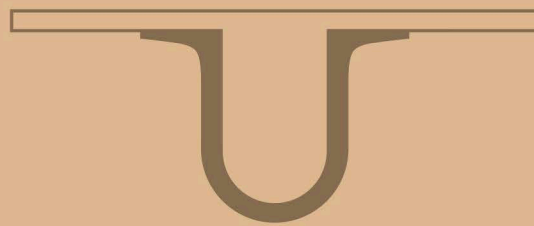




UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Rafaela Oliveira Schouten

RELATÓRIO DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA
"NANOMEDICINE: ADDRESSING THE REGULATORY FRAMEWORK
AND WHAT'S TO COME"

REFERENTES À UNIDADE CURRICULAR "ESTÁGIO",
SOB A ORIENTAÇÃO DA DRA. PAULA PIPA, DA DRA. DIANA CAROLINA,
DO DR. CÉSAR GONÇALVES E DO DR. RICARDO ANDRADE
E MONOGRAFIA ORIENTADA PELA PROFESSORA DOUTORA OLGA BORGES,
APRESENTADOS À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Setembro de 2018

Rafaela Oliveira Schouten

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanomedicine: addressing the Regulatory framework and what’s to come” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Olga Borges apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Eu, Rafaela Oliveira Schouten, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012154602, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nanomedicine: addressing the Regulatory framework and what’s to come” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2018.

Agradecimentos

À Professora Doutora Olga Borges, pela sua capacidade pedagógica, dedicação e disponibilidade e todo o apoio, transmitidos durante a orientação da elaboração da presente Monografia.

Às minhas orientadoras de estágio na Farmácia Mouro, Doutora Paula Pipa e Doutora Diana Carolina, pela paciência, carinho, dedicação e profissionalismo demonstrado, assim como a toda a equipa da Farmácia Mouro, por toda a ajuda prestada sempre que necessitei e por todas as palavras de encorajamento.

Aos meus orientadores de estágio na Owlpharma, Doutor Ricardo Andrade e Doutor César Gonçalves, pela possibilidade de realizar um estágio na vossa empresa, pela confiança e exemplo de dedicação profissional demonstrada, e a toda a equipa da Owlpharma que se mostraram sempre pacientes e prontos para ajudar durante este percurso, de quem obtive conhecimentos valiosos.

À minha mãe e aos meus avós, por todo o apoio, confiança e tudo o que fizeram para me ajudar a cumprir este percurso, eu sei que me davam o mundo se precisasse.

À minha irmã, pela cumplicidade e pelos bons momentos de aventura e distração que não teriam sido iguais com qualquer outra pessoa.

A todos os meus amigos pela vossa amizade e carinho, e todas as gargalhadas que me proporcionaram.

A Coimbra, que neste percurso me obrigou a crescer e onde pude cumprir o meu objetivo.

Index

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	3
Lista de Abreviaturas	4
1) Introdução	5
2) Farmácia Mouro	7
3) Análise SWOT	8
a) Pontos Fortes	8
b) Pontos Fracos	10
c) Oportunidades	11
d) Ameaças	14
4) Conclusão	16
Referências Bibliográficas	17
ANEXO A - Fotografias	18
ANEXO B – Casos Clínicos	19
Relatório de estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento	21
.....	21
Lista de Abreviaturas	22
1) Introdução	23
2) Owlpharma – Consulting, Lda	24
3) Análise SWOT	25
a) Pontos Fortes	25
b) Pontos Fracos	27
c) Oportunidades	27
d) Ameaças	29
4) Conclusão	31
Referências Bibliográficas	32
“Nanomedicine: addressing the Regulatory framework and what’s to come”	33
Abbreviation List	34
Resumo	36
Abstract	36
I) Introduction	38
II) Concept Review	41

III)	Market Assessment	44
IV)	Nanopharmaceuticals: <i>An overview of the current regulatory framework.</i>	46
a.	Decisive factors on the translation from bench to clinic of nanopharmaceuticals and a European Commission Program	46
b.	Current EMA and FDA regulations for nanopharmaceutical products	49
V)	Nanosimilar Products: <i>Identifying the future need for regulatory growth.</i>	54
VI)	Conclusion	59
ANNEXES	62



Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Lista de Abreviaturas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC – Índice de Massa Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats)

1) Introdução

Este relatório refere-se ao estágio realizado em farmácia comunitária que surge no âmbito da unidade curricular Estágio que integra o programa do plano de estudos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

“No limite entre a universidade e o mundo produtivo, têm-se os estágios que, em décadas anteriores, foram criados pelas instituições de ensino como meio de complementação da formação e acesso ao mercado de trabalho. Atualmente, os estágios confirmam o seu papel de inserção profissional organizada, estruturada na convergência dos sistemas educativo e produtivo, em que a escola/universidade já incorpora aspetos de aprendizagem prático à formação.”¹

O meu estágio em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Mouro em Viseu, desde o início de janeiro até ao final de abril, completando as 810 horas obrigatórias, sob orientação da Dr.^a Paula Pipa e Dr.^a Diana Carolina, tendo tido a oportunidade de contactar com uma equipa de profissionais extraordinariamente competentes, motivados e multidisciplinares.

A Farmácia Comunitária é o local onde a atividade farmacêutica apresenta maior visibilidade perante a comunidade, sendo o local onde o farmacêutico tem uma posição de elevada responsabilidade e proximidade com o utente que exige boa capacidade comunicativa, e onde exerce funções na prevenção da doença, na promoção de adesão à terapêutica e na garantia de uma boa utilização do medicamento. Por este motivo, a realização de um estágio curricular nesta área é crucial para uma boa preparação do futuro profissional numa carreira em farmácia comunitária.

Ao longo do tempo, o setor farmacêutico, na área da farmácia comunitária, tem vindo a sofrer algumas alterações, causadas pela existência de um utente cada vez mais informado, e pela existência de constantes alterações do panorama de mercado e até pela própria realidade económica e legislativa do país.

Com estas constantes alterações, o farmacêutico tem que ser capaz de se adaptar às mais variadas situações, tornam-no num profissional de saúde cada vez mais destacado, nunca se desleixando do seu objetivo profissional primário: a saúde e bem-estar do utente. Na prática da sua profissão, deve estar sempre presente o elevado grau de responsabilidade no pensamento do farmacêutico, assim como o seu dever ético de exercer a sua atividade com a maior diligência e zelo.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT onde irei incluir os pontos fortes (strenghts) pontos fracos (weaknesses), oportunidades (opportunities) e ameaças (threats), de forma a analisar retrospectivamente o meu percurso e desenvolvimento durante a realização do estágio, efetuando uma reflexão crítica e pessoal, no que respeita à minha experiência na Farmácia Mouro, integração da aprendizagem teórica e de que modo esse conhecimento se refletirá e impactará, no meu futuro profissional.

2) Farmácia Mouro

O presente estágio decorreu no período de 08 de janeiro de 2018 a 23 de abril de 2018 na Farmácia Mouro, sob orientação da Diretora Técnica, Dr.^a Paula Pipa através de um protocolo de cooperação entre esta instituição e a FFUC.

A Farmácia Mouro inclui-se num grupo de quatro farmácias do distrito de Viseu. Nela privilegia-se um atendimento competente, especializado e personalizado de cada utente, através de uma equipa jovem, atenciosa e qualificada.

Na farmácia existem áreas bem definidas e identificadas de atendimento, onde se consulta com dedicação. Encontramos espaços de atendimento individualizados, pequenos recantos pensados à dimensão do utente, para o servir exclusiva e privadamente. A segmentação dos produtos por categorias e subcategorias é um elemento importante e diferenciador, que ajuda o utente a encontrar rapidamente o que necessita.

Na farmácia existe ainda um piso dedicado à área das encomendas onde se encontra também o armazém, e outro piso para atendimento especializado com 3 gabinetes de atendimento, um para a realização de análises bioquímicas, outro onde se realizam 2 vezes por semana consultas de nutrição e uma vez por semana consultas de fisioterapia e outro destinado a consultas de podologia e outras atividades promocionais da farmácia. Nesse piso está ainda, o laboratório de medicamentos manipulados, que se encontra sempre com limpeza e organização imácula.

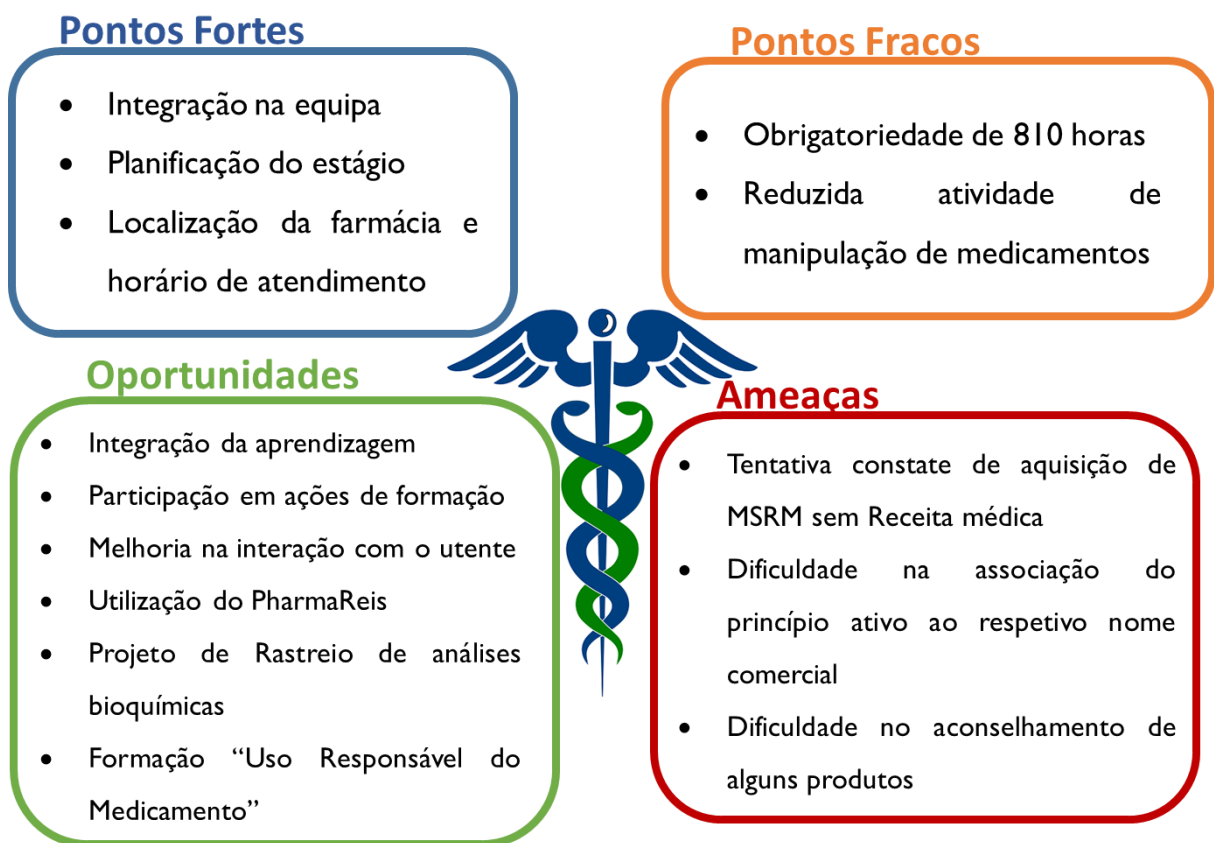
Com esta estrutura e organização, é permitido a quem exerce as atividades na farmácia tirar o maior partido de modo a fornecer o melhor serviço ao utente.

A farmácia encontra-se em Viseu, com facilidade de acessos, estacionamento e junto a uma paragem de autocarros, pelo que é um local estratégico, com horário de funcionamento de segunda-feira a sábado da 8:00 às 23:00 horas.

3) Análise SWOT

A análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), possibilita uma gestão útil na definição da estratégia num determinado projeto. É uma ferramenta utilizada em variadas situações e tem variadas áreas de aplicação, como na vertente do negócio, ajudando a identificar nichos de mercados sustentáveis para as empresas, e a nível pessoal, ajudando o indivíduo a potenciar a sua carreira, ao tirar o melhor proveito dos seus talentos, habilidades e oportunidades que possam surgir.²

No presente relatório irei focar a minha análise SWOT sobre o meu estágio na Farmácia Mouro.



a) Pontos Fortes

1. Integração na Equipa

No meu primeiro dia de estágio, a Dr.^a Paula Pipa, Diretora Técnica da Farmácia, apresentou-me à equipa e deu-me a conhecer os diferentes espaços da farmácia, fazendo referência aos serviços lá realizados e à localização destinada à sua prestação, assim como aos locais de arrumação dos diferentes produtos.

A equipa da Farmácia Mouro é formada por uma equipa da qual fazem parte profissionais dinâmicos, jovens e muito amistosos. Todos os membros contribuem para uma integração muito boa e para um ambiente amistoso e profissional, o qual possibilitou que me sentisse à vontade para esclarecer as minhas dúvidas e questionar, quer acerca do funcionamento da farmácia, quer do aconselhamento farmacêutico.

Foi fundamental para o meu desenvolvimento durante o estágio este espírito de integração e disponibilidade demonstrada pela equipa, assim como, para a aquisição de novos conhecimentos.

2. Planificação do Estágio

O meu estágio foi muito bem estruturado e organizado desde o primeiro dia, sendo-me apresentado o programa das demais atividades que tornariam o meu percurso completo e bem-sucedido, possibilitando uma rentabilização do tempo e uma aprendizagem gradual com consolidação de conhecimentos, durante o percurso realizado neste período de tempo.

Periodicamente, junto com a minha orientadora, fomos avaliando que tarefas e capacidades fui adquirindo, selecionando quais as que me deveria focar posteriormente, levando uma passagem tranquila e orientada pelo estágio.

3. Localização da Farmácia e Horário de Atendimento

A farmácia apresenta fácil acesso, contribuindo para o elevado do fluxo de utentes. É um local de passagem muito acessível e evidente e encontra-se perto do instituto politécnico.

A sua localização, para além de permitir uma potenciação do negócio, permite também que haja uma certa heterogeneidade do público-alvo, em contextos culturais, socioeconómicos e em termos de faixa-etária, o que é benéfico para um estágio curricular, possibilitando o contacto com diferentes tipos de utente e de situações, tornando-se desafiante adaptar e adequar o atendimento a cada um.

O horário de atendimento é largo, o que obriga a uma extrema organização entre os colaboradores. Este regime é vantajoso não só para os utentes, mas também para mim como estagiária, pois permitiu-me gerir as horas obrigatórias de uma melhor maneira do que me teria sido possibilitado por um horário mais restrito.

Durante este período, tive a oportunidade de fazer o horário noturno com a farmacêutica de serviço nesse dia, o que considerei ser uma mais valia, por ser uma realidade bem diferente

em termos de movimento, tipo de utentes, de trabalho realizado e até em termos de atendimento, que durante a noite é realizado pelo postigo a partir das 24h.

b) Pontos Fracos

1. Obrigatoriedade de 810 horas

Para o meu percurso no estágio curricular optei por realizar dois estágios em duas áreas, Assuntos Regulamentares e Farmácia Comunitária. Como o estágio em Assuntos Regulamentares teve início em maio tive que fazer uma exaustiva gestão das horas obrigatórias em farmácia comunitária. Este número de horas, em horário normal, providenciava um total de cerca de 5 meses, sendo que tive que o realizar em 3 meses e meio, tornou-se impossível estagiar apenas 8 horas por dia, sendo que cheguei a realizar cerca de 10/11 horas diárias nos últimos meses. Ora, esta obrigatoriedade de horas não é benéfica para o estagiário que realiza dois estágios curriculares, não obstante das restantes tarefas que competem a um finalista do curso MICE, como a produção de uma monografia e a realização de um relatório de estágio para cada estágio que realize.

Não sinto que tivesse aproveitado ou adquirido mais capacidades por ter feito um excessivo número de horas diárias do que se tivesse feito um horário normal, no entanto, também é do meu ver que o tempo em que realizei de estágio foi no seu todo suficiente para me fornecer bases para uma futura carreira em farmácia comunitária, pois nesse período aprendi as funcionalidades do programa informático, criei um maior “à-vontade” no atendimento ao público chegando a ser autónoma nos atendimentos comuns, também adquiri capacidades de arrumação, receção e criação de encomendas e nas demais atividades. Também representou tempo suficiente para ter a perceção se seria um caminho profissional que escolheria para mim. A meu ver, esta perceção é um dos aspetos mais importantes resultantes da realização de estágios, visto a área de ciências farmacêuticas ser vasta e apresentar uma diversa panóplia de saídas profissionais.

2. Reduzida atividade de manipulação de medicamentos

De acordo com o Decreto-Lei que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados, o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, estes medicamentos definem-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.³

Apesar de já se encontrarem disponíveis inúmeras formas farmacêuticas e dosagens que se aplicam à maioria das terapêuticas, ainda existem situações em que a preparação de medicamentos manipulados ainda tem impacto, nomeadamente medicação especial para pediatria e pomadas com uma determinada associação de princípios ativos.

A Farmácia Mouro inclui nos seus serviços a preparação de medicamentos manipulados, contudo não é uma atividade que é requisitada frequentemente, não tendo ocorrido oportunidade de por em prática parte dos conhecimentos adquiridos (na unidade curricular de Farmácia Galénica), apesar de ter visualizado a preparação de cerca de 3 medicamentos manipulados durante o estágio.

c) Oportunidades

1. Integração da aprendizagem

Com a realização deste estágio curricular tive a oportunidade de aplicar e consolidar conhecimentos que adquiri ao longo de todo o curso, bem como desenvolver novas capacidades, em contexto de prática profissional. Do conteúdo aprendido no percurso de MICF, destaca-se a importância das unidades curriculares de Farmacologias, Farmácia Clínica, Medicamentos Veterinários, Deontologia farmacêutica e Dermofarmácia e cosmética, embora umas mais que as outras. O conteúdo aprendido permitiu-me associar a posologia prescrita pelo médico mais facilmente, identificar possíveis interações medicamentosas e a fazer o melhor aconselhamento que me era permitido ao utente tanto na venda de MSRM como MNSRM e medidas não farmacológicas. Foram igualmente importantes as bases aprendidas nas unidades curriculares de Deontologia e Legislação Farmacêutica e Organização e Gestão Farmacêutica que me possibilitaram o enquadramento de procedimentos e questões legais no âmbito do ato farmacêutico, e de gestão dos recursos existentes na farmácia.

2. Participação em ações de formação

O mercado farmacêutico está a crescer e existem constantes inovações. O farmacêutico para poder ter excelência na sua atividade tem que se manter a par das novidades do mercado. Uma vez que o aconselhamento é de grande importância para os novos produtos (e não só), podendo fazer diferença no sucesso da resolução das situações dos utentes, ao experimentar produtos novos, e de igual forma, diferença no sucesso do produto no mercado, sendo o

aconselhamento do farmacêutico uma ferramenta de destaque que tem peso na decisão final do utente em experimentar um produto novo. A frase prévia aplica-se melhor aos MNSRM, uma vez que os MSRM apenas são dispensados mediante a apresentação de receita médica, não deixando de ser importante um aconselhamento farmacêutico cuidado.

Para auxiliar neste objetivo, as farmácias são alvo de formações por parte de diversos laboratórios. Nestas formações fornecem informações sobre produtos novos, tiram dúvidas sobre outros já existentes e podem também realizar exercícios de aconselhamento do produto, o que facilita a enquadrá-lo.

Durante o estágio tive a oportunidade de frequentar ações de formação organizadas pelos laboratórios e realizadas dentro das instalações da farmácia, nomeadamente, bioderm, uriage, nestle health, jowae, aboca, tricovel, pedirelax, elgydium, Pharma Nord (suplementos alimentares) e Boiron (homeopatia). Considero uma mais-valia a participação nestas ações de formação, uma vez que me permitiram aumentar os conhecimentos sobre os diferentes produtos existentes no mercado e novos produtos comercializados, assim como as suas indicações e modo de utilização. Estas tornaram-se benéficas para o meu estágio, proporcionando-me maior confiança no aconselhamento ao utente e esclarecimento das suas dúvidas, sendo também úteis no meu futuro se prosseguir na carreira de farmácia comunitária.

3. Melhoria na interação com o utente

A Farmácia Mouro apresenta um espaço organizado, moderno e luminoso que possibilita o atendimento focado no utente.

É evidente o esforço dos colaboradores da Farmácia Mouro em transmitir todas as informações necessárias aos utentes da forma mais clara possível, nunca se limitando à simples cedência dos medicamentos, e prestando sempre um atendimento de excelência.

No meu primeiro contacto com o atendimento ao público senti algumas dificuldades, que com tempo, foram sendo ultrapassadas, quer com ajuda da minha orientadora, quer com a ajuda dos colegas que foram imprescindíveis para a minha aprendizagem. Deram-me a oportunidade de atender de forma autónoma, e com a prática assumi uma postura mais segura e confiante, o que resultou numa relação de empatia mais forte com os utentes e no desenvolvimento da minha capacidade de lidar com as mais variadas personalidades destes.

4. Utilização do SPharm

No estágio de verão que havia realizado em anos anteriores, aprendi breves conceitos no que diz respeito à ferramenta de trabalho Sifarma®, e tive oportunidade de por em prática alguns deles.

Até à realização do meu estágio na Farmácia Mouro, desconhecia do software de gestão de farmácias SPharm, da SoftReis. É uma ferramenta de trabalho muito útil, que apresenta uma panóplia de funcionalidades. Apesar das imensas atividades possibilitadas pelo software, este é extremamente fácil e intuitivo de utilizar.

Tal como outros programas, o SPharm, possibilita a dispensa de medicamentos, gestão de stock, criação e receção de encomendas e a criação de fichas de utentes onde é guardado o histórico de vendas, facilitando a venda de medicamentos genéricos quando o utente não fornece indicações de qual costuma tomar, por exemplo.

5. Projeto de Rastreio de análises bioquímicas

Para além das atividades exercidas na farmácia, fui incluída num projeto de Rastrear de Análise Bioquímicas, realizado em Vila-Chã, uma localidade perto de Viseu, que decorria mensalmente, no último sábado de cada mês, sendo que eu e a minha colega também a realizar um estágio curricular, tínhamos autonomia total.

Nestes dias realizávamos análises à glicémia, colesterol, tensão arterial e controlo de peso (pelo IMC e perímetro abdominal) promovendo a importância do controlo e manutenção da saúde e sensibilizando para a importância da alimentação no controlo destes parâmetros.

Este projeto permitiu-me ultrapassar, ligeiramente, uma dificuldade que tenho com testes bioquímicos, para os quais apresento pouca afinidade por sensibilidade a agulhas. Esta atividade destacou-se por me possibilitar aumentar a minha capacidade de comunicação com os utentes e igualmente conhecer uma realidade distinta que é realizar tarefas de promoção de saúde fora da farmácia.

6. Formação “Uso Responsável do Medicamento”

Nos estágios realizados na Farmácia Mouro existe a tradição de no final do estágio fazer uma pequena apresentação sobre um tema escolhido relacionado com a área da farmácia. Este ano,

eu e a minha colega estagiária tivemos a oportunidade de realizar uma formação com o tema “Uso responsável do medicamento” na penitenciária de Viseu.

Os temas da formação englobaram, como o nome indica, o uso responsável do medicamento e o abuso de medicamentos/drogas.

Uma vez que ocorreu num ambiente desconhecido, não sabia bem o que esperar, contudo considero que tenha sido um dos pontos altos do meu estágio, os reclusos mostraram-se com muito interesse e interagiram bastante, resultando num sentimento de que a formação foi benéfica e que poderá ter ajudado a que no futuro, os presentes, tenham maior cuidado na prática de toma de medicamentos e que possam divulgar alguns dos conhecimentos adquiridos aos seus amigos e familiares.

d) Ameaças

1. Tentativa constatare de aquisição de MSRM sem Receita médica

Uma das maiores ameaças enfrentadas durante o meu Estágio Curricular, foi a constante tentativa de aquisição de MSRM sem receita médica, pela esmagadora maioria dos utentes. Lidar com esta situação inúmeras vezes por dia torna-se inegavelmente frustrante, visto ser de conhecimento geral que a nossa profissão é exercida em prol da saúde e do bem-estar do utente, e que por obrigatoriedade legal não podemos ceder a tal situação sem nenhum comprovativo médico. Estas situações ocorrem principalmente com benzodiazepinas, antidepressivos, antibióticos e corticosteroides.

Neste aspeto, esta situação torna-se uma ameaça à integridade da nossa profissão, por termos que lidar constantemente com estas situações e mesmo informando o utente que vender o produto MSRM sem a receita médica não está a seu favor, algumas pessoas chegavam a ter atitudes ofensivas e não reconheciam que me limitava a zelar pelo seu bem-estar e pela minha obrigatoriedade legal.

Contudo, são situações como esta que nos levam a dar importância à ética profissional, ressalvando que a farmácia não é só um local de negócio, mas sim, primariamente um local onde se privilegia a saúde do utente e o uso racional dos medicamentos.

2. Dificuldade na associação do princípio ativo ao respetivo nome comercial

Uma das dificuldades que senti logo desde o início do meu estágio relativamente aos medicamentos de marca foi o facto de não conseguir associar os nomes dos princípios ativos ao respetivo nome comercial.

Durante o curso foram abordados a maior parte dos princípios ativos, onde são dadas informações essenciais, tais como o seu grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, efeitos terapêuticos e secundários, e reações adversas. Porém, não foi dada especial importância aos nomes comerciais dos medicamentos.

Contudo, através das tarefas iniciais de receção de encomendas e de arrumação de medicamentos consegui familiarizar-me com os nomes comerciais, tendo se tornado numa oportunidade de aprendizagem.

3. Dificuldade no aconselhamento de alguns produtos

As farmácias contemplam no seu stock uma enorme variedade de produtos para além de medicamentos, nomeadamente produtos veterinários, produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura, e produtos de conforto.

Durante o estágio fui confrontada com a solicitação diária por parte dos utentes de produtos de venda livre, onde senti dificuldades no aconselhamento farmacêutico por ter tido pouco contacto com os mesmos durante o curso. Estas dificuldades sentidas tornaram difícil, numa fase inicial, realizar um aconselhamento sem ajuda destes produtos, o que reconheço como uma ameaça ao meu desempenho durante o estágio.

Também devido a esta situação foi dificultada também a minha capacidade de realizar vendas cruzadas com estes produtos.

Com o decurso do estágio tive a oportunidade de enriquecer o meu entendimento acerca destes produtos, nomeadamente da área da dermatologia, da puericultura e veterinária a animais domésticos, tornando-se uma oportunidade de aprendizagem.

4) Conclusão

Concluído o estágio, posso afirmar que este se revelou uma experiência desafiante e enriquecedora, tanto a nível profissional como a nível pessoal, que me permitiu pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de curso, enquanto estudante do MICEF, na realidade de uma Farmácia Comunitária.

Este estágio foi essencial para tomar consciência da realidade do mercado de trabalho nos dias de hoje, consciencializando-me da responsabilidade que a profissão acarreta. O farmacêutico desempenha um papel fundamental na sociedade pois, para além da dispensa e promoção do uso racional de medicamentos, assegura também a educação para a saúde, a prevenção da doença e, acima de tudo, a melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Apesar de toda a minha experiência na Farmácia Mouro ter sido positiva e de me ter proporcionado bons momentos de aprendizagem, também foi lá que confirmei que a minha apetência se encontra noutra área da área farmacêutica.

Assim, com a análise SWOT realizada neste relatório de estágio, identifiquei quais foram os pontos fortes, que devo estimar e empregar no futuro, e os pontos fracos, que pretenderei melhorar de modo a aprimorar o meu desempenho. De igual modo, irei tirar vantagem das oportunidades que me foram colocadas para progredir a nível profissional e farei o esforço de ultrapassar as ameaças dispostas para que não me prejudiquem novamente no futuro.

Referências Bibliográficas

1. ROCHA-DE-OLIVEIRA, S. & PICCININI, V. C. Uma Análise Sobre a Inserção Profissional De Estudantes De Administração No Brasil. *an Anal. Prof. Integr. Manag. Students Brazil*. **13**, (2012) 44–75
2. GHAZINOORY, S., ABDI, M. & AZADEGAN-MEHR, M. Swot Methodology: A State-of-the-Art Review for the Past, A Framework for the Future. *J. Bus. Econ. Manag.* **12**, (2011) 24–48
3. INFARMED, I. P. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Legislação Farmacêutica Compilada. (2004) Available at: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a. (Accessed: 17th July 2018)

ANEXO B – Casos Clínicos

Caso 1

Um recém pai foi á farmácia pedir aconselhamento, pois uma enfermeira lhe falou de gotas “milagrosas” para as cólicas dos bebés, não sabia o nome ou o que continham, mas gostaria de levar, não porque necessitava, mas para ter em casa caso precisasse.

Como as gotas Aero OM são muito populares, contêm simeticone, sendo utilizadas em caso de cólicas flatulentas, supus que fossem essas as “gotas milagrosas” de que a enfermeira falou, pois também apresentavam um sabor doce o que também contribui para acalmar o bebé.

Informei o utente de que as gotas Aero OM apenas tratam a sintomatologia da cólica flatulenta e que sendo um medicamento haveria sempre a preocupação de reações adversas.

Recomendei as gotas BioGaia, que como contêm probióticos, irão promover a manutenção da motilidade, saúde e funcionamento do intestino em lactentes pois favorecem a normalização da flora intestinal, conferindo proteção contra agentes patogénicos e assim prevenir os sintomas das cólicas. Informei, que este produto não iria proporcionar o efeito “milagroso” imediato, teria de ser tomado todos os dias e não apenas no dia em tenha cólicas.

Após ter informado como se administrava e a posologia de cada um dos produtos, o utente agradeceu e ficou satisfeito com a explicação, optando por levar as gostas BioGaia.

Caso 2

Uma utente com 55 anos, do sexo feminino, dirigiu-se á farmácia na tentativa de comprar Monuril, um antibiótico em saquetas indicado em infeções urinárias.

Informei a utente que não lhe poderia dispensar um antibiótico sem receita médica ao que respondeu que o medicamento não lhe faria mal nenhum, pois quase todos os meses o tomava, e agora não lhe era conveniente a ida ao médico apenas para ir buscar a receita médica.

Após verificar que os sintomas que sentia eram os de uma infeção urinária, comecei por aconselhar Intimella uri s.o.s, um suplemento alimentar que contém um extrato patenteado e vitamina C na sua composição para ajudar a recuperar da infeção urinária. Em conversa, a utente afirmou que era uma pessoa muito asseada e que levava a sua higiene muito a sério,

especialmente na zona genital, a qual lavava com vinagre, externa e internamente, duas vezes por dia.

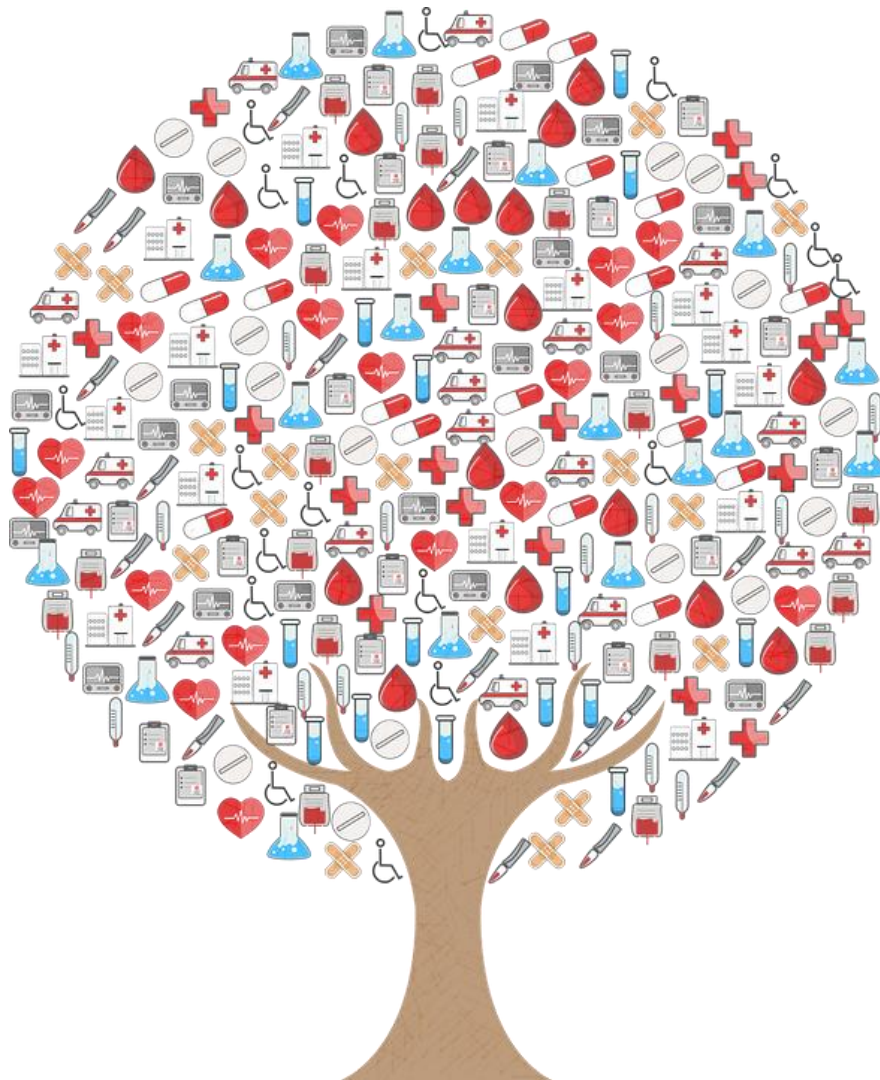
Informei a utente que não deveria continuar com essa prática, uma vez que poderia ser a causadora das infeções urinárias recorrentes, pois destruindo a flora fisiológica abrimos portas a uma infeção oportunista, insistindo que a flora fisiológica é benéfica e inclusive protege contra infeções por outros microrganismos. Informei a utente que para manter uma flora saudável não necessita de fazer lavagem interna, podendo usar externamente, e apenas uma vez por dia, produtos próprios para a higienização íntima, que reúnem as condições necessárias para cuidar da pele e mucosa dessa zona sensível.

Após a conversa detalhada e cuidadosa com a utente, dispensei o suplemento alimentar e uma solução de lavagem íntima, aconselhando a ida ao médico caso a sua situação não melhorasse em 3 dias.

Relatório de estágio em Assuntos Regulatórios do Medicamento



OWL
PHARMA CONSULTING



Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARM – Assuntos Regulamentares do Medicamento

ERA – Environmental Risk Assessment

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RAM – Reações Adversas Medicamentosas

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SWOT – (Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats)

1) Introdução

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular Estágio que integra o programa do plano de estudos do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A frequência dos estágios curriculares proporciona aos estudantes um primeiro contacto com a prática profissional permitindo a aplicação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo do curso, em contexto de trabalho.

A Indústria Farmacêutica e a Área Regulamentar são mercados cada vez mais apetecíveis, e tendo este facto em mente, a FFUC disponibiliza, em conjunto com várias entidades, oportunidades de estágios diversificados para os seus estudantes, destacando-se entre as outras instituições de ensino desta área.

A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, muito bem lecionada pelo Professor Dr. João José, despertou-me muito interesse e deixou-me a desejar saber mais. Assim, a oportunidade de realizar um estágio neste setor, despoletou grande interesse e motivação desde o início, tendo sido o ponto de partida para a escolha da Owlpharma – Consulting, Lda. como local de realização do segundo estágio curricular.

O estágio decorreu entre dia 2 de maio de 2018 e 10 de agosto de 2018, tendo ocorrido uma pausa para a queima das fitas, sob a orientação dos dois Diretores, Dr. César Gonçalves e Dr. Ricardo Andrade.

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT onde irei incluir os pontos fortes (strengths) pontos fracos (weaknesses), oportunidades (opportunities) e ameaças (threats), de forma a analisar retrospectivamente o meu percurso e desenvolvimento durante a realização do estágio, efetuando uma reflexão crítica e pessoal, no que respeita à minha experiência na Owlpharma, integração da aprendizagem teórica e de que modo esse conhecimento se refletirá e impactará, no meu futuro profissional.

2) Owlpharma – Consulting, Lda

A Owlpharma – Consulting, Lda. é uma empresa de consultoria especializada para o setor farmacêutico nas áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia de Qualidade que se encontra sediada no Instituto Pedro Nunes (IPN), uma incubadora de empresas, localizada em Coimbra, cujo objetivo é apoiar o crescimento de pequenas, novas empresas.

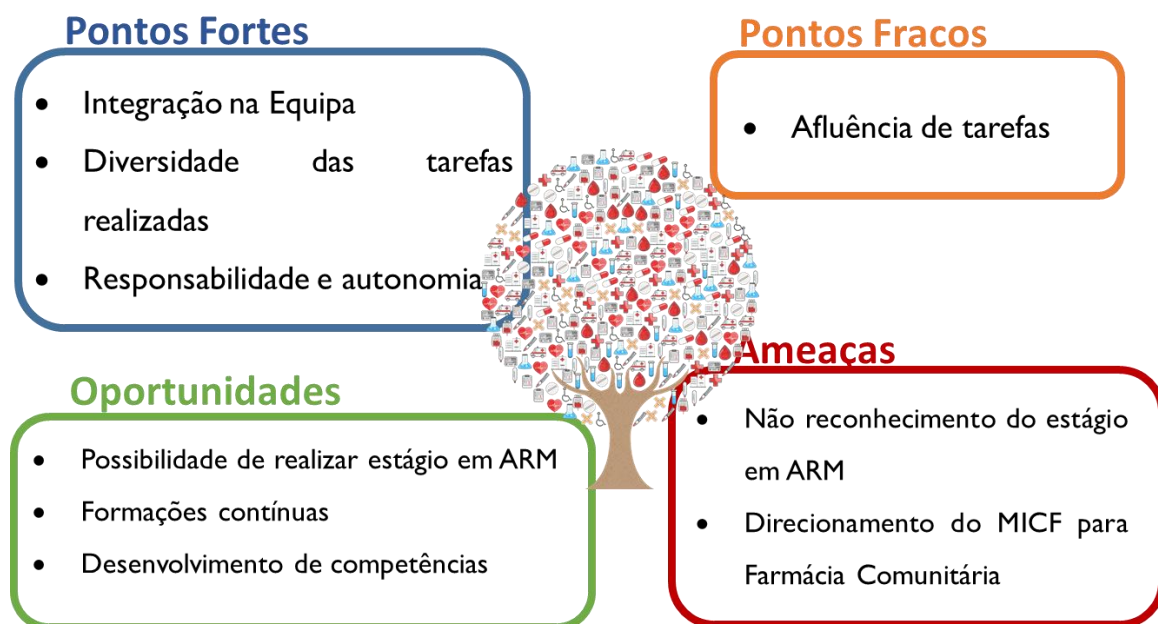
A Owlpharma foi criada no final do ano de 2013, e presta serviços especializados, em articulação com autoridades competentes a nível nacional e internacional, em conformidade com a legislação aplicável, relacionados com medicamentos de uso humano, dispositivos médicos, suplementos alimentares e cosméticos, ao longo do ciclo de vida destes produtos de saúde. ¹

O meu estágio na Owlpharma decorreu entre dia 2 de maio de 2018 e 10 de agosto de 2018, tendo ocorrido uma pausa para a queima das fitas, sob a orientação dos dois diretores, Dr. César Gonçalves e Dr. Ricardo Andrade. Durante este período tive a oportunidade de realizar tarefas incluídas nas diferentes áreas em que a empresa trabalha, tendo adquirido uma visão global sobre a empresa.

3) Análise SWOT

A análise SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats), é considerada uma ferramenta de gestão útil na definição da estratégia num determinado projeto. Pode ser usada na vertente do negócio, ajudando a identificar nichos de mercados sustentáveis para as empresas, e a nível pessoal, ajudando o indivíduo a potenciar a sua carreira, ao tirar o melhor proveito dos seus talentos, habilidades e oportunidades que possam surgir.²

No presente relatório irei focar a minha análise SWOT sobre o meu estágio na Owlpharma.



a) Pontos Fortes

1. Integração na Equipa

A Owlpharma é uma empresa recente, composta por uma equipa jovem, competente e dinâmica, à qual fui apresentada no primeiro dia de estágio. Dentro desta equipa foi fácil sentir-me à vontade para entrar no ritmo de trabalho, colocar as minhas dúvidas e fazer sugestões sem qualquer constrangimento. Dentro de cada setor de especialização encontrei pessoas extremamente qualificadas e amigáveis que me ensinaram imenso nas mais diversas tarefas e projetos dentro das áreas de Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia de Qualidade.

2. Diversidade das tarefas realizadas

Como mencionei, a Owlpharma é uma empresa especializada no setor farmacêutico com ênfase nas áreas de Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade. Desta forma, tive a possibilidade de realizar tarefas diversificadas ao longo do meu estágio, sendo este um dos principais pontos fortes de um estágio numa consultora farmacêutica.

De entre as tarefas propostas durante o meu estágio na Owlpharma realço a assistência em projetos de:

- Preparação de alterações de AIM, incluído transferência de AIM (Dossier, Cover Letter e Formulário);
- Elaboração de ERAs;
- Elaboração e revisão de RCM, FI e Rotulagens, segundo o formato QRD;
- Revisão de artes gráficas de RCM, FI e Rotulagens;
- Revisão da legislação do mercado dos Produtos de Cosmética na europa
- Teste de legibilidade de FI;
- Realização de Comparações entre o RCM e o EUCSI aprovado;
- Pesquisa de alegações permitidas para Suplementos Alimentares;
- Pesquisa nacional e internacional de RAM na literatura, com periodicidade semanal, trimestral e mensal;
- Tradução de artigos para reportar casos de RAM, utilizando termos MedDRA;
- Realização de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR), incluindo a pesquisa internacional associada.

Todas estas tarefas e outras não mencionadas ajudaram-me a entender um pouco da rotina diária de um profissional que trabalhe numa consultora farmacêutica, sendo necessário características como facilidade em adaptação às várias tarefas, dinamismo e bom relacionamento e comunicação com os elementos da equipa.

3. Responsabilidade e autonomia

Logo na primeira tarefa que me foi atribuída como estagiária, deparei-me com um grau bastante elevado de autonomia e responsabilidade, que não estava à espera, mas que me ajudou a desenvolver capacidade de decisão, gestão de tempo e de prioridade de tarefas, fazendo-me sentir útil dentro da empresa.

Antes de iniciar a realização de cada tarefa obtive sempre indicações sobre a melhor forma de proceder e foi-me fornecido todo o material de suporte que seria necessário consultar.

Embora todo o trabalho que realizei ao longo do estágio fosse avaliado e validado por um elemento da Owlpharma, senti que o acompanhamento, a autonomia e a confiança que me foi dada ao longo do estágio no desempenho das mais variadas tarefas contribuiu, sem dúvida alguma, para o meu desenvolvimento profissional.

b) Pontos Fracos

1. Afluência de tarefas

Nesta empresa, o trabalho e tarefas diárias que podem ser dadas aos estagiários são dependentes das necessidades e pedidos dos clientes para os serviços da empresa, é também dependente da experiência de cada um e do conhecimento que tenhamos sobre o que vamos realizar. Deste modo, a carga de trabalho ao longo do estágio não incluiu uma rotina diária, sendo que as tarefas eram muito variadas (o que constitui um ponto forte e uma oportunidade, pois permite passar por uma diversidade de tarefas no período curto do estágio, tendo possibilidade de alcançar um maior aproveitamento). Contudo, também o número de tarefas era variável, sendo que poderia passar um dia realizando nenhuma ou apenas 1 ou 2 tarefas ou ter um dia preenchido.

Posto isto, esta situação também se apresentou como uma oportunidade para que pudesse alocar o tempo em que não tinha tarefas para projetos pessoais e académicos.

c) Oportunidades

1. Possibilidade de realizar estágio em ARM

A oportunidade de realizar um estágio na área de ARM, para além do estágio em Farmácia Comunitária, disponibilizado pela FFUC, foi uma mais valia para o meu futuro profissional, pois não só me forneceu pequenas bases sobre ARM e Farmacovigilância como me forneceu a

experiência de trabalho num ambiente totalmente diferente de uma Farmácia Comunitária, apresentando-se uma alternativa para carreira profissional que se difere do tradicional recém ex-aluno da MICF.

Sendo a área regulamentar aquela que mais me intrigava durante o meu percurso em MICF, e que considerava como mais adequada para mim, este estágio na Owlpharma, permitiu-me confirmar que de facto, esta é uma área para a qual apresento maior aptidão.

Apesar do período de tempo de estágio não permitir adquirir todo o conhecimento nesta área, permitiu uma introdução ao dia-a-dia neste setor, tendo ideia das atividades que são realizadas no dia-a-dia nesta empresa.

2. Formações contínuas

Durante o estágio na Owlpharma tive a oportunidade de receber formações por alguns profissionais da equipa da Owlpharma:

- Uma formação interna inicial pela Dr^a Ana Andrade (Regulatory Affairs Manager) sobre Assuntos Regulamentares, no sentido de orientar as tarefas que posteriormente iria realizar. Esta formação revelou-se útil durante todo o período em que estive a estagiar na empresa.
- Já a meio do meu estágio, recebi formação pela Dr^a Lúgia Ferreira (Medical & Scientific Manager), sobre procedimentos de verificação da legibilidade de um folheto informativo, a qual posteriormente se provou útil durante a realização do teste de legibilidade a um folheto informativo. Na realização do teste de legibilidade, eu e a minha colega estagiária Daniela Gomes formulámos o questionário para um produto novo e testámos o folheto informativo junto da população teste, de forma a obter uma amostra estatisticamente relevante e diversa.

3. Desenvolvimento de competências

Para além dos conhecimentos teóricos e práticos que adquiri ao longo do estágio que consolidaram o que as unidades curriculares de MICF me ensinaram, destaco este estágio pelo desenvolvimento e aperfeiçoamento das minhas competências linguísticas, informáticas e bibliográficas.

Realço a minha evolução da língua inglesa aplicada à área científica e regulamentar e a minha evolução com o Microsoft Office® e Acrobat Reader DC, pois embora já dominasse algumas das suas funções, pude adquirir nova competências na elaboração e formatação de documentos, proporcionando-me uma maior agilidade na execução das diferentes atividades ao longo do estágio.

Relativamente às minhas capacidades bibliográficas, desenvolvi métodos de pesquisa na base de dados PubMed® e outras bases de dados, e em revistas científicas nacionais e internacionais, importantes para a recolha de informação de Farmacovigilância.

d) Ameaças

I. Não reconhecimento do estágio em ARM

Apesar da vastidão de saídas profissionais a que o MICEF nos abre portas, os estágios realizados em indústria farmacêutica incluído em ARM não são reconhecidos pela profissão.

Assim, aos estudantes que escolham realizar dois estágios profissionais, que não sejam a combinação Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, é exercida pressão de modo a tentarem completar as horas exigidas em Farmácia Comunitária e o período de tempo no segundo estágio até ao final de agosto. Para colmatar, durante o tempo em que realizam os estágios é pedido aos estudantes que produzam uma monografia e relatórios de estágio.

Nesta linha de pensamento, como adquirimos capacidades para ingressar nos diferentes ramos das Ciências Farmacêuticas, deveria ser permitido repartir as horas de estágio em Farmácia Comunitária e o 2º estágio, devido à enorme importância que estes têm para o aumento da possibilidade de ingresso nestas áreas. Deixo também a minha sugestão crítica de que as horas que são obrigatórias em Farmácia Comunitária poderiam ser distribuídas pelos anos do mestrado do curso de MICEF, não se tornando numa carga tão grande como ocorre na atualidade.

A possibilidade de realizar estágio noutra setor das ciências farmacêuticas que não só farmácia comunitária, fornece a percepção de para que área é que cada um apresenta maior aptidão, sendo uma ameaça ao futuro profissional, o não reconhecimento destes estágios, pois poderão por em causa esta realização.

2. Direcionamento para Farmácia Comunitária

Pelo meu percurso no MICF tive a percepção que o curso se encontra muito direcionado para a Farmácia Comunitária, contudo as saídas profissionais do curso são vastas. Assim, sinto-me pouco privilegiada em relação a alunos que têm a ambição de criar carreira em Farmácia Comunitária, pois poderão ter tirado maior proveito do curso.

Contudo, é através da superação de desafios que aprendemos a adaptar-nos a novas realidades, tornando-nos profissionais mais flexíveis e prontos para o que nos for proposto realizar no futuro profissional. O que nos é possibilitado pela realização de estágios profissionais nas diferentes áreas.

Realço, novamente, a importância que estes estágios curriculares em ambientes diferentes apresentam.

4) Conclusão

Concluído o estágio, posso afirmar que este se relevou uma experiência bastante positiva, enriquecedora tanto a nível profissional como a nível pessoal.

Durante os 3 meses que estive na Owlpharma acompanhei trabalho realizado em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia da Qualidade, o que identifiquei como uma oportunidade única de aprendizagem. Considero que agora me sinto mais confiante da realidade diária dos profissionais deste setor e com mais conhecimentos sobre as suas funções.

Sinto que usufruí da melhor forma possível o tempo que passei na Owlpharma, com a sensação de dever cumprido e profissionalismo nas tarefas que me foram delegadas, o que contribuí para o bem estar que é característico da empresa, que criei laços com os elementos da Owlpharma e saio com a felicidade de poder voltar.

Assim, resta-me agradecer aos elementos da Owlpharma e à FFUC pela oportunidade.

Referências Bibliográficas

1. Owlpharma – Owlpharma Consulting. Available at: <http://www.owlpharma.pt/>. (Accessed: 18th July 2018)
2. GHAZINOORY, S., ABDI, M. & AZADEGAN-MEHR, M. Swot Methodology: A State-of-the-Art Review for the Past, A Framework for the Future. *J. Bus. Econ. Manag.* **12**, (2011) 24–48

“Nanomedicine: addressing the Regulatory framework and what’s to come”



Abbreviation List

AS – Active Substance

AIDS – Acquired immunodeficiency syndrome

CHMP – Committee for Human Medicinal Products

CTD – Common Technical Document

EMA – European Medicines Agency

ETPN – European Technology Platform on Nanomedicines

EU – European Union

EUNCL – European Nano-Characterisation Laboratory

FDA – Food and Drug Administration

GMP – Good Manufacturing Practices

HIV – Human immunodeficiency virus

ICH – International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

MA – Marketing authorisation

MAH – Marketing authorisation holder

NBCD – Non-biological complex drugs

NDDSs – Nanoparticle-based drug delivery systems

PC – Physicochemical

PD – Pharmacodynamics

PK – Pharmacokinetics

R&D – Research and Development

RES – Reticuloendothelial system

SME – Small and medium enterprises

TAB – (Nanomedicine) Translation Advisory Board

Resumo

A nanomedicina dedica-se ao uso da nanotecnologia com o objetivo de desenvolver produtos medicinais em escala nanométrica (nanómetros) em várias áreas do setor da saúde, nomeadamente diagnósticos, monitorização, controlo, prevenção e tratamento de doenças.

Os resultados alcançados até ao momento pelos nanoproductos que já estão no mercado ou os que estão em fase de desenvolvimento, antevem a possibilidade de assistirmos uma revolução da área da medicina. Todo o esforço e trabalho, não só realizado pelos académicos como também pela indústria farmacêutica, tem que ser acompanhado pela adaptação das autoridades regulamentares a estes novos medicamentos de escala nano, hipoteticamente de maior eficácia que os medicamentos clássicos, de modo a permitir a sua entrada no Mercado, com a sua segurança assegurada.

São fatores muito benéficos para a possibilidade de entrada no mercado a colaboração entre os vários intervenientes como os investigadores de desenvolvimento de produto, as indústrias e as autoridades regulamentares desde o início da sua conceção do produto, seja ele inovador ou similar. É com esta comunicação e colaboração que se consegue ter perceção da eficácia do produto como terapia, para que doença pode ser aplicado, se é possível fabricar em escala industrial, quais os problemas ou pontos críticos desse passo e que resoluções estão ao dispor, se é possível garantir a qualidade de todas as unidades fabricadas, quais são os fatores em que se têm que focar para que as autoridades regulamentares autorizem a sua comercialização, cedendo autorização de introdução no mercado.

Esta monografia é fruto de trabalho de revisão das diretrizes já estabelecidas, mas também das que se encontram em período de reflexão/discussão e que servem de base aos processos de pedidos de introdução no mercado dos nanomedicamentos.

Palavras-Chave: Nanomedicina; Autoridades regulamentares; Nanofármacos; Nanosimilares.

Abstract

Nanomedicine dedicates itself to the use of nanotechnology with the aim of development of innovative nanometre scale (nanometres) products in various areas of the health sector, namely diagnosis, monitoring, control, prevention and treatment of disease.

The results achieved so far by nanoproducts, by the ones already in the market and also by those in the development phase too, foresee the possibility for us to see a revolution of the area of medicine field. All the effort and work, not only carried out by the academics but also by the pharmaceutical industry, must be accompanied by the adaptation of the regulatory authorities to these new drugs in the nanometre scale, hypothetically more effective than the classic medicine products, in order to allow them to enter the Market, with their safety assured.

Very beneficial factors for the possibility of entrance in the market are the collaboration between the various stakeholders, like product developers, industry and regulating authorities, since the beginning of the product conception, being either an innovative or a similar product. It's with this communication and collaboration that we can obtain the perception of the product efficacy as a therapy, for which illness it can be applied, if it possible to manufacture in an industrial scale, which are the problems or critical points of that stage and what resolutions are available, if it is possible to assure quality of every manufactured unit, what are the factors in which regulating authorities have to focus on to authorize the product commercialization, giving a market authorization.

This monograph is the result of a review of the guidelines already established, but also of those that are in the period of reflection/discussion and which serve as a basis for the application processes for the introduction of nanomedicine products.

Key-words: Nanomedicine; Regulatory Authorities; Nanopharmaceutical products; Nanosimilar.

I) Introduction

Nanomedicine is a translational science that has the goal to provide more effective therapies and diagnostics using the expanding world of Nanotechnology ¹.

Broadly, nanomedicine definition is as follows: an engineered nanoscale material whose nanostructure offers unique therapeutic properties that can be beneficial for a range of medical indications.² In the following table (Table I) I've compiled some definitions of nanomaterial/nanotechnology set by some medicine products authorities.

Table I- Nanomaterial/nanotechnology definitions set by European Medicines Agency (EMA) ³, Food and Drug Administration (FDA)⁴ and Health Canada⁵

European Union (2006)	FDA (2011)	Health Canada (2011)
<p>"<u>Nanomaterial</u> 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 EU distribution, one or more external dimensions is in the size range <u>1–100 nm</u>."</p> <p>"<u>Nanotechnology</u> is defined as the use of tiny structures – <u>less than 1000 nm</u> across – that are designed to have <u>specific properties</u>".</p>	<p>"Considering Whether an FDA Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology", a guidance to help understand if the product in development falls in the nanomedicine category with questions, like:</p> <p>–Whether an engineered material or end product has at least one dimension in the nanoscale range (approximately <u>1 nm to 100 nm</u>); or</p> <p>–Whether an engineered material or end product exhibits properties or phenomena, including <u>physical or chemical properties</u> or <u>biological effects</u>, that are <u>attributable to its dimension(s)</u>, even if these dimensions fall outside the nanoscale range, up to one micrometre."</p>	<p>"Any manufactured substance or product and any component material, ingredient, device, or structure if:</p> <p>a. It is at or within the <u>nanoscale in at least one external dimension</u>, or has internal or surface structure at the nanoscale, or;</p> <p>b. It is smaller or larger than the nanoscale in all dimensions and <u>exhibits one or more nanoscale properties/phenomena*</u></p>

*

- i. The term “nanoscale” means 1 to 100 nanometres, inclusive;
- ii. The term “nanoscale properties/phenomena” means properties which are attributable to size and their effects; these properties are distinguishable from the chemical or physical properties of individual atoms, individual molecules and bulk material; and,
- iii. The term “manufactured” includes engineering processes and the control of matter”.

As it is a newly evolving science it's not necessary to have a perfect definition for nanomedicine, as it may become too restrictive. However, it is important to develop at least a common working description with the purpose of classifying medicinal products, medical devices and other materials traversing through different fields into a defined class to properly account for their characterisation, toxicity and environmental risk assessment.

The nanomedicine area involves different health sectors as: nanopharmaceuticals (design for drug delivery), nanodiagnostics (used for imaging and diagnostics), nanotheranostics (combined therapeutic and diagnostic), and nanobiomaterials or medical devices (medical implants) ².

Currently, of all of the sectors that nanomedicine includes, the nanopharmaceuticals represents 75% of the actual nanomedicine market ².

Despite all the promises this area has to offer and all the advances in academic research, it is the clinical translation of next-generation nanoscale pharmaceutical products that remains challenging, as it allows the successful translation of the therapeutic nanoproducts from bench to clinic, particularly from the manufacturing and regulatory perspectives. As their dimensions and structural complexity of require specific characterization and analytics, they represent the main challenge in regulating these medicine products. Also, the knowledge of the critical proprieties and steps of their production is of extreme importance to achieve a robust manufacturing process that leads to the production of high-quality, reproducible, safe, and effective products ⁶.

So, as we can see, there are important obstacles and challenges in bringing therapeutic nanoproducts to the market, in which are included the lack of quality control; undesired separation from nanostructures; scalability problems; enhancing the production rate; reproducibility from batch to batch; high production costs; unknown risks of the interaction between nanomaterials and living cells; optimization of nanostructures for maximum therapeutic potential; relative scarcity of venture funds; pharmaceutical industry's reluctance to invest in nanotherapeutics; unpredictability of EMA and FDA due to a lack of regulatory and

safety guidelines regarding therapeutics with nanoproducts; and the media focus on the negative aspects of nanomaterials, often without clear scientific evidence ⁷.

Therapeutic nanoproducts were until very recently regulated within a conventional regulatory framework. However, additional expert evaluations were necessary to confirm the quality, safety, and efficacy of nanotherapeutics because of their complexity ⁷.

To be able to reach the focus of nanomedicine, which is, the improvement of quality of health, the research translational process from academic labs to the industry and clinic has to be greatly improved ¹.

When nanopharmaceutical products are mentioned in this paper, they concern traditional pharmaceutical substances (active substances – AS) that are design with delivery systems based on nanoparticles/nanomaterials, in other words nanoparticle-based drug delivery systems (NDDSs). This paper does not refer to nanoparticles that have intrinsic pharmaceutical proprieties, like nanocrystal based active substances.

In this review I will focus on the nanopharmaceutical sector, identifying the current regulations available and regulatory needs, which represent the main difficulties during the translation process from lab to industry.

II) Concept Review

In the past few decades, there has been explosive growth in the construction of nanoparticle-based drug delivery systems (NDDSs), namely nanomedicines, owing to their unique properties compared with traditional drug formulations. They offer drug design benefits that can include ^{8, 9, 10, 11, 12}:

- Prolonged accumulation with passive/active targeting;
- Enhanced penetration in target tissue;
- Prolonged plasma circulation time;
- Increased uptake;
- Controllable release into the cytoplasm;
- Overcome of drug resistance;
- Minimised aggregation and improved stability;
- Improved haemato-compatibility and limit antigenicity;
- Although irrelevant for this paper, the intrinsic therapeutic effects of pure nanoparticles can be regarded as a new therapeutic strategy.

To be placed on the market of a European Member State a marketing authorisation (MA) has to be issued by the member state's or the European union's competent authority for the medicinal product, and NDDSs are no different. ¹³

For the submission of Marketing Authorization there are different processes that are chosen according to different situations.

If the medicinal product is only to be available in one Member State market then, for most of the classical medicines, the MA can be applied by the national procedure through the competent authorities of that Member State ¹⁴.

In cases where national authorisations are requested for the same medicinal product in more than one Member State and the marketing authorisation holder (MAH) has received a MA in one of them, the applicant/MAH must submit an application in the Member State concerned using the procedure of mutual recognition ¹⁴.

If no MA has been granted in the European Union (EU), the applicant may make use of a decentralised procedure and submit an application in all the member states where it intends to obtain a MA at the same time, and choose one of them as reference member state ¹⁵.

A MA granted under the centralised procedure is valid for the entire EU market, which means the medicinal product may be put on the market in all member states ¹⁴.

However the centralised procedure is only compulsory for ¹⁶:

- “Human medicines containing a new active substance to treat: human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immune deficiency syndrome (AIDS), cancer, diabetes, neurodegenerative diseases, auto-immune and other immune dysfunctions and viral diseases.
- Medicines derived from biotechnology processes;
- Advanced-therapy medicines;
- Orphan medicines.”

It is optional for other medicines ¹⁶:

- “Containing new active substances for indications other than those stated above;
- That are a significant therapeutic, scientific or technical innovation;
- Whose authorisation would be in the interest of public or animal health at EU level.”

Nowadays, nanomedicine products and the bigger half of new, innovative medicines, are submitted to EMA, through the centralised authorisation procedure in order to be marketed in the EU ¹⁶.

As NDDSs are still considered innovative products the applicant has the liberty to choose if they submit the MA through the centralised procedure or not.

The application data is required to be submitted in the format of Common Technical Document (CTD). The CTD is an internationally agreed format for the preparation a group of documentation with the aim to be submitted to regulatory authorities in order to obtain a market authorization, in the three International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) regions: Europe, USA and Japan. This format is required for time and resources saving strategies supposed and to make communication between regulatory authorities and product developers easier and more efficient ¹⁷. The information regarding quality, nonclinical and clinical studies results are included in the CTD.

The EMA guidelines provide information on the type of information that needs to be addressed and on the organization of the information included in the CTD file, which, in turn, has to be in accordance to the ICH guidelines.

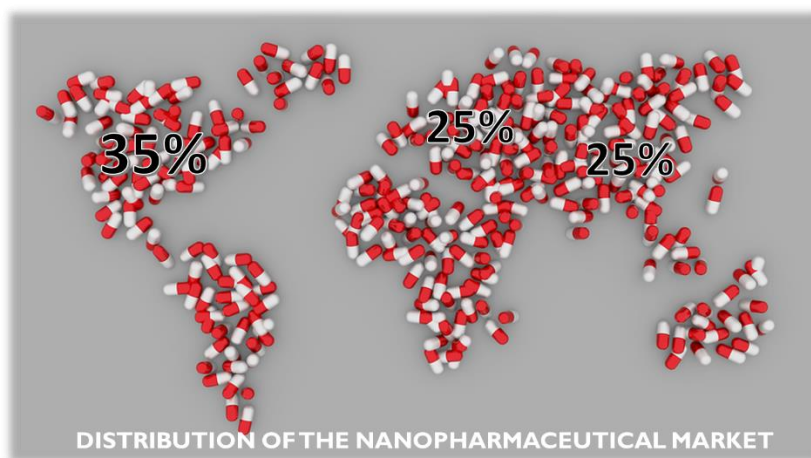
In this review translational science is mentioned as way to better de odds of being successful in achieving approval from the Regulatory Authorities.

The term translational is usually applied as an attempt to bridge a supposed gap between knowledge produced at the lab bench and its use at the clinical bedside. The process requires a collaboration among researchers, clinicians, and pharmaceutical companies conducting clinical trials.

III) Market Assessment

Despite all the difficulties through the development process, a substantial number of nanomedicine products are already available to be commercialized, approved by the EMA, FDA or other country's competent authority ¹⁸.

Nanopharmaceutical's global market was evaluated by the BCC Research firm and valued at \$209 billion in 2014, and it is their preview that it should expand to \$412 billion by 2019. Following that line thought, the market share of nanopharmaceuticals represented 15% of the total pharmaceutical market in 2014 and is anticipated to grow to 22% in 2019 ².



Across the world, more than 200 companies are developing nanopharmaceuticals and approximately three quarters of them are start-ups or small and medium enterprises (SME) ²⁰.

The expected commercialization of products currently in clinical trials is anticipated to lead to market growth. Specifically, due to the new generation of NDDSs that includes the delivery of biotherapeutics, polymeric formulations, targeted nanocarriers, and metal-based nanoparticles acting as therapeutic agents under an external stimulus ⁶.

The more recent origin of generics of NDDSs, the so called nanosimilars, is also anticipated to stimulate the growth of the nanopharmaceutical market to ⁶.

Doxil was the first NDDSs to reach the market, in specific the United States market, being approved by FDA only five years after its development was first noted. After so many new approved nanopharmaceutical products being approved, Doxil continues to be a success and continues to be used extensively. Doxil can also be viewed as a standard for companies to base their injectable nanopharmaceuticals products and drug delivery systems on ²¹. Doxil, is a nanoliposomal doxorubicin product, it intervenes in a number of disease treatments, being

the most common the treatment of Kaposi sarcoma in patients with HIV, of ovarian cancer, metastatic breast cancer and multiple myeloma ²².

In Europe, the first nanomedicine to be approved by EMA in 1990 was AmBisomes, which is based in amphotericin B-loaded liposomes for systemic fungal infections ²².

While there is still room and opportunities for future growth, the nanopharmaceutical market is already very well set and established for several therapeutic indications, the oncology sector being the dominant one, representing approximately 35% of the global market. Other important indications are the central nervous system, infections, inflammatory diseases, and cardiovascular diseases ².

In terms of nanoparticle pharmaceutical formulation of these products, nowadays 40% of the nanomedicines in the market are based on protein-polymer conjugates and liposomal formulations ²³. However, other lipid-based delivery systems are approved such as lipid nanoparticles and nanoemulsions, initially developed for parenteral nutrition ⁶.

In Annex A, table 6 can be consulted for additional data about some of the approved products, the table is a replica of the one that can be found in the revision paper: “Regulatory aspects on nanomedicines” ²⁴.

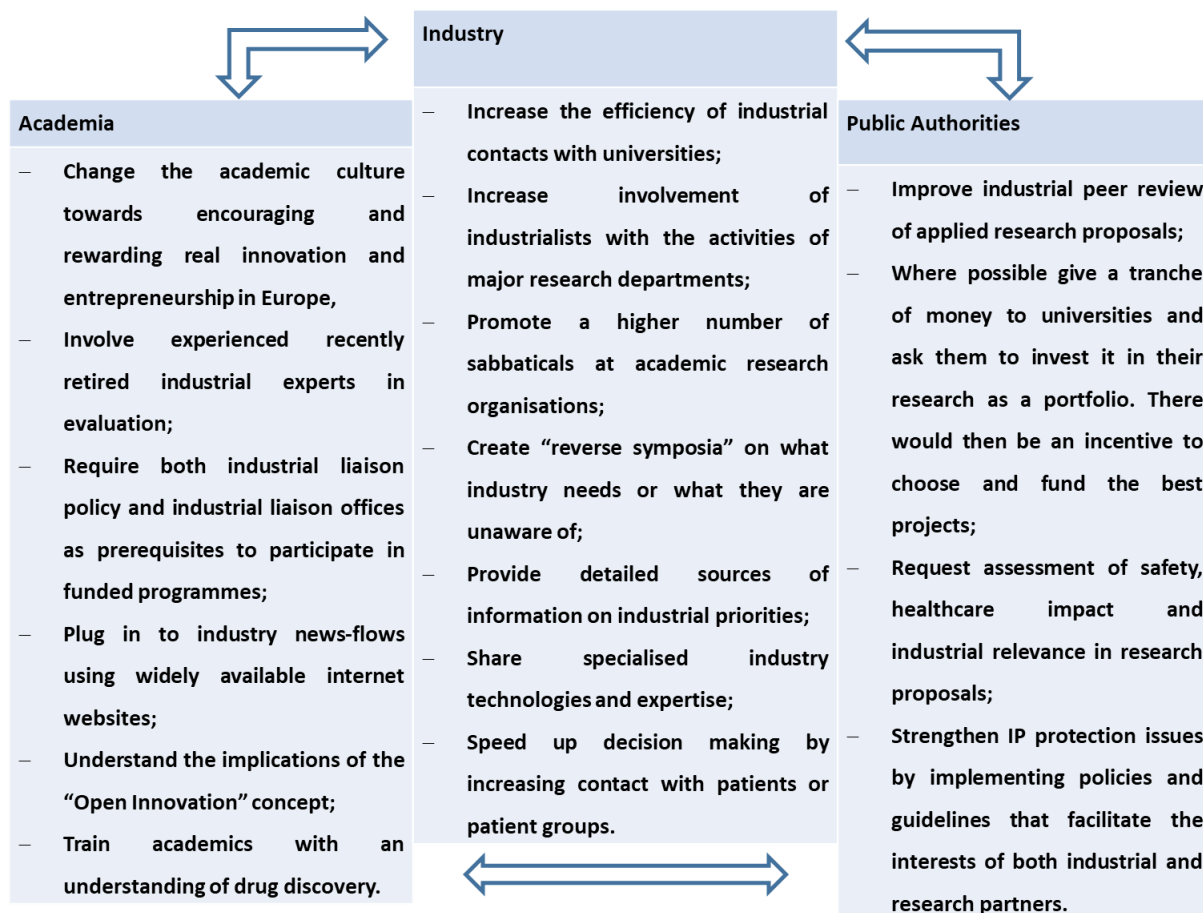
IV) Nanopharmaceuticals: An overview of the current regulatory framework.

a. Decisive factors on the translation from bench to clinic of nanopharmaceuticals and a European Commission Program

To achieve a successful translation to the industry, implementation of an improved knowledge and communication between academics, SME, pharmaceutical industry and regulatory authorities is necessary. All of these departments are crucial for a development of the NDDSs product and to accomplish a successful arrival to the market, with quality and efficacy assurance.

For that, there is a need to fully understanding the pharmacology, metabolism, pharmacokinetics, immunology and toxicology of all nanomedicines, being a complete prerequisite.

Figure 1 - Recommendations that will lead to improvement of the translational process (EC/ETPN 2009)



In figure 1, some ideas and recommendations from the paper: “Roadmaps in Nanomedicine Towards 2020”, a project from a joint collaboration by the European commission and the European Technology Platform – Nanomedicine, are displayed, on how the various stakeholders could be able to improve their impact, ¹

Taking a look at the recommendations, we can see that the focus are the product developers, the industry and the regulatory authorities, emphasizing the need to develop a bound policy between all of the intervenient parties, to strengthen their communication and will to cooperate, leading to better competitiveness and knowledge.

Another important aspect to discuss is to consider the reliability of a project before starting on expensive applied research, it is essential to acquired safety information from phase one and seriously consider it. Bettering the odds of a successful project will allow the investors trust to grow.

With the intention of supporting SMEs, the European Technology Platform on Nanomedicines (ETPN), thought of implementing several programs, each one with the intention to assist in a different phase of the process of getting a product approved by the regulatory authorities, the project's is called the Translation Hub (ENATRANS – Enabling Nanomedicine Translation), and its implementation date was in 2015 ²⁸. Clearly, assisting in the commercialization of innovative products such as NDDSs, Europe is trying to differentiate itself, allowing and encouraging it's nanopharmaceutical market to grow. Included in this project are the following programs ²⁸:

- Nanomedicine Translation Advisory Board (TAB) – This service applies to helping start-up and SMEs, specifically dedicated to nanomedicine, with their product translation. TAB's team is completed with a serial of translational, industrial and R&D experts that will guide them in choosing and develop their projects.
- European Nano-Characterisation Laboratory (EUNCL) – This is now the centre of nanomaterials applied to health characterisation knowledge in Europe, they integrate a list of tests specific for the use of nanomaterials in medicine products. The knowledge that they collect will also help regulatory authorities like EMA defining the important parameters to look for when evaluating a product MA submission.

- NanoPilot – Their AIM is to build a production line, fully in accordance with Good Manufacturing Practices (GMP), for the manufacturing of polymer-based nanomaterials. This way they will help academics, start-ups and SMEs to develop a nanomaterial with quality assurance, for validation in clinical trials.
- NanoFacturing – Their objective is to develop a medium-scale sustainable manufacturing process for glycan-coated gold nanoparticles in specific, this will be able to assist some investigation partners. Another objective is to serve as a basis for other companies wanting to develop their own products through a GMP compliant industrial manufacture.
- MACIVIVA (Manufacturing process for Cold chain Independent Virosome-based Vaccines) – With experts in virosome technology, spray and freeze drying, large scale manufacturing and packaging, MACIVIVA will help developing vaccines in solid form or other products to be applied by a non/invasive route of administration.

Four years have passed since the implementation of ETPN's project, and the programs are still in work. Although I couldn't find much information of their successfulness, in the ENATRANS website says that "after two years of operation, the project has proven its relevance, as it contributed to the development of several start-ups and SMEs on different aspects of their paths to the market." The Nanomed Translation Hub is definitely a new approach with tailored services targeted to nanomed start-ups and SMEs, encouraging their work and helping Europe grow pass the regulatory difficulty that nanomedicine currently presents.

b. Current EMA and FDA regulations for nanopharmaceutical products

Identifying the regulatory gap in the area of nanomedicines, EMA and FDA, started to develop some reflection papers that aimed to help nanomedicine product developers to be successful in the approval of the regulatory authorities (table 2).

EMA released three reflection papers in 2013, and another one in 2015 through the Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Two of them consider important parameters to include in the application of MA for nanoparticle-based drug delivery systems and the other two for nanosimilar products, discussed in chapter V of this paper⁹⁻¹². As for FDA, they released a guideline in April 2018²⁵.

Table 2 - Regulation papers released by the medicinal products competent authorities.

Release	Name		
EMA	02/2013	Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product	Nanosimilar
EMA	05/2013	Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products	Innovator
EMA	12/2013	Joint MHLW*/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products	Innovator
EMA	03/2015	Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product	Nanosimilar
FDA	04/2018	Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation: Guidance for Industry	Innovator

* MHLW- Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan)

Although both EMA and FDA have released papers regarding liposomal products, they are quite different. For once, EMA's paper is for products developed with a reference to an already existing product, in other words for a nanosimilar liposomal product. On the other side, the

FDA's guideline is meant for innovative liposomal products and includes some advice on the labelling of the liposomal products as well, although it is not really comprised of relevant innovative information ^{11, 25}.

In these papers, authorities have defined relevant information related to the nanospecific properties of the medicinal products, which can have an impact on the quality, safety and efficacy.

All of these documents are intended to assist in the generation of relevant quality, non-clinical and clinical data to support a MA and are to be complemented with the information of the appropriate ICH Guidelines when used by product developers.

In contrast to small molecules, these type of medicinal product require additional attention regarding their ²⁶:

- Physicochemical (PC) characteristics;
- Particle interaction with the innate immune system, which influences the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) profiles of the drug.

In table 3, there is a compilation of the nanomedicine specific parameters that the medicinal product authorities have included in their papers. These parameters stand out as being the new parameters introduced by regulatory authorities that will help product developers identify critical essays, controls and methods to these new NDDSs.

Table 3 - Relevant and product-specific parameters to include in the NDDSs MA application ^{9, 10, 25}

<p>Parameters regarding Pharmaceutical Quality</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Characterization of the nanoparticle's proprieties (Nanoparticle size, morphology, zeta potential, other surface properties, association number, concentration dependency of the nanostructure, drug loading, chemical structure, physical state of the AS, viscosity, <i>in vitro</i> stability, <i>in vitro</i> release, <i>in vitro</i> degradation); ✓ Proprieties of the nanomaterial's manufacturing process and <i>in vivo</i> behaviour ✓ Validation and detailed description of the tests, procedures, and acceptance criteria of the inclusion of the nanoparticle step (including the product development studies, how the ranges were selected and if key excipients affect the finished product) ✓ The nanoparticle potential impact of nanoparticle inclusion heterogeneity on the safety and efficacy of the product
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ The nanoparticle potential to have biological activity, its potency and PC proprieties ✓ Stability of the nanoparticle, the AS and the nanoparticle-AS product ✓ Identification and control of key intermediates and critical phases of the manufacturing process (through a detailed process flow diagram and description).
<p>Parameters regarding Non-Clinical Studies</p>	<p>PK</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ C_{max}*, half-life and AUC* for the total AS and for free AS in blood, plasma or serum measured at different dose levels and appropriate time points ✓ Distribution of the nanoparticle in organs/tissues ✓ Compare the PK of the nanoparticle-AS products and the AS administered by itself ✓ Proteins and cellular interactions with the nanoparticle-AS product administered intravenously ✓ The nanoparticle's potential to detach/separate and its degradability, and the potential efficacy and safety consequences of premature detachment or degradation of the nanomaterial ✓ <i>In vitro</i> determination of the PC stability of the nanoparticle in respect of proposed use ✓ Bio-distribution of the released nanoparticle and its metabolic fate ✓ Metabolic and excretion pathway of the nanoparticle constituents and their detailed characterisation ✓ Study of the possibility that the nanoparticle can cause drug-drug interactions ✓ <i>In vivo</i> impact of different nanoparticle material on PK and bio-distribution should be considered <p>PD</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ The appropriateness of the pharmacological model should be discussed in respect of the PK of the nanoparticle.

	<u>A point to consider</u> : the fate of the AS and of the nanoparticle following administration and cellular entry by endocytosis or other mechanisms.
Parameters regarding Clinical studies	<ul style="list-style-type: none"> ✓ C_{max}*, half-life and AUC* for the total AS and for free AS in blood, plasma or serum measured at different dose levels and appropriate time points ✓ Distribution of the nanoparticle in target lesion/organs/tissues
Other parameters	Discuss with the regulators as additional testing may be needed

* C_{max} – Maximum plasma concentration

AUC – area under curve

Although one of the papers refers to parenteral administration, no specific comments or requirements about this pharmaceutical administration route were made. EMA comments that some of these products may have the potential to induce infusion reactions recommending the performance of studies to investigate complement activation, hematoxicity, antigenicity and/or immunotoxicity and to consult ICH 8 for further information on the matter, depending on the characteristics of the product. FDA didn't add any specific information for this discussion, referring only that possible liposome-protein interactions may have safety implications and submitting information from prior protein-liposome interactions may suffice for a new liposome drug product, giving that the lipid composition and PC characteristics of the formulation ingredient is the same as the one included in the study.

As we can observe from table 3, most of the new suggestions of requirements, made by EMA and FDA, are about the safety of the nanomaterial/nanoparticle, its size, its possible interaction with cells, proteins, tissues and organs. In general, how will the nanoparticle affect the Human body and if it has any properties of changing or altering our physiognomy and physiology, or if it's only functioning like an efficient pharmaceutical product carrier.

These parameters can be adapted for whichever nanomaterial is being used in the design of the innovative pharmaceutical product and it's up to the product developer's and its company to make a case by case analysis on what to base their project on, and what recommendations to include. And for now, these parameters remain as only suggestions. However, they are to be considered important when choosing which parameters to focus on, as they portrait the

regulatory authority's current priority and critical properties to evaluate when they receive a submission for a NDDSs product. Choosing to be guided by them will help getting the product on the market, and thus, increasing the possibility of making it profitable, which will bring more quality to the relation with investors.

V) **Nanosimilar Products: *Identifying the future need for regulatory growth.***

Beyond the development of nanomedicines, the nanopharmaceutical market is already facing the arrival of nanosimilar products.

Nanosimilar or follow-on NDDSs products are similar to an innovator product for which the patent has expired, they pose an additional upcoming challenge for the regulation of nanomedicines²⁷, and currently, there are only a few nanosimilar requests for MA²⁷.

Their development is necessary to avoid product shortage as well as to make treatment available and more affordable to a larger patient population⁶.

Becoming aware of the arrival of innovative products, and anticipating the regulatory challenges that would arrive with their similar, the regulatory agencies have elaborated a nomenclature for follow-on versions of non-biological complex drugs (NBCD). Nanoparticle-based drug delivery systems (NBDDSs) fall into the last category of NBCD that they defined as^{29, 30}:

FDA and EMA recognized that nanosimilars needed a case-by-case evaluation due to the complexity of the products, and that safety of nanomedicines may be different from traditional medicines. So they began to release papers on the subject. There are 2 reflection papers by EMA, the first was released in 2013: "Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product" and the last one in 2015: "Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product"³¹.

The paradigms for abbreviated MA are no longer accepted for complex products and the notion of similarity prevails over equivalence. A crucial question for the developers of generic nanomedicines is how to develop adequate manufacturing and controls to comply with the original product specifications. On the regulatory side: how do we define critical quality attributes for each type of approved nanoparticle-based drug delivery systems in order to develop a regulatory frame to ensure that nanosimilars meet the specifications⁶?

Some examples of failed MA applications of nanosimilar products include:

- "Doxorubicin SUN": the nanosimilar drug was accepted as a generic drug of the reference product "Doxil" in the US and when presented in Europe as a generic liposomal formulation of doxorubicin referring to the European innovator product Caelyx®, the assessment report on "Doxorubicin SUN" of the CHMP recommended

that the product cannot be approved as there are major clinical and non-clinical gaps that will not allow for a safety, efficacy and quality assurance, making it not liable to allow for a marketing authorisation to be given ²⁷.

- One claimed copy of Abraxane presented toxicity issues on account of high endotoxin levels and residual solvent. In a different case, the formulation did not meet the requirements of size distribution and stability, impacting the therapeutic efficacy of the product ⁶.

Since a thorough characterization of the product and a stable manufacturing procedure are crucial for therapeutic performance, production facilities for nanosimilars require the same level of analytical equipment, state-of-the-art manufacturing tools, as well as highly-trained personnel. In the case where additional preclinical and/or extended clinical studies are required, the cost of development would be significantly increased, potentially impacting the final cost of the nanosimilar ⁶.

Before progressing to expensive non-clinical investigations, it's important to detect and to ensure that the innovative product and the similar one are comparable, Although, establishing pharmaceutical comparability will not be enough to guarantee that the product will reach the market, there will still be a need for information coming from clinical and non-clinical studies. The benefit of having close comparability between the products is that the extent of these studies may be justifiably reduced. This way, developers should focus on the comparability data and on the complexity of the nanoparticle of each product to determine the extend for clinical and non-clinical research that is needed ^{11, 12}.

In table 4, there is a compilation of the nanosimilar specific parameters that the medicinal product authorities have included in their papers, there is also a comparison with the parameters mentioned for both the nanosimilar and the innovative products. These parameters stand out as being the new parameters introduced by regulatory authorities that will help product developers identify critical essays, controls and methods important to these arriving new products.

Table 4 – Relevant and product-specific parameters to include in a nanosimilar MA application ^{11, 12}

	Nanosimilar exclusively	Nanosimilar and nano-innovator
Parameters regarding	Although they are the same then the ones asked for nano-innovator	✓ Characterization of the nanoparticle's proprieties

<p>Pharmaceutical Quality</p>	<p>products, the important ones for nanosimilar are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nanoparticle size and size distribution; ✓ Nanoparticle and AS morphology/polymorphism, when applicable; ✓ Surface properties of the nanoparticle-AS complexes ✓ Degradation products of the nanoparticle-AS complex 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stability of the nanoparticle, AS and the nanoparticle-AS product ✓ Identification and control of key intermediates in the manufacturing process ✓ <i>In vitro</i> drug substance release rate in physiologically/clinically relevant media. ✓ Determine safety of intravenous preparations.
	<p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ In order to assure the safety of intravenous preparations with regard to unstable AS it is important to determine it <i>in vitro</i> as a means to demonstrate similarity, to provide reassurance on batch release and to determine the effect of changes in production processes. 	
<p>Parameters regarding Non-Clinical Studies</p>	<p>Nanosimilar exclusively</p> <p>PK</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ AS rate release *; ✓ Uptake *; ✓ Distribution, accumulation and retention in at least 3 compartments, (plasma, RES and target tissues/organs). – These studies should provide pivotal evidence of the comparability of the <i>in vivo</i> disposition of nanoparticle-AS products. As sampling in serum alone is insufficient to determine bioequivalence between an originator and a follow-on product <p>PD</p> <p>No additional studies/data required than those of the innovator product.</p> <p>Comments:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Measurement of the time-dependent overall AS content in different tissues may be sufficient to reflect the degradation profile of the nanoparticle. 	

Parameters	Nanosimilar exclusively	Nanosimilar and nano-innovator
regarding Clinical studies	✓ Comparative human studies should demonstrate similarity of exposure of the total, nanoparticle-AS and free AS and demonstrate similar distribution and elimination characteristics	✓ PK studies: C _{max} , half-life and AUC for the total AS and for free AS in blood, plasma or serum measured at different dose levels and appropriate time points ✓ Distribution of the nanoparticle in target lesion/organs/tissues
	<p><u>For clinical studies:</u> Single dose parallel or crossover study design and baseline correction is recommended to decrease inter-individual variability.</p> <p><u>Efficacy and safety studies:</u> Provided that the totality of data demonstrates comparable efficacy and safety it is generally not necessary to perform these studies, otherwise, a therapeutic equivalence study might be necessary to address their impact on efficacy and safety;</p> <p>When considering a clinical trial to address differences, the applicant is strongly advised to seek advice for the choice of end points and study design.</p>	
Other parameters	✓ Nanosimilar exclusively Qualitative and quantitative composition of the similar product should be very comparable in bioequivalence studies to the reference innovative product in order to reduce the possibility of increased frequency for acute infusion reactions, it is recommendable to use <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> immune reactivity assays (CARPA) for their determination.	

* - also included in the parameters for innovative products, but in the nanosimilar it has relatively more importance.

Analysing table 4, it is perceivable that a lot of the suggestive requirements made for nanosimilars are the same as the ones made for innovative NDSS products. Going through

the released papers, some of the parameters repeated in both types of products have an emphasized importance in the nanosimilar regulation, as can be expected.

There is a focus on repeating the importance of a close similarity of parameters between the nanosimilar and the reference product, somewhat like in classical pharmaceutical products and their generic's, although clinical and non-clinical studies still have to be performed, as stated in the beginning of the chapter.

In addition to the manufacturing challenges, and contrary to small molecules, the notion of interchangeability of the nanosimilar with the reference product does not exist, since the product is similar but not the same. When we look more closely at the companies involved in the nanosimilar sector (like, TCL, Azaya, Allergan), it is observed that they are developing this activity in parallel to their own proprietary nanoparticle-based products, maximizing in this way their R&D and manufacturing capacities and knowledge. The development of nanosimilar R&D as a distinct branch of the company can be a strategy to drive long-term growth ⁶.

VI) Conclusion

Technological development, when associated with the development of new therapies is extremely important to bring more effective treatments to the market. This fact is especially relevant when talking about cancer, some infections or other diseases for which treatment is not yet curative and still needs some investments to obtain safe and more effective medicines.

This way we can appreciate the newcomer medicine design that involves nanomedicines, NDDSs, as they provide intelligent ways to deliver traditional drug substances with all the benefits a new technology can offer.

With all the enthusiasm with nanomedicines, new challenges have arrived with them. As it is a new type of product, authorities were not prepared to evaluate them, and thus, industry and product developers had no guidance when applying to MA. It has been a few years now, and medicine authorities have started to release papers of importance for this matter, and a generous quantity of nanomedicine products have been successfully realised into the market.

In a more recent time frame, another situation has emerged, the nanosimilars, where health authorities could have had the same gap as they had for nanomedicines, but this time they were a bit more prepared, having had released already two papers.

In working to finish this paper, I've accumulated some knowledge about the MA process, and what it takes to translate a medicine product from bench to bedside and I've learn to appreciate the difficulties in the regulatory work as innovations are continual and ever more demanding.

Bibliography

1. EUROPEAN COMMISSION/ETP NANOMEDICINE EXPERT REPORT. Roadmaps in Nanomedicine Towards 2020. in (2009). 58
2. BBC RESEARCH. Nanotechnology in Medical Applications: The Global Market. (2015) Available at: <https://www.bccresearch.com/market-research/healthcare/nanotechnology-medical-applications-market-hlc069c.html>. (Accessed: 5th April 2018)
3. CHMP. *Reflection paper on Nanotechnology-Based Medicinal Products for Human use*. (2006).
4. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - COMMISSIONER. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. (2014) 14
5. HEALTH CANADA. Policy Statement on Health Canada's Working Definition for Nanomaterial. (2011) Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/science-research/reports-publications/nanomaterial/policy-statement-health-canada-working-definition.html>. (Accessed: 23rd May 2018)
6. RAGELLE, H., DANHIER, F., PRÉAT, V., LANGER, R. & ANDERSON, D. G. Nanoparticle-based drug delivery systems: a commercial and regulatory outlook as the field matures. *Expert Opin. Drug Deliv.* **14**, (2017) 851–864
7. HAFNER, A., LOVRIC, J., LAKOS, G. P. & PEPIC, I. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. *Int. J. Nanomedicine* **9**, (2014) 1005–23
8. WANG, Y., LIU, L., XUE, X. & LIANG, X.-J. Nanoparticle-based drug delivery systems: What can they really do in vivo? *F1000Research* **6**, (2017) 681
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - CHMP. *Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products*. (2013).
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - CHMP /MINISTRY OF HEALTH LABOUR AND WELFARE (JAPAN). *Reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products*. (2013).
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - CHMP. *Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal products*. (2013).
12. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - CHMP. *Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product*. (2015).
13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Directive 2001/83/EC - the Community code relating to medicinal products for human use*. (2001). 188
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Notice to applicants: Volume 2A Procedures for marketing authorisation. Chapter 1 Marketing Authorisation*. (2018). 51
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Notice to applicants: Volume 2A - Procedures for marketing authorisation, Chapter 2 - Mutual Recognition*. (2007). 41
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Authorisation of medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47. (Accessed: 3rd May 2018)

17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Notice to Applicants: Volume 2B - Presentation and format of the dossier, Common Technical Document*. (2003). 303
18. ETHERIDG, M. L. et al. The big picture on nanomedicine: The state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* **9**, (2013) 1–14
19. ALEXANDER, A. A. & JOTTERAND, F. Market Considerations for Nanomedicines and Theranostic Nanomedicines. in *Cancer Theranostics* (Elsevier, 2014). 471–491 doi:10.1016/B978-0-12-407722-5.00025-6
20. WAGNER, V., DULLAART, A., BOCK, A.-K. & ZWECK, A. The emerging nanomedicine landscape. *Nat. Biotechnol.* **24**, (2006) 1211–1217
21. BARENHOLZ, Y. Doxil® - The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J. Control. Release* **160**, (2012) 117–134
22. WANG, R., BILLONE, P. S. & MULLETT, W. M. Nanomedicine in action: An overview of cancer nanomedicine on the market and in clinical trials. *J. Nanomater.* **2013**, (2013) 1–12
23. GASPAR, R. S. et al. Regulatory Aspects of Oncologicals: Nanosystems Main Challenges. in *Nano-Oncologicals: New Targeting and Delivery Approaches* (Springer, Cham, 2014). 425–452 doi:10.1007/978-3-319-08084-0_15
24. SAINZ, V. et al. Regulatory aspects on nanomedicines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **468**, (2015) 504–510
25. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *Liposome Drug Products Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation Guidance for Industry Guidance for Industry*. (2018).
26. ASTIER, A. et al. How to select a nanosimilar. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1407**, (2017) 50–62
27. BREMER, S., HALAMODA-KENZAOU, B. & BORGOS, S. E. *Identification of regulatory needs for nanomedicines. JRC Technical report EUR 28224*, (2016).
28. ENATRANS. Nanomedicine Translation Hub. Available at: <http://www.enatrans.eu/public/nanomedicine-translation-hub>. (Accessed: 11th April 2018)
29. CROMMELIN, D. J. A. et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* **76**, (2015) 10–17
30. SCHELLEKENS, H. et al. How to Regulate Nonbiological Complex Drugs (NBCD) and Their Follow-on Versions: Points to Consider. *AAPS J.* **16**, (2014) 15–21
31. TINKLE, S. et al. Nanomedicines: Addressing the scientific and regulatory gap. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1313**, (2014) 35–56

ANNEXES

ANNEX A – From Market Assessment chapter

Table 5 - Replica of the table in the article “Regulatory aspects on nanomedicines”, describing somenanomedicine products that are available (SAINZ, V. et al. 2015)

Tradename	Nanoplatfrom and active agent	Application	Approval (date)	Company
Abelcet®	Lipid-based non-Liposomal nanoformulation (Amphotericin B)	Systemic fungal infections when amphotericin B is not recommended	FDA – 1995	Sigma-Tau, Cephalon, Enzon, Elan/Alkermes
Abraxane®	Polymeric nanoformulation (Paclitaxel)	Metastatic breast cancer, non-small-cell lung CANCER	FDA – 2005 EMA – 2008	Abraxis BioScience, AstraZeneca, Celgene
Adagen®	PEGylated adenosine deaminase	Severe combined immunodeficiency disease FDA	FDA – 1990	Sigma-Tau, Enzon
AmBisome®	Liposome (Amphotericin B)	Fungal infections	FDA – 1997 EMA – 1990	Astellas/Gilead
Amphotec®	Lipid-based non-liposomal nanoformulation (Amphotericin B)	Invasive aspergillosis when amphotericin B is not recommended	FDA – 1996	Alkopharma, Three Rivers/Alza
Avinza®	Nanocrystal (Morphine sulfate)	Moderate/severe pain	FDA – 2002	Elan/Alkermes, Pfize
Cimzia®	PEGylated antibody (Certolizumab pegol)	Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriatic Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriatic	FDA – 2008	UCB
Copaxone®	Polymeric nanoformulation (Glatiramer acetate)	Multiple sclerosis	FDA – 1996	Teva
Curosurf®	Liposome (Poractant alfa)	Respiratory Distress Syndrome (RDS) in premature infants	FDA – 1999	Chiesi
DaunoXome®	Liposome (Daunorubicin citrate)	HIV-related Kaposi's sarcoma	FDA – 1996	NeXstar, Gilead Sciences, Galen, Teva
Definity®	Liposome (Perflutren)	Contrast agent	FDA – 2001	Lantheus, Bristol Myers, Squibb
DepoCyt(e)	Liposome (Cytarabine)	Lymphomatous malignant meningites	FDA – 1999 EMA – 2001	Pacira, Sigma-Tau, Skye/Enzon
DepoDur®	Liposome (Morphine sulfate)	Chronic pain	FDA- 2004	Pacira,
Diprivan®	Surfactant-based nanoformulation (Propofol) Anesthetic	Anesthetic	FDA – 1989	Fresenius Kabi, AstraZeneca
Doxil®/Caelyx®	Liposome (Doxorubicin hydrochloride)	HIV-related Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, myeloma, breast cancer	FDA – 1995 EMA – 1996	Centocor Ortho Biotech, Janssen
Elestrin®	Surfactant-based nanoformulation (Estradiol)	Hot flashes during menopause	FDA – 2006	Meda, BioSante
Eligard®	Polymeric nanoformulation (Leuprolide acetate)	Advanced prostate cancer	FDA – 2002	Atrix, Tolmar
Emend®	Nanocrystal (Aprepitant)	Emesis, antiemetic for chemotherapy patients	FDA – 2003 EMA – 2003	Merck, Elan Corp
Estrasorb®	Surfactant-based nanoformulation (Estradiol hemihydrate)	Reduction of vasomotor symptoms during menopause	FDA – 2003	Medicis, Novavax/Espirit, Graceway
Feraheme®	Metal nanoformulation (Ferumoxytol)	Treatment of iron deficiency anemia in adults with chronic kidney disease	FDA – 2009	AMAG
Ferrlecit®	Metal nanoformulation (Sodium ferric gluconate complex)	Iron deficiency anemia	FDA – 1999	Sanofi-Aventi
Focalin XR®	Nanocrystal (Dexmethylphenidate hydrochloride)	Attention deficit hyperactivity disorder	FDA – 2005	Novartis/Alkermes

Fosrenol®	Metal nanoformulation (Lanthanum carbonate) Fungizones	End stage renal disease	FDA – 2004	Novartis / Alkermes
Fungizone®	Surfactant nanoformulation (Amphotericin B)	Systemic fungal infections	FDA – 1966	Bristol-Myers Squibb, Apothecon
Invega®	Nanocrystal (Paliperidone)	Schizophrenia	FDA – 2006 EMA – 2007	Janssen
Kadcyla®	Protein- drug conjugate (Ado-Trastuzumab Emtansine)	Metastatic breast cancer	FDA – 2013	Genentech
Macugen®	PEGylated anti-VEGF aptamer (Pegaptanib sodium)	Neovascular age-related macular degeneration	FDA – 2004 EMA – 2006	OSI/Pfizer, Valeant
Marqibo®	Liposome (Vincristine sulfate)	Philadelphia chromosome and acute lymphoblastic leukemia	FDA – 2012	Talon Therapeutics
Megace ES®	Nanocrystal (Naproxene sodium)	Anorexia, cachexia, breast and endometrial cancer	FDA – 2005	Par
Mepact®	Liposome (Mifamurtide)	Osteosarcoma	EMA – 2009	Takeda
Mircera®	PEGylated epoetin beta (Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)	Anemia associated with chronic renal failure	FDA – 2007 EMA – 2007	Hoffman–La Roche
Myocet®	Liposome (Doxorubicin)	Metastatic breast cancer	EMA – 2000	Cephalon/Zeneus, Elan, Sopherion Therapeutics
Naprelan®	Nanocrystal (Naproxen sodium)	Rheumatoid arthritis and osteoarthritis, gout	FDA – 1996	Almatica, Elan/Alkermes, Wyeth
Neulasta®	PEGylated filgrastim	Febrile neutropenia	FDA – 2002 EMA – 2002	Amgen
Oncaspar®	PEGylated L-asparaginase	Lymphoblastic leukemia	FDA – 1994	Enzon/Schering-Plough, Sigma-Tau
Ontak®	Protein-drug conjugate (Denileukin diftitox)	Persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma	FDA – 1999	Eisai
Pegasys®	PEGylated interferon alfa-2b	Hepatitis B and C	FDA – 2002 EMA – 2002	Hoffmann-La Roche/Nektar Genentech
PegIntron®	PEGylated interferon alfa-2b	Hepatitis C in patients with compensated liver disease	FDA – 2001 EMA – 2000	Schering-Plough Merck
Rapamune®	Nanocrystal (Sirolimus)	Immunosuppressant (kidney transplants)	FDA – 2002 EMA – 2001	Wyeth/Alkermes, Elan, Pfizer
Renagel®	Polymeric nanoformulation (Sevelamer hydrochloride)	Hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on dialysis	FDA – 2000 EMA – 2000	Genzyme
Ritalin LA®	Nonocrystal (Methylphenidate hydrochloride)	Attention deficit hyperactivity disorder	FDA – 2002	Novartis
Somavert®	PEGylated human growth hormone receptor agonist (Pegvisomant)	Acromegaly	FDA – 2003 EMA – 2002	Pharmacia and Upjohn, Nektar, Pfizer
Survanta®	Liposome (Beractant)	Neonatal respiratory distress in premature infants	FDA – 1991	Abbot, Abbvie
Tricor®	Nanocrystal (Fenofibrate)	Dislipidemias	FDA – 2004	Abbot, Abbvie
Triglide®	Nanocrystal (Fenofibrate)	Dislipidemias	FDA – 2005	Skye, First Horizon, Sciele
Venofer®	Metal nanoformulation (Iron sucrose (iron (III))-hydroxide sucrose complex)	Iron deficiency	FDA – 2000	Luitpold, Vifor France
Verelan PM®	Multiparticulate system (Verapamil)	Hypertension	FDA – 1998	Elan/Alkermes
Verelan®	Multiparticulate system (Verapamil)	Hypertension	FDA – 1990	Elan/Alkermes
Visudyne®	Liposome (Verteporfin)	Photodynamic therapy	FDA – 2000	Valeant, QLT Ophthalmics
Zevalin®	Antibody-targeted nanoparticle (Ibritumomab tiuxetan)	Lymphoma, follicular	FDA – 2002 EMA – 2004	Spectrum
Zyprexa®	Nanocrystal (Olanzapine)	Schizophrenia	FDA – 2009	Lilly

