função a desenvolver:

Estágio

Início de funções: 02/05/2017

Duração da formação:

3 meses (duração do estágio)

Responsável pelo acompanhamento:

Catarina Fernandes Costa

Formação transversalNatureza transversal - *aplica-se a todos os trabalhadores que ingressem na DATS*

| Tema | Agendamento | | Registo da formação |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| | Formador | Data/hora prevista | Data efetiva/ rubrica |
| DATS | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Competências • Distribuição da equipa <i>(matriz de competências/organoograma)</i> | - | - | - |
| Processos | | | |
| Introdução geral ao sistema de avaliação de tecnologias de saúde | MLC | 05/05/2017 | |
| Avaliação farmacoterapêutica Medicamentos genéricos (ambulatório e hospitalar) Medicamentos não genéricos (ambulatório e hospitalar) | CFC | 05-05-2017 9h às 12h | |
| Preços Formação de Preços (genéricos e não genéricos) Revisão Anual de Preços (ambulatório e hospitalar) Revisão Excepcional de Preços | FF | 31-05-2017 14H30 às 16H30 | |
| Avaliação económica Medicamentos genéricos (ambulatório e hospitalar) Medicamentos não genéricos (ambulatório e hospitalar) | GJ (gen amb) LIG (gen hosp) SC (não gen) | Gen: 01-06 (9h às 12h); não gen: 06-06 (9h às 11h) | |
| Contratos Elaboração / Monitorização | CT | 07-06-2017 14h às 16h | |
| Dispositivos médicos Avaliação de contexto tecnológico (ambulatório e hospitalar) Avaliação clínica (ambulatório e hospitalar) Avaliação económica (ambulatório e hospitalar) | MA | 09-06-2017 9h30 às 11h30 | |
| Grupos de Trabalho (Eunetha / Medev / PPRI) | - | - | |

Parte III

Monografia

“Nanomedicine: Prospects, Risks and Regulatory Challenges”

Table of Contents

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| List of Abbreviations and Acronyms | 53 |
| Resumo | 54 |
| Abstract | 54 |
| 1. Introduction..... | 55 |
| 2. Nanomaterial..... | 56 |
| 2.1 Definition of Nanomaterial..... | 56 |
| 2.1.1 Size..... | 56 |
| 2.1.2 Particle Size Distribution | 57 |
| 2.1.3 Surface Area | 57 |
| 2.2 Applications of Nanomaterials in Medicine..... | 57 |
| 3. Challenges in Pharmaceutical Development..... | 59 |
| 3.1 Physicochemical Characterization..... | 59 |
| 3.2 Process control – Understanding the Critical Manufacturing Steps..... | 60 |
| 3.3 Nanotoxicology..... | 63 |
| 3.3.1 Evaluation Methods..... | 63 |
| 3.3.2 Nanotoxicological Classification System | 67 |
| 3.4 Scale-up and Reproducibility | 68 |
| 4. Regulatory Challenges | 69 |
| 4.1 Nanomedicines in the Pharmaceutical Market..... | 69 |
| 4.2 Nanomedicines & Nanosimilars..... | 70 |
| 4.3 Market access & Pharmacoeconomics | 71 |
| 5. Nab-paclitaxel – A Focus on the First Albumin-Based Nanoparticles | 71 |
| 6. Conclusions | 75 |
| 7. References..... | 76 |

List of Abbreviations and Acronyms

- AC** – Analytical Centrifugation
- B** – Biocompatibility Surface
- CQA** – Critical Quality Attributes
- DLS** – Dynamic Light Scattering
- EC** – European Commission
- ELS** – Electrophoretic Light Scattering
- EMA** – European Medicines Agency
- EU** – European Union
- FFF** – Field-Flow Fractionation
- HTA** – Health Technology Assessment
- MTD** – Maximum Tolerated Dose
- NB** – Non-Biocompatibility Surface
- NBCD** – Nonbiological Complex Drugs
- NCS** – Nanotoxicological Classification System
- ORR** – Overall Response Rates
- PAT** – Process Analytical Technologies
- PSD** – Particle Size Distribution
- QA** – Quality Attributes
- QbD** – Quality-by-Design
- QSAR** – Quantitative Structure-Activity Relationship
- ROS** – Reactive Species of oxygen
- SEM** – Scanning Electron Microscopy
- SPARC** – Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine
- TEM** – Transmission Electron Microscopy
- XRD** – X-ray Diffraction

Resumo

São várias as áreas científicas que têm significativamente evoluído devido à introdução e evolução da nanotecnologia. Assim sendo, o desenvolvimento de novos medicamentos com recurso à nanotecnologia não é uma exceção.

Nesta monografia é abordada a introdução da nanomedicina no mercado farmacêutico e toda a controvérsia associada a diversos termos relacionados com a escala nano. Devido às propriedades conferidas por esta escala, são apresentados os principais desafios atualmente existentes para os nanomedicamentos, quer inerentes ao seu desenvolvimento farmacêutico quer a aspetos regulamentares. Estes são finalmente consubstanciados com a apresentação do nab-paclitaxel, como exemplo de um nanomedicamento.

Palavras-chave

Nanotecnologia; Nanomedicina; Nanomateriais; Desenvolvimento Farmacêutico; Nab-Paclitaxel.

Abstract

Several scientific areas have significantly progressed due to the introduction and evolution of nanotechnology. The development of new drug products using nanotechnology is not an exception.

This monograph describes the introduction of nanomedicine in the pharmaceutical market and all the controversy associated with several terms related to the nano scale. Due to the properties provided by the nano scale, the current challenges for nanotechnology implementation, specifically in the pharmaceutical development and the respective regulation, are addressed. These are finally consubstantiated by the presentation of nab-paclitaxel, as an example of a nanomedicine.

Key Words

Nanotechnology; Nanomedicine; Nanomaterials; Pharmaceutical Development; Nab-Paclitaxel.

I. Introduction

Over the last years, nanotechnology has been introduced in our daily routine. This revolutionary technology has been applied in multiple fields through an integrated approach. Indeed, an increasing number of applications and products containing nanomaterials or at least with nano-based claims have become available. Pharmaceutical research is not an exception. The use of nanotechnology in the development of new medicines is the reality of our research and in the European Union (EU) it has been recognised as a Key Enabling Technology capable of providing new and innovative medical solution to address unmet medical needs.^{1,2,3,4}

The application of nanotechnology for medical purposes has been termed Nanomedicine and is defined as the use of nanomaterials for diagnosis, monitoring, control, prevention and treatment of diseases.¹ However, the definition of nanomaterial has been controversial among the various scientific and international regulatory corporations. Some efforts have been made in order to find a consensual definition due to the fact of the nanomaterials have different and novel physicochemical properties from their conventional bulk chemical equivalents related with their small size. These properties greatly increase a set of opportunities in the drug development, however, some concerns about safety issues have emerged. The physicochemical properties of the nanoformulation which can lead to the alteration of the pharmacokinetics namely the absorption, distribution, elimination and metabolism, the potential for more easily cross biological barriers, toxic properties and their persistence in the environment and human body are some examples of the concerns in nanomaterials application.^{1,3,5}

To avoid any concern, it is necessary the establishment of an unambiguous definition to identify the presence of nanomaterials. In this way, European Commission (EC) created a definition based on the European Commission Joint Research Centre and on the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. This definition is only used as a reference to determining whether a material is considered a nanomaterial or not, however it does not classify as hazardous or safe. Even though, the EC defends that it should be used as a reference for additional regulatory and policy frameworks related to quality, safety, efficacy and risks assessment.^{3,5}

2. Nanomaterial

2.1 Definition of Nanomaterial

By the EC recommendation, “nanomaterial means a natural, incidental or manufactured material containing particles, in an unbound state or as an aggregate or as an agglomerate and where, for 50% or more of the particles in the number size distribution, one or more external dimensions is in the size range of 1 nm – 100 nm. In specific cases and where warranted by concern for the environment, health, safety or competitiveness, the number size distribution threshold of 50% may be replaced by a threshold between 1% and 50%. Fullerenes, graphene flakes and single wall carbon nanotubes with one or more external dimensions below 1 nm should be considered as nanomaterials”. Materials with surface area by volume greater than $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ are included. ⁶

According to the definition, there are three fundamental aspects to identify the presence of a nanomaterial, which are size, particle size distribution and surface area. ^{3,5,6}

2.1.1 Size

The most important feature to have into account is the size, because it is applicable to a huge range of materials. The conventional range is from 1 to 100 nm. However, there is no bright line to set this limit. The maximum size that a material can have to be considered nanomaterial is an arbitrary value because the psychochemical and biological characteristics of the materials do not change abruptly at 100 nm. To this extent, it is assumed that should be taken in account others properties. ^{3,5,6,7}

The pharmaceutical manufacturing of nanomaterials involves two different approaches: top down and bottom down. The top down process involves the breakdown of a bulk material into smaller one or smaller pieces by mechanical or chemical energy. Conversely, the bottom down process starts with atomic or molecular species allowing the precursor particles to increase in size through chemical reaction. ^{5,8} These two processes of manufacturing are in the origin of different forms of particles termed primary particle, aggregate and agglomerate (Figure 1). The respective definition is, described as follows:

“particle means a minute of piece of matter with defined physical boundaries”, which include invisible molecules. ^{5,6}

“aggregate means a particle comprising strongly bound or fused particles” and the external surface can be a rather smaller than the sum of the surface areas of the individual particles. ^{5,6}

“agglomerate means a collection of weakly bound particles or aggregates where the resulting external surface area are similar to the sum of the surface areas of the individual components”.⁶

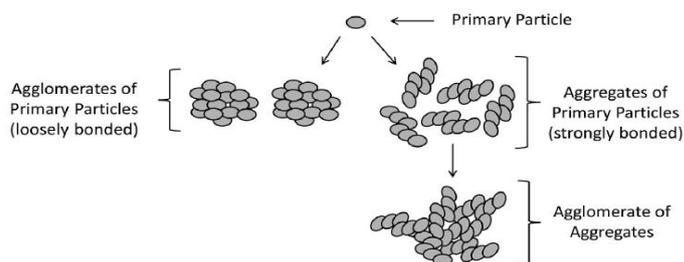


Figure 1. Schematic representation of the different forms of particles: primary particle, aggregate and agglomerate.⁵

Considering the definition, it is understandable why aggregates and agglomerates are included. They may still preserve the properties of the unbound particles and have the potential to break down in to nanoscale.^{5,7} The lower size limit is used to distinguish atoms and molecules from particles.⁷

2.1.2 Particle Size Distribution

The particle size distribution (PSD) is a parameter widely used in the nanomaterial identification. Through the analysis of the PSD is achieved the nanomaterial particle distribution over different sizes and it can be easily represented through graphical representation. It is important to set the PSD, because a nanomaterial is usually polydisperse, which means, it is commonly composed by particles with different sizes.^{3,5,6}

2.1.3 Surface Area

The determination of the surface area by volume is an additional parameter to have into account when is requested by additional legislation. The material is under the definition if the surface area by volume is greater than $60\text{m}^2/\text{cm}^3$. However, the particle size distribution shall prevail, for example, a material is classified as a nanomaterial based on the particle size distribution, even if the surface area by volume is lower than $60\text{m}^2/\text{cm}^3$.^{3,5,6}

2.2 Applications of Nanomaterials in Medicine

Nanomaterials can be applied in nanomedicine for medical purposes in three different areas: diagnosis (nanodiagnosis), controlled drug delivery (nanotherapy) and regenerative medicine. A new area which combine diagnostics and therapy termed theranostics is emerging and is a promising approach which holds in the same system both the

diagnosis/imaging agent and the medicine. Nanomedicine is holding promising changes in clinic practice by the introduction of novel medicines for both diagnosis and treatment.^{9,10,11}

The intrinsic properties of the nanomaterials have brought many advantages in the pharmaceutical development. Due to their small size, nanomaterials have a high specific surface area in relation to the volume. Consequently, the particle surface energy is increased making the nanomaterials much more reactive. Nanomaterials will adsorb biomolecules when in contact with the biological fluids. Furthermore, optical, electrical and magnetic properties can change and be tunable through the electron confinement in nanomaterials. In addition, nanomaterials can be engineered to have different size, shape, chemical composition and surface, making them able to interact with specific biological targets.¹²

Therefore, a comprehensive knowledge of how the nanomaterials interact with biological systems is required for two main reasons.

One of them is related to the physiopathological nature of the diseases. The biological processes behind diseases are in nanoscale and can rely, for example, on mutated genes, misfolded proteins and infection by virus or bacteria. A better understanding of the molecular processes will provide the rational design on engineered nanomaterials to target the specific site of action desired in the body.^{12,13}

Another reason is concerned with the interaction between nanomaterial surface and the environment in biological fluids. This interface comprises dynamic mechanisms involving the exchange between nanomaterials surfaces and the surfaces of biological components (proteins, membranes, phospholipids, vesicles and organelles). This interaction depends from the composition of the nanomaterial and the suspending media. Size, shape, surface area, surface charge and chemistry, energy, roughness, porosity, valence and conductance states, the presence of ligands, hydrophobic and hydrophilic character are some of the nanomaterial characteristics that influence its surface properties. In turn, the presence of water molecules, acids and bases, salts and multivalent ions, surfactants are some of the factors related to the medium that will influence the interaction. All these characteristics will determine the interface between the nanomaterial and biological components and, consequently, promote different cellular fates.^{12,13,14,15}

A deeper knowledge about how the physicochemical properties of the bio-interface influence the cellular signaling pathway, kinetics and transport will thus provide critical rules to the design of nanomaterials.^{12,13,14,15}

3. Challenges in Pharmaceutical Development

3.1 Physicochemical Characterization

The characterization of a nanomedicine is necessary to understand its behavior in the human body and to provide guidance for the process control and safety assessment. This characterization is not consensual in the number of parameters required for a correct and complete characterization. Internationally standardized methodologies and the use of reference nanomaterials are the key to harmonize all the different opinions about this topic.^{16,17}

Ideally, the characterization of a nanomaterial should be carried out at different stages throughout its life cycle, from the design to the evaluation of its *in vitro-in vivo* performance. The interaction with the biological system or even the sample preparation or extraction procedures may modify some properties and interfere with some measurements. In addition, the determination of the *in vivo* and *in vitro* physicochemical properties is important for the understanding of the potential risk of nanomaterials.¹⁷

The Organisation for Economic Co-operation and Development started a Working Party on Manufactured Nanomaterials with the International Organization for Standardization to provide scientific advice for the safety use of nanomaterials that include the respective physicochemical characterization and the metrology. However, there is not an effective list of minimum parameters. The following characteristics should be a starting point to the characterization: particle size, shape and size distribution, aggregation and agglomeration state, crystal structure, specific surface area, porosity, chemical composition, surface chemistry, charge and photocatalytic activity, zeta potential, water solubility, dissolution rate/ kinetics and dustiness.^{16,18}

Concerning the chemical composition, nanomaterials can be classified as organic, inorganic, crystalline or amorphous particles and can be organized as single particles, aggregates, agglomerate powders or dispersed in a matrix which give rise to colloids, suspensions, emulsions, nanolayers or films.⁸

Regarding the dimension, if a nanomaterial has three dimensions below 100 nm it can be for example a particle, a quantum dots or hollow sphere. If it has two dimensions below 100 nm it can be a tube, fiber or wire and if it has one dimension below 100 nm it can be a film, a coating or a multilayer.⁸

Different techniques are available for the analysis of these parameters. They can be grouped in different categories, involving counting, ensemble, separation and integral methods, among others.^{19,20}

Counting methods – Counting methods make possible the individualisation of the different particles that compose a nanomaterial, the measurement of their different sizes and visualization of their morphology. The particles visualization is preferentially performed using microscopy methods, which include several variations of these techniques. Transmission Electron Microscopy (TEM), High-Resolution TEM, Scanning Electron Microscopy (SEM), cryo-SEM, Atomic Force Microscopy and Particle Tracking Analysis are just some of the examples. The main disadvantage of these methods is the operation under high-vacuum, although recently with the development of cryo-SEM sample dehydration has been prevented under high-vacuum conditions.^{19,20,21}

Fractionation methods – These methods involve two steps of sample treatment: the separation of the particles into a monodisperse fraction, followed by the detection of each fraction. Field-Flow Fractionation (FFF), Analytical Centrifugation (AC) and Differential Electrical Mobility Analysis are some of the techniques that can be applied. The FFF techniques include different methods which separate the particles according to the force field applied. AC separates the particles through centrifugal sedimentation.^{19,20,21}

Ensemble methods – Ensemble methods allow the report of intensity-weighted particles sizes. The variation of the measured signal over time give the size distribution of the particles extracted from a combined signal. Dynamic Light Scattering (DLS), Small-angle X-ray Scattering (SAXS) and X-ray Diffraction (XRD) are some of the examples. DLS and QELS are based on the Brownian motion of the sample. XRD is a good technique to obtain information about the chemical composition, crystal structure and physical properties.^{19,20,21}

Integral methods – The integral methods only measure an integral property of the particle and they are mostly used to determine the specific surface area. Brunauer Emmet Teller is the principal method used and is based on the adsorption of an inert gas on the surface of the nanomaterial.^{19,20,21}

The zeta potential is a parameter related to the overall charge a particle acquires in a particular medium. The electrophoretic light scattering (ELS) is the technique used to determine this parameter, by measuring the electrophoretic mobility of particles in dispersion, based on the principle of electrophoresis.¹⁹

Table I. Some of the principal methods for the characterization of the nanomaterials, operation principle, physicochemical parameters analysed and respective limitations.^{8,16,19,20,21}

| Method | Operation Principle | Physicochemical parameters analysed | Limitations |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Transmission Electron Microscopy | An electron beam interacts and passes through the sample and the scattered electrons are focused to create an image. | Particle size and size distribution; Shape; Agglomeration; Aggregation; Crystal structure. | Operation in High-Vacuum; Only applied for solid samples; Time consuming and expensive; Complex sample preparation. |
| Scanning Electron Microscopy | An electron beam interacts with the sample but the beam pass over the surface and due to the secondary electrons ejected from the surface by inelastic scattering occurs the creation of the image. | Particle size and size distribution; Shape; Agglomeration; Aggregation; Crystal structure. | Operate in High-Vacuum; Time consuming and expensive; Solid and conductive materials; Complex sample preparation. |
| Atomic Force Microscopy | A scanning probe moves over the surface of the sample and detects the surface topography by the forces measured from the interaction between both surfaces. | Particle size and size distribution; Shape; Agglomeration; Aggregation; Surface properties. | Samples must adhere to a substrate or be dispersed on it; Time consuming. |
| Particle Tracking Analysis | The sample is placed in a dark background and then it is illuminated by an intense laser light. The scattered light and the movement of particles under Brownian motion is measured through a sensitive camera on the optical microscope. | Particle size and size distribution; Agglomeration; Aggregation. | The sample must be a suspension; Less sensitive if the particles distances are small. |
| Field-Flow Fractionation | The separation of the particles occurs according to the differences in their mobility induced by a laminar flow field and after an interaction with a second perpendicularly field force. | Particle size distribution. | Complex algorithm to extract size distribution; Particles in agglomerates or aggregates are not determined. |

| | | | |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Differential Electrical Mobility Analysis | The particle samples pass through an electric field and according to their electrical mobility (their charge) separation occurs. | Particle size and size distribution. | Only aerosol samples; Samples need to be charged. |
| Dynamic Light Scattering | The hydrodynamic diameter is determined through the measurement of the fluctuations of the scattered light caused by the particles Brownian motion in the suspension by Stokes-Einstein equation. | Particle size and size distribution. | Only applied for suspensions; Bad resolution for polydisperse samples. |
| X-ray Diffraction | A X-ray beam passes through the sample and interacts with the repeated planes of atoms. Atoms organized in a crystalline structure will diffract the beam. Through Bragg's Law the distance between the planes of atoms is calculated. | Particle Size; Shape; Structure for crystalline materials. | Only applied for crystalline materials. |
| Brunauer Emmet Teller | This technique is based on the physical adsorption of an inert gas (N ₂ or Ar) at the surface of the particles at low temperature. By the number of adsorbed molecules on the surface, the surface area is calculated. | Specific surface area; Porosity. | Only applied for dry samples. |

3.2 Process control – Understanding the Critical Manufacturing Steps

Another challenge in the pharmaceutical development is the control of the manufacturing process by the identification of the all critical parameters and the technologies to analyse them.^{22,23,24}

New approaches have arisen from the pharmaceutical innovation and the concern about the quality and safety of new medicines by regulatory agencies.^{22,23,24}

Quality-by-Design (QbD), supported by Process Analytical Technologies (PAT) is one of the pharmaceutical development approaches that become recognized for the systematic evaluation and control of nanomedicines.^{22,23,24,25}

Note that some of the physicochemical characteristics of nanomaterials can change during the manufacturing process, which compromises the quality and safety of the final nanomedicine. The basis of the QbD relies on the identification of the Quality Attributes (QA), which refers to the chemical, physical or biological properties or another relevant characteristic of the nanomaterial. Some of them may be modified by the manufacturing and should be within a specific range for quality control purposes. In this situation, these

characteristics are considered Critical Quality Attributes (CQA). The variability of the CQA can be caused by the critical material attributes and process parameters.^{25,26,27,28}

The quality should not be tested in the nanomedicine, but built on it instead, by the understanding of the therapeutic purpose, pharmacological, pharmacokinetic, toxicological, chemical and physical properties of the medicine, process formulation, packaging and the design of the manufacturing process. This new approach allows better focus on the relevant relationships between the characteristics, parameters of the formulation and process in order to develop effective processes to ensure the quality of the nanomedicines.²⁹

By the FDA definition “PAT is a system for designing, analyzing, and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality.”²⁹ The PAT tools analyse the critical quality and performance attributes. The main point of the PAT is to assure and enhance the understanding of the manufacturing concept.^{25,26,27,28,29}

3.3 Nanotoxicology

Despite the appealing properties and applications of nanomaterials in medicine due to the nanoscale, there is an increasing concern regarding the safety and hazard of these nanomaterials and the potential toxic effects to the human body and to the environment.³⁰

Regulatory agencies, pharmaceutical industry, government and academia are making efforts to accomplish specific and appropriated guidelines for risk assessment.^{30,31,32,33,34}

Due to all these issues, a new field in toxicology termed nanotoxicology has emerged, which aims at studying the nanomaterial effects deeming from their interaction with biological systems.^{30,33,35}

3.3.1 Evaluation Methods

The evaluation of possible toxic effects of the nanomaterials can be ascribed to the presence of well-known molecular responses in the cell. Nanomaterials can disrupt the balance of the redox systems and, consequently, lead to the production of reactive species of oxygen (ROS). ROS comprise hydroxyl radicals, superoxide anion and hydrogen peroxide. Under normal conditions, the cells produce these reactive species as a result of the metabolism. However, when exposed to nanomaterials the production of ROS increases, because of the interaction with molecular compounds. Cells have the capacity to defend itself through reduced glutathione, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and

catalase mechanisms. The superoxide dismutase converts superoxide anion into hydrogen peroxide and catalase, in contrast, converts it into water and molecular oxygen.^{36,37,38}

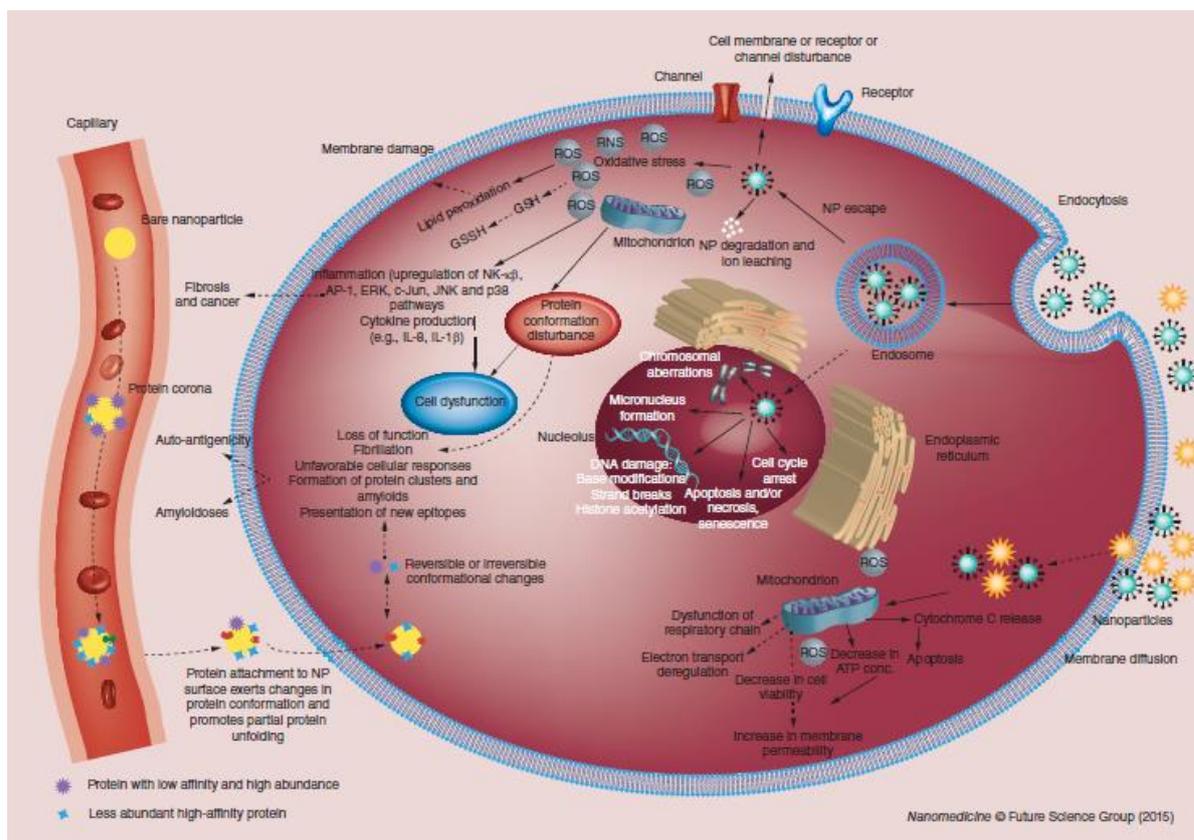


Figure 2. Possible biological pathways for cell injury by nanomaterials.³⁸

Glutathione peroxidase uses glutathione to reduce some of the hydroperoxides. Under normal conditions, the glutathione is almost totally reduced. Nevertheless, an increase in ROS lead to the depletion of the glutathione and the capacity to neutralize the free radicals is decreased. The free radicals will induce oxidative stress and interact with the fatty acids in the membranes of the cell.^{36,37,38}

Consequently, the viability of the cell will be compromised by the disruption of cell membranes, inflammation responses caused by the upregulation of transcription factors like nuclear factor kappa β , activator protein, extracellular signal regulated kinases c-Jun, N-terminal kinases and others. All these biological responses can result on cell apoptosis or necrosis. Distinct physiological outcomes are possible due to the different pathways for cell injury after the interaction between nanomaterials and cells and tissues.^{36,37,38}

Over the last years, the number of scientific publications regarding nanomaterial' toxicological effects have increased exponentially. However, there is a big concern about the results of the experiments, because they were not performed following standard and harmonized protocols. The nanomaterial characterization can be considered weak once

there are not standard nanomaterials to use as reference and the doses used in the experiences sometimes cannot be applied in the biological system. Therefore, the results are not comparable. For a correct comparison, it is necessary to perform a precise and thorough physicochemical characterization to define risk assessment guidelines. This is the first step for the comparison between data from biological and toxicological experiments.

39,40,41

Although nanomaterials may have an identical composition, slight differences e.g. in the surface charge, size or shape could impact their activity and, consequently, their cellular fate and accumulation in the human body, leading to different biological responses.⁴²

In 2009, Sayes and Warheit⁴² proposed a three phases model for a comprehensive characterization of nanomaterials. Accordingly, the primary phase is achieved in the native state of the nanomaterial, specifically, in its dry state. The secondary characterization is performed with the nanomaterials in the wet phase, e.g. as solution or suspension. The tertiary characterization includes *in vitro* and *in vivo* nanomaterial' interactions with biological systems. The tertiary characterization is the most technically difficult, especially *in vivo*, because of all the ethical questions concerning the use of animals in the experiments.⁴²

The traditional toxicology makes use of animals to do toxicological tests. These types of experiments using nanomaterial can be considered impracticable and unethical, because of the high quantity of nanomaterials to analyse. In addition, it is time-consuming, expensive and sometimes the end points achieved are not enough to correctly correlate with what happens in the biological systems of animals and the translation to the human body.⁴³

In vitro studies are the first assays used for the evaluation of cytotoxicity. This approach usually uses cell lines, primary cells from the tissues, and/or a mixture of different cells in a culture to assess the toxicity of the nanomaterials. Different *in vitro* cytotoxicity assays to the analysis of the cell viability, stress and inflammatory responses are available. There are several cellular processes to determine the cell viability, which consequently results in different assays with distinct endpoints. The evaluation of mitochondrial activity, the lactate dehydrogenase release from the cytosol by tretazolium salts and the detection of the biological marker Caspase-3 are some of the examples that imposes experimental variability in this analysis. The stress response is another example which can be analysed by probes and for the evaluation of the inflammatory response via enzyme linked immunosorbent assay are used.⁴⁴

As a first approach, *in vitro* assays can predict the interaction of the nanomaterials with the body. However, the human body has compensation mechanism when exposed to toxics and a huge disadvantage of this model is not considered them. Moreover, they are less time

consuming, cost-effectiveness, simpler and provide an easier control of the experimental conditions.^{44,45}

Nevertheless, they also present several disadvantages. The main drawback is the difficulty to reproduce all the complex interactions in the human body between sub-cellular levels, cells, organs, tissues and membranes. They use specific cells to achieve specific endpoints. In addition, *in vitro* assays cannot predict the physiopathological response of the human body when exposed to nanomaterials.^{50,51}

Another issue regarding the use of this approach is the possibility of interaction between nanomaterials and the assay components. Due to the nanomaterials, it is likely that the components used in the *in vitro* assays can interfere with the nanomaterial properties. High adsorption capacity, optical and magnetic properties, catalytic activity, dissolution and acidity or alkalinity of the nanomaterials are some of the examples of properties that may provide the interaction with the assay components.⁴⁴

Many questions have been raised by the regulators related to the lack of consistency of the data produced by cytotoxicity assays. New assays for a correct evaluation of the nanomaterial toxicity are, thus, demanded. In this context, new approaches have arisen, which is the case of the *in silico* nanotoxicology approach. *In silico* methods are the combination of toxicology with computational tools and bio-statistical methods for the evaluation and prediction of toxicity. By using computational tools is possible to analyse more nanomaterials, combine different endpoints and pathways of nanotoxicity, being less time-consuming and avoiding all the ethical questions.^{41,46}

Quantitative structure-activity relationship models (QSAR) were one the first applications of computational tools applied in toxicology. QSAR models are based on the hypothesis that the toxicity of nanomaterials and their cellular fate in the body can be predicted by their characteristics, and different biological reactions are the result of physicochemical characteristics, such as size, shape, zeta potential, surface charge for example. The QSAR aim is to identify the physicochemical characteristics which lead to toxicity, so as to minimize and change them to reduce the toxicology. In order to study relevant interaction between nanomaterials and those properties specific techniques are required. The properties of nanomaterials (chemical, structural) are described by mathematical approaches called descriptors, e.g. size, shape, surface charge and area. A mathematical model is created and allows the linking between descriptors and the biological activity.^{47,48,49}

Currently, changes in the genome, proteome and metabolome are the focus of nanotoxicology that gave rise to a new area called toxigenomics, which includes the

combination between nanotoxicology and genomics to find alterations in gene, protein and in the expressions of metabolites.^{45,50}

3.3.2 Nanotoxicological Classification System

For the safety evaluation and risk assessment of nanomaterials, a nanotoxicological classification system (NCS) was proposed (Figure 3). The NCS ranks the nanomaterials according to their size and biodegradability.^{51,52,53}

Due to the size effects, this parameter is truly necessary, because when nanomaterials are getting smaller and smaller there is an increase in saturation solubility, which is more evident in poorly soluble nanomaterial than soluble nanomaterials. The adherence to the surface of membranes increase with the decrease of the size. Another important aspect related to size to consider is the phagocytosis by macrophages. Above 100 nm, nanomaterials can only be internalized by macrophages, a specific cell population, while nanomaterials below 100 nm can be internalized by any cell due to endocytosis. Thus, nanomaterials below 100 nm possess upper toxicity risks in comparison with nanomaterial above 100 nm.^{51,52,53}

In turn, biodegradability is a required parameter in almost all the pharmaceutical formulations. The term biodegradability applies to the biodegradable nature of the nanomaterial in the human body. Biodegradable nanomaterials will be eliminated from the human body. Even if they cause some inflammation or irritation the immune system will return to the regular function after its elimination. Conversely, non-biodegradable nanomaterials will stay forever in the body and change the normal function of the immune system. Based on these two parameters four classes of increasing risk/toxicity of nanomaterials can be defined.^{51,52,53}

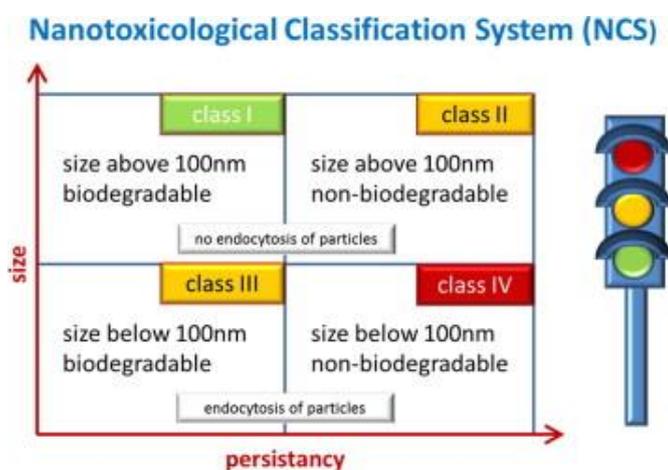


Figure 3. Nanotoxicological Classification.

Class I covers the nanomaterials with the lowest risk, namely, particles with a size ranged between 100 nm and 1000 nm and biodegradable particles. From class I to II, the persistence in the human body increases. The particles have also a size ranged between 100 and 1000 nm, however, being non-biodegradable. The class III and IV comprises particles below 100 nm. The class III of particles are biodegradable while the class IV is non-biodegradable. The class IV include the particles with the highest risk because they are non-biodegradable and they can reach any cell.^{51,52,53}

There are two more factors that must be taken into account in addition to the NCS, namely the route of administration and the biocompatibility surface (B).^{51,52,53}

A non-biocompatibility surface (NB) can activate the immune system by adsorption to proteins like opsonins even if the particle belongs to the class I of the NCS. The biocompatibility is dictated by the physicochemical surface properties, irrespective of the size and/or biodegradability. This can lead to eight classes from I-B, I-NB, to IV-B and IV-NB.^{51,52,53}

When a particle is classified by the NCS, the increased risk of the particle by the route of administration cannot be excluded. The same nanomaterials applied dermally or intravenously can have different risks to the immune system.^{51,52,53}

NCS is a simple guide to the evaluation of the risk of nanoparticles, but there are many other parameters playing a relevant role in nanotoxicity determination.^{51,52,53}

3.4 Scale-up and Reproducibility

A forthcoming challenge in the pharmaceutical development is the scale-up and the reproducibility of the nanomedicines. A considerable number of nanomedicines fail these requirements and, consequently, they are not introduced on the pharmaceutical market.⁵⁴

The traditional manufacturing processes do not create three dimensional medicines in nanometer. The nanomedicine manufacturing processes, as already mentioned above, compromise top-down and bottom-down approaches, which include multiple steps, like homogenization, sonication, milling, emulsification and, sometimes, the use of organic solvents and further evaporation. In a small-scale, it is easy to control and achieve the optimization of the formulation. However, at a large scale it becomes very challenging, because slight variations during the manufacturing process can originate critical changes in the physicochemical characteristics and compromise the quality and safety of the nanomedicines, or even the therapeutic outcomes. It is very important a detailed definition of the acceptable limits for the CQA, these parameters must be identified and analysed at small-scale, in order to understand how the manufacturing process can change them and,

consequently, this will help the implementation of the large scale. Thus, a deep process understanding of the critical steps and the analytical tools established for the small-scale will be a greatly help for the introduction of the large scale.^{54,55,56}

Another requirement for the introduction of medicines in the pharmaceutical market is the reproducibility of every batch produced. The reproducibility is achieved in terms of physicochemical characterization and therapeutic purpose. There are specific ranges for the variations between different batches. Slight changes in the manufacturing process can compromise the CQA and, therefore, they may not be within a specific range and create an inter-batch variation.^{54,55,56}

4. Regulatory Challenges

4.1 Nanomedicines in the Pharmaceutical Market

Over the last decades, nanomedicines have been successfully introduced in the clinical practice and the continuous development in pharmaceutical research is creating more sophisticated nanomedicines which are entering in clinic trials. In the European Union, the nanomedicine market is composed by nanoparticles, liposomes, nanocrystals, nanoemulsions, polymeric-protein conjugates, virosomes and nanocomplexes.⁵⁷ Table 2 shows some examples of commercially available nanomedicines in the EU.⁵⁷

Table 2. Some examples of nanomedicines approved in the EU market.⁵⁷

| Nanomedicine Class | Active Substance/ Brand Name | Pharmaceutical Form | Therapeutic Indications |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Nanoparticles | <i>Nab</i> -Paclitaxel Abraxane® | Powder for suspension for infusion. | Breast Neoplasms Carcinoma; Non-Small-Cell Lung; Pancreatic Neoplasma. |
| Liposomes | Doxorubicin hydrochloride Caelyx® | Concentrate for solution for infusion. | Breast Neoplasms; Multiple Myeloma; Ovarian Neoplasms; Kaposi's Sarcoma. |
| Nanocrystals | Paliperidone palmitate Xeplion® | Prolonged release suspension for injection. | Schizophrenia |
| Polymer-protein conjugates | Peginterferon alpha-2b PegIntron® | Powder and solvent for solution for injection. | Chronic Hepatitis C |

4.2 Nanomedicines & Nanosimilars

In the process of their approval, nanomedicines were introduced under the traditional framework of the benefit/risk analysis. Another challenge related with nanomedicine is the development of a framework for the evaluation of the follow-on nanomedicines at the time of reference medicine patent expiration.^{1,58}

Nanomedicine comprises both biological and nonbiological medical products. The biological nanomedicines are obtained from biological sources, while nonbiological ones are not derivative from biological sources and are mentioned as nonbiological complex drugs (NBCD), where the active principle consists of different structures which are synthetic. It is not possible to do a fully characterization, quantification and isolation of a NBCD and the composition and molecular structure is heavily dependent of the manufacturing process.^{1,59}

In order to introduce a generic medicine in the pharmaceutical market, several parameters need to be demonstrated, as described elsewhere. For both biological and non-biological nanomedicines, a more completed analysis is needed, that goes beyond the plasma concentration measurement. A stepwise comparison of bioequivalence, safety, quality and efficacy, in relation to the reference medicine, which leads to therapeutic equivalence and consequently interchangeability, is required.⁶⁰

For regulatory purposes, the biological nanomedicines are under the framework set by European Medicines Agency (EMA). This framework is a regulatory approach for the follow-on biological nanomedicines, which include recommendations for comparative quality, non-clinical and clinical studies.⁶¹

The regulatory approach for the follow-on NBCDs is still ongoing. The industry frequently asks for scientific advice and a case-by-case is analysed by the EMA. Sometimes, the biological framework is the base for the regulation of the NBCDs, because they have some features in common: the structure cannot be fully characterized and the *in vivo* activity is dependent on the manufacturing process and, consequently, the comparability needs to establish throughout the life cycle, as happens to the biological nanomedicines. Moreover, for some NBCDs groups like liposomes, glatiramoids and iron carbohydrate complexes, there are draft regulatory approaches, which help the regulatory bodies to create a final framework for the different NBCDs families.⁶²

EMA already released some reflection papers regarding nanomedicines with surface coating, intravenous liposomal and iron-based nano-colloidal nanomedicines. These reflection papers are applied in both new nanomedicines and nanosimilares, in order to provide guidance.^{63,64,65}

4.3 Market Access & Pharmacoeconomics

After a nanomedicine gets the marketing authorization, there is a long way up to the introduction of the nanomedicine in the clinical practice in all EU countries. This occurs, because the pricing and reimbursement decisions for medicines are taken at an individual level in each member state of the EU. ⁶⁶

In order to provide patient access to medicines, the multidisciplinary process of Health Technology Assessment (HTA), is being developed. Through HTA, information about medicine safety, effectiveness and cost-effectiveness is generated so as support health and political decision-makers. ⁶⁶

Currently, pharmacoeconomics studies assume a crucial role previous to the commercialization of nanomedicines. They prove both the social and economic value by the added therapeutic value, compared to existing alternatives, through indicators, like quality-adjusted life expectancy years and hospitalization. ⁶⁶

The EUnetHTA was created in order to harmonize and enhance the entry of new medicines in the clinical practice to provide patients with novel medicines. The main goal of EUnetHTA is to develop decisive, appropriate and transparent information to help the HTAs in EU countries. ⁶⁷

Currently, EUnetHTA is developing the Joint Action 3 until 2020 and the main aim is “to define and implement a sustainable model for the scientific and technical cooperation on Health Technology Assessment (HTA) in Europe”. ⁶⁸

5. Nab-Paclitaxel – The First Albumin-Based Nanoparticles

Paclitaxel is a natural diterpene extracted from the inner bark of *Taxus Brevifolia*. It is an antineoplastic medicine widely used in cancer treatment. It has demonstrated to have activity against different forms of tumours, including metastatic breast cancer, refractory ovarian cancer, non-small cell lungs cancer, Kaposi’s sarcoma, head and neck cancer. ⁶⁹

The mechanism of action of paclitaxel occurs by its binding with tubulin. Tubulin dimers combined with microtubule-associated proteins represent the backbone of microtubules. Paclitaxel acts during the cell division, specifically in the mitotic phase and it promotes the polymerization of the tubulin dimers and consequently the assembly of microtubules. The assembly of microtubules promotes its stabilization by avoiding depolymerisation. The stability of the microtubules hinders the normal reorganisation of the microtubule network essential for the cell division and consequently the mitosis is compromised leading to apoptosis. ^{69,70,71}

Due to the fact of the promising antineoplastic profile of paclitaxel, some efforts were made in order to accelerate the human clinical trials. Paclitaxel has an extremely hydrophobic character and thus poor water solubility. For this reason, the first commercially form of paclitaxel was Taxol[®], an intravenous formulation, where lipid-based solvents were used in order to increase the water solubility of paclitaxel. The pharmaceutical formulation of Taxol[®] contains a concentrated solution with 6 mg of paclitaxel per millilitre of non-ionic surfactant polyoxyethylated castor oil (Cremophor EL[®]) in a 1:1 v/v mixture with dehydrated ethanol. However, the Cremophor EL[®] used in the pharmaceutical formulation is a solvent associated with several toxic side effects like acute hypersensitivity, anaphylactic reactions, dyspnea, hypotension and prolonged peripheral neuropathy. In order to minimize the side effects, the patients were pre-medicated with antihistamines and corticosteroids. Furthermore, it was also described that Cremophor EL[®] is able to leach polyvinyl chloride bags and tubes and the capacity to sequester paclitaxel into micelles, which leads to a prolonged systemic exposure. Another problem related with the Taxol[®] formulation is the prolonged time required for the infusion.^{69,71,72}

In order to overcome the toxic side effects, different strategies were employed on the development of new pharmaceutical formulations of paclitaxel. One example is the use of albumin-bound nanoparticles.^{71,72}

Albumin is the most abundant protein in plasma, being a natural carrier of hydrophobic molecules through reversible non-covalent bindings. Albumin binds to its receptor on endothelial cells, a glycoprotein (gp60), also known as albondin, which activates an intracellular protein, the caveoline-1. Due to the activation of caveoline-1, the cell membrane is invaginated, which leads to the formation of transcytotic vesicles called caveolae. These vesicles allow the transport of the albumin and other plasma constituents across the cytoplasm of the endothelial cell, leading to the fusion with the cell membrane and the release of the albumin in the interstitial space. In this way, one biological barrier, specifically the endothelial system is overcome.^{71,72}

Tumour tissues are highly metabolic dependent and, consequently, have an actively transport of plasma proteins into their cells. In addition, these tissues also display a leaky vasculature with several holes, which allow the transport of albumin.^{71,72,73} Due to the above mentioned, albumin is ideal for the transport of paclitaxel, because it will take advantage of the properties and biological pathways of albumin to target sites. Beyond that, in some tumours, the secreted protein acidic rich in cysteine (SPARC) is overexpressed and the albumin interacts with SPARC with high affinity, which facilitates the accumulation of

paclitaxel. Additionally, the impaired lymphatic drainage leads to the accumulation of nab-paclitaxel around the tumour.^{71,72,73}

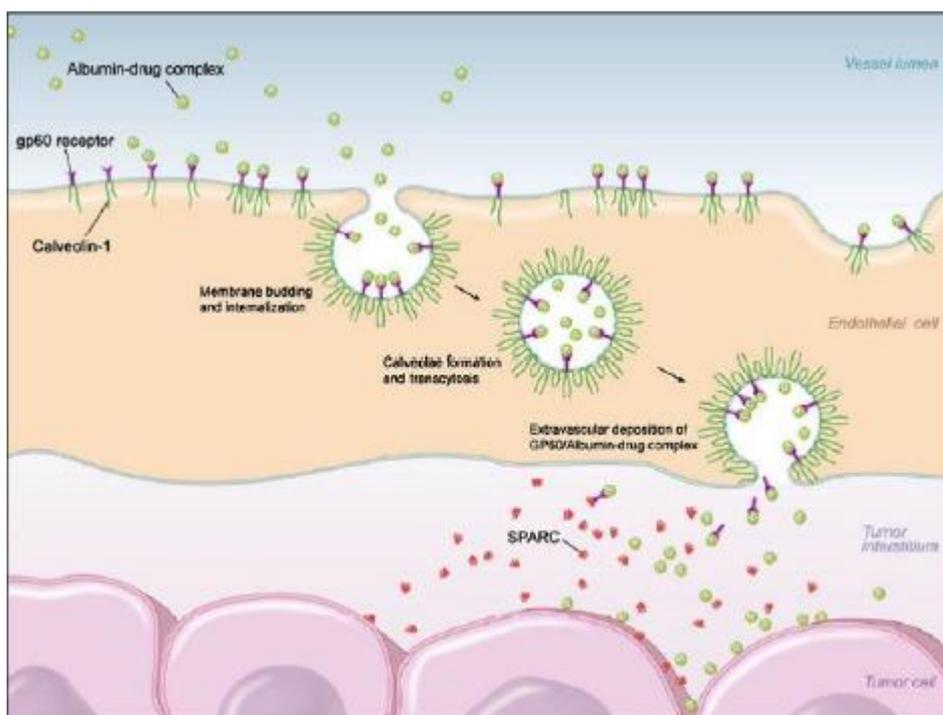


Figure 4. Uptake of albumin-paclitaxel nanoparticles in the endothelial cells mediated by the gp60 transcytosis pathway and further binding to SPARC in the tumour interstitial space.⁷⁴

The first albumin-bound nanoparticle formulation of paclitaxel (*nab*-paclitaxel) developed was Abraxane[®] and it is ChemophorEL[®]-free. *Nab*-paclitaxel is a colloidal suspension of nanoparticles resulting from a bottom-up approach, specifically high-pressure homogenization of paclitaxel with serum human albumin. Albumin and paclitaxel are binding through hydrophobic interactions.^{71,72,73}

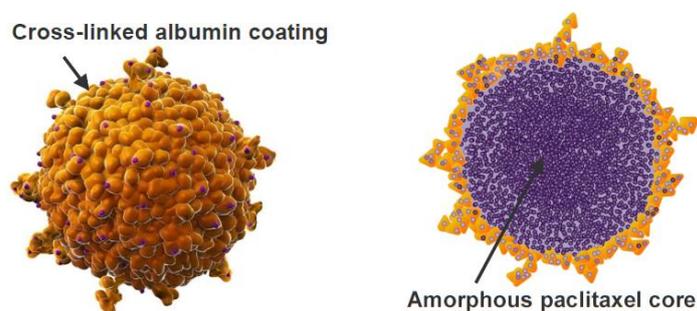


Figure 5. Structure and shape of *nab*-paclitaxel.⁷⁵

For the evaluation of efficacy and safety of nab-paclitaxel in breast cancer, non-small-cell lung cancer and pancreatic cancer, different clinical trials were carried out. The phase I had the purpose of evaluating of maximum tolerated dose (MTD) and pharmacokinetics of nab-paclitaxel. After the establishment of the MTD, phase II and phase III of clinical trials were performed for the different cancers.⁷²

In breast cancer, on the phase II, the MTD and schedule were evaluated in patients with metastatic breast cancer as first or second line of treatment. The overall response rates (ORR) were 48% for patients receiving nab-paclitaxel as first line of treatment and 64% for those patients who were chemotherapy-naïve. These results led to the phase III of clinical trials, where nab-paclitaxel vs. paclitaxel were evaluated. The nab-paclitaxel showed a significantly higher ORR than paclitaxel (33% vs. 19%).⁷²

In non-small-cell lung cancer, the phase II intended to find the appropriate dose for the combination of nab-paclitaxel with carboplatin in order to find the best clinical benefit-risk. These results led to the phase III of clinical trials where nab-paclitaxel plus carboplatin vs. paclitaxel plus carboplatin was evaluated. The nab-paclitaxel plus carboplatin showed higher ORR than paclitaxel (33% vs. 25%).⁷²

In pancreatic cancer, gemcitabine monotherapy is one of the medicines most commonly used. Several clinical trials have been performed, in order to evaluate the therapeutic effect of gemcitabine with other medicines, however, the majority has failed. Interestingly, the combination nab-paclitaxel/ gemcitabine showed synergistic effects, evidenced by the increased delivery of gemcitabine to the tumour. In the phase I and II of the clinical trial, the MTD was established, which led to the development of the phase III, where the combination of nab-paclitaxel/ gemcitabine vs. gemcitabine alone was evaluated. The nab-paclitaxel plus gemcitabine showed higher ORR than the gemcitabine alone (23% vs. 7%).⁷²

The findings obtained from the clinical trials, evidence that nab-paclitaxel provides better results in the treatment of cancer than paclitaxel, which can, in part, be explained by its binding to albumin.⁷²

6. Conclusions

The reformulation of pre-existing medicines or the development of new ones is greatly improving with the increase research in nanomedicine. Changes in the toxicity, solubility and bioavailability profile are some of the modifications that nanotechnology allows to do in medicines. There are already several applications of nanomedicine used in clinical practices, ranging from medical devices to nanopharmaceuticals.¹

However, there is still a long way towards the complete regulation of nanomedicines. From the creation of harmonized definitions in all Europe to the development of protocols for the characterization, evaluation and process control of nanomedicines.

The EMA has recognized the importance of the establishment of recommendations for nanomedicines to guide their development and approval. In turn, the nanotechnology techniques for the development of nanomedicines bring new challenges for the current regulatory framework used.

The EMA has already created an expert group on nanomedicines, gathering members from academia and European regulatory network. The main goal of this group is to provide scientific information about nanomedicines in order to develop or review guidelines. The expert group also helps the EMA in discussions with international partners about nanomedicines.

In the coming years, through all the innovation in science and technology, it is expected an increased number of medicines based on nanotechnology. So, in the next couple of years, the development of guidelines for the development and evaluation of nanomedicines is mandatory, in order to approve new and innovative nanomedicines in the pharmaceutical market. EUnetHTA will continue to have a crucial role in the assessment nanomedicines, by helping the European countries to do rational decisions about financing and market access.

7. Bibliography

- 1-TINKLE, S.; MCNEIL, S. E.; MÜHLEBACH, S.; BAWA, R.; BORCHARD, G.; BARENHOLZ, Y. C.; TAMARKIN, L.; DESAI, N. – **Nanomedicines: addressing scientific and regulatory gap**. *Annals Of The New York Academy of Sciences*. 1313 (2014) 35-56.
- 2-PITA, R.; EHMANN, F.; PAPALUCA, M. – **Nanomedicines in the EU – Regulatory Overview**. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 18(6) (2014) 35-56.
- 3-BLEEKER, E. A. J.; JONG, W. H.; GEERTSMA, R. E.; GROENEWOLD, M.; HEUGENS, E. H. W.; JACQUEMIJNS-KOERS, M.; MEENT, D. V.; POPMA, J. R.; RIETVELD, A. G.; WIJNHOFEN, S. W. P.; CASSEE, F. R.; OOMEN, A. G. – **Considerations on the EU definition of a nanomaterial: Science to support policy making**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 65(1) (2013) 119-125.
- 4-OSSA, D. H. P. – **Quality aspects of Nano-based medicines**. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/04/WC500165444.pdf, accessed on 16/03/2017
- 5-BOVERHOF, D. R.; BRAMANTE, C. M.; BUTALA, J. H.; CLANCY, S. F.; LAFRANCONI, M.; WEST, J.; GORDON, S. C. – **Comparative Assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 73(1) (2015) 137-150.
- 6-European Commission – **Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial**. *Official Journal of the European Union* 54, 38-40, 20 October 2011.
- 7-LÖVESTAM, G.; RAUSCHER, H.; ROEBBEN, G.; KLÜTTGEN, B. S.; GIBSON, N.; PUTAUD, J. P.; STAMM, H. – **Consideration on a Definition of Nanomaterial for Regulatory Purpose**. Joint Research Centre Reference of the European Commission. 2010.
- 8-LUTHER, W. – **Industrial Application of Nanomaterials – Chances and Risks**. Technology analysis. 2004.
- 9-ROJAS-MÉNDEZ, M.; MOLINA, A. A.; PORTILLO-AGUILERA, G. – **Nanomedicine: Small Steps, Big Effects**. Taylor & Francis Group, LCC. 48(5) (2009) 872-897.
- 10-ZHANG, X.; XU, X.; BERTRAND, N.; PRIDGEN, R.; SWAMIA, A.; FAROKHZADA, O. C. – **Interaction of nanomaterials and biological systems: implications to personalized nanomedicine**. *Biophysical Chemistry*. 64(13) (2012) 1363-1384.
- 11-CHAN, V. S. – **Nanomedicine: An unresolved regulatory issue**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 46(3) (2006) 218-224.

- 12-KIM, B. Y.; RUTIKA, J. T.; CHAN, W. C. – **Nanomedicine**. The New England Journal of Medicine. 363(25) (2010) 2434-2443.
- 13-ALBANESE, A.; TANG, P. S.; CHAN, W. C. – **The effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface**. Chemistry on Biological Systems. Annual Review of Biomedical Engineering. 14 (2012) 1-16.
- 14-NEL, A. E.; MÄDLER, L.; VELEGOL, D.; XIA, T.; HOE-K, E. M. V.; SOMASUNDARAN, P.; KLAESSIG, F.; CASTRANOVA, V.; THOMPSON, M. – **Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface**. Nature Materials. 8(7) (2009) 543-557.
- 15-MONOPOLI, M. P.; ABERG, C.; SALVATI, A.; DAWSON, K. A. – **Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials**. Nature Nanotechnology. 7(12) (2012) 779-786.
- 16-LIN, P. G.; LIN, S.; WANG, P. C.; SRIDHAR, R. – **Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials**. Biotechnol Adv. 32(4) (2014) 711-726.
- 17-ZHAO, Y.; CHEN, C. – **Nano on reflection**. Nature Nanotechnology. 11 (2016) 828-834.
- 18-MCCALL, M.; COLEMAN, V. A.; HERRMANN, J.; KIRBY, J. K.; GARDNER, I. R.; BRENTS, P. J.; JOHNSON, C. M. – **A tiered approach**. Nature Nanotechnology. 8 (2013) 307-308.
- 19-LINSINGER, T.; ROEBBEN, G.; GILLILAND, D.; CALZOLAI, L.; ROSSI, F.; GIBSON, N.; KLEIN, C. – **Requirements on measurements for the implementation of the European Commission definition of the term “nanomaterial”**. Joint Research Centre for the European Commission and Institute for Reference Materials and Measurements. 2012.
- 20-CONTADO, C. – **Nanomaterials in consumer products: a challenging analytical problem**. Frontiers in Chemistry. 48 (2015) 1-20.
- 21-HODOROABA, V. S.; MIELKE, J. – **Techniques Evaluation Report for Selection Of Characterisation Methods**. NanoDefine Technical Report D3.1. The NanoDefine Consortium 2015.
- 22-SAINZ, V.; CONNIOT, J.; MATOS, A.I.; PERES, C.; ZUPANCIC, E.; MOURA, L.; SILVA L.C.; FLORINDO, H.F.; GASPAR, R. – **Regulatory aspects on nanomedicines**. Biochem Biophys Res Commun. 468(3) (2015) 504-510.
- 23- GASPAR, R. – **Therapeutic products: regulating drugs and medical devices**. International Handbook on Regulating Nanotechnologies, Edward Elgar Publishing Limited, Northampton, MA, USA, 2010 291-320.

- 24-GASPAR, R.; FLORINDO, H.; SILVA, L.; VIDEIRA, M.; CORVO, M. L.; MARTINS, B.; SILVA-LIMA, B. – **Regulatory aspects of oncologicals: nanosystems main challenges.** in: M.J. Alonso, M. Garcia-Fuentes (Eds.), *Nano-oncologicals*, Springer International Publishing, 2014, pp. 425-452.
- 25-**International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Q8, Pharmaceutical Development.** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Tripartite Guideline, ICH, Geneva, 2009.
- 26-VERMA, S.; LAN, Y.; GOKHALE, R.; BURGESS, D.J. – **Quality by design approach to understand the process of nanosuspension preparation.** *Int J Pharm.* 377(1-2) (2009)185-198.
- 27-RILEY, B. S.; LI, X. – **Quality by design and process analytical technology for sterile products-where are we now?** *AAPS PharmSciTech.* 12(1) (2011)114-118.
- 28-BASTOGNE, T. – **Quality-by-design of nanopharmaceuticals - a state of the art.** *Nanomedicine.* 13(7) (2017) 2151-2157.
- 29-**PAT - a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance.** www.FDA.gov, Accessed on 20/07/2017.
- 30-Donaldson, K.; Stone, V.; Tran, C. L.; Kreyling, W.; Borm, A. J. P. – **Nanotoxicology.** *Occup Environ Med.* 61 (2004) 727-728.
- 31-FADEEL, B. – **Nanosafety: toward safer design of nanomedicines.** *Journal of Internal Medicine.* 274(6) (2013) 578-580.
- 32-OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J. – **Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles.** *Environ Health Perspect.* 113(7) (2005) 823-839.
- 33-FADEEL, B.; ALENIUS, H.; SAVOLAINEN, K. – **Nanotoxicology.** *Toxicology* 313 (2013) 1-2.
- 34-HUSSAIN, S. M.; WARHEIT, B. D.; NG, P. S.; COMFORT, K. K.; GRABINSKI, M. C.; BRAYDICHE-STOLLE, K. L. – **At the Crossroads of Nanotoxicology in vitro: Past Achievements and Current Challenges.** *Toxicological Sciences.* 147(1) (2015) 5-16.
- 35-OBERDÖRSTER, G. – **Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology.** *J Intern Med* 267(1) (2010) 89-105.
- 36-ARORA, S.; RAJWADE, M. J.; PAKNIKAR, M. K. – **Nanotoxicology and in vitro studies: The need of the hour.** *Toxicology and Applied Pharmacology.* 258 (2012) 151-165.

- 37-NEL, A.; XIA, T.; MÄDLER, L.; LI, N. – **Toxic Potential of Materials at the Nanolevel.** *Science*. 311(5761) (2006) 622-7.
- 38-AZH DARZADEH, M.; SAEI, A. A.; SHARIFI, S.; HAJIPOUR, M.J.; ALKILANY, A.M.; SHARIFZADEH, M.; RAMAZANI, F.; LAURENT, S.; MASHAGHI, A.; MAHMOUDI, M. – **Nanotoxicology: advances and pitfalls in research methodology.** *Nanomedicine (Lond)*. 10(18) (2015) 2931-52.
- 39-FADEEL, B.; FORNARA, A.; TOPRAK, M.S.; BHATTACHARYA, K. – **Keeping it real: The importance of material characterization in nanotoxicology.** *Biochem Biophys Res Commun*. 18;468(3) (2015) 498-503.
- 40-COSTA, P.M.; FADEEL, B. – **Emerging systems biology approaches in nanotoxicology: Towards a mechanism-based understanding of nanomaterial hazard and risk.** *Toxicol Appl Pharmacol*. 15;299 (2016) 101-11.
- 41-WARHEIT, D. B. – **How Meaningful are the Results of Nanotoxicity Studies in the Absence of Adequate Material Characterization?** *Toxicol Sci*. 101(2) (2008)183-185.
- 42-SAYES, C. M.; WARHEIT, D. B. – **Characterization of nanomaterials for toxicity assessment.** *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 1(6) (2009) 660-70.
- 43-COLLINS, A.R.; ANNANGI, B.; RUBIO, L.; MARCOS, R.; DORN, M.; MERKER, C.; ESTRELA-LOPIS, I.; CIMPAN, M. R.; IBRAHIM, M.; CIMPAN, E.; OSTERMANN, M.; SAUTER, A.; YAMANI, N.E.; SHAPOSHNIKOV, S.; CHEVILLARD, S.; PAGET, V.; GRALL, R.; DELIC, J.; DE-CERIO, F.G.; SUAREZ-MERINO, B.; FESSARD, V.; HOGEVEEN, K.N.; FJELLSBØ, L.M.; PRAN, E.R.; BRZICOVA, T.; TOPINKA, J.; SILVA, M.J.; LEITE, P.E.; RIBEIRO, A.R.; GRANJEIRO, J. M.; GRAFSTRÖM, R.; PRINA-MELLO, A.; DUSINSKA, M. – **High throughput toxicity screening and intracellular detection of nanomaterials.** *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 9(1) (2017) 1-30.
- 44-KROLL, A.; PILLUKAT, M.H.; HAHN, D.; SCHNEKENBURGER, J. – **Current in vitro methods in nanoparticle risk assessment: limitations and challenges.** *Eur J Pharm Biopharm*. 72(2) (2009) 370-7.
- 45-FADEEL, B.; FELIU, N.; VOGT, C.; ABDELMONEM, A.M.; PARAK, W. J. – **Bridge over troubled waters: understanding the synthetic and biological identities of engineered nanomaterials.** *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 5(2) (2013) 111-29.
- 46-RAUNIO, H. – **In Silico Toxicology – Non-Testing Methods.** *Front Pharmacol*. 2: 33 (2011) 1-8.

- 47-RUSYN, I.; DASTON, G.P. – **Computational toxicology: realizing the promise of the toxicity testing in the 21st century.** Environ Health Perspect. 118(8) (2010) 1047-1050.
- 48-WINKLER, D. A.; MOMBELLI, E.; PIETROIUSTI, A.; TRAN, L.; WORTH, A.; FADEEL, B.; MCCALL, M. J. – **Applying quantitative structure-activity relationship approaches to nanotoxicology: current status and future potential.** Toxicology. 313(1) (2013) 15-23.
- 49-OKSEL, C.; MA, Y. C.; WANG, Z. X. – **Structure-activity relationship models for hazard assessment and risk management of engineered nanomaterials.** Procedia Engineering. 102 (2015) 1500-1510.
- 50-RUSYN, I.; SEDYKH, A.; LOW, Y.; GUYTON, K.Z.; TROPSHA, A. – **Predictive modeling of chemical hazard by integrating numerical descriptors of chemical structures and short-term toxicity assay data.** Toxicol Sci. 127(1) (2012) 1-9
- 51-KECK, M. C.; MÜLLER, H. R. – **Nanotoxicological classification system (NCS) – A guide for the risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 84 (2013) 445-448.
- 52-MÜLLER, H. R.; KECK, M. C. – **Nanotoxicological Classification System (NCS) – a rational approach to assess the safety & risk of nanoparticles.**
- 53-MÜLLER, H. R.; GOHLA, S.; KECK, M. C. – **State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 78 (2011) 1-9.
- 54-AGRAHARI, V.; HIREMATH, P. – **Challenges associated and approaches for successful translation of nanomedicines into commercial products.** Nanomedicine (Lond). 12(8) (2017) 819-823.
- 55-DESAI, N. – **Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics.** AAPS J.14(2) (2012) 282-95.
- 56-KAUR, I.P., KAKKAR, V., DEOL, P.K., YADAV, M., SINGH, M., SHARMA, I. – **Issues and concerns in nanotech product development and its commercialization.** J Control Release.193 (2014) 51-62.
- 57-HAFNER, A.; LOVRIĆ, J.; LAKOŠ, G.P.; PEPIĆ, I. – **Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions.** Int J Nanomedicine.19;9 (2014) 1005-23.
- 58-EHMANN, F.; SAKAI-KATO, K.; DUNCAN, R.; HERNÁN PÉREZ DE LA OSSA, D.; PITA, R.; VIDAL, J.M.; KOHLI, A.; TOTHFALUSI, L.; SANH, A.; TINTON, S.; ROBERT J.L.; SILVA,B.; AMATI, M.P. – **Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU**

regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine*. 8(5) (2013) 849-56.

59-HUSSAARTS, L.; MÜHLEBACH, S.; SHAH, V.P.; MCNEIL, S.; BORCHARD, G.; FLÜHMANN, B.; WEINSTEIN, V.; NEERVANNAN, S.; GRIFFITHS, E.; JIANG, W.; WOLFF-HOLZ, E.; CROMMELIN DJA DE VLIEGER, J.S.B. – **Equivalence of complex drug products: advances in and challenges for current regulatory frameworks.** *Ann N Y Acad Sci*. (2017) 1-17.

60-ASTIER, A.; BARTONM, A.; BISSIG, M.; CROMMELIN, D.J.A.; FLÜHMANN, B.; HECQ, J.D.; KNOEFF, J.; LIPP, H.P.; MORELL-BALADRÓN, A.; MÜHLEBACH, S. – **How to select a nanosimilar.** *Ann N Y Acad Sci*. (2017) 1-13.

61-MÜHLEBACH, S., BORCHARD, G., YILDIZ, S. – **Regulatory challenges and approaches to characterize nanomedicines and their follow-on similars.** *Nanomedicine (Lond)*. 10(4) (2015) 659-74.

62-SHELLEKENS, H.; STEGEMANN, S.; WEINSTEIN, V.; DE VLIEGER, J.S.; FLÜHMANN, B.; MÜHLEBACH, S.; GASPAR, R.; SHAH, V.P.; CROMMELIN, D.J. – **How to regulate nonbiological complex drugs (NBCD) and their follow-on versions: points to consider.** *AAPS J*. 16(1) (2014) 15-21.

63-European Medicines Agency. **Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products.** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147874.pdf

64-European Medicines Agency. **Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product.** www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf

65-European Medicines Agency. **Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications.** www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105048.pdf

66-SAINZ, V.; CONNIOT, J.; MATOS, A.I.; PERES, C.; ZUPANCIC, E.; MOURA, L.; SILVA, L.C.; FLORINDO, H.F.; GASPAR, R.S. – **Regulatory aspects on nanomedicines.** *Biochem Biophys Res Commun*. 468(3) (2015) 504-10

67-EUnetHTA. www.eunetha.eu/about-us. Accessed on 18/07/2017

68-EUnetHTA. Joint Action3. www.eunetha.eu/activities/joint-action-3/jointaction31/eunetha-joint-action-3-2016-2020. Accessed on 18/07/2017

69-VYAS, M.D.; – **Paclitaxel (Taxol®) Formulation and Prodrugs p103-130.** The Chemistry and Pharmacology of Taxol® and its derivatives. Edited by Vittorio Farina. Vol 22 (1995)

70-DUMONTET, C.; SIKIC, B.I. – **Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death.** J Clin Oncol. 17(3) (1999) 1061-70.

71-GUARNERI, V.; DIECI, M.V.; CONTE, P. – **Enhancing intracellular taxane delivery: current role and perspectives of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer.** Expert Opin Pharmacother. 13(3) (2012) 395-406.

72-KUNDRANDA, M.N.; NIU, J. – **Albumin-bound paclitaxel in solid tumors: clinical development and future directions.** Drug Des Devel Ther. 24;9 (2015) 3767-77.

73-SURAPANENI, M.S.; DAS, S.K.; DAS, N.G. – **Designing Paclitaxel drug delivery systems aimed at improved patient outcomes: current status and challenges.** ISRN Pharmacol. 2012:623139 (2012) 1-15.

74- NITTA, K.S.; NUMATA, K. – **Biopolymer-Based Nanoparticles for Drug/Gene Delivery and Tissue Engineering.** Int J Mol Sci. 14(1) (2013) 1629-1654.

75-FOSS, W. – **Nab® Formulation Technology Platform for Small Molecule Drugs.** Available: <http://www.ddfsummit.com/wp-content/uploads/2016/07/Willard-Foss.pdf>
Accessed on: 31/07/2017.

76-European Medicines Agency. **Nanotechnology** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000345.jsp& Accessed on 18/07/2017.